

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bydureon 2 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 2 mg exenatide.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod.

Trab: trab ta' kulur abjad għal abjad fl-isfar jew fil-griż.

Solvent: soluzzjoni ċara, bla kulur għall-isfar ċar għall-kannella ċar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bydureon huwa indikat f'adulti, adoloxxenti u tfal ta' 10 snin 'il fuq b'dijabete mellitus tat-tip 2 sabiex itejbu l-kontroll glicemiku flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukożju li jinkludu insulina bażi meta t-terapija użata, flimkien ma' dieta u eżerċizzju, ma tipprovdux kontroll glicemiku adegwat.

Għal riżultati tal-istudju fir-rigward tal-kombinazzjonijiet, effetti fuq il-kontroll glicemiku u avvenimenti kardjovaskulari u l-popolazzjonijiet studjati, ara s-sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata hi ta' 2 mg exenatide darba fil-ġimgħa.

Pazjenti li jaqilbu minn exenatide li jerhi l-mediċina b'mod immedjat (Byetta) għal exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod (Bydureon jew Bydureon BCise), jistgħu jkollhom żidiet momentanji fil-konċentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demmi, li hafna drabi jitjiebu fl-ewwel ġimgħatejn li tkun bdiet it-terapija. Pazjenti li jaqilbu bejn il-prodotti ta' exenatide li jerħu l-mediċina bil-mod (Bydureon jew Bydureon BCise) jistgħu jagħmlu dan, bl-ebda effett rilevanti mistenni fuq il-konċentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demmi.

Meta exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod jiżdied mat-terapija eżistenti ta' metformin u/jew thiazolidinedione, id-doża attwali ta' metformin u/jew thiazolidinedione tista' tinzamm. Meta jiżdied mat-terapija tas-sulphonylurea, wieħed għandu jikkunsidra li jnaqqas id-doża tas-sulphonylurea sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4). Terapija kkombinata ma' thiazolidinedione giet studjata biss f'pazjenti adulti.

Exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod għandu jingħata darba fil-ġimgħa fl-istess jum kull ġimgħa. Jekk ikun hemm bżonn, il-ġurnata tat-tehid ta' kull ġimgħa tista' tinbidel sakemm l-aħħar doża tkun ingħatat għallinqas tliet ġranet qabel. Exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod jista' jingħata fi kwalunkwe hin tal-ġurnata, wara l-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk titef doża, din għandha tingħata minnufih mal-ewwel ċans li jkollok, diment li d-doża skedata b'mod regolari li jmiss tkun imissha fi 3 ġranet jew aktar. Wara dan, il-pazjenti jistgħu jkompli l-iskeda tad-dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa tas-soltu tagħhom.

Jekk titef doża u d-doża skedata b’mod regolari li jmiss tkun imissha ġurnata jew jumejn wara, il-pazjent m’għandux jingħata d-doża li jitlef, iżda minflok ikompli exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod fil-ġurnata tad-dożaġġ skedat b’mod regolari li jmiss.

L-użu ta’ exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ma jzidx il-ħtieġa li jkollok tiċċekkja aktar spiss il-glukożju fid-demmm tiegħek. L-iċċekkjar tal-glukożju fid-demmm tiegħek huwa meħtieġ biex taggusta d-doża tas-sulphonylurea u tal-insulina, b’mod partikolari meta t-trattament b’exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ikun inbeda u l-insulina titnaqqas. Huwa rrakkomandat approċċ gradwali għat-naqqis tad-doża tal-insulina.

Jekk tinbeda kura li tbaxxi l-glukożju differenti wara li jitwaqqaf exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, wiehed irid jiftakar li l-injezzjoni tal-prodott mediċinali terħi l-mediċina bil-mod (ara sezzjoni 5.2).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

M’hemmx bżonn ta’ aġġustament fid-doża minħabba l-età. Madankollu, minħabba li l-funzjoni renali tonqos bl-età, wiehed irid joqgħod attent għall-funzjoni renali tal-pazjent (ara *Indeboliment renali*) (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment renali*

M’hemmx bżonn ta’ aġġustament fid-doża għal pazjenti b’indeboliment renali ħafif jew moderat.

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod mhux irrakkomandat għall-użu f’pazjenti b’mard renali tal-aħħar stadju jew b’indeboliment renali sever (rata ta’ filtrazzjoni glomerulari [GFR] < 30 mL/min) (ara sezzjoni 4.4).

#### *Indeboliment epatiku*

M’hemmx bżonn ta’ aġġustament fid-doża għal pazjenti b’indeboliment epatiku (ara sezzjoni 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal adoloxxenti u tfal ta’ 10 snin ’il fuq. Ma hemm l-ebda *data* disponibbli għal tfal taħt l-10 snin (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

### Metodu ta’ kif għandu jingħata

#### Użu għal taħt il-ġilda

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod huwa magħmul biex jingħata mill-pazjent stess. Kull pakkett huwa għall-użu ta’ persuna waħda biss u jintuża darba.

Qabel jinbeda exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, huwa rrakkomandat ħafna li l-pazjenti u dawk li jieħdu ħsiebhom jitharrġu mill-professjonist fil-kura tas-saħħa tagħhom. “L-Istruzzjonijiet għall-Utent”, li hemm ipprovduti fil-kaxxa, għandhom jiġu segwiti bir-reqqa.

Kull doża għandha tingħata fl-addome, fil-koxxa jew fuq wara tan-naħa ta’ fuq tad-driegħ bhala injezzjoni minn taħt il-ġilda b’mod immedjat wara s-suspensjoni tat-trab fis-solvent.

Għal struzzjonijiet dwar is-suspensjoni tal-prodott mediċinali qabel ma jingħata, ara sezzjoni 6.6 u “L-Istruzzjonijiet għall-Utent”

Meta jintuża mal-insulina, exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u l-insulina jridu jingħataw bhala żewġ injezzjonijiet separati.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod m'għandux jintuża f' pazjenti bid-dijabete mellitus tat-tip 1 jew għall-kura tal-ketoaċidożi dijabetika.

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod mhuwiex sostitut għall-insulina. Ġiet irrappurtata ketoaċidożi dijabetika fil-pazjenti li jiddependu mill-insulina wara waqfien jew tnaqqis rapidu tad-doża tal-insulina (ara sezzjoni 4.2).

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod m'għandux jingħata bhala injezzjoni minn ġol-vini jew minn ġol-muskoli.

##### Indeboliment renali

F'pazjenti b'mard renali tal-aħħar stadju u li qegħdin jirċievu d-dijalisi, dozi uniċi ta' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat žiedu l-frekwenza u s-severità tar-reazzjonijiet avversi gastrointestinali: għalhekk, exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod mhuwiex irrakkomandat li jintuża f' pazjenti b'mard renali tal-aħħar stadju jew b'indeboliment renali sever (GFR < 30 mL/min).

B'exenatide, kien hemm avvenimenti mhux komuni ta' tibdil fil-funzjoni renali li jinkludu žieda tal-kreatinina fis-serum, indeboliment renali, insuffiċjenza renali kronika li tmur għall-aġħar u insuffiċjenza renali akuta fejn xi kultant tkun meħtieġa l-emodijalisi. Xi wħud minn dawn l-avvenimenti seħħew f'pazjenti li kien qed ikollhom avvenimenti li setgħu affettwaw l-idratazzjoni li jinkludu d-dardir, ir-rimettar u/jew id-dijarea u/jew li kienu qed jirċievu prodotti mediċinali magħrufa li jaffettwaw l-istat tal-funzjoni renali/idratazzjoni. Prodotti mediċinali li ttieħdu flimkien kienu jinkludu l-inibituri tal-enzimi li jikkonvertu anġjotensin, l-antagonisti ta' anġjotensin-II, prodotti mediċinali antiinfjammatorji li mhumiex sterojdi u d-dijuretiċi. Ġie osservat li t-tibdil fil-funzjoni renali huwa riversibbli b'kura ta' sosteniment u t-twaqqif tal-prodotti mediċinali li wisq probabbli kienu l-kawża ta' kollox, inkluż exenatide.

##### Mard gastrointestinali sever

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard gastrointestinali sever iinkluz l-gastroparezi. Hafna drabi l-użu tiegħu huwa assoċjat ma' reazzjonijiet avversi gastrointestinali li jinkludu d-dardir, ir-rimettar u d-dijarea. Għalhekk, l-użu ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'mard gastrointestinali sever.

##### Pankreatite akuta

L-użu ta' agonisti tar-riċettur GLP-1 ġie assoċjat mar-riskju li tiżviluppa pankreatite akuta. Fl-istudji kliniċi ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, pankreatite akuta seħħet f'0.3% tal-pazjenti. B'mod spontanju, ġew irrappurtati avvenimenti ta' pankreatite akuta b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod. Ġie osservat li b'kura ta' sostenn, il-pankreatite tirriżolva ruħha iżda ġew irrappurtati każijiet rari hafna ta' pankreatite nekrotizzanti jew emorraġika u/jew mewt. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sintomu karatteristiku ta' pankreatite akuta: uġiġħ addominali sever u persistenti. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod għandu jitwaqqaf; jekk tkun ikkonfermata pankreatite akuta, exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ma għandux jerga' jinbeda. Għandha tiġi osservata l-kawtela f'pazjenti bi storja ta' pankreatite.

##### Prodotti mediċinali li jittieħdu fl-istess ħin

Ma ġiex studjat l-użu fl-istess ħin ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod mad-derivattivi ta' D-phenylalanine (meglitinides), mal-inibituri ta' alpha-glucosidase, mal-inibituri ta' dipetidyl peptidase-4 jew ma' agonisti oħra tar-riċettur GLP-1. L-użu fl-istess ħin ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat ma ġiex studjat u mhux irrakkomandat.

##### Nuqqas ta' effikaċja minħabba antikorpi kontra d-droga (ADA) f'pazjenti pedjatriċi

Pazjenti pedjatriċi huma possibbilment aktar suxxettibbli li jiżviluppaw livelli għoljin ta' ADA mill-adulti (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'livell oġhla ta' antikorpi jista' jkollhom rispons tal-HbA<sub>1c</sub> attenwat.

L-ebda ttestjar kummerċjali ta' antikorpi kontra d-droga ma huwa disponibbli, iżda jekk il-kontroll glicemiku mmirat ma jintlaħaqx minkejja l-konformità tal-pazjent ikkonfermata, irrispettivament mir-raġuni għan-nuqqas ta' effikaċja, it-tobba għandhom jikkunsidraw terapija antidijabetika alternattiva.

#### Interazzjoni ma' warfarin

Ġew irrapportati b'mod spontanju każijiet ta' zieda fl-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali), xi kultant assoċjat ma' fsada, fil-biċċa l-kbira bl-użu fl-istess ħin ta' warfarin u exenatide (ara sezzjoni 4.5).

#### Ipoglicemija

Fl-istudji kliniċi, ir-riskju ta' ipoglicemija żdied meta exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod intuża flimkien ma' xi sulphonylurea. Barra minn hekk, fl-istudji kliniċi, pazjenti b'indeboliment renali ħafif li kienu qed jieħdu wkoll xi sulphonylurea kellhom zieda fl-inċidenza ta' ipoglicemija meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. Sabiex tnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija assoċjata mal-użu ta' xi sulphonylurea, wieħed għandu jikkonsidra jnaqqas id-doża tas-sulphonylurea.

#### Tnaqqis ta' malajr fil-piż

Tnaqqis ta' malajr fil-piż b'rata ta'  $> 1.5$  kg fil-gimġha ġie rrapportat f'pazjenti kkurati b'exenatide. Tnaqqis fil-piż b'din ir-rata jista' jkollu konsegwenzi ħżiena. Il-pazjenti b'telf rapidu fil-piż, għandhom jiġu ssorveljati għal sinjali u sintomi ta' kolelitijasi.

#### Twaqqif tal-kura

Wara li jitwaqqaf, l-effett ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod jista' jkompli minħabba li l-livelli ta' exenatide fil-plażma jonqsu tul 10 ġimġhat. Għalhekk wieħed irid joqgħod attent dwar l-għażla ta' prodotti mediċinali oħra u t-tip ta' doża minħabba li r-reazzjonijiet avversi jistgħu jkomplu u l-effikaċja tista', għallinqas b'mod parzjali, tippersisti sakemm il-livelli ta' exenatide jonqsu.

#### Eċċipjenti

Kontenut ta' sodju: Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) għal kull doża, jiġifieri essenzjalment huwa "mingħajr sodju".

### **4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

#### Sulphonylureas

Id-doża ta' sulphonylurea jaf tkun teħtieġ aġġustament minħabba ż-zieda fir-riskju ta' ipoglicemija assoċjata ma' terapija bis-sulphonylurea (ara sezzjonijiet 4.2 and 4.4).

#### Tbattil tal-istonku

Ir-riżultati ta' studju fejn intuża paracetamol biex tinħadem ir-rata ta' kemm idum biex jiżvojtja l-istonku jagħtu indikazzjoni li l-effett ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod li jnaqqas ir-rata tal-iżvojtjar tal-istonku huwa minimu u mhux mistenni li jikkawża tnaqqis klinikament sinifikanti fir-rata u fil-proporzjoni ta' assorbiment tal-prodotti mediċinali mehuda b'mod orali fl-istess ħin. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' aġġustamenti fid-doża għal prodotti mediċinali li huma affettwati minn dewmien fl-iżvojtjar tal-istonku.

Meta pilloli ta' 1000 mg paracetamol ġew mogħtija, jew mal-ikel jew fuq stonku vojt, wara 14-il ġimġha ta' terapija b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, ma ġie osservat ebda tibdil sinifikanti fl-AUC ta' paracetamol meta mqabbel mal-perijodu ta' kontroll. Is- $C_{max}$  ta' paracetamol naqas b'16% (fuq stonku vojt) u b'5% (wara l-ikel) u  $t_{max}$  żdied minn kważi siegħa fil-perijodu ta' kontroll għal 1.4 sigħat (fuq stonku vojt) u 1.3 sigħat (wara l-ikel).

L-istudji ta' interazzjoni li ġejjin ġew magħmula bl-użu ta' 10 µg exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat iżda mhux b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod:

#### Warfarin

Ġie osservat dewmien ta' kważi saġħtejn fit- $t_{max}$  meta warfarin inġhata 35 min wara exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat. Ma kien osservat ebda effett klinikament rilevanti fis- $C_{max}$  jew fl-AUC.

Ġiet osservata żieda fl-INR b'mod spontanju waqt l-użu flimkien ta' warfarin u exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod. Wiehed għandu joqgħod attent għall-INR fil-bidu tal-kura b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod f'pazjenti fuq warfarin u/jew derivattivi ta' cumarol (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

#### Inibituri ta' hydroxy methyl glutaryl coenzyme A reductase

L-AUC u  $s-C_{max}$  ta' lovastatin tnaqqsu b'madwar 40% u 28%, rispettivament u kien hemm dewmien ta' madwar 4 sigħat fit- $t_{max}$  meta exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat inġhata flimkien ma' doża waħda ta' lovastatin (40 mg) meta mqabbel mat-teħid ta' lovastatin waħdu. Fi studji kliniċi ta' 30 ġimgħa kkontrollati bi placebo b'exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat, l-użu flimkien ta' exenatide u l-inibituri ta' HMG CoA reductase ma kienx assoċjat ma' tibdil konsistenti fil-profilu tal-lipidi (ara sezzjoni 5.1). M'hemmx bżonn li jiġi stabbilit minn qabel xi aġġustament fid-doża; madankollu, kif inhu xieraq, wiehed għandu joqgħod attent għall-profilu tal-lipidi.

#### Digoxin u lisinopril

Fi studji ta' interazzjoni dwar l-effett ta' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat fuq digoxin u lisinopril ma kien hemm ebda effett klinikament rilevanti fuq  $is-C_{max}$  jew L-AUC, madankollu ġie osservat li kien hemm dewmien ta' madwar sagħtejn fit- $t_{max}$ .

#### Ethinyl estradiol u levonorgestrel

L-ghoti ta' kontraċettiv orali kkombinat (30 µg ethinyl estradiol flimkien ma' 150 µg levonorgestrel) siegħa qabel exenatide li jerħi b'mod immedjat ma biddel L-AUC,  $is-C_{max}$  jew  $is-C_{min}$  la ta' ethinyl estradiol u lanqas ta' levonorgestrel. L-ghoti tal-kontraċettiv orali 35 minuta wara exenatide m'affettwax L-AUC iżda rriżulta fi tnaqqis fis- $C_{max}$  ta' ethinyl estradiol b'45%, u fis- $C_{max}$  ta' levonorgestrel b'27-41%, u kien hemm dewmien ta' 2-4 sigħat fit- $t_{max}$  minħabba dewmien fl-iżvojtjar tal-istonku. Ir-rilevanza klinika tat-tnaqqis fis- $C_{max}$  hija minima u m'hemmx bżonn ta' tnaqqis fid-doża tal-kontraċettivi orali.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni b'exenatide twettqu biss f'adulti.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa li jistgħu jinqabdu tqal

Minħabba li exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod idum biex jiġi eliminat mill-ġisem, nisa li jistgħu jinqabdu tqal għandhom jużaw il-kontraċezzjoni waqt il-kura b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod. Dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf mill-anqas 3 xhur qabel tqala ppjanata.

#### Tqala

M'hemmx biżżejjed dejta dwar l-użu ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Mhux magħruf kemm jista' jkun ta' riskju fil-bniedem. Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod m'għandux jintuża fit-tqala u huwa rakkomandat l-użu tal-insulina.

#### Treddigh

Mhux magħruf jekk exenatide jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Exenatide li jerħi l-mediċina bil-md m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

#### Fertilità

Ma sarux studji dwar l-effett fuq il-fertilità fil-bnedmin.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod f'tit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Meta exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod jintuża flimkien ma' xi sulphonylurea, il-pazjenti għandhom ikunu avżati biex jieħdu l-prekawzjonijiet sabiex jevitaw l-ipoglicemija waqt is-sewqan u t-thaddim ta' magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti tal-mediċina fl-adulti kienu l-iżjed dawk gastrointestinali (dardir li kienet l-aktar reazzjoni frekwenti u assoċjata mal-bidu tal-kura u naqset maż-żmien, u dijarea). Barra minn hekk, seħħew reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (ħakk, il-formazzjoni ta' għoqiedi żgħar fil-ġilda, eritema), l-ipoglicemija (b'sulphonylurea) u l-uġiġħ ta' ras. L-intensità tal-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kienet ħafifa għal moderata.

### Lista tar-reazzjonijiet avversi f'forma tabulari

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod identifikati minn studji kliniċi u rapporti spontanji fl-adulti (mhux osservati fi studji kliniċi, frekwenza mhux magħrufa) huma mnizzla f'forma mqassra fit-Tabella 1 aktar 'l isfel.

Fl-istudji kliniċi fl-adulti b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, terapiji oħra li kienu qed jintużaw ukoll kienu jinkludu d-dieta u l-eżerċizzju, metformin, xi sulphonylurea, xi thiazolidinedione, tahlita ta' prodotti mediċinali li jbaxxu l-glukożju jew insulina bażi.

Ir-reazzjonijiet huma mnizzla aktar 'l isfel skont it-terminu magħżul ta' MedDRA bis-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $<1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $<1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $<1/1000$ ) rari ħafna ( $<1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod identifikati minn studji klinici u rapporti spontanji fl-adulti**

Sistema tal-klassifika tal-organi /termini ta' reazzjonijiet avversi	Frekwenza tal-okkorrenza					
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux maghruf
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>						
Tromboċitopenja ikkaġunata mill-medicina						X <sup>4</sup>
<b>Disturbi tal-fwied u tal-marrara</b>						
Koleċistite			X <sup>6</sup>			
Kolelitjaži			X <sup>6</sup>			
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>						
Reazzjoni anafilattika				X <sup>1</sup>		
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>						
Ipoglicemija (b'sulphonylurea)	X <sup>1</sup>					
Ipoglicemija (bl-insulina)		X <sup>2,3</sup>				
Tnaqqis fl-aptit		X <sup>1</sup>				
Deidrazzjoni			X <sup>1</sup>			
<b>Disturbi fis-sistema nervuza</b>						
Ugħigh ta' ras		X <sup>1</sup>				
Sturdament		X <sup>1</sup>				
Disgweżja			X <sup>1</sup>			
Nghas			X <sup>1</sup>			
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>						
Sadd tal-imsaren			X <sup>1</sup>			
Pankreatite akuta (ara sezzjoni 4.4)			X <sup>1</sup>			4
Tqalligh	X <sup>1</sup>					
Rimettar		X <sup>1</sup>				
Dijarea	X <sup>1</sup>					
Dispepsja		X <sup>1</sup>				
Ugħigh addominali		X <sup>1</sup>				
Marda ta' rifluss gastroesofageali		X <sup>1</sup>				
Distensjoni addominali		X <sup>1</sup>				
Tifwiq			X <sup>1</sup>			
Stitikezza		X <sup>1</sup>				
Gass		X <sup>1</sup>				
Dewmien fl-iżvojtartal-istonku			X <sup>5</sup>			
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>						
Raxx makulari jew papulari						X <sup>4</sup>
Hakk, u/jew urtikarja		X <sup>1</sup>				
Edima angjonewrotika						X <sup>4</sup>



Axxessi u ċellulite fis-sit tal-injezzjoni						X <sup>4</sup>
Iperidroži			X <sup>1</sup>			
Alopecja			X <sup>1</sup>			
<b>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</b>						
Tibdil fil-funzjoni renali, inkluż insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali kronika li tmur għall-aġġar, indeboliment renali, zieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum (ara sezzjoni 4.4).			X <sup>1</sup>			
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>						
Ħakk fis-sit tal-injezzjoni		X <sup>1</sup>				
Ghejja		X <sup>1</sup>				
Eritema fis-sit tal-injezzjoni		X <sup>1</sup>				
Raxx fis-sit tal-injezzjoni			X <sup>1</sup>			
Astenja		X <sup>1</sup>				
Thossok nervuż/a				X <sup>1</sup>		
<b>Investigazzjonijiet</b>						
Zieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (ara sezzjoni 4.4)				X <sup>4</sup>		X <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Rata bbażata fuq tmax-il studju tal-effikaċja u tas-sigurtà fit-tul ikkometati b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod. n= 2868 total, (pazjenti fuq sulphonylurea n= 1002).

<sup>2</sup> Ibbażat fuq avvenimenti ipoglicemiċi li 1. Jirriżultaw f'telf ta' koxxjenza, aċċessjonijiet jew koma li ttrissolvi wara l-ghoti ta' glucagon jew glukosju JEW 2. Jehtiegu assistenza minn parti terza biex jigu riżolti minhabba indeboliment fil-koxxjenza jew fl-imġiba u għandu valur ta' glukożju ta' <54 mg/dL (3 mmol/L) JEW 3. Jirriżultaw f'sintomi konsistenti ma' ipoglicemija b'glukożju konkometanti <54 mg/dL (3 mmol/L) qabel il-kura.

<sup>3</sup> Frekwenza rappurtata mill-perjodu ta' kura kkontrollat ta' 28 ġimgħa ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod bhala zieda mal-istudju tal-insulin glargine (N=231).

<sup>4</sup> Rata bbażata fuq dejta minn rapporti spontanji b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod (denominatur mhux magħruf).

<sup>5</sup> Rata bbażata fuq sittax-il studju tal-effikaċja u tas-sigurtà mtawwla kkompletati b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod n = 4086 total.

<sup>6</sup> Rata bbażata fuq studji ta' sigurtà u effikaċja ta' BYDUREON (n = 3560 total); tinkludi studji DURATION 7 u DURATION 8.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

#### *Tromboċitopenja ikkaġunata mill-medicina*

Tromboċitopenja ikkaġunata mill-medicina (DITP, drug-induced thrombocytopenia) b'antikorpi kontra l-plejtlits dipendenti fuq exenatide giet irrapportata fl-adulti fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. DITP hija reazzjoni medjata bl-immunità li hija kkawżata minn antikorpi reattivi għall-plejtlits dipendenti fuq il-medicina. Dawn l-antikorpi jikkawżaw il-qerda tal-plejtlits fil-preżenza tal-medicina sensitizzanti.

#### *L-ipoglicemija*

L-inċidenza tal-ipoglicemija żdiedet meta exenatide li jerhi l-medicina bil-mod intuża fl-adulti flimkien ma' xi sulphonylurea (24.0% kontra 5.4%) (ara sezzjoni 4.4). Biex tnaqqas ir-riskju tal-ipoglicemija assoċjata mal-użu ta' xi sulphonylurea, wiehed jista' jikkonsidra jnaqqas id-doża tas-sulphonylurea (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-modkien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' episodji ta' ipoglicemija meta mqabbel ma' insulin basali f' pazjenti li kienu qed jirċievu wkoll it-terapija b' metformin (3% kontra 19%) u f' pazjenti li kienu qed jirċievu wkoll it-terapija b' metformin flimkien mas-sulphonylurea (20% kontra 42%).

Fit-12-il studju kollha ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, il-parti l-kbira tal-episodji (99.9% n=649) ta' ipoglicemija kienu ħfief u marru bit-teħid ta' karboidrat minn gol-ħalq. Ġie rrapportat pazjent wieħed li kellu ipoglicemija serja minħabba li l-ammont tal-glukożju fid-demm (2.2 mmol/L) kien baxx u biex l-avveniment jgħaddi, talab il-kura orali bil-karboidrat.

Meta exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ġie miżjud mal-insulina bażi, l-ebda aġġustament fid-doża inizjali tal-insulina ma kienet meħtieġa. Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod flimkien mal-insulina bażi ma wera l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-inċidenza ta' episodji ipoglicemiċi meta mqabbla mal-insulina. Ma kien hemm l-ebda episodju ta' ipoglicemija maġġuri fil-grupp ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod mal-insulina.

### *Tqalligh*

L-aktar reazzjoni avversa rrapportata b' mod frekwenti fl-adulti kienet it-tqalligh. F' pazjenti kkurati b' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, b' mod ġenerali 20% rrapportaw mill-anqas episodju wieħed ta' tqalligh meta mqabbel mal-34% tal-pazjenti fuq exenatide li jerħi l-mediċina b' mod immedjat. Il-parti l-kbira tal-episodji ta' tqalligh kienu ħfief għal moderati. Bit-tkomplija tal-kura, il-frekwenza naqset f' ħafna mill-pazjenti li fil-bidu kellhom it-tqalligh.

L-inċidenza ta' pazjenti li waqqfu l-kura minħabba l-avvenimenti avversi waqt l-istudju kkontrollat ta' 30 ġimgħa kienet ta' 6% għall-pazjenti kkurati exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u 5% għall-pazjenti kkurati b' exenatide li jerħi l-mediċina b' mod immedjat. L-aktar avvenimenti avversi komuni li wasslu għat-twaqqif tal-kura fiż-żewġ gruppi ta' kura kienu t-tqalligh u r-rimettar. Kemm it-tqalligh u kemm ir-rimettar kienu l-kaġun ta' twaqqif f' <1% tal-pazjenti kkurati b' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u f' 1% tal-pazjenti kkurati b' exenatide li jerħi l-mediċina b' mod immedjat.

### *Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*

Waqt is-6 xhur tal-fażi kkontrollata tal-istudji, ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni fl-adulti ġew osservati b' mod aktar frekwenti f' pazjenti kkurati b' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b' xi prodott simili (16% kontra margni ta' 2-7%). Fil-parti l-kbira tagħhom dawn ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu ħfief u ħafna drabi ma wasslux għat-twaqqif mill-istudju. Il-pazjenti jistgħu jigu kkurati sabiex itaffu s-sintomi waqt li jkomplu l-kura. L-injezzjonijiet sussegwenti għandhom jingħataw f' sit differenti tal-injezzjoni kull ġimgħa. F' esperjenzi ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrapportati każijiet b' axxessi u ċellulite fis-sit tal-injezzjoni.

Fl-istudji kliniċi, ġew osservati b' mod frekwenti ħafna għoqod żgħar taħt il-ġilda fis-sit tal-injezzjoni li hija karatteristika tal-formulazzjonijiet magħmula minn mikrosferi polimeriċi poly (D,L-lactide co-glycolide). Ħafna mill-għoqod individwali ma kellhomx sintomi, ma kellhomx effett fuq il-partecipazzjoni fl-istudju u marru wara 4 sa 8 ġimgħat.

### *Immunogeniċità*

Konsistenti mal-fatt li l-proteini u l-farmaċewtiċi peptidi għandhom il-potenzjal li jkunu immunogeniċi, wara t-trattament b' exenatide li jerħi l-mediċina bil-modil-pazjenti jistgħu jiżviluppaw antikorpi kontra exenatide. F' ħafna mill-pazjenti li żviluppaw l-antikorpi, l-ammont ta' antikorpi naqas biż-żmien.

Il-preżenza tal-antikorpi (livell għoli jew baxx) mhijiex indikattiva tal-kontroll glicemiku f' dak il-pazjent individwali.

Fl-istudji kliniċi ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod fl-adulti, madwar 45% tal-pazjenti kellhom livell baxx ta' antikorpi kontra exenatide fl-aħħar tal-istudju. In ġenerali, il-persentaġġ tal-pazjenti li kienu pożittivi għall-antikorpi kien simili fl-istudji kliniċi kollha. In ġenerali, il-livell tal-kontroll glicemiku (HbA<sub>1c</sub>) kien simili għal dak osservat f' dawk li ma kellhomx l-antikorpi. Bħala medja, fl-

istudji ta' fazi 3, 12% tal-pazjenti kellhom livelli oghla ta' antikorpi. F'numru minn dawn, ir-rispons glicemiku ghal exenatide li jerhi l-medicina bil-modkien nieqes fl-ahhar tal-perijodu kkontrollat tal-istudji; 2.6% tal-pazjenti ma wrew ebda titjib fil-glukożju b'ammonti oghla ta' antikorpi billi 1.6% ma wrew ebda titjib fil-glukożju waqt li kienu negattivi ghall-presenza tal-antikorpi.

Hafna drabi, pazjenti li jizviluppaw antikorpi kontra exenatide jkollhom iżjed reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (pereżempju: hmura fil-ġilda u ħakk), iżda mill-bqija kellhom rati u tipi ta' avvenimenti avversi simili ghal dawk li ma kellhomx antikorpi ghal exenatide.

Ghall-pazjenti adulti kkurati b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod, l-inciċenza tar-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni li potenzjalment huma immunogeniċi (l-iżjed komuni ħakk b'eritema jew mingħajrha) waqt l-istudju tat-30 ġimgha u t-tnejn ta' 26 ġimgha, kienet ta' 9%. Ġie osservat li dawn ir-reazzjonijiet kienu inqas komuni f'pazjenti li m'għandhomx antikorpi (4%) meta mqabbel ma' pazjenti li għandhom l-antikorpi (13%), b'inciċenza oghla f'dawk li għandhom livelli oghla ta' antikorpi.

Eżami ta' kampjuni pożittivi ghall-antikorpi ma wera l-ebda reattività sinifikanti ghall-peptidi endoġeni simili (glucagon jew GLP-1).

#### *Tnaqqis ta' malajr fil-piż*

Fi studju ta' 30 ġimgha, madwar 3% (n=4/148) tal-pazjenti adulti kkurati b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod kellhom għallinqas perijodu wiehed ta' żmien ta' tnaqqis ta' malajr fil-piż (bejn żewġ viżti konsekuttivi ta' studju ġie rreġistrat tnaqqis fil-piż tal-ġisem ta' aktar minn 1.5 kg/ġimgha).

#### *Rata aktar mgħaġġla tat-tahbit tal-qalb*

Ġiet osservata żieda medja fir-rata tat-tahbit tal-qalb (HR) ta' 2.6 tahbita fil-minuta (bpm) mil-linja bazi (74 bpm) fi studji kliniċi b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod miġburin flimkien fl-adulti. Ħmistax fil-mija tal-pazjenti kkurati b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod kellhom zidiet medji fl-HR ta'  $\geq 10$  bpm; madwar 5% sa 10% tal-individwi fi ħdan il-gruppi ta' kura l-oħra kellhom zidiet medji fl-HR ta'  $\geq 10$  bpm.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-profil tas-sigurtà ta' exenatide fi studju kliniku b'adoloxxenti u tfal ta' 10 snin jew aktar (ara sezzjoni 5.1) kien simili ghal dak li ġie osservat fl-istudju fl-adulti.

Fl-istudju pedjatriku ma kien hemm l-ebda avveniment kbir ta' ipoglicemija.

Matul il-perjodu ta' 24 ġimgha ta' trattament double-blind, pazjent wiehed (1.7 %) fil-grupp ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod u pazjent wiehed (4.3 %) fil-grupp tal-placebo kellhom ipoglicemija minuri (definit bħala avveniment ta' ipoglicemija mhux kbir li kellu sintomi konsistenti ma' ipoglicemija u valur ta' glukożju ta' inqas minn 3 mmol/L [54 mg/dL] qabel it-trattament tal-episodju). Iż-żewġ pazjenti kienu qed jirċievu l-insulina bħala terapija fl-isfond.

Avvenimenti oħra ta' ipoglicemija, episodji li ma ssodisfawx la kriterji kbar u lanqas żgħar, ġew irrappurtati mill-investigatur fi 8 pazjenti (13.6 %) u f'pazjent wiehed (4.3 %) fil-gruppi ta' exenatide u placebo b'rilaxx fit-tul, rispettivament. Minn dawn, 6 pazjenti fil-grupp ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod u pazjent wiehed fil-grupp tal-placebo rċievu l-insulina bħala terapija fl-isfond.

Fl-istudju pedjatriku, il-livell massimu ta' antikorpi miksub fi kwalunkwe hin matul l-istudju kien baxx (< 625) ghal madwar 30 % tal-pazjenti u għoli ( $\geq 625$ ) ghal madwar 63 % tal-pazjenti. Il-perċentwal ta' pazjenti b'livelli pożittivi tal-antikorpi lahaq il-quċċata bejn wiehed u ieħor f'Ġimgha 12. Hekk kif l-istudju kompli sa Ġimgha 52, il-perċentwal ta' pazjenti b'livelli għoljin kien naqas (31 %) u l-perċentwali tal-pazjenti b'livelli baxxi (40 %) żdied. Pazjenti b'livell oghla ta' antikorpi jista' jkollhom rispons tal-HbA<sub>1c</sub> attenwat (ara sezzjoni 4.4).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### 4.9 Doża eċċessiva

L-effetti ta' dozi eċċessivi ta' exenatide (ibbażati fuq studji kliniċi ta' exenatide li jerħi l-medicina b' mod immedjat) kienu jinkludu tqalligh sever, rimettar sever u koncentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demmi li jonqsu malajr. F'każ ta' doża eċċessiva, għandha tinbada kura xierqa ta' sosteniment skont is-sinjali u s-sintomi tal-pazjent.

### 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

#### 5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Medicini użati fid-dijabete, analogi ta' glucagon-like peptide-1 (GLP-1), Kodiċi ATC: A10BJ01.

##### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Exenatide huwa agonist tar-riċettur glucagon-like peptide-1 (GLP-1) u għandu hafna mill-azzjonijiet kontra l-iperglicemija li għandu glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Is-sekwenza tal-aminoacidi ta' exenatide tikkoinċidi parzjalment ma' dik ta' GLP-1 u man. Ġie muri li *in vitro* exenatide jingħaqad u jattiva r-riċettur GLP-1 u man u l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu huwa permezz tal-AMP cikliku u/jew mekkaniżmi oħra ta' sinjali intracellulari.

Exenatide jżid, b' mod dipendenti fuq il-glukożju, is-sekrezzjoni tal-insulina miċ-ċelluli beta tal-frixa. Kif il-koncentrazzjonijiet tal-glucose fid-demmi jonqsu, tonqos is-sekrezzjoni tal-insulina. Meta exenatide ntuża flimkien ma' metformin u/jew xi thiazolidinedione biss, ma għet osservata l-ebda żieda fl-incidenta ta' ipoglicemija aktar minn dik ta' placebo flimkien ma' metformin u/jew xi thiazolidinedione li jista' jkun minhabba dan il-mekkaniżmu insulinotropiku dipendenti fuq il-glukożju (ara sezzjoni 4.4).

Exenatide jrażżan is-sekrezzjoni ta' glucagon li hi magħrufa li tkun iktar għolja milli suppost fid-dijabete tat-tip 2. Koncentrazzjonijiet anqas ta' glucagon iwasslu għal tnaqqis fil-produzzjoni epatika tal-glukożju. Madanakollu, exenatide ma jdgħajjifx ir-rispons normali ta' glucagon u ta' ormoni oħra għall-ipoglicemija.

Exenatide jtawwal il-hin sabiex jitbattal l-istonku u b'hekk inaqqas ir-rata li biha l-glukożju li għej mill-ikel jidher fiċ-ċirkolazzjoni.

Ġie muri li exenatide jnaqqas it-tehid tal-ikel minhabba tnaqqis fl-aptit u żieda fis-sensazzjoni li tkun kilt biżżejjed.

##### Effetti farmakodinamiċi

Exenatide jtejjeb il-kontroll glicemiku permezz tal-effetti sostnuti fuq il-koncentrazzjonijiet tal-glukożju kemm wara l-ikel u kemm meta wieħed ikun sajjem, f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2. Differenti mill-GLP-1 naturali, il-profil farmakokinetiku u farmakodinamiku ta' exenatide li jerħi l-medicina bil-mod fil-bniedem jippermetti li jingħata darba fil-gimgha.

F'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 (n=13), studju farmakodinamiku wera li reġa' kien hemm is-sekrezzjoni tal-ewwel fażi tal-insulina u titjib fis-sekrezzjoni tat-tieni fażi tal-insulina bħala rispons għal doża f'daqqa ta' glukożju fil-vina.

##### Effikaċja klinika u sigurtà

Ir-riżultati ta' studji kliniċi fit-tul ta' exenatide li jerħi l-medicina bil-mod huma murija hawn taħt, dawn l-istudji kienu jikkonsistu minn 1356 individwu adult ikkurati b'exenatide li jerħi l-medicina bil-mod, 52% irġiel u 48% nisa; 230 individwu (17%) kellhom ≥ 65 sena.

Barra minn hekk, studju tar-riżultat kardjo-vaskulari double-blind, ikkontrollat bi placebo (EXSCEL) irregistra 14,752 individwu adult b'dijabete tat-tip 2 u kwalunkwe livell ta' riskju kardjovaskulari meta miżjud mal-kura normali attwali.

#### Kontroll glicemiku

F'żewġ studji fl-adulti, exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod 2 mg darba fil-ġimgħa ġie mqabbel ma' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat 5 µg li jingħata darbtejn kuljum għal 4 ġimgħat segwit minn exenatide 10 µg li jingħata darbtejn kuljum. Studju wieħed dam 24 ġimgħa (n= 252) u l-ieħor dam 30 ġimgħa (n= 295) segwit minn estensjoni *open-labelled* fejn il-pazjenti kollha ġew ikkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod 2 mg darba fil-ġimgħa, għal 7 snin oħra (n= 258). Fiz-żewġ studji, it-tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> kien evidenti fiz-żewġ gruppi ta' kura sa mill-ewwel teħid tal-valuri tal-HbA<sub>1c</sub> wara li bdiet il-kura (Ġimgħat 4 jew 6).

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ġab tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA<sub>1c</sub> meta mqabbel ma' pazjenti li rċevew exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat (Tabella 2).

Fiz-żewġ studji, f'pazjenti kkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat ġie osservat effett klinikament rilevanti fuq l-HbA<sub>1c</sub> irrISPettivament minn x'kienu qed jiehdu bhala kura bazilari kontra d-dijabete.

Fiz-żewġ studji, kemm klinikament u kemm statistikament kien hemm b'mod sinifikanti iżjed pazjenti fuq exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod meta mqabbel ma' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat darbtejn kuljum li kellhom tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> ta' ≤ 7% jew < 7% (p < 0.05 u p ≤ 0.0001 rispettivament).

Kemm il-pazjenti fuq exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat kellhom tnaqqis fil-piż meta mqabbel mal-linja bażi, għalkemm id-differenza bejn iż-żewġ fergħat tal-kura ma kinitx sinifikanti.

Fl-estensjoni tal-istudju mhux ikkontrollat, il-pazjenti li setgħu jiġu evalwati u li qalbu minn exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat għal exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod wara 30 ġimgħa (n=121), kisbu l-istess titjib fl-HbA<sub>1c</sub> ta' -2.0% wara 52 ġimgħa meta mqabbel mal-linja bażi l-istess bhall-pazjenti kkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod. Għall-pazjenti kollha li jlestu l-estensjoni tal-istudju mhux ikkontrollat ta' 7 snin (n=122 ta' 258 pazjent inklużi fil-fażi ta' estensjoni), l-HbA<sub>1c</sub> żdied b'mod gradwali maż-żmien mill-52 ġimgħa 'l quddiem, iżda xorta waħda kien tnaqqas meta mqabbel mal-linja bażi wara 7 snin (-1.5%). It-telf ta' piż kien sostnut matul is-7 snin f'dawn il-pazjenti.

**Tabella 2: Ir-rizultati ta' żewġ studji ta' exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod għal exenatide li jerhi l-mediċina b'mod immedjat flimkien ma' dieta u eżerċizzju wahidhom, metformin u/jew sulphonylurea u metformin u/jew thiazolidinedione (pazjenti b'intenzjoni ta' kura)**

<b>Studju ta' 24 Ġimgha</b>	<b>Exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod 2 mg</b>	<b>Exenatide 10 mcg li jerhi l-mediċina b'mod immedjat darbtejn kuljum</b>
N	129	123
<b>Medja ta' HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Linja bażi	8.5	8.4
Tibdil mil-linja bażi (± SE)	-1.6 (±0.1)**	-0.9 (±0.1)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-0.67 (-0.94, -0.39)**	
<b>Il-pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	58	30
<b>It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)</b>	-1.4 (±0.2)	-0.3 (±0.2)
<b>Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi	97	94
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-2.3 (±0.4)	-1.4 (± 0.4)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-0.95 (-1.91, 0.01)	
<b>Studju ta' 30 Ġimgha</b>		
N	148	147
<b>Medja ta' HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Linja bażi	8.3	8.3
Tibdil mil-linja bażi (± SE)	-1.9 (±0.1)*	-1.5 (±0.1)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-0.33 (-0.54, -0.12)*	
<b>Il-pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	73	57
<b>It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)</b>	-2.3 (±0.2)	-1.4 (±0.2)
<b>Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi	102	102
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-3.7 (±0.5)	-3.6 (±0.5)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-0.08 (-1.29, 1.12)	

(SE = devjazzjoni standard, CI= intervall ta' kunfidenza), \* p < 0.05, \*\*p < 0.0001

Sar studju fl-adulti li dam 26 ġimgha fejn exenatide 2 mg li jerhi l-mediċina bil-mod ġie mqabbel ma' insulin glargine darba kuljum.

Ġie muri li t-tibdil fl-HbA<sub>1c</sub> kien ikbar b'exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod meta mqabbel ma' insulin glargine. Meta mqabbla mal-kura b'insulin glargine, exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod wera tibdil superjuri f'HbA<sub>1c</sub>, ġab tnaqqis sinifikanti fil-piż medju tal-ġisem u kien assoċjat ma' inqas avvenimenti ipoglicemici (Tabella 3).

**Tabella 3: Ir-riżultati ta' studju wiehed ta' 26 ġimgha ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kontra insulin glargine flimkien ma' metformin wahdu jew meformin u sulphonylurea (pazjenti b'intenzjoni ta' kura)**

	<b>Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod</b>	<b>Insulin glargine<sup>1</sup></b>
N	233	223
<b>Medja ta' HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Linja bażi	8.3	8.3
Tibdil mil-linja bażi (± SE)	-1.5 (± 0.1)*	-1.3 (± 0.1)*
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-0.16 (-0.29, -0.03)*	
<b>Il-pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	54
<b>It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)</b>	-2.1 (± 0.2)	-2.8 (± 0.2)
<b>Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi	91	91
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-2.6 (± 0.2)	+1.4 (± 0.2)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-4.05 (-4.57, -3.52)*	

(SE = devjazzjoni standard, CI= intervall ta' kunfidenza), \* p < 0.05

<sup>1</sup> Id-doża ta' insulin glargine ġiet ikkalkulata bl-għan li tintlaħaq konċentrazzjoni tal-glukożju ta' bejn 4.0 sa 5.5 mmol/L (72 sa 100 mg/dL). Fil-bidu tal-kura, id-doża ta' insulin glargine kienet ta' 10.1 IU/ġurnata li telgħet sa 31.1 IU/ġurnata għal pazjenti kkurati b'insulin glargine.

Ir-riżultati ta' 156 ġimgha kienu konsistenti ma' dawk irrapportati preċedentement fir-rapport temporanju ta' 26 ġimgha. Il-kura b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod tejbet b'mod sinifikanti l-kontroll glicemiku u l-kontroll tal-piż, meta mqabbla mal-kura bl-insulina glargine. Ir-riżultati tas-sigurtà wara 156 ġimgha kienu konsistenti ma' dawk irrapportati wara 26 ġimgha.

Fi studju *double-blind* li dam 26 ġimgha exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ġie mqabbel ma' dozi massimi ta' kuljum ta' sitagliptin u pioglitazone f'individwi adulti li kienu qed jużaw ukoll metformin. Kull grupp ta' kura kellu tnaqqis sinifikanti fl-fl-HbA<sub>1c</sub> meta mqabbel mal-linja bażi. Ġie muri li exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kien superjuri kemm għal sitagliptin kif ukoll għal pioglitazone f'dak li għandu x'jaqsam mat-tibdil mil-linja bażi ta' HbA<sub>1c</sub>.

Ġie muri li t-tnaqqis fil-piż kien b'mod sinifikanti iżjed b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod meta mqabbel ma' sitagliptin. Pazjenti fuq pioglitazone żdiedu fil-piż (Tabella 4).

**Tabella 4: Ir-rizultati ta' studju wiehed ta' 26 ġimgħa ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kontra sitagliptin u kontra pioglitazone flimkien ma' metformin (pazjenti b'intenzjoni ta' kura)**

	<b>Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod</b>	<b>Sitagliptin 100 mg</b>	<b>Pioglitazone 45 mg</b>
N	160	166	165
<b>Medja ta' HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Linja bażi	8.6	8.5	8.5
Tibdil mil-linja bażi (± SE)	-1.6 (± 0.1)*	-0.9 (± 0.1)*	-1.2 (± 0.1)*
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra sitagliptin</b>	-0.63 (, -0.89, -0.37)**		
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra pioglitazone</b>	-0.32 (-0.57, -0.06)*		
<b>Il-pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	36	49
<b>It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)</b>	-1.8 (± 0.2)	-0.9 (± 0.2)	-1.5 (± 0.2)
<b>Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)</b>			
Linja bażi	89	87	88
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-2.3 (± 0.3)	-0.8 (± 0.3)	+2.8 (± 0.3)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra sitagliptin</b>	-1.54 (-2.35, -0.72)*		
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra pioglitazone</b>	-5.10 (-5.91, -4.28)**		

(SE = devjazzjoni standard, CI= intervall ta' kunfidenza), \* p < 0.05, \*\*p < 0.0001

Fi studju double-blind fl-adulti, ta' 28 ġimgħa, il-kombinazzjoni ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin tqabblet ma' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod waħdu u dapagliflozin waħdu f'individwi li jużaw ukoll metformin. Il-gruppi ta' kura kollha kellhom tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> meta mqabbla mal-linja bażi. Il-grupp ta' kura b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin wera tnaqqis superjuri fl-HbA<sub>1c</sub> mil-linja bażi meta mqabbel ma' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod waħdu u dapagliflozin waħdu (Tabella 5).

Il-kura kkombinata b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin uriet tnaqqis konsiderevolment superjuri fil-piż meta mqabbla ma' wiehed mill-prodotti mediċinali waħdu (Tabella 5).



**Tabella 5: Rizultati ta' studju wiehed ta' 28 ġimgha ta' exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin meta mqabbla ma' exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod waħdu u dapagliflozin waħdu u, f'kombinazzjoni ma' metformin (intenzjoni li jikkura l-pazjenti)**

	<b>Exenatide 2 mg li jerhi l-mediċina bil-mod QW + Dapagliflozin 10 mg QD</b>	<b>Exenatide 2 mg li jerhi l-mediċina bil-mod QW + Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW</b>
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>227</b>	<b>230</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> medja (%)</b>			
Linja bażi	9.3	9.3	9.3
Tibdil mil-linja bażi (±SE) <sup>a</sup>	-2.0 (±0.1)	-1.6 (±0.1)	-1.4 (±0.1)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kombinazzjoni u l-prodott mediċinali attiv uniku (95% CI)		-0.38* (-0.63, -0.13)	-0.59** (-0.84, -0.34)
<b>Pazjenti (%) li jilhq u HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45	27	19
<b>Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) (±SE)<sup>a</sup></b>	-3.7 (±0.2)	-2.5 (±0.2)	-2.7 (±0.2)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kombinazzjoni u l-prodott mediċinali attiv uniku (95% CI)		-1.12** (-1.55, -0.68)	-0.92** (-1.36, -0.49)
<b>Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju fil-plażma sagħtejn wara l-ikel (mmol/L) (±SE)<sup>a</sup></b>	-4.9 (±0.2)	-3.3 (±0.2)	-3.4 (±0.2)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kombinazzjoni u l-prodott mediċinali attiv uniku (95% CI)		-1.54** (-2.10, -0.98)	-1.49** (-2.04, -0.93)
<b>Medja ta' piż tal-ġisem (kg)</b>			
Linja bażi	92	89	91
Tibdil mil-linja bażi (±SE) <sup>a</sup>	-3.6 (±0.3)	-1.6 (±0.3)	-2.2 (±0.3)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kombinazzjoni u l-prodott mediċinali attiv uniku (95% CI)		-2.00** (-2.79, -1.20)	-1.33** (-2.12, -0.55)

QW=darba fil-ġimgha, QD=darba kuljum, SE=devjazzjoni standard, CI=intervall ta' kunfidenza, N=numru ta' pazjenti.

<sup>a</sup>Medji aġġustati tal-inqas kwadrati (Medji LS) u differenza/differenzi fil-grupp ta' kura fit-tibdil mill-valuri fil-linja bażi fit-28 Ġimgha huma mmudellati permezz ta' mudell imħallat b'kejljet ripetuti (MMRM) inkluzi l-kura, ir-reġjun, l-istrat HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi (< 9.0% or ≥ 9.0%), il-ġimgha, u l-kura skont l-interazzjoni tal-ġimgha bhala fatturi fissi, u valur fil-linja bażi bhala kovarjant.

\*p < 0.001, \*\*p < 0.01.

Il-valuri-p huma kollha valuri-p aġġustati għall-multipliċità.

L-analiżijiet jeskludu kejljet wara t-terapija ta' salvataġġ u wara twaqqif prematur tal-mediċina tal-istudju.

Fi studju double blind fl-adulti ta' 28 ġimgħa, exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod miżjud mal-insulina glargine waħdu jew ma' metformin tqabbel ma' placebo miżjud mal-insulina glargine waħdu jew ma' metformin. L-insulina glargine kienet iddożata mmirata lejn il-glukożju fil-plażma fi stat sajjem ta' 4.0 sa 5.5 mmol/L (72 sa 99 mg/dL). Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod wera superjorità għal placebo fit-tnaqqis ta' HbA<sub>1c</sub> mil-linja bażi sal-Ġimgħa 28 (Tabella 6).

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kien superjuri għal placebo fit-tnaqqis tal-piż tal-ġisem wara 28 Ġimgħa (Tabella 6).

**Tabella 6: Rizultati ta' studju wiehed ta' 28 ġimgħa ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod meta mqabbel ma' placebo f'kombinazzjoni mal-insulina glargine waħdu jew mal-metformin (pazjenti fil-grupp bl-intenzjoni tal-kura)**

	<b>Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod + Insulina glargine<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + Insulina glargine<sup>a</sup></b>
N	230	228
<b>HbA<sub>1c</sub> medja (%)</b>		
Linja bażi	8.5	8.5
Tibdil mil-linja bażi (±SE) <sup>b</sup>	-1.0 (±0.1)	-0.2 (±0.1)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kuri (95% CI)	-0.74* (-0.94, -0.54)	
<b>Pazjenti (%) li jilhqgħ HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%<sup>c</sup></b>	33*	7
<b>Medja ta' piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi	94	94
Tibdil mil-linja bażi (±SE) <sup>b</sup>	-1.0 (±0.3)	0.5 (±0.3)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kuri (95% CI)	-1.52* (-2.19, -0.85)	
<b>Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju fil-plażma sagħtejn wara l-ikel (mmol/L) (± SE)<sup>b,d</sup></b>	-1.6 (±0.3)	-0.1 (±0.3)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kuri (95% CI)	-1.54* (-2.17, -0.91)	

N=numru ta' pazjenti f'kull grupp ta' kura, SE = devjazzjoni standard, CI= intervall ta' kunfidenza, \*valur-p < 0.001 (aġġustat għall-multipliċità).

- L-LS tfisser li l-bidla fid-doża medja ta' kuljum tal-insulina kienet ta' 1.6 unitajiet għall-grupp ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u 3.5 unitajiet għall-grupp tal-placebo.
- Il-medji ta' LS aġġustati u d-differenza/differenzi fil-grupp ta' kura fil-bidla mill-valuri fil-linja bażi wara 28 Ġimgħa huma mmudellati permezz ta' mudell imħallat b'miżuri ripetuti (MMRM) inkluż kura, reġjun, stratum HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi (< 9.0% jew ≥ 9.0%), stratum SU fil-linja bażi (iva vs. le), ġimgħa, u kura b'interazzjoni ta' ġimgħa bħala fatturi fissi, u l-valur ta' bażi bħala kovarjanti. Il-bidla assoluta fil-glukożju fil-plażma wara l-ikel f'sagħtejn wara 28 Ġimgħa hija mmudellata b'mod simili permezz ta' ANCOVA.
- Il-pazjenti kollha b'dejta ta' punt aħħari nieqsa huma attribwiti bħala li ma rrispondewx għall-kura.
- Wara test ta' tolleranza ta' iklja normali.

L-analizzjiet jeskludu l-kejl wara terapija ta' salvataġġ u l-waqfien prematur wara l-prodott mediċinali tal-istudju.

### Evalwazzjoni kardjovaskulari

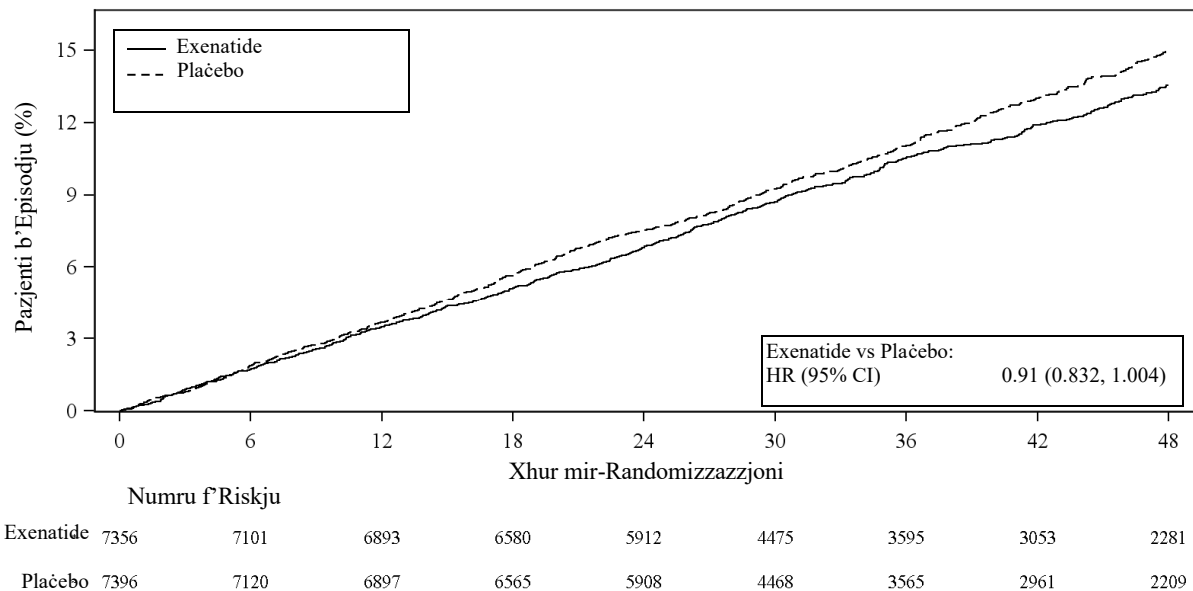
EXSCEL kien studju tar-rizultat kardjovaskulari (CV) pragmatiku f'pazjenti adulti b'dijabete tip 2 u bi kwalunkwe livell ta' riskju CV. Total ta' 14,752 pazjent ġew randomizzati 1:1 għal jew exenatide 2 mg b'rilaxx prolongat darba fil-ġimgħa jew għal placebo, miżjuda mal-kura normali attwali li tista' tinkludi wkoll inibituri SGLT2. Il-pazjenti ġew segwiti bħal fi prattika klinika ta' rutina għal medja ta' 38.7 xhur b'tul ta' kura medjana ta' 27.8 xhur. L-istatus vitali kien magħruf fit-tmiem tal-istudju għal 98.9% u 98.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' exenatide b'rilaxx prolongat u fil-grupp ta' placebo rispettivament. L-età medja fid-dhul għall-istudju kienet 62 sena (bi 8.5% tal-pazjenti ≥ 75 sena). Bejn wiehed u ieħor 62% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-BMI medju kien 32.7 kg/m<sup>2</sup> u t-tul medju tad-dijabete kien ta' 13.1 sena. L-HbA<sub>1c</sub> medja kienet 8.1%. Bejn wiehed u ieħor 49.3% kellhom indeboliment

renali hafif (rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata [eGFR]  $\geq 60$  sa  $\leq 89$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) u 21.6% kellhom indeboliment renali moderat (eGFR  $\geq 30$  sa  $\leq 59$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). B'kollox, 26.9% tal-pazjenti ma kellhom ebda episodju CV preċedenti, 73.1% kellhom għallinqas episodju CV preċedenti wiehed.

Il-punt tat-tmiem tas-sigurtà primarja (noninferjorità) u tal-effikaċja (superjorità) fl-EXSCEL kien iż-żmien għall-ewwel Avveniment Kardijaku Avvers Maġġuri Kkonfermat (MACE, Major Adverse Cardiac Event): mewta relatata ma' episodju kardjovaskulari (CV), infart mijokardijaku (MI, myocardial infarction) mhux fatali jew puplesija mhux fatali. Il-mortalità għal kwalunkwe kawża kienet il-punt ta' tmiem sekondarju inizjali vvalutat.

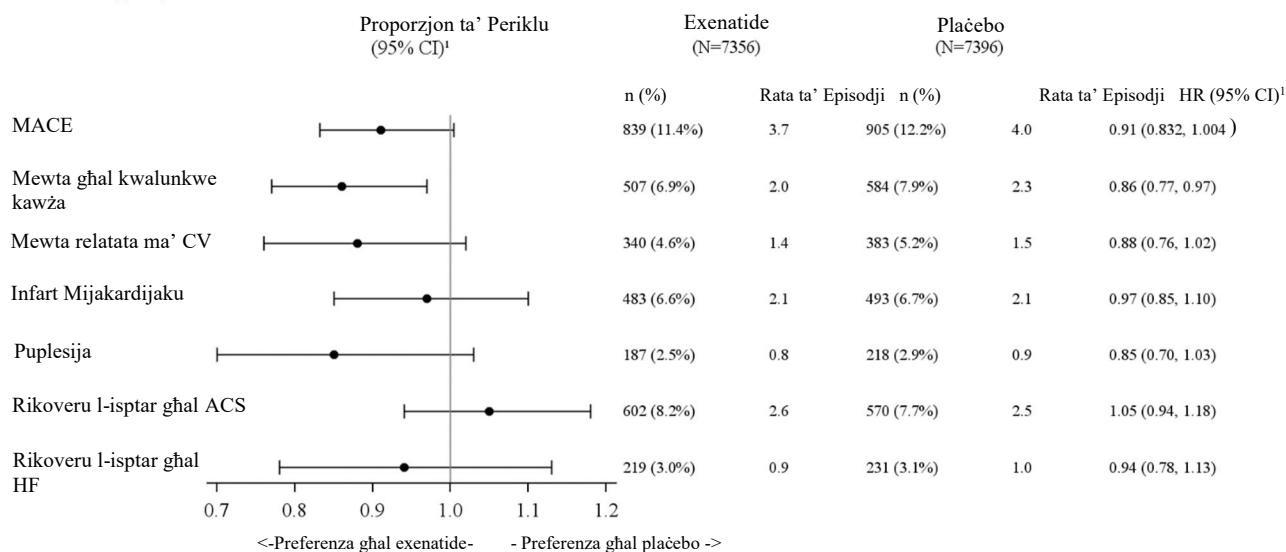
Exenatide b'rilaxx prolongat ma' ziedx ir-riskju kardjovaskulari fil-pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 meta mqabbel ma' placebo meta miżjud mal-kura normali attwali (HR:0.91; 95% CI: 0.832, 1.004; P < 0.001 għal nuqqas ta' inferjorità) ara Figura 1. F'analisi tas-sottogrupp speċifikat minn qabel f'EXSCEL, l-HR għal MACE kien 0.86 (95% CI: 0.77–0.97) f'pazjenti b'eGFR fil-linja bażi ta'  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> u 1.01 (95% CI: 0.86–1.19) f'pazjenti b'eGFR fil-linja bażi ta' < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Ir-rizultati tal-punti ta' tmiem kardjovaskulari komposti primarji u sekondarji huma murija fil-Figura 2.

**Figura 1: Hin għall-Ewwel MACE aġġudikat (intenzjoni li jiġu kkurati l-pazjenti)**



HR=proporzjon ta' periklu, CI=intervall ta' fiduċja

**Figura 2: Plott Forest: Analizi tal-Punti ta' Tmiem Primarji u Sekondarji (intenzjoni li jiġu kkurati l-pazjenti)**



ACS=sindrome koronarju akut; CI=intervall ta' fiduċja; CV=kardjovaskulari; HF=kollass tal-qalb; HR=proporzjon ta' periklu; MACE=episodju kardijaku avvers maġġuri; MI=infart mijokardijaku; n=numru ta' pazjenti b'avveniment; N=numru ta' pazjenti fil-grupp ta' kura.

<sup>1</sup> HR (attiv/placebo) u CI huma bbażati fuq mudell ta' rigressjoni ta' perikli proporzjonali Cox, stratifikati skont l-episodju CV preċedenti, bil-grupp ta' kura biss bħala varjabbli ta' spjegazzjoni.

Il-htieġa għal medikazzjoni anti-iperqlikemika addizzjonali tnaqqset bi 33% bil-grupp ta' exenatide b'rilaxx prolongat (inċidenza aġġustata għall-espożizzjoni ta' 10.5 għal kull 100 pt-sena) meta mqabbel mal-grupp ta' placebo (inċidenza aġġustata għall-espożizzjoni ta' 15.7 għal kull 100 pt-sena). Tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> ġie osservat tul il-kors tal-prova b'differenza fil-kura ġenerali ta' -0.53% (exenatide b'rilaxx prolongat vs. placebo).

#### Piż tal-ġisem

Meta mqabbel mal-linja bażi, ġie osservat tnaqqis fil-piż tal-ġisem fl-istudju kollha ta' exenatide li jerħi l-medicina bil-mod.

Fl-4 studji kkontrollati b'komparatur dan it-tnaqqis fil-piż tal-ġisem deher fil-pazjenti mogħtija exenatide li jerħi l-medicina bil-mod irrispettivament jekk kellhomx it-tqalligh għalkemm it-tnaqqis kien ikbar fil-grupp li kellhom it-tqalligh (medja ta' tnaqqis ta' -2.9 kg sa -5.2 kg bit-tqalligh kontra -2.2 kg sa -2.9 kg mingħajr tqalligh).

Fl-4 studji kkontrollati b'komparatur dan il-persentaġġ tal-pazjenti li kellhom kemm tnaqqis fil-piż u kemm tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> varja minn 70 sa 79% (il-persentaġġ tal-pazjenti li kellhom tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> varja minn 88 sa 96%).

#### Il-glukożju fil-plażma/serum

Il-kura b'exenatide li jerħi l-medicina bil-mod irriżultat fi tnaqqis sinifikanti fil-livelli tal-glukożju fil-plażma/serum waqt li wieħed ikun sajjem, dan it-tnaqqis deher kmieni mar-4 ġimgħa. Fl-istudju kkontrollat bil-placebo b'insulina glargine, il-bidla mil-linja bażi sal-Ġimgħa 28 fil-glukożju fil-plażma fi stat sajjem kienet ta' -0.7 mmol/L għall-grupp ta' exenatide li jerħi l-medicina bil-mod u -0.1 mmol/L għall-grupp ta' placebo.

Ġie osservat tnaqqis ieħor fil-koncentrazzjonijiet ta' wara t-teħid tal-ikel. It-titjib fil-koncentrazzjonijiet tal-glukożju fil-plażma waqt li wieħed ikun sajjem baqa' tul il-52 ġimgħa.

#### Il-funzjoni taċ-ċellula beta

L-istudji kliniċi b'exenatide li jerħi l-medicina bil-mod indikaw titjib fil-funzjoni taċ-ċellula beta, bl-użu ta' miżuri bħall-assessjar tal-mudell tal-omeostażi (HOMA-B). L-effett fuq il-funzjoni taċ-ċellula beta nżamm tul il-52 ġimgħa.

### Il-pressjoni tad-demmm

Fl-4 studji ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ikkontrollati bil-plaċebo ġie osservat tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demmm (2.9 mmHg sa -4.7 mmHg). Fl-istudju ta' 30 ġimgħa b'exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat darbtejn kuljum bħala komparatur, kemm exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat naqqsu b'mod sinifikanti l-pressjoni sistolika tad-demmm mil-linja bażi (4.7±1.1 mmHg u 3.4±1.1 mmHg rispettivament). Id-differenza bejn iż-żewġ kuri ma kinitx sinifikanti. It-titjib fil-pressjoni tad-demmm inżamm matul it-52 ġimgħa.

Fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo b'insulina glargine, il-bidla mil-linja bażi sal-Ġimgħa 28 fil-pressjoni sistolika tad-demmm kienet ta' -2.6 mmHg għall-grupp ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u -0.7 mmHg għall-grupp ta' plaċebo.

Terapija kkombinata b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin irriżultat fi tnaqqis sinifikanti fil-medja tat-tibdil ta' -4.3±0.8 mmHg fi pressjoni tad-demmm sistolika meta mqabbel ma' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod waħdu ta' -1.2±0.8 mmHg ( $p < 0.01$ ) jew ma' dapagliflozin waħdu ta' -1.8±0.8 mmHg ( $p < 0.05$ ).

### Il-lipidi fl-istat sajjem

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ma wera ebda effett negattiv fuq il-parametri tal-lipidi.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' exenatide b'rilaxx fit-tul ta' 2 mg darba fil-ġimgħa jew plaċebo ġew evalwati fi studju każwali, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo, fi grupp paralleli f'adolesxenti u tfal ta' 10 snin jew aktar b'dijabete tat-tip 2 ikkurati b'dieta u eżerċizzju, waħedhom jew flimkien ma' doża stabbli ta' aġenti antidijabetiċi orali u/jew insulina. Ir-rilaxx fit-tul ta' exenatide kien superjuri għal plaċebo fit-tnaqqis tal-HbA<sub>1c</sub> wara 24 ġimgħa (Tabella 7).

**Tabella 7: Riżultati ta' studju wiehed ta' 24 ġimgħa ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kontra plaċebo f'pazjenti adolesxenti u pedjatriċi ta' 10 snin jew aktar (intenzjoni li jiġu kkurati l-pazjenti)**

	<b>Exenatide b'rilaxx fit-tul ta' 2 mg QW</b>	<b>Plaċebo QW</b>
<b>Intenzjoni li jiġi Kkurat il-Poplu (N)</b>	58	24
<b>Medja HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Linja Bażi	8.11	8.22
Bidla mil-linja bażi (± SE)	-0.36 (0.18)	0.49 (0.27)
Bidla fid-differenza medja mil-linja bażi kontra Plaċebo (95% CI) <sup>a</sup>	-0.85 (-1.51, -0.19)*	
<b>Medja tal-glukożju fil-plażma waqt is-sawm (mmol/L)</b>		
Linja Bażi	9.24	9.08
Bidla mil-linja bażi (± SE)	-0.29 (0.424)	0.91 (0.63)
Bidla fid-differenza medja mil-linja bażi kontra Plaċebo (95% CI) <sup>b</sup>	-1.2 (-2.72, 0.32)	
<b>Medja tal-piż tal-ġisem(kg)</b>		
Linja Bażi	100.33	96.96
Bidla mil-linja bażi (± SE)	-0.59 (0.67)	0.63 (0.98)
Bidla fid-differenza medja mil-linja bażi kontra Plaċebo (95% CI) <sup>b</sup>	-1.22 (-3.59, 1.15)	
<b>Proporzjon li kisbu HbA<sub>1c</sub> ta' &lt;7.0%</b>	31.0%	8.3%
<b>Proporzjon li kisbu HbA<sub>1c</sub> ta' &lt;6.5%</b>	19.0%	4.2%
<b>Proporzjon li kisbu HbA<sub>1c</sub> ta' &lt;6.5%</b>	19.0%	4.2%

\*p=0.012

<sup>a</sup> Il-medja aġġustata tal-LS u d-differenza fil-grupp ta' trattament fil-bidla mill-valuri tal-linja bażi f'kull żjara huma mmudellati bl-użu ta' MMRM inkluż grupp ta' trattament, reġjun, żjara, grupp ta' trattament b'interazzjoni ta' żjara, linja bażi tal-HbA<sub>1c</sub> u linja bażi tal-HbA<sub>1c</sub> permezz ta' interazzjoni ta' żjara bħala effetti fissi, bl-użu ta' matrici ta' kovarjanza mhux strutturata.

<sup>b</sup> Il-medja aġġustata tal-LS u d-differenza fil-grupp ta' trattament fil-bidla mill-valuri tal-linja bażi f'kull żjara huma mmudellati bl-użu ta' MMRM inkluż grupp ta' trattament, reġjun, żjara, grupp ta' trattament b'interazzjoni ta' żjara, valur ta' linja bażi, skrinjar tal-HbA<sub>1c</sub> (< 9.0% jew ≥ 9.0%), u l-valur tal-linja bażi mill-interazzjoni taż-żjara bħala effetti fissi, bl-użu ta' matrici ta' kovarjanza mhux strukturata.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-mod kif jiġi assorbit exenatide jirrifletti l-mod kif il-formulazzjoni ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod terhi l-medicina b'mod gradwali. Ladarba jiġi assorbit fiċ-ċirkolazzjoni, exenatide jiġi distribwit u eliminat skont il-karatteristiċi farmakokinetiċi magħrufa tiegħu (kif deskritti f'din is-sezzjoni).

### Assorbiment

Wara doži ta' kull ġimgħa ta' 2 mg exenatide li jerhi l-medicina bil-mod, il-koncentrazzjonijiet medji ta' exenatide jaqgħu l-koncentrazzjonijiet minimi ta' effikaċja (~ 50 pg/mL) f'ġimgħatejn b'żieda gradwali fil-koncentrazzjoni medja ta' exenatide fil-plażma fuq 6 sa 7 ġimgħat. Wara, il-koncentrazzjonijiet ta' exenatide baqgħu sostnuti fuq livell ta' madwar 151-265 pg/mL li jindika li jkun ntlahaq l-istat fiss. Matul l-intervall ta' ġimgħa bejn doża u oħra, il-koncentrazzjonijiet fl-istat fiss jibqgħu miżmuma b'ċaqliq minimu bejn l-ogħla u l-inqas livelli minn din il-koncentrazzjoni terapewtika medja.

### Distribuzzjoni

Wara t-tehid minn taħt il-ġilda ta' doża waħda ta' exenatide, il-volum medju ta' distribuzzjoni evidenti ta' exenatide huwa ta' 28 L.

### Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Studji mhux kliniċi wrew li fil-parti l-kbira tiegħu exenatide jiġi eliminat permezz tal-filtrazzjoni glomerulari u sussegwentement b'degradazzjoni proteolitika. It-tneħħija medja evidenti ta' exenatide hi ta' 9 L/sieġha. Dawn il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' exenatide huma indipendenti mid-doża. Wara madwar 10 ġimgħat mit-twaqqif tat-terapija b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod, il-koncentrazzjonijiet medji ta' exenatide fil-plażma jaqgħu taħt il-livelli minimi li jkunu jistgħu jinstabu.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment renali*

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' pazjenti b'indeboliment renali li qed jirċievu 2 mg exenatide li jerhi l-medicina bil-mod tindika li f'pazjenti b'indeboliment renali moderat (N=10) u ħafif (N=56) jista' jkun hemm żieda fl-espożizzjoni sistemika ta' madwar 74% u 23% (tbassir medjan f'kull grupp) rispettivament meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali (N=84).

#### *Insuffiċjenza epatika*

Ma sarux studji farmakokinetiċi f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika. Exenatide huwa primarjament imneħħi mill-kilwa; u għalhekk, id-disfunzjoni tal-fwied mhux mistennija li taffettwa l-koncentrazzjonijiet ta' exenatide fid-demem.

#### *Sess, razza u piż tal-ġisem*

Is-sess, ir-razza u l-piż tal-ġisem m'għandhom l-ebda influwenza klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' exenatide.

#### *Anzjani*

Fl-anzjani, it-tagħrif huwa limitat, iżda m'hemmx indikazzjonijiet ta' bidliet kbar fl-espożizzjoni ta' exenatide maż-żieda fl-età sa madwar l-età ta' 75 sena.

Fi studju farmakokinetiku ta' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat f'pazjenti bid-dijabete ta' tip 2, l-ġħoti ta' exenatide (10µg) irriżulta f'żieda medja ta' 36% fl-AUC ta' exenatide fi 15-il suġġett anzjan ta' età bejn 75 u 84 sena meta mqabbel ma' 15-il suġġett ta' età bejn 45 u 65 sena u dan wisq probabbli minħabba t-tnaqqis fil-funzjoni renali fil-grupp aktar anzjan (ara sezzjoni 4.2).

#### *Tfal u adolexxenti*

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'adolexxenti u tfal b'livell baxx ta' ADA ta' 10 snin jew aktar b'dijabete mellitus tat-tip 2 wriet li l-ġħoti ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod (2 mg) irriżulta f'espożizzjoni simili għal dik osservata fl-adulti.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dozi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, u li saru b'exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat jew b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ġew osservati tumuri tat-tirojde f'firien u fi ġrieden b'agonisti tar-riċettur ta' GLP-1 li jaġixxi fit-tul. Fi studju ta' sentejn dwar il-karċinogeniċità fil-firien b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, ġiet osservata żieda fl-inċidenza ta' adenomi fiċ-ċellula Ċ u fil-karċinomi fiċ-ċellula Ċ b'dozi  $\geq$  darbtejn l-espożizzjoni sistemika tal-bniedem abbażi l-AUC. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet attwalment mhijiex magħrufa.

Studji fl-annimali ma wrew ebda effetti perikolużi diretti ta' exenatide fuq il-fertilità; dozi għoljin ta' exenatide kellhom effett fuq l-iżvilupp tal-iskelettu u naqqsu t-tkabbir tal-fetu u tat-tarbija tat-twelid.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

#### Trab

poly (D,L-lactide-co-glycolide)  
sucrose

#### Solvent

carmellose sodium  
sodium chloride  
polysorbate 20  
sodium dihydrogen phosphate monohydrate  
disodium phosphate heptahydrate  
ilma għall-injezzjoni

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

#### Wara s-sospensjoni

Is-suspensjoni għandha tiġi injettata minnufih wara t-tahlita tat-trab mas-solvent.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi frigg (2 °C - 8 °C).  
Tagħmlux fil-friza.

Qabel ma jintuża, is-sett jista' jinżamm sa 4 ġimgħat f' temperatura taħt 30 °C .

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

#### **6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

It-trab jiġi f'kunjett tal-ħġieġ tat-tip I ta' 3 mL issiġillat b'tapp tal-gomma tal-chlorobutyl u b'siġill tal-aluminju b'għatu tal-plastik tat-tip *flip-off*.

Is-solvent jiġi f'siringa mimlija għal-lest tal-ħġieġ tat-tip 1 ta' 1.5 mL issiġillat b'għatu tal-gomma tal-bromobutyl u bi planġer tal-gomma.

Kull sett għal doża waħda fih kunjett wiehed ta' 2 mg exenatide, siringa waħda mimlija għal-lest ta' 0.65 mL, konnekter wiehed għall-kunjett u żewġ labar għall-injezzjonijiet (waħda żejda).

Daqs ta' pakkett hu ta' 4 settijiet ta' doża waħda u pakkett multiplu fih 12 (3 pakketti x 4) settijiet ta' doża waħda. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor**

Il-pazjent għandu jiġi mgharraf biex joqgħod attent kif jarmi s-siringa, bil-labra tibqa' mwahħla wara kull injezzjoni. Il-pazjent m'għandu bżonn iżomm l-ebda parti mis-sett li hu għall-użu ta' darba biss.

Qabel ma jintuża, is-solvent għandu jiġi eżaminat b'mod viżiv. Is-solvent għandu jintuża biss jekk ikun ċar u ma jkun fih ebda frak. Wara s-suspensjoni, it-taħlita għandha jintuża biss jekk tkun bajda għal abjad fl-isfar jew fil-griż u opak.

Exenatide li jerfi l-mediċina bil-mod għandu jiġi injettat minnufih wara s-suspensjoni tat-trab fis-solvent.

Exenatide li jerfi l-mediċina bil-mod li jkun ġie ffrizat m'għandux jintuża.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ġigijiet lokali.

### **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

### **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/696/001-002

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Da tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Ġunju 2011  
Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Frar 2016

### **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**



Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja  
dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bydureon 2 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod f'pinna mimlija għal-lest.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 2 mg exenatide. Wara s-suspensjoni, kull pinna tagħti doża ta' 2 mg f'0.65 mL.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod.

Trab: trab ta' kulur abjad għal abjad fl-isfar jew fil-griż.

Solvent: soluzzjoni ċara, bla kulur għall-isfar ċar għall-kannella ċar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bydureon huwa indikat f'adulti, adoloxxenti u tfal ta' 10 snin jew aktar b'dijabete mellitus tat-tip 2 sabiex itejbu l-kontroll glicemiku flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukożju meta t-terapija użata li jinkludu insulina bażi, flimkien ma' dieta u eżercizzju, ma tipprovdi kontroll glicemiku adegwat.

Għal riżultati tal-istudju fir-rigward tal-kombinazzjonijiet, effetti fuq il-kontroll glicemiku u avvenimenti kardjovaskulari u l-popolazzjonijiet studjati, ara s-sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

#### Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata hi ta' 2 mg exenatide darba fil-gimgha.

Pazjenti li jaqilbu minn exenatide li jerhi l-mediċina b'mod immedjat (Byetta) għal exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod (Bydureon jew Bydureon BCise) jistgħu jkollhom żidiet momentanji fil-koncentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demm, li hafna drabi jitjiebu fl-ewwel gimagħtejn li tkun bdiet it-terapija. Pazjenti li jaqbilbu bejn prodotti ta' exenatide li jerhu l-mediċina bil-mod (Bydureon jew Bydureon BCise) jistgħu jagħmlu dan, mingħajr ebda effett rilevanti fuq il-koncentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demm.

Meta exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod jiżdied mat-terapija eżistenti ta' metformin u/jew thiazolidinedione, id-doża attwali ta' metformin u/jew thiazolidinedione tista' tinżamm. Meta jiżdied mat-terapija tas-sulphonylurea, wieħed għandu jikkunsidra li jnaqqas id-doża tas-sulphonylurea sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4). Terapija kkombinata ma' thiazolidinedione kienet studjata biss f'pazjenti adulti.

Exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod għandu jinghata darba fil-gimgha fl-istess jum kull gimgha. Jekk ikun hemm bżonn, il-ġurnata tat-tehid ta' kull gimgha tista' tinbidel sakemm l-aħħar doża tkun ingħatat għallinqas tliet granet qabel. Exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod jista' jinghata fi kwalunkwe hin tal-ġurnata, wara l-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk titef doża, din għandha tingħata minnufih mal-ewwel ċans li jkollok, diment li d-doża skedata b'mod regolari li jmiss ikun imissha fi 3 ġranet jew aktar. Wara dan, il-pazjenti jistgħu jkomplu l-iskeda tad-dożaġġ ta' darba fil-ġimgha tas-soltu tagħhom.

Jekk titef doża u d-doża skedata b'mod regolari li jmiss tkun imissha ġurnata jew jumejn wara, il-pazjent m'għandux jingħata d-doża li jitlef, iżda minflok ikompli exenatide li jerħi l-medicina bil-mod fil-ġurnata tad-dożaġġ skedat b'mod regolari li jmiss.

L-użu ta' exenatide li jerħi l-medicina bil-mod ma jzidx il-ħtieġa li jkollok tiċċekkja aktar spiss il-glukożju fid-demem tiegħek. L-iċċekkjar tal-glukożju fid-demem tiegħek huwa meħtieġ biex taggusta d-doża tas-sulphonylurea u tal-insulina, b'mod partikolari meta t-trattament b'exenatide li jerħi l-medicina bil-mod ikun inbeda u l-insulina titnaqqas. Huwa rrakkomandat approċċ gradwali għat-tnaqqis tad-doża tal-insulina.

Jekk tinbeda kura li tbaxxi l-glukożju differenti wara li jitwaqqaf exenatide li jerħi l-medicina bil-mod, wieħed irid jiftakar li l-injezzjoni tal-prodott li jerħi l-medicina bil-mod (ara sezzjoni 5.2).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża minhabba l-età. Madankollu, minhabba li l-funzjoni renali tonqos bl-età, wieħed irid joqgħod attent għall-funzjoni renali tal-pazjent (ara *Indeboliment renali*) (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment renali*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali ħafif jew moderat.

Exenatide li jerħi l-medicina bil-mod mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'mard renali tal-aħħar stadju jew b'indeboliment renali sever (rata ta' filtrazzjoni glomerulari [GFR] < 30 mL/min) (ara sezzjoni 4.4).

#### *Indeboliment epatiku*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal adolexxenti u tfal ta' 10 snin jew aktar. Ma hemm l-ebda *data* disponibbli għal tfal taħt l-10 snin (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2)

### Metodu ta' kif għandu jingħata

#### Użu għal taħt il-ġilda

Exenatide li jerħi l-medicina bil-mod huwa magħmul biex jingħata mill-pazjent stess. Kull pinna tista' tintuża biss minn persuna waħda u tintuża darba.

Qabel il-bidu ta' exenatide li jerħi l-medicina bil-mod, huwa rrakkomandat ħafna li l-pazjenti u dawk li jiehdu ħsiebhom jiġu mharrġa mill-professjonista tal-kura tas-saħħa tagħhom. "L-Istruzzjonijiet għall-Utent", li hemm ipprovduti fil-kaxxa, għandhom jiġu segwiti bir-reqqa.

Kull doża għandha tingħata fl-addome, fil-koxxa jew fuq wara tan-naħa ta' fuq tad-driegħ bhala injezzjoni minn taħt il-ġilda b'mod immedjat wara s-suspensjoni tat-trab fis-solvent.

Għal struzzjonijiet dwar is-suspensjoni tal-prodott medicinali qabel ma jingħata, ara sezzjoni 6.6 u "L-Istruzzjonijiet għall-Utent"

Meta jintuża mal-insulina, exenatide li jerħi l-medicina bil-mod u l-insulina jridu jingħataw bhala żewġ injezzjonijiet separati.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod m'għandux jintuża f'pazjenti bid-dijabete mellitus tat-tip 1 jew għall-kura tal-ketoacidozi dijabetika.

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod mhuwiex sostitut għall-insulina. Għet irrappurtata ketoacidozi dijabetika fil-pazjenti li jiddependu mill-insulina wara waqfien jew tnaqqis rapidu tad-doża tal-insulina (ara sezzjoni 4.2).

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod m'għandux jingħata bħala injezzjoni minn ġol-vini jew minn ġol-muskoli.

#### Indeboliment renali

F'pazjenti b'mard renali tal-aħħar stadju u li qegħdin jirċievu d-dijalisi, dozi uniċi ta' exenatide li jerħu l-mediċina b'mod immedjat žiedu l-frekwenza u s-severità tar-reazzjonijiet avversi gastrointestinali: għalhekk, Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod mhuwiex irrakkomandat li jintuża f'pazjenti b'mard renali tal-aħħar stadju jew b'indeboliment renali sever (GFR < 30mL/min).

B'exenatide kien hemm avvenimenti mhux komuni ta' tibdil fil-funzjoni renali li jinkludu žieda tal-kreatinina fis-serum, indeboliment renali, insuffiċjenza renali kronika li tmur għall-agħar u insuffiċjenza renali akuta fejn xi kultant tkun meħtieġa l-emodijalisi. Xi wħud minn dawn l-avvenimenti seħħew f'pazjenti li kien qed ikollhom avvenimenti li setgħu affettwaw l-idratazzjoni li jinkludu d-dardir, ir-rimettar u/jew id-dijarea u/jew li kienu qed jirċievu prodotti mediċinali magħrufa li jaffettwaw l-istat tal-funzjoni renali/idratazzjoni. Prodotti mediċinali li ttieħdu flimkien kienu jinkludu l-inibituri tal-enzimi li jikkonvertu anġjotensin, l-antagonisti ta' anġjotensin-II, prodotti mediċinali antiinfjammatorji li mhumiex steroidi u d-dijuretici. Għe osservat li t-tibdil fil-funzjoni renali huwa reversibbli b'kura ta' sosteniment u t-twaqqif tal-prodotti mediċinali li wisq probabbli kienu l-kawża ta' kollox, inkluż exenatide.

#### Mard gastrointestinali sever

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ma ġiex studjat f'pazjenti b'mard gastrointestinali sever iinkluz l-gastroparezi. Ħafna drabi l-użu tiegħu huwa assoċjat ma' reazzjonijiet avversi gastrointestinali li jinkludu d-dardir, ir-rimettar u d-dijarea. Għalhekk, l-użu ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'mard gastrointestinali sever.

#### Pankreatite akuta

L-użu ta' agonisti tar-riċettur GLP-1 ġie assoċjat mar-riskju li tiżviluppa pankreatite akuta. Fl-istudji kliniċi ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, pankreatite akuta ġiet osservata f'0.3% tal-pazjenti. B'mod spontanju, ġew irrapportati avvenimenti ta' pankreatite akuta b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod. Għe osservat li b'kura ta' sostenn, il-pankreatite tirriżolva ruħha iżda ġew irrapportati każijiet rari ħafna ta' pankreatite nekrotizzanti jew emorragika u/jew mewt. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sintomu karatteristiku ta' pankreatite akuta: uġiġħ addominali sever u persistenti. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod għandu jitwaqqaf; jekk tkun ikkonfermata pankreatite akuta, exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ma għandux jerga' jinbeda. Għandha tiġi osservata l-kawtela f'pazjenti bi storja ta' pankreatite.

#### Prodotti mediċinali li jittieħdu fl-istess ħin

Ma ġiex studjat l-użu fl-istess ħin ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, mad-derivattivi ta' D-phenylalanine (meglitinides), mal-inibituri ta' alpha-glucosidase, mal-inibituri ta' dipetidyl peptidase-4 jew ma' agonisti oħra tar-riċettur GLP-1. L-użu fl-istess ħin ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u li jerħi l-mediċina b'mod immedjat ma ġiex studjat u mhux irrakkomandat.

Nuqqas ta' effikaċja minħabba antikorpi kontra d-droga (ADA) f'pazjenti pedjatriċi

Pazjenti pedjatriċi huma possibbilment aktar suxxettibbli li jiżviluppaw livelli għoljin ta' ADA mill-adulti (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'livell oghla ta' antikorpi jista' jkollhom rispons tal-HbA<sub>1c</sub> attenwat.

L-ebda ttestjar kummerċjali ta' antikorpi kontra d-droga ma huwa disponibbli, iżda jekk il-kontroll glicemiku mmirat ma jintlaħaqx minkejja l-konformità tal-pazjent ikkonfermata, irrispettivament mir-raġuni għan-nuqqas ta' effikaċja, it-tobba għandhom jikkunsidraw terapija antidijabetika alternattiva.

#### Interazzjoni ma' warfarin

Ġew irrapportati b'mod spontanju każijiet ta' zieda fl-*INR* (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali), xi kultant assoċjat ma' *fsada*, fil-biċċa l-kbira bl-użu fl-istess ħin ta' warfarin u exenatide (ara sezzjoni 4.5).

#### Ipoglicemija

Fl-istudji kliniċi, ir-riskju ta' ipoglicemija żdied meta exenatide li jerħi l-medicina bil-mod intuża flimkien ma' xi sulphonylurea. Barra minn hekk, fl-istudji kliniċi, pazjenti b'indeboliment renali hafif li kienu qed jieħdu wkoll xi sulphonylurea kellhom zieda fl-*incidenza* ta' ipoglicemija meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. Sabiex tnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija assoċjata mal-użu ta' xi sulphonylurea, wieħed għandu jikkonsidra jnaqqas id-doża tas-sulphonylurea.

#### Tnaqqis ta' malajr fil-piż

Tnaqqis ta' malajr fil-piż b'rata ta' > 1.5 kg fil-ġimgha ġie rrapportat f'pazjenti kkurati b'exenatide. Tnaqqis fil-piż b'din ir-rata jista' jkollu konsegwenzi ħżiena. Il-pazjenti b'telf rapidu fil-piż, għandhom jiġu ssorveljati għal sinjali u sintomi ta' kolelitijasi.

#### Twaqqif tal-kura

Wara li jitwaqqaf, l-effett ta' exenatide li jerħi l-medicina bil-mod jista' jkompli minhabba li l-livelli ta' exenatide fil-plażma jonqsu tul 10 ġimghat. Għalhekk wieħed irid joqgħod attent dwar l-għażla ta' prodotti mediċinali oħra u t-tip ta' doża minhabba li r-reazzjonijiet avversi jistgħu jkomplu u l-effikaċja tista', għallinqas b'mod parzjali, tippersisti sakemm il-livelli ta' exenatide jonqsu.

#### Eċċipjenti

Kontenut ta' sodju: Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) għal kull doża, jiġifieri essenzjalment huwa "mingħajr sodju".

### **4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott**

#### Sulphonylureas

Id-doża ta' sulphonylurea jaf tkun teħtieġ agġustament minhabba ż-żieda fir-riskju ta' ipoglicemija assoċjata ma' terapija bis-sulphonylurea (ara sezzjonijiet 4.2 and 4.4).

#### Tbattil tal-istonku

Ir-riżultati ta' studju fejn intuża paracetamol biex tinhadem ir-rata ta' kemm idum biex jiżvojtja l-istonku jagħtu indikazzjoni li l-effett ta' exenatide li jerħi l-medicina bil-mod li jnaqqas ir-rata tal-iżvojtjar tal-istonku huwa minimu u mhux mistenni li jikkawża tnaqqis klinikament sinifikanti fir-rata u fil-proporzjoni ta' assorbiment tal-prodotti mediċinali meħuda b'mod orali fl-istess ħin. Għalhekk, m'hemmx bżonn ta' agġustamenti fid-doża għal prodotti mediċinali li huma affettwati minn dewmien fl-iżvojtjar tal-istonku.

Meta pilloli ta' 1000 mg paracetamol ġew mogħtija, jew mal-ikel jew fuq stonku vojta, wara 14-il ġimgha ta' terapija b'exenatide li jerħi l-medicina bil-mod, ma ġie osservat ebda tibdil sinifikanti fl-AUC ta' paracetamol meta mqabbel mal-perijodu ta' kontroll. Is-C<sub>max</sub> ta' paracetamol naqas b'16% (fuq stonku vojta) u b'5% (wara l-ikel) u t-t<sub>max</sub> żdied minn kważi siegħa fil-perijodu ta' kontroll għal 1.4 sigħat (fuq stonku vojta) u 1.3 sigħat (wara l-ikel).

L-istudji ta' interazzjoni li ġejjin ġew magħmula bl-użu ta' 10 µg exenatide li jerħi l-medicina b'mod immedjat darbtejn kuljum iżda mhux b'exenatide li jerħi l-medicina bil-mod:

### Warfarin

Ġie osservat dewmien ta' kważi sagħtejn fit- $t_{max}$  meta warfarin inghata 35 min wara exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat. Ma kien osservat ebda effett klinikament rilevanti fis- $C_{max}$  jew fl-AUC. Ġiet osservata żieda fl-INR b'mod spontanju waqt l-użu flimkien ta' warfarin u exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod. Wieħed għandu joqgħod attent għall-INR fil-bidu tal-kura b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod f'pazjenti fuq warfarin u/jew derivattivi ta' cumarol (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

### Inibituri ta' hydroxy methyl glutaryl coenzyme A reductase

L-AUC u s- $C_{max}$  ta' lovastatin tnaqqsu b'madwar 40% u 28%, rispettivament u kien hemm dewmien ta' madwar 4 sigħat fit- $t_{max}$  meta exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat inghata flimkien ma' doża waħda ta' lovastatin (40 mg) meta mqabbel mat-teħid ta' lovastatin waħdu. Fi studji kliniċi ta' 30 ġimgħa kkontrollati bi placebo b'exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat, l-użu flimkien ta' exenatide u l-inibituri ta' HMG CoA reductase ma kienx assoċjat ma' tibdil konsistenti fil-profilu tal-lipidi (ara sezzjoni 5.1). M'hemmx bżonn li jiġi stabbilit minn qabel xi aġġustament fid-doża; madankollu, kif inhu xieraq, wieħed għandu joqgħod attent għall-profilu tal-lipidi.

### Digoxin u lisinopril

Fi studji ta' interazzjoni dwar l-effett ta' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat fuq digoxin u lisinopril ma kien hemm ebda effett klinikament rilevanti fuq is- $C_{max}$  jew l-AUC, madankollu ġie osservat li kien hemm dewmien ta' madwar sagħtejn fit- $t_{max}$ .

### Ethinyl estradiol u levonorgestrel

L-ġhoti ta' kontraċettivi orali kkombinat (30 µg ethinyl estradiol flimkien ma' 150 µg levonorgestrel) siegħa qabel exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod immedjat ma biddel l-AUC, is- $C_{max}$  jew is- $C_{min}$  la ta' ethinyl estradiol u lanqas ta' levonorgestrel. L-ġhoti tal-kontraċettivi orali 35 minuta wara exenatide m'affettwax l-AUC iżda rrizulta fi tnaqqis fis- $C_{max}$  ta' ethinyl estradiol b'45%, u fis- $C_{max}$  ta' levonorgestrel b'27-41%, u kien hemm dewmien ta' 2-4 sigħat fit- $t_{max}$  minħabba dewmien fl-iżvojtjar tal-istonku. Ir-rilevanza klinika tat-tnaqqis fis- $C_{max}$  hija minima u m'hemmx bżonn ta' tnaqqis fid-doża tal-kontraċettivi orali.

### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni b'exenatide twettqu biss f'adulti.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

### Nisa li jistgħu jinqabdu tqal

Minħabba li exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, idum biex jiġi eliminat mill-ġisem, nisa li jistgħu jinqabdu tqal għandhom jużaw il-kontraċezzjoni waqt il-kura b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod. Dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf mill-anqas 3 xhur qabel tqala pplanata.

### Tqala

M'hemmx biżżejjed dejta dwar l-użu ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Mhux magħruf kemm jista' jkun ta' riskju fil-bniedem. Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod m'għandux jintuża fit-tqala u huwa rrakkomandat l-użu tal-insulina.

### Treddiġh

Mhux magħruf jekk exenatide jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod m'għandux jintuża waqt it-treddiġh.

### Fertilità

Ma sarux studji dwar l-effett fuq il-fertilità fil-bnedmin.

#### 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Exenatide fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Meta exenatide li jerħi l-medicina bil-mod jintuża flimkien ma' xi sulphonylurea, il-pazjenti għandhom ikunu avżati biex jieħdu l-prekawzjonijiet sabiex jevitaw l-ipoglicemija waqt is-sewqan u t-thaddim ta' magni.

#### 4.8 Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti tal-medicina fl-adulti kienu l-iżjed dawk gastrointestinali (dardir li kienet l-aktar reazzjoni frekwenti u assoċjata mal-bidu tal-kura u naqset maż-żmien, u dijarea). Barra minn hekk, seħhew reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (ħakk, il-formazzjoni ta' għoqiedi żgħar fil-ġilda, eritema), l-ipoglicemija (b'sulphonylurea) u l-uġigh ta' ras. L-intensità tal-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' exenatide li jerħi l-medicina bil-mod kienet hafifa għal moderata.

##### Lista tar-reazzjonijiet avversi f'forma tabulari

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi ta' exenatide li jerħi l-medicina b'mod immedjat identifikati minn studji kliniċi u rapporti spontanji fl-adulti (mhux osservati fi studji kliniċi, frekwenza mhux magħrufa) huma mniżżla f'forma mqassra fit-Tabella 1 aktar 'l isfel.

Fl-istudji kliniċi b'exenatide li jerħi l-medicina bil-mod fl-adulti, terapiji oħra li kienu qed jintużaw ukoll kienu jinkludu d-dieta u l-eżerċizzju, metformin, xi sulphonylurea, xi thiazolidinedione jew taħlita ta' prodotti medicinali orali li jbaxxu l-glukożju jew insulina bażi.

Ir-reazzjonijiet huma mniżżla aktar 'l isfel skont it-terminu magħżul ta' MedDRA bis-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $<1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $<1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $<1/1000$ ), rari hafna ( $<1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi ta' exenatide li jerhi l-medicina b'mod immedjatidentifikati minn studji kliniċi u rapporti spontanji fl-adulti**

Sistema tal-klassifika tal-organi /termini ta' reazzjonijiet avversi	Frekwenza tal-okkorrenza					
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>						
Tromboċitopenja ikkaġunata mill-medicina						X <sup>4</sup>
<b>Disturbi tal-fwied u tal-marrara</b>						
Koleċistite			X <sup>6</sup>			
Kolelitjażi			X <sup>6</sup>			
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>						
Reazzjoni anafilattika				X <sup>1</sup>		
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>						
Ipoglicemija (b'sulphonylurea)	X <sup>1</sup>					
Ipoglicemija (bl-insulina)		X <sup>2,3</sup>				
Tnaqqis fl-aptit		X <sup>1</sup>				
Deidrazzjoni			X <sup>1</sup>			
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>						
Ugħigh ta' ras		X <sup>1</sup>				
Sturdament		X <sup>1</sup>				
Disgweżja			X <sup>1</sup>			
Nghas			X <sup>1</sup>			
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>						
Sadd tal-imsaren			X <sup>1</sup>			
Pankreatite akuta (ara sezzjoni 4.4)			X <sup>1</sup>			
Tqalligh	X <sup>1</sup>					
Rimettar		X <sup>1</sup>				
Dijarea	X <sup>1</sup>					
Dispepsja		X <sup>1</sup>				
Ugħigh addominali		X <sup>1</sup>				
Marda ta' rifluss gastroesofageali		X <sup>1</sup>				
Distensjoni addominali		X <sup>1</sup>				
Tifwiq			X <sup>1</sup>			
Stitikezza		X <sup>1</sup>				
Gass		X <sup>1</sup>				
Dewmien fl-iżvojtartal-istonku			X <sup>5</sup>			
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>						
Raxx makulari jew papulari						X <sup>4</sup>
Hakk, u/jew urtikarja		X <sup>1</sup>				
Edima angjonewrotika						X <sup>4</sup>



Axxessi u ċellulite fis-sit tal-injezzjoni						X <sup>4</sup>
Iperidroži			X <sup>1</sup>			
Alopecja			X <sup>1</sup>			
<b>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</b>						
Tibdil fil-funzjoni renali, inkluż insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali kronika li tmur għall-aġġar, indeboliment renali, zieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum (ara sezzjoni 4.4).			X <sup>1</sup>			
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>						
Ħakk fis-sit tal-injezzjoni		X <sup>1</sup>				
Ghejja		X <sup>1</sup>				
Eritema fis-sit tal-injezzjoni		X <sup>1</sup>				
Raxx fis-sit tal-injezzjoni			X <sup>1</sup>			
Astenja		X <sup>1</sup>				
Thossok nervuż/a				X <sup>1</sup>		
<b>Investigazzjonijiet</b>						
Zieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (ara sezzjoni 4.4)						X <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Rata bbażata fuq tmax-il studju tal-effikaċja u tas-sigurtà fit-tul ikkometati b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod. n = 2868 total, (pazjenti fuq sulphonylurea n= 1002).

<sup>2</sup> Ibbażat fuq avvenimenti ipoglicemici li 1. Jirrizultaw f'telf ta' koxxjenza, aċċessjonijiet jew koma li ttrissolvi wara l-ghoti ta' glucagon jew glukosju JEW 2. Jehtiegu assistenza minn parti terza biex jigu rizolti minhabba indeboliment fil-koxxjenza jew fl-imgiba u għandu valur ta' glukożju ta' <54 mg/dL (3 mmol/L) JEW 3. Jirrizultaw f'sintomi konsistenti ma' ipoglicemija b'glukożju konkometanti <54 mg/dL (3 mmol/L) qabel il-kura.

<sup>3</sup> Frekwenza rappurtata mill-perjodu ta' kura kkontrollat ta' 28 ġimgħa ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod bhala zieda mal-istudju tal-insulin glargine (N=231).

<sup>4</sup> Rata bbażata fuq dejta minn rapporti spontanji b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod (denominatur mhux magħruf).

<sup>5</sup> Rata bbażata fuq sittax-il studju tal-effikaċja u tas-sigurtà mtawwla kkompletati b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod n = 4086 total.

<sup>6</sup> Rata bbażata fuq studji ta' sigurtà u effikaċja ta' BYDUREON (n = 3560 total); tinkludi studji DURATION 7 u DURATION 8.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

#### *Tromboċitopenja ikkaġunata mill-medicina*

Tromboċitopenja ikkaġunata mill-medicina (DITP, drug-induced thrombocytopenia) b'antikorpi kontra l-plejtlits dipendenti fuq exenatide giet irrapportata fl-adulti fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. DITP hija reazzjoni medjata bl-immunità li hija kkawżata minn antikorpi reattivi għall-plejtlits dipendenti fuq il-medicina. Dawn l-antikorpi jikkawżaw il-qerda tal-plejtlits fil-preżenza tal-medicina sensitizzanti.

#### *L-ipoglicemija*

L-inċidenza tal-ipoglicemija żdiedet meta exenatide li jerhi l-medicina bil-mod intuża fl-adulti flimkien ma' xi sulphonylurea (24.0% kontra 5.4%) (ara sezzjoni 4.4). Biex tnaqqas ir-riskju tal-ipoglicemija assoċjata mal-użu ta' xi sulphonylurea, wiehed jista' jikkonsidra jnaqqas id-doża tas-sulphonylurea (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' episodji ta' ipoglicemija meta mqabbel ma' insulin basali f'pazjenti li kienu qed jirċievu wkoll it-terapija b'metformin (3% kontra 19%) u f'pazjenti li kienu qed jirċievu wkoll it-terapija b'metformin flimkien mas-sulphonylurea (20% kontra 42%).

Fit-12-il studju kollha ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, il-parti l-kbira tal-episodji (99.9% n=649) ta' ipoglicemija kienu ħfief u marru bit-teħid ta' karboidrat minn gol-ħalq. Ġie rrapportat pazjent wieħed li kellu ipoglicemija serja minħabba li l-ammont tal-glukożju fid-dem (2.2 mmol/L) kien baxx u biex l-avveniment jgħaddi, talab il-kura orali bil-karboidrat.

Meta exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ġie miżjud mal-insulina bażi, l-ebda aġġustament fid-doża inizjali tal-insulina ma kienet meħtieġa. Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod flimkien mal-insulina bażi ma wera l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-inċidenza ta' episodji ipoglicemiċi meta mqabbla mal-insulina. Ma kien hemm l-ebda episodju ta' ipoglicemija maġġuri fil-grupp ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod mal-insulina.

### *Tqalligh*

L-aktar reazzjoni avversa rrapportata b'mod frekwenti fl-adulti kienet it-tqalligh. F'pazjenti kkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, b'mod ġenerali 20% rrapportaw mill-anqas episodju wieħed ta' tqalligh meta mqabbel mal-34% tal-pazjenti fuq exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat. Il-parti l-kbira tal-episodji ta' tqalligh kienu ħfief għal moderati. Bit-tkomplija tal-kura, il-frekwenza naqset f'ħafna mill-pazjenti li fil-bidu kellhom it-tqalligh.

L-inċidenza ta' pazjenti li waqqfu l-kura minħabba l-avvenimenti avversi waqt l-istudju kkontrollat ta' 30 ġimgħakienet ta' 6% għall-pazjenti kkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u 5% għall-pazjenti kkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat. L-aktar avvenimenti avversi komuni li wasslu għat-twaqqif tal-kura fiż-żewġ gruppi ta' kura kienu t-tqalligh u r-rimettar. Kemm it-tqalligh u kemm ir-rimettar kienu l-kagun ta' twaqqif f'<1% tal-pazjenti kkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u f'1% tal-pazjenti kkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat.

### *Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*

Waqt is-6 xhur tal-fażi kkontrollata tal-istudji, ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni fl-adulti ġew osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti kkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod meta mqabbla ma' pazjenti kkurati b'xi prodott simili (16% kontra margni ta' 2-7%). Fil-parti l-kbira ta' tagħhom dawn ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu ħfief u ħafna drabi ma wasslux għat-twaqqif mill-istudju. Il-pazjenti jistgħu jigu kkurati sabiex itaffu s-sintomi waqt li jkomplu l-kura. L-injezzjonijiet sussegwenti għandhom jingħataw f'sit differenti tal-injezzjoni kull ġimgħa. F'esperjenzi ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrapportati każijiet b'axxessi u ċellulite fis-sit tal-injezzjoni.

Fl-istudji kliniċi, ġew osservati b'mod frekwenti ħafna għoqod żgħar taħt il-ġilda fis-sit tal-injezzjoni li hija karatteristika tal-formulazzjonijiet magħmula minn mikrosferi polimeriċi poly (D,L-lactide co-glycolide). Ħafna mill-għoqod individwali ma kellhomx sintomi, ma kellhomx effett fuq il-partecipazzjoni fl-istudju u marru wara 4 sa 8 ġimgħat.

### *Immunogeniċità*

Konsistenti mal-fatt li l-proteini u l-farmaċewtiċi peptidi għandhom il-potenzjal li jkunu immunogeniċi, wara t-trattament b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod il-pazjenti jistgħu jiżviluppaw antikorpi kontra exenatide. F'ħafna mill-pazjenti li żviluppaw l-antikorpi, l-ammont ta' antikorpi naqas biż-żmien.

Il-preżenza tal-antikorpi (livell għoli jew baxx) mhijiex indikattiva tal-kontroll glicemiku f'dak il-pazjent individwali.

Fl-istudji kliniċi ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod fl-adulti, madwar 45% tal-pazjenti kellhom livell baxx ta' antikorpi kontra exenatide fl-aħħar tal-istudju. In ġenerali, il-persentaġġ tal-pazjenti li kienu pożittivi għall-antikorpi kien simili fl-istudji kliniċi kollha. In ġenerali, il-livell tal-kontroll glicemiku (HbA<sub>1c</sub>) kien simili għal dak osservat f'dawk li ma kellhomx l-antikorpi. Bħala medja, fl-

istudji ta' fazi 3, 12% tal-pazjenti kellhom livelli oghla ta' antikorpi. F'numru minn dawn, ir-rispons glicemiku ghal exenatide li jerhi l-medicina bil-mod kien nieqes fl-ahhar tal-perijodu kkontrollat tal-istudji; 2.6% tal-pazjenti ma wrew ebda titjib fil-glukożju b'ammonti oghla ta' antikorpi waqt li 1.6% ma wrew ebda titjib fil-glukożju bil li kienu negattivi għall-presenza tal-antikorpi.

Hafna drabi, pazjenti li jizviluppaw antikorpi kontra exenatide jkollhom iżjed reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (pereżempju: hmura fil-ġilda u ħakk), iżda mill-bqija kellhom rati u tipi ta' avvenimenti avversi simili għal dawk li ma kellhomx antikorpi għal exenatide.

Għall-pazjenti adulti kkurati b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod, l-inċidenza tar-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni li potenzjalment huma immunogeniċi (l-iżjed komuni ħakk b'eritema jew mingħajrha) waqt l-istudju tat-30 ġimgħa t-tnejn ta' 26 ġimgħa, kienet ta' 9%. Ġie osservat li dawn ir-reazzjonijiet kienu inqas komuni f'pazjenti li m'għandhomx antikorpi (4%) meta mqabbel ma' pazjenti li għandhom l-antikorpi (13%), b'inċidenza oghla f'dawk li għandhom livelli oghla ta' antikorpi.

Eżami ta' kampjuni pożittivi għall-antikorpi ma wera l-ebda reattività sinifikanti għall-peptidi endoġeni simili (glucagon jew GLP-1).

#### *Tnaqqis ta' malajr fil-piż*

Fi studju ta' 30 ġimgħa, madwar 3% (n=4/148) tal-pazjenti adulti kkurati b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod kellhom għallinqas perijodu wiehed ta' żmien ta' tnaqqis ta' malajr fil-piż (bejn żewġ viziti konsekuttivi ta' studju ġie rreġistrat tnaqqis fil-piż tal-ġisem ta' aktar minn 1.5 kg/ġimgħa).

#### *Rata aktar mgħaġġla tat-tahbit tal-qalb*

Ġiet osservata zieda medja fir-rata tat-tahbit tal-qalb (HR) ta' 2.6 tahbita fil-minuta (bpm) mil-linja bażi (74 bpm) fi studji kliniċi b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod miġburin flimkien fl-adulti. Ħmistax fil-mija tal-pazjenti kkurati b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod kellhom zidiet medji fl-HR ta'  $\geq 10$  bpm; madwar 5% sa 10% tal-individwi fi hdan il-gruppi ta' kura l-oħra kellhom zidiet medji fl-HR ta'  $\geq 10$  bpm.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-profil tas-sigurtà ta' exenatide fi studju kliniku b'adoloxxenti u tfal ta' 10 snin jew aktar (ara sezzjoni 5.1) kien simili għal dak li ġie osservat fl-istudju fl-adulti.

Fl-istudju pedjatriku ma kien hemm l-ebda avveniment kbir ta' ipoglicemija.

Matul il-perjodu ta' 24 ġimgħa ta' trattament double-blind, pazjent wiehed (1.7 %) fil-grupp ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod u pazjent wiehed (4.3 %) fil-grupp tal-placebo kellhom ipoglicemija minuri (definit bhala avveniment ta' ipoglicemija mhux kbir li kellu sintomi konsistenti ma' ipoglicemija u valur ta' glukożju ta' inqas minn 3 mmol/L [54 mg/dL] qabel it-trattament tal-episodju). Iż-żewġ pazjenti kienu qed jirċievu l-insulina bhala terapija fl-isfond.

Avvenimenti oħra ta' ipoglicemija, episodji li ma ssodisfawx la kriterji kbar u lanqas żgħar, ġew irrappurtati mill-investigatur fi 8 pazjenti (13.6 %) u f'pazjent wiehed (4.3 %) fil-gruppi ta' exenatide u placebo b'rilaxx fit-tul, rispettivament. Minn dawn, 6 pazjenti fil-grupp ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod u pazjent wiehed fil-grupp tal-placebo rċeview l-insulina bhala terapija fl-isfond.

Fl-istudju pedjatriku, il-livell massimu ta' antikorpi miksub fi kwalunkwe hin matul l-istudju kien baxx (<625) għal madwar 30 % tal-pazjenti u għoli ( $\geq 625$ ) għal madwar 63 % tal-pazjenti. Il-perċentwal ta' pazjenti b'livelli pożittivi tal-antikorpi lahaq il-quċcata bejn wiehed u ieħor f'Ġimgħa 12. Hekk kif l-istudju kompli sa Ġimgħa 52, il-perċentwal ta' pazjenti b'livelli għoljin kien naqas (31 %) u l-perċentwali tal-pazjenti b'livelli baxxi (40 %) żdied. Pazjenti b'livell oghla ta' antikorpi jista' jkollhom rispons tal- HbA<sub>1c</sub> attenwat (ara sezzjoni 4.4).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### 4.9 Doża eċċessiva

L-effetti ta' dozi eċċessivi ta' exenatide (ibbażati fuq studji kliniċi ta' exenatide li jerħi l-medicina b' mod immedjat) kienu jinkludu tqalligh sever, rimettar sever u koncentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demmi li jonqsu malajr. F'każ ta' doża eċċessiva, għandha tinbada kura xierqa ta' sosteniment skont is-sinjali u s-sintomi tal-pazjent.

### 5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

#### 5.1 Tagħrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, analogi ta' glucagon-like peptide-1 (GLP-1), Kodiċi ATC: A10BJ01.

##### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Exenatide huwa agonist tar-riċettur glucagon-like peptide-1 (GLP-1) u għandu hafna mill-azzjonijiet kontra l-iperglicemija li għandu glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Is-sekwenza tal-aminoacidi ta' exenatide tikkoinċidi parzjalment ma' dik ta' GLP-1 uman. Ġie muri li *in vitro* exenatide jingħaqad u jattiva r-riċettur GLP-1 uman u l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu huwa permezz tal-AMP ċikliku u/jew mekkaniżmi oħra ta' sinjali intracellulari.

Exenatide jżid, b' mod dipendenti fuq il-glukożju, is-sekrezzjoni tal-insulina miċ-ċelluli beta tal-frixa. Kif il-koncentrazzjonijiet tal-glucose fid-demmi jonqsu, tonqos is-sekrezzjoni tal-insulina. Meta exenatide ntuża flimkien ma' metformin u/jew xi thiazolidinedione biss, ma għet osservata l-ebda żieda fl-incidenta ta' ipoglicemija aktar minn dik ta' placebo flimkien ma' metformin u/jew xi thiazolidinedione li jista' jkun minhabba dan il-mekkaniżmu insulinotropiku dipendenti fuq il-glukożju (ara sezzjoni 4.4).

Exenatide jrażżan is-sekrezzjoni ta' glucagon li hi magħrufa li tkun iktar għolja milli suppost fid-dijabete tat-tip 2. Koncentrazzjonijiet anqas ta' glucagon iwasslu għal tnaqqis fil-produzzjoni epatika tal-glukożju. Madanakollu, exenatide ma jdgħajjifx ir-rispons normali ta' glucagon u ta' ormoni oħra għall-ipoglicemija.

Exenatide jtawwal il-hin sabiex jitbattal l-istonku u b'hekk inaqqas ir-rata li biha l-glukożju li geġ mill-ikel jidher fiċ-ċirkolazzjoni.

Ġie muri li exenatide jnaqqas it-tehid tal-ikel minhabba tnaqqis fl-aptit u żieda fis-sensazzjoni li tkun kilt biżżejjed.

##### Effetti farmakodinamiċi

Exenatide jtejjeb il-kontroll glicemiku permezz tal-effetti sostnuti fuq il-koncentrazzjonijiet tal-glukożju kemm wara l-ikel u kemm meta wieħed ikun sajjem, f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2. Differenti mill-GLP-1 naturali, il-profil farmakokinetiku u farmakodinamiku ta' exenatide li jerħi l-medicina bil-mod fil-bniedem jippermetti li jingħata darba fil-gimgha.

F'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 (n=13), studju farmakodinamiku wera li reġa' kien hemm is-sekrezzjoni tal-ewwel fażi tal-insulina u titjib fis-sekrezzjoni tat-tieni fażi tal-insulina bhala rispons għal doża f'daqqa ta' glukożju fil-vina.

##### Effikaċja klinika u sigurtà

Ir-riżultati ta' studji kliniċi fit-tul ta' exenatide li jerħi l-medicina bil-modhuma murija hawn taht, dawn l-istudji kienu jikkonsistu minn 1356 individwu adult ikkurati b'exenatide li jerħi l-medicina bil-mod, 52% irġiel u 48% nisa; 230 individwu (17%) kellhom ≥ 65 sena.

Barra minn hekk, studju tar-rizultat kardjo-vaskulari double-blind, ikkontrollat bi placebo (EXSCEL) irregistra 14,752 individwu adult b'dijabete tat-tip 2 u kwalunkwe livell ta' riskju kardjovaskulari meta miżjud mal-kura normali attwali.

#### Kontroll glicemiku

F'żewġ studji fl-adulti, exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod darba fil-ġimgħa ġie mqabbel ma' exenatide 5 µg li jerħi l-mediċina b'mod immedjat li jingħata darbtejn kuljum għal 4 ġimgħat segwit minn exenatide 10 µg li jerħi l-mediċina b'mod immedjat li jingħata darbtejn kuljum. Studju wieħed dam 24 ġimgħa (n= 252) u l-ieħor dam 30 ġimgħa (n= 295) segwit minn estensjoni *open-labelled* fejn il-pazjenti kollha ġew ikkurati b'exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod darba fil-ġimgħa għal 7 snin oħra (n= 258). Fiz-żewġ studji, it-tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> kien evidenti fiz-żewġ gruppi ta' kura sa mill-ewwel teħid tal-valuri tal-HbA<sub>1c</sub> wara li bdiet il-kura (Ġimgħat 4 jew 6).

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ġab tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA<sub>1c</sub> meta mqabbel ma' pazjenti li rċevew exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat (Tabella 2).

Fiz-żewġ studji, f'pazjenti kkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat ġie osservat effett klinikament rilevanti fuq l-HbA<sub>1c</sub> irrISPettivament minn x'kienu qed jiehdu bhala kura bażilari kontra d-dijabete.

Fiz-żewġ studji, kemm klinikament u kemm statistikament kien hemm b'mod sinifikanti iżjed pazjenti fuq exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod meta mqabbel ma' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat li kellhom tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> ta' ≤ 7% jew < 7% (p < 0.05 u p ≤ 0.0001 rispettivament).

Kemm il-pazjenti fuq exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u kemm dawk fuq exenatide exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat kellhom tnaqqis fil-piż meta mqabbel mal-linja bażi, għalkemm id-differenza bejn iż-żewġ fergħat tal-kura ma kinitx sinifikanti.

Fl-estensjoni tal-istudju mhux ikkontrollat, il-pazjenti li setgħu jġu evalwati u li qalbu minn exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat għal exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod wara 30 ġimgħa (n=121), kisbu l-istess titjib fl-HbA<sub>1c</sub> ta' -2.0% wara 52 ġimgħa meta mqabbel mal-linja bażi l-istess bhall-pazjenti kkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod. Għall-pazjenti kollha li jlestu l-estensjoni tal-istudju mhux ikkontrollat ta' 7 snin (n=122 ta' 258 pazjent inklużi fil-faži ta' estensjoni), l-HbA<sub>1c</sub> żdied b'mod gradwali maż-żmien mill-52 ġimgħa 'l quddiem, iżda xorta waħda kien tnaqqas meta mqabbel mal-linja bażi wara 7 snin (-1.5%). It-telf ta' piż kien sostnut matul is-7 snin f'dawn il-pazjenti.

**Tabella 2: Ir-riżultati ta' żewġ studji ta' exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod kontra exenatide li jerhi l-mediċina b'mod immedjat flimkien ma' dieta u eżerċizzju wahidhom, metformin u/jew sulphonylurea u metformin u/jew thiazolidinedione (pazjenti b'intenzjoni ta' kura)**

<b>Studju ta' 24 Ġimgha</b>	<b>Exenatide 2 mg li jerhi l-mediċina bil-mod</b>	<b>Exenatide 10 mcg li jerhi l-mediċina b'mod immedjat darbtejn kuljum</b>
N	129	123
<b>Medja ta' HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Linja bażi	8.5	8.4
Tibdil mil-linja bażi (± SE)	-1.6 (±0.1)**	-0.9 (±0.1)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-0.67 (-0.94, -0.39)**	
<b>Il-pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	58	30
<b>It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)</b>	-1.4 (±0.2)	-0.3 (±0.2)
<b>Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi	97	94
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-2.3 (±0.4)	-1.4 (± 0.4)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-0.95 (-1.91, 0.01)	
<b>Studju ta' 30 Ġimgha</b>		
N	148	147
<b>Medja ta' HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Linja bażi	8.3	8.3
Tibdil mil-linja bażi (± SE)	-1.9 (±0.1)*	-1.5 (±0.1)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-0.33 (-0.54, -0.12)*	
<b>Il-pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	73	57
<b>It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)</b>	-2.3 (±0.2)	-1.4(±0.2)
<b>Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi	102	102
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-3.7 (±0.5)	-3.6 (±0.5)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-0.08 (-1.29, 1.12)	

(SE = devjazzjoni standard, CI= intervall ta' kunfidenza), \* p < 0.05, \*\*p < 0.0001

Sar studju fl-adulti li dam 26 ġimgha fejn exenatide 2 mg li jerhi l-mediċina bil-mod ġie mqabbel ma' insulin glargine darba kuljum. Meta mqabbel ma' kura b'insulin glargine, exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod wera tibdil superjuri f' HbA<sub>1c</sub>, baxxa b'mod sinifikanti l-piż medju tal-ġisem u kienet assoċjata ma' inqas avvenimenti ipoglicemiċi (Tabella 3).

**Tabella 3: Ir-riżultati ta' studju wiehed ta' 26 ġimgħa ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kontra insulin glargine flimkien ma' metformin wahdu jew meformin u sulphonylurea (pazjenti b'intenzjoni ta' kura)**

	<b>Exenatide 2 mg li jerħi l- mediċina bil- mod</b>	<b>Insulin glargine<sup>1</sup></b>
N	233	223
<b>Medja ta' HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Linja bażi	8.3	8.3
Tibdil mil-linja bażi (± SE)	-1.5 (± 0.1)*	-1.3 (± 0.1)*
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-0.16 (-0.29, -0.03)*	
<b>Il-pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	54
<b>It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)</b>	-2.1 (± 0.2)	-2.8 (± 0.2)
<b>Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi	91	91
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-2.6 (± 0.2)	+1.4 (± 0.2)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-4.05 (-4.57, -3.52)*	

(SE = devjazzjoni standard, CI= intervall ta' kunfidenza), \* p < 0.05

<sup>1</sup> Id-doża ta' insulin glargine giet ikkalkulata bl-għan li tintlaħaq konċentrazzjoni tal-glukożju ta' bejn 4.0 sa 5.5 mmol/L (72 sa 100 mg/dL). Fil-bidu tal-kura, id-doża ta' insulin glargine kienet ta' 10.1 IU/ġurnata li telgħet sa 31.1 IU/ġurnata għal pazjenti kkurati b'insulin glargine.

Ir-riżultati ta' 156 ġimgħa kienu konsistenti ma' dawk irrapportati preċedentement fir-rapport temporanju ta' 26 ġimgħa. Il-kura b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod tejjbet b'mod sinifikanti l-kontroll glicemiku u l-kontroll tal-piż, meta mqabbla mal-kura bl-insulina glargine. Ir-riżultati tas-sigurtà wara 156 ġimgħa kienu konsistenti ma' dawk irrapportati wara 26 ġimgħa.

Fi studju *double-blind* li dam 26 ġimgħa exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod gie mqabbel ma' dozi massimi ta' kuljum ta' sitagliptin u pioglitazone f'individwi adulti li kienu qed jużaw ukoll metformin. Kull grupp ta' kura kellu tnaqqis sinifikanti fl-fl-HbA<sub>1c</sub> meta mqabbel mal-linja bażi. Gie muri li exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kien superjuri kemm għal sitagliptin kif ukoll għal pioglitazone f'dak li għandu x'jaqsam mat-tibdil mil-linja bażi ta' HbA<sub>1c</sub>.

Gie muri li t-tnaqqis fil-piż kien b'mod sinifikanti iżjed b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod meta mqabbel ma' sitagliptin. Pazjenti fuq pioglitazone ždiedu fil-piż (Tabella 4).

**Tabella 4: Ir-rizultati ta' studju wiehed ta' 26 ġimgħa ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kontra sitagliptin u kontra pioglitazone flimkien ma' metformin (pazjenti b'intenzjoni ta' kura)**

	<b>exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod</b>	<b>Sitagliptin 100 mg</b>	<b>Pioglitazone 45 mg</b>
N	160	166	165
<b>Medja ta' HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Linja bażi	8.6	8.5	8.5
Tibdil mil-linja bażi (± SE)	-1.6 (± 0.1)*	-0.9 (± 0.1)*	-1.2 (± 0.1)*
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra sitagliptin</b>	-0.63 (, -0.89, -0.37)**		
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra pioglitazone</b>	-0.32 (-0.57, -0.06,)*		
<b>Il-pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	36	49
<b>It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)</b>	-1.8 (± 0.2)	-0.9 (± 0.2)	-1.5 (± 0.2)
<b>Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)</b>			
Linja bażi	89	87	88
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-2.3 (± 0.3)	-0.8 (± 0.3)	+2.8 (± 0.3)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra sitagliptin</b>	-1.54 (-2.35, -0.72)*		
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra pioglitazone</b>	-5.10 (-5.91 , -4.28)**		

SE = devjazzjoni standard, CI= intervall ta' kunfidenza, \* p < 0.05, \*\*p < 0.0001

Fi studju double-blind fl-adulti, ta' 28 ġimgħa, il-kombinazzjoni ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin tqabblet ma' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod waħdu u dapagliflozin waħdu f'individwi li jużaw ukoll metformin. Il-gruppi ta' kura kollha kellhom tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> meta mqabbla mal-linja bażi. Il-grupp ta' kura b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin wera tnaqqis superjuri fl-HbA<sub>1c</sub> mil-linja bażi meta mqabbel ma' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod waħdu u dapagliflozin waħdu (Tabella 5).

Il-kura kkombinata b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin uriet tnaqqis konsiderevolment superjuri fil-piż meta mqabbla ma' wiehed mill-prodotti mediċinali waħdu (Tabella 5).



**Tabella 5: Rizultati ta' studju wiehed ta' 28 ġimgħa ta' exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin meta mqabbla ma' exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod waħdu u dapagliflozin waħdu u, f'kombinazzjoni ma' metformin (intenzjoni li jikkura l-pazjenti)**

	<b>Exenatide 2 mg li jerhi l-mediċina bil-mod QW + Dapagliflozin 10 mg QD</b>	<b>Exenatide 2 mg li jerhi l-mediċina bil-mod QW + Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW</b>
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>227</b>	<b>230</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> medja (%)</b>			
Linja bażi	9.3	9.3	9.3
Tibdil mil-linja bażi (±SE) <sup>a</sup>	-2.0 (±0.1)	-1.6 (±0.1)	-1.4 (±0.1)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kombinazzjoni u l-prodott mediċinali attiv uniku (95% CI)		-0.38* (-0.63, -0.13)	-0.59** (-0.84, -0.34)
<b>Pazjenti (%) li jilhqu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45	27	19
<b>Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) (±SE)<sup>a</sup></b>	-3.7 (±0.2)	-2.5 (±0.2)	-2.7 (±0.2)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kombinazzjoni u l-prodott mediċinali attiv uniku (95% CI)		-1.12** (-1.55, -0.68)	-0.92** (-1.36, -0.49)
<b>Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju fil-plażma sagħtejn wara l-ikel (mmol/L) (±SE)<sup>a</sup></b>	-4.9 (±0.2)	-3.3 (±0.2)	-3.4 (±0.2)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kombinazzjoni u l-prodott mediċinali attiv uniku (95% CI)		-1.54** (-2.10, -0.98)	-1.49** (-2.04, -0.93)
<b>Medja ta' piż tal-ġisem (kg)</b>			
Linja bażi	92	89	91
Tibdil mil-linja bażi (±SE) <sup>a</sup>	-3.6 (±0.3)	-1.6 (±0.3)	-2.2 (±0.3)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kombinazzjoni u l-prodott mediċinali attiv uniku (95% CI)		-2.00** (-2.79, -1.20)	-1.33** (-2.12, -0.55)

QW=darba fil-ġimgħa, QD=darba kuljum, SE=devjazzjoni standard, CI=intervall ta' kunfidenza, N=numru ta' pazjenti.

<sup>a</sup>Medji aġġustati tal-inqas kwadrati (Medji LS) u differenza/differenzi fil-grupp ta' kura fit-tibdil mill-valuri fil-linja bażi fit-28 Ġimgħa huma mmudellati permezz ta' mudell imħallat b'kejljet ripetuti (MMRM) inkluzi l-kura, ir-regjun, l-istrat HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi (< 9.0% or ≥ 9.0%), il-ġimgħa, u l-kura skont l-interazzjoni tal-ġimgħa bħala fatturi fissi, u valur fil-linja bażi bħala kovarjant.

\*p < 0.001, \*\*p < 0.01.

Il-valuri-p huma kollha valuri-p aġġustati għall-multipliċità.

L-analiżijiet jeskludu kejljet wara t-terapija ta' salvataġġ u wara twaqqif prematur tal-mediċina tal-istudju.

Fi studju double blind ta' 28 ġimġha fl-adulti, exenatide li jerhi l-medicina bil-mod miżjud mal-insulina glargine waħdu jew ma' metformin tqabbel ma' placebo miżjud mal-insulina glargine waħdu jew ma' metformin. L-insulina glargine kienet iddożata mmirata lejn il-glukożju fil-plażma fi stat sajjem ta' 4.0 sa 5.5 mmol/L (72 sa 99 mg/dL). Exenatide li jerhi l-medicina bil-mod wera superjorità għal placebo fit-tnaqqis ta' HbA<sub>1c</sub> mil-linja bażi sal-Ġimġha 28 (Tabella 6).

Exenatide li jerhi l-medicina bil-mod kien superjuri għal placebo fit-tnaqqis tal-piż tal-ġisem wara 28 Ġimġha (Tabella 6).

**Tabella 6: Rizultati ta' studju wiehed ta' 28 ġimġha ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod meta mqabbel ma' placebo f'kombinazzjoni mal-insulina glargine waħdu jew mal-metformin (pazjenti fil-grupp bl-intenzjoni tal-kura)**

	<b>Exenatide 2 mg li jerhi l-medicina bil-mod + Insulina glargine<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + Insulina glargine<sup>a</sup></b>
N	230	228
<b>HbA<sub>1c</sub> medja (%)</b>		
Linja bażi	8.5	8.5
Tibdil mil-linja bażi (±SE) <sup>b</sup>	-1.0 (±0.1)	-0.2 (±0.1)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kuri (95% CI)	-0.74* (-0.94, -0.54)	
<b>Pazjenti (%) li jilhqu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%<sup>c</sup></b>	33*	7
<b>Medja ta' piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi	94	94
Tibdil mil-linja bażi (±SE) <sup>b</sup>	-1.0 (±0.3)	0.5 (±0.3)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kuri (95% CI)	-1.52* (-2.19, -0.85)	
<b>Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju fil-plażma sagħtejn wara l-ikel (mmol/L) (± SE)<sup>b,d</sup></b>	-1.6 (±0.3)	-0.1 (±0.3)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kuri (95% CI)	-1.54* (-2.17, -0.91)	

N=numru ta' pazjenti f'kull grupp ta' kura, SE = devjazzjoni standard, CI= intervall ta' kunfidenza, \*valur-p < 0.001 (aġġustat għall-multipliċità).

- L-LS tfisser li l-bidla fid-doża medja ta' kuljum tal-insulina kienet ta' 1.6 unitajiet għall-grupp ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod u 3.5 unitajiet għall-grupp tal-placebo.
- Il-medji ta' LS aġġustati u d-differenza/differenzi fil-grupp ta' kura fil-bidla mill-valuri fil-linja bażi wara 28 Ġimġha huma mmudellati permezz ta' mudell imhallat b'miżuri ripetuti (MMRM) inkluż kura, reġjun, stratum HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi (< 9.0% jew ≥ 9.0%), stratum SU fil-linja bażi (iva vs. le), ġimġha, u kura b'interazzjoni ta' ġimġha bħala fatturi fissi, u l-valur ta' bażi bħala kovarjanti. Il-bidla assoluta fil-glukożju fil-plażma wara l-ikel f'sagħtejn wara 28 Ġimġha hija mmudellata b'mod simili permezz ta' ANCOVA.
- Il-pazjenti kollha b'dejta ta' punt aħhari nieqsa huma attribwiti bħala li ma rrispondewx għall-kura.
- Wara test ta' tolleranza ta' iklja normali.

L-analiżijiet jeskludu l-kejl wara terapija ta' salvataġġ u l-waqfien prematur wara l-medikazzjoni tal-istudju.

#### Evalwazzjoni kardjovaskulari

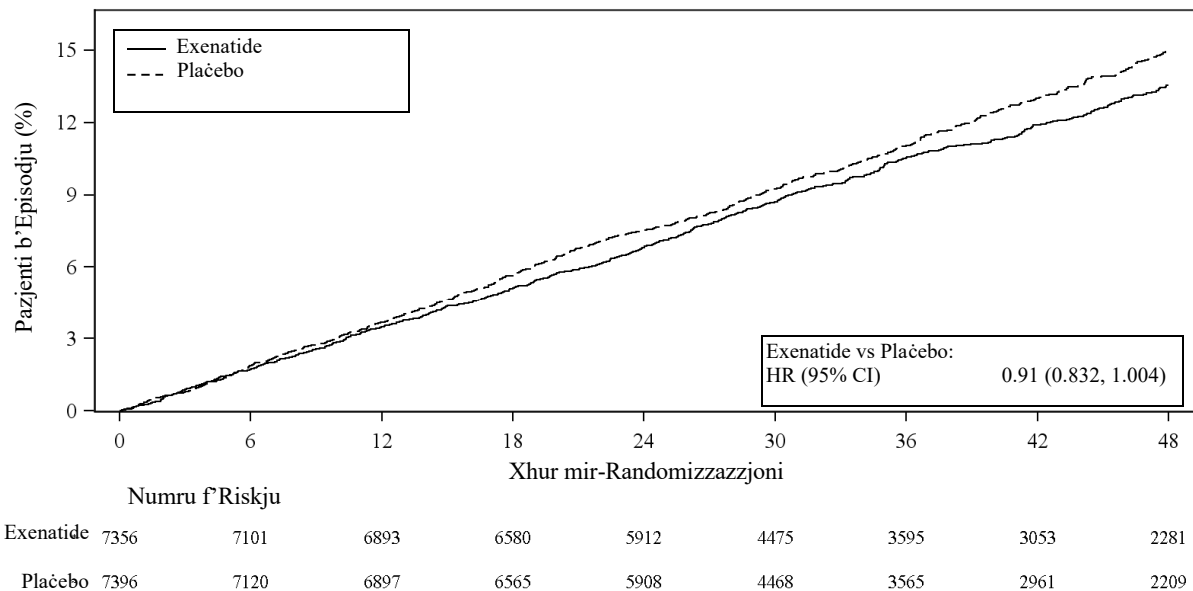
EXSCEL kien studju tar-rizultat kardjovaskulari (CV) pragmatiku f'pazjenti adulti b'dijabete tip 2 u bi kwalunkwe livell ta' riskju CV. Total ta' 14,752 pazjent ġew randomizzati 1:1 għal jew exenatide 2 mg b'rilaxx prolongat darba fil-ġimġha jew għal placebo, miżjuda mal-kura normali attwali li tista' tinkludi wkoll inibituri SGLT2. Il-pazjenti ġew segwiti bħal fi Prattika klinika ta' rutina għal medja ta' 38.7 xhur b'tul ta' kura medjana ta' 27.8 xhur. L-istatus vitali kien magħruf fit-tmiem tal-istudju għal 98.9% u 98.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' exenatide b'rilaxx prolongat u fil-grupp ta' placebo rispettivament. L-età medja fid-dhul għall-istudju kienet 62 sena (bi 8.5% tal-pazjenti ≥ 75 sena). Bejn wiehed u ieħor 62% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-BMI medju kien 32.7 kg/m<sup>2</sup> u t-tul medju tad-dijabete kien ta' 13.1 sena. L-HbA<sub>1c</sub> medja kienet 8.1%. Bejn wiehed u ieħor 49.3% kellhom indeboliment

renali hafif (rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata [eGFR]  $\geq 60$  sa  $\leq 89$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) u 21.6% kellhom indeboliment renali moderat (eGFR  $\geq 30$  sa  $\leq 59$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). B'kollox, 26.9% tal-pazjenti ma kellhom ebda episodju CV preċedenti, 73.1% kellhom għallinqas episodju CV preċedenti wiehed.

Il-punt tat-tmiem tas-sigurtà primarja (noninferjorità) u tal-effikaċja (superjorità) fl-EXSCEL kien iż-żmien għall-ewwel Avveniment Kardijaku Avvers Maġġuri Kkonfermat (MACE, Major Adverse Cardiac Event): mewta relatata ma' episodju kardjovaskulari (CV), infart mijokardijaku (MI, myocardial infarction) mhux fatali jew puplesija mhux fatali. Il-mortalità għal kwalunkwe kawża kienet il-punt ta' tmiem sekondarju inizjali vvalutat.

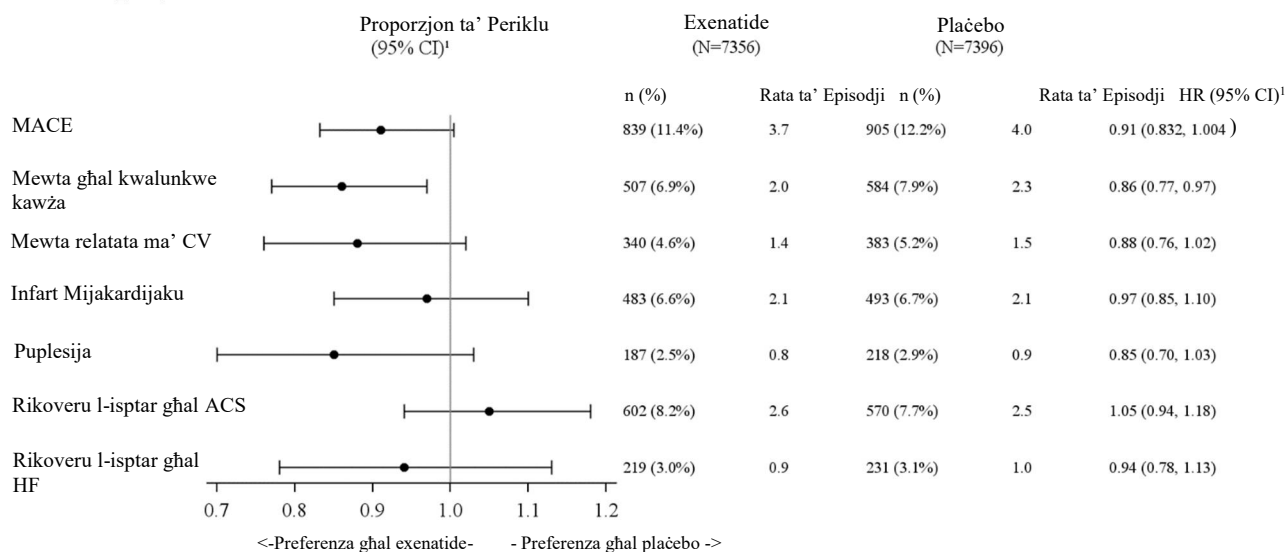
Exenatide b'rilaxx prolongat ma' ziedx ir-riskju kardjovaskulari fil-pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 meta mqabbel ma' placebo meta miżjud mal-kura normali attwali (HR:0.91; 95% CI: 0.832, 1.004; P< 0.001 għal nuqqas ta' inferjorità) ara Figura 1. F'analizi tas-sottogrupp speċifikat minn qabel f'EXSCEL, l-HR għal MACE kien 0.86 (95% CI: 0.77–0.97) f'pazjenti b'eGFR fil-linja bażi ta'  $\geq 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> u 1.01 (95% CI: 0.86–1.19) f'pazjenti b'eGFR fil-linja bażi ta'  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Ir-rizultati tal-punti ta' tmiem kardjovaskulari komposti primarji u sekondarji huma murija fil-Figura 2.

**Figura 1: Hin għall-Ewwel MACE aġġudikat (intenzjoni li jiġu kkurati l-pazjenti)**



HR=proporzjon ta' periklu, CI=intervall ta' fiduċja

**Figura 2: Plott Forest: Analizi tal-Punti ta' Tmiem Primarji u Sekondarji (intenzjoni li jiġu kkurati l-pazjenti)**



ACS=sindrome koronarju akut; CI=intervall ta' fiduċja; CV=kardjovaskulari; HF=kollass tal-qalb; HR=proporzjon ta' periklu; MACE=episodju kardijaku avvers maġġuri; MI=infart mijokardijaku; n=numru ta' pazjenti b'avveniment; N=numru ta' pazjenti fil-grupp ta' kura.

<sup>1</sup> HR (attiv/placebo) u CI huma bbażati fuq mudell ta' rigressjoni ta' perikli proporzjonali Cox, stratifikati skont l-episodju CV preċedenti, bil-grupp ta' kura biss bħala varjabbli ta' spjegazzjoni.

Il-htieġa għal medikazzjoni anti-iperqlikemika addizzjonali tnaqqset bi 33% bil-grupp ta' exenatide b'rilaxx prolongat (inċidenza aġġustata għall-espożizzjoni ta' 10.5 għal kull 100 pt-sena) meta mqabbel mal-grupp ta' placebo (inċidenza aġġustata għall-espożizzjoni ta' 15.7 għal kull 100 pt-sena). Tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> ġie osservat tul il-kors tal-prova b'differenza fil-kura ġenerali ta' -0.53% (exenatide b'rilaxx prolongat vs. placebo).

#### Piż tal-ġisem

Meta mqabbel mal-linja bażi, ġie osservat tnaqqis fil-piż tal-ġisem fl-istudji kollha ta' exenatide li jerħi l-medicina bil-mod.

Fl-4 studji kkontrollati b'komparatur dan it-tnaqqis fil-piż tal-ġisem deher fil-pazjenti mogħtija exenatide li jerħi l-medicina bil-mod irrispettivament jekk kellhomx it-tqalligh għalkemm it-tnaqqis kien ikbar fil-grupp li kellhom it-tqalligh (medja ta' tnaqqis ta' -2.9 kg sa -5.2 kg bit-tqalligh kontra -2.2 kg sa -2.9 kg mingħajr tqalligh).

Fl-4 studji kkontrollati b'komparatur dan il-persentaġġ tal-pazjenti li kellhom kemm tnaqqis fil-piż u kemm tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> varja minn 70 sa 79% (il-persentaġġ tal-pazjenti li kellhom tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> varja minn 88 sa 96%).

#### Il-glukożju fil-plażma/serum

Il-kura b'exenatide li jerħi l-medicina bil-mod irriżultat fi tnaqqis sinifikanti fil-livelli tal-glukożju fil-plażma/serum waqt li wieħed ikun sajjem, dan it-tnaqqis deher kmieni mar-4 ġimgħa. Fl-istudju kkontrollat bil-placebo b'insulina glargine, il-bidla mil-linja bażi sal-Ġimgħa 28 fil-glukożju fil-plażma fi stat sajjem kienet ta' -0.7 mmol/L għall-grupp ta' exenatide li jerħi l-medicina bil-mod u -0.1 mmol/L għall-grupp ta' placebo.

Ġie osservat tnaqqis ieħor fil-koncentrazzjonijiet ta' wara t-teħid tal-ikel. It-titjib fil-koncentrazzjonijiet tal-glukożju fil-plażma waqt li wieħed ikun sajjem baqa' tul it-52 ġimgħa.

#### Il-funzjoni taċ-ċellula beta

L-istudji kliniċi b'exenatide li jerħi l-medicina bil-mod indikaw titjib fil-funzjoni taċ-ċellula beta, bl-użu ta' miżuri bħall-assessjar tal-mudell tal-omeostażi (HOMA-B). L-effett fuq il-funzjoni taċ-ċellula beta nżamm tul it-52 ġimgħa.

### Il-pressjoni tad-demmm

Fl-4 studji ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ikkontrollati bil-placebo ġie osservat tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demmm (2.9 mmHg sa -4.7 mmHg). Fl-istudju ta' 30 ġimgħa b'exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat bhala komparatur, kemm exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kif ukoll exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat naqqsu b'mod sinifikanti l-pressjoni sistolika tad-demmm mil-linja baži (4.7±1.1 mmHg u 3.4±1.1 mmHg rispettivament). Id-differenza bejn iż-żewġ kuri ma kinitx sinifikanti. It-titjib fil-pressjoni tad-demmm inżamm matul it-52 ġimgħa.

Fl-istudju kkontrollat bil-placebo b'insulina glargine, il-bidla mil-linja baži sal-Ġimgħa 28 fil-pressjoni sistolika tad-demmm kienet ta' -2.6 mmHg għall-grupp ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u -0.7 mmHg għall-grupp ta' placebo.

Terapija kkombinata b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin irriżultat fi tnaqqis sinifikanti fil-medja tat-tibdil ta' -4.3±0.8 mmHg fi pressjoni tad-demmm sistolika meta mqabbel ma' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod waħdu ta' -1.2±0.8 mmHg ( $p < 0.01$ ) jew ma' dapagliflozin waħdu ta' -1.8±0.8 mmHg ( $p < 0.05$ ).

### Il-lipidi fl-istat sajjem

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ma wera ebda effett negattiv fuq il-parametri tal-lipidi.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' exenatide rilaxx fit-tul ta' 2 mg darba fil-ġimgħa jew placebo ġew evalwati fi studju każwali, double-blind, ikkontrollat bi placebo, fi grupp paralleli f'adolesxenti u tfal ta' 10 snin jew aktar b'dijabete tat-tip 2 ikkurati b'dieta u eżerċizzju, waħedhom jew flimkien ma' doża stabbli ta' aġenti antidijabetiċi orali u/jew insulina. Ir-rilaxx fit-tul ta' exenatide kien superjuri għal placebo fit-tnaqqis tal-HbA<sub>1c</sub> wara 24 ġimgħa (Tabella 7).

**Tabella 7: Riżultati ta' studju wiehed ta' 24 ġimgħa ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kontra placebo f'pazjenti adolesxenti u pedjatriċi ta' 10 snin jew aktar (intenzjoni li jiġu kkurati l-pazjenti)**

	<b>Exenatide b'rilaxx fit-tul ta' 2 mg QW</b>	<b>Placebo QW</b>
<b>Intenzjoni li jiġi kkurat il-poplu (N)</b>	58	24
<b>Medja HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Linja Baži	8.11	8.22
Bidla mil-linja baži (± SE)	-0.36 (0.18)	0.49 (0.27)
Bidla fid-differenza medja mil-linja baži kontra Placebo (95% CI) <sup>a</sup>	-0.85 (-1.51, -0.19)*	
<b>Medja tal-glukożju fil-plażma waqt is-sawm (mmol/L)</b>		
Linja Baži	9.24	9.08
Bidla mil-linja baži (± SE)	-0.29 (0.424)	0.91 (0.63)
Bidla fid-differenza medja mil-linja baži kontra Placebo (95% CI) <sup>b</sup>	-1.2 (-2.72, 0.32)	
<b>Medja tal-piż tal-ġisem(kg)</b>		
Linja Baži	100.33	96.96
Bidla mil-linja baži (± SE)	-0.59 (0.67)	0.63 (0.98)
Bidla fid-differenza medja mil-linja baži kontra Placebo (95% CI) <sup>b</sup>	-1.22 (-3.59, 1.15)	
<b>Proporzjon li kisbu HbA<sub>1c</sub> ta' &lt;7.0%</b>	31.0%	8.3%
<b>Proporzjon li kisbu HbA<sub>1c</sub> ta' &lt;6.5%</b>	19.0%	4.2%
<b>Proporzjon li kisbu HbA<sub>1c</sub> ta' &lt;6.5%</b>	19.0%	4.2%

\*p=0.012

<sup>a</sup> Il-medja aġġustata tal-LS u d-differenza fil-grupp ta' trattament fil-bidla mill-valuri tal-linja bażi f'kull żjara huma mmudellati bl-użu ta' MMRM inkluż grupp ta' trattament, reġjun, żjara, grupp ta' trattament b'interazzjoni ta' żjara, linja bażi tal-HbA1c u linja bażi tal-HbA1c permezz ta' interazzjoni ta' żjara bhala effetti fissi, bl-użu ta' matrici ta' kovarjanza mhux strutturata.

<sup>b</sup> Il-medja aġġustata tal-LS u d-differenza fil-grupp ta' trattament fil-bidla mill-valuri tal-linja bażi f'kull żjara huma mmudellati bl-użu ta' MMRM inkluż grupp ta' trattament, reġjun, żjara, grupp ta' trattament b'interazzjoni ta' żjara, valur ta' linja bażi, skrinjar tal-HbA1c ( $< 9.0\%$  jew  $\geq 9.0\%$ ), u l-valur tal-linja bażi mill-interazzjoni taż-żjara bhala effetti fissi, bl-użu ta' matrici ta' kovarjanza mhux strutturata.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-mod kif jiġi assorbit exenatide jirrifletti l-mod kif il-formulazzjoni ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod terhi l-medicina b'mod gradwali. Ladarba jiġi assorbit fiċ-ċirkolazzjoni, exenatide jiġi distribwit u eliminat skont il-karatteristiċi farmakokinetiċi magħrufa tiegħu (kif deskritti f'din is-sezzjoni).

### Assorbiment

Wara doži ta' kull ġimgħa ta' 2 mg exenatide li jerhi l-medicina bil-mod, il-koncentrazzjonijiet medji ta' exenatide jaqgħu l-koncentrazzjonijiet minimi ta' effikaċja (~ 50 pg/mL) f'ġimgħtejn b'żieda gradwali fil-koncentrazzjoni medja ta' exenatide fil-plażma fuq 6 sa 7 ġimgħat. Wara, il-koncentrazzjonijiet ta' exenatide baqgħu sostnuti fuq livell ta' madwar 151-265 pg/mL li jindika li jkun ntlahaq l-istat fiss. Matul l-intervall ta' ġimgħa bejn doża u oħra, il-koncentrazzjonijiet fl-istat fiss jibqgħu miżmuma b'ċaqliq minimu bejn l-oghla u l-inqas livelli minn din il-koncentrazzjoni terapewtika medja.

### Distribuzzjoni

Wara t-tehid minn taht il-ġilda ta' doża waħda ta' exenatide, il-volum medju ta' distribuzzjoni evidenti ta' exenatide huwa ta' 28 L.

### Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Studji mhux kliniċi wrew li fil-parti l-kbira tiegħu exenatide jiġi eliminat permezz tal-filtrazzjoni glomerulari u sussegwentement b'degradazzjoni proteolitika. It-tneħħija medja evidenti ta' exenatide hi ta' 9 l/siegha. Dawn il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' exenatide huma indipendenti mid-doża. Wara madwar 10 ġimgħat mit-twaqqif tat-terapija b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod, il-koncentrazzjonijiet medji ta' exenatide fil-plażma jaqgħu taht il-livelli minimi li jkunu jistgħu jinstabu.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment renali*

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' pazjenti b'indeboliment renali li qed jirċievu exenatide 2 mg li jerhi l-medicina bil-mod tindika li f'pazjenti b'indeboliment renali moderat (N=10) u hafif (N=56) jista' jkun hemm żieda fl-espożizzjoni sistemika ta' madwar 74% u 23% (tbassir medjan f'kull grupp) rispettivament meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali (N=84).

#### *Insuffiċjenza epatika*

Ma sarux studji farmakokinetiċi f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika. Exenatide huwa primarjament imneħħi mill-kilwa; u għalhekk, id-disfunzjoni tal-fwied mhux mistennija li taffettwa l-koncentrazzjonijiet ta' exenatide fid-demem.

#### *Sess, razza u piż tal-ġisem*

Is-sess, ir-razza u l-piż tal-ġisem m'għandhom l-ebda influwenza klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' exenatide.

#### *Anzjani*

Fl-anzjani, it-tagħrif huwa limitat, iżda m'hemmx indikazzjonijiet ta' bidliet kbar fl-espożizzjoni ta' exenatide maż-żieda fl-età sa madwar l-età ta' 75 sena.

Fi studju farmakokinetiku ta' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat f'pazjenti bid-dijabete ta' tip 2, l-ġħoti ta' exenatide (10µg) irriżulta f'żieda medja ta' 36% fl-AUC ta' exenatide fi 15-il suġġett anzjan ta' età bejn 75 u 84 sena meta mqabbel ma' 15-il suġġett ta' età bejn 45 u 65 sena u dan wisq probabbli minħabba t-tnaqqis fil-funzjoni renali fil-grupp aktar anzjan (ara sezzjoni 4.2).

#### *Tfal u adolexxenti*

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'adolexxenti u tfal b'livell baxx ta' ADA ta' 10 snin jew aktar b'dijabete mellitus tat-tip 2 wriet li l-ġħoti ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod (2 mg) irriżulta f'espożizzjoni simili għal dik osservata fl-adulti.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, u li saru b'exenatide darbtejn kuljum jew b'exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat jew exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ġew osserbati tumuri tat-tirojde f'firien u fi ġrieden b'agonisti tar-riċettur ta' GLP-1 li jaġixxi fit-tul. Fi studju ta' sentejn dwar il-karċinogeniċità fil-firien b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, giet osservata żieda fl-inċidenza ta' adenomi fiċ-ċellula Ċ u fil-karċinomi fiċ-ċellula Ċ b'doži  $\geq$  darbtejn l-espożizzjoni sistemika tal-bniedem abbażi l-AUC. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet attwalment mhijiex magħrufa.

Studji fl-annimali ma wrew ebda effetti perikolużi diretti ta' exenatide fuq il-fertilità; doži għoljin ta' exenatide kellhom effett fuq l-iżvilupp tal-iskelettu u naqqsu t-tkabbir tal-fetu u tat-tarbija tat-twelid.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi**

#### Trab

poly (D,L-lactide-co-glycolide)  
sucrose

#### Solvent

carmellose sodium  
sodium chloride  
polysorbate 20  
sodium dihydrogen phosphate monohydrate  
disodium phosphate heptahydrate  
ilma għall-injezzjonijiet  
sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

#### Wara s-sospensjoni

Is-suspensjoni għandha tiġi injettata minnufih wara t-tahlita tat-trab mas-solvent.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Qabel ma jintuża, il-pinen għandhom jinżammu sa 4 ġimghat f'temperatura taħt 30 °C . Fi tmiem dan il-perjodu l-pinen għandhom jintużaw jew jintremew.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

## **6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kull pinna b'kompartiment doppju fiha trab ta' exenatide u solvent f'kartriġġ tal-ħġieg ta' Tip 1 issiġillat minn tarf minnhom b'tapp tal-gomma tal-chlorobutyl u b'siġill tal-aluminju, u fit-tarf l-iehor b'pistun tal-gomma tal-chlorobutyl. Iż-żewġ kompartimenti huma sseparati minn tieni pistun tal-gomma tal-chlorobutyl. Hemm labra waħda fornuta għal kull pinna. Kull kartuna fiha wkoll labra waħda addizzjonali. Uża biss il-labar furnuti mal-pinna.

Daqs tal-pakkett ta' 4 pinen mimlija għal-lest ta' doża waħda u pakkett multiplu li fih 12-il (3 pakketti ta' 4) pinna mimlijin għal-lest ta' doża waħda.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

Pinna mimlija għal-lest hija għal użu ta' darba biss.

Il-pinna għandha tinħareġ mill-frigiġ għal tal-inqas 15-il minuta qabel l-injezzjoni. It-trab f'kompartiment wieħed għandu jithallat mas-solvent fil-kompartiment l-iehor tal-pinna mimlija għal-lest. Qabel ma jintuża, is-solvent għandu jiġi eżaminat b'mod viżiv. Is-solvent għandu jintuża biss jekk ikun ċar u ma jkun fih ebda frak. Wara s-sospensjoni, Bydureon għandu jintuża biss jekk it-tahlita tkun bajda għal abjad fl-isfar jew fil-griż u opak. Jekk jogħġbok ara l-fuljett ta' taġħrif u l-“Istruzzjonijiet għall-Utent” għal informazzjoni addizzjonali dwar is-sospensjoni u l-ġhoti.

Uża biss il-labar furnuti apposta mal-pinna.

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod għandu jiġi injettat taħt il-ġilda minnufih wara t-tahlit tat-trab u s-solvent.

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod li jkun ġie ffrizat m'għandux jintuża.

Il-pazjent għandu jiġi istruwit li jarmi l-pinna b'mod sikur, bil-labra tkun għadha mwahħla, wara kull injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

## **8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/696/003-004



## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Ġunju 2011

Data tal-aħħar tiġdid: 18 ta' Frar 2016

## **10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bydureon 2 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terġi l-mediċina bil-mod f'pinna mimlija għal-lest.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest tagħti doża ta' 2 mg ta' exenatide f'0.85 mL.

Għal-lista sħiħa ta' sustanzi eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni għall-injezzjoni li terġi l-mediċina bil-mod f'pinna mimlija għal-lest (BCise).

Suspensjoni bajda għal bajda tagħti fl-isfar ċar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Bydureon huwa indikat f'adulti, adoloxxenti u tfal ta' 10 snin jew aktar b'dijabete mellitus tat-tip 2 sabiex itejbu l-kontroll glicemiku flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukożju meta t-terapija użata li jinkludu insulina bażi, flimkien ma' dieta u eżerċizzju, ma tipprovdux kontroll glicemiku adegwat.

Għal riżultati tal-istudju fir-rigward tal-kombinazzjonijiet, effetti fuq il-kontroll glicemiku u avvenimenti kardjovaskulari u l-popolazzjonijiet studjati, ara s-sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

Id-doża rrakkomandata hi ta' 2 mg exenatide darba fil-ġimgħa.

Pazjenti li jaqilbu minn exenatide li jerġi l-mediċina b'mod immedjat (Byetta) għal exenatide (Bydureon jew Bydureon BCise) jistgħu jkollhom żidiet momentanji fil-koncentrazzjonijiet tal-glukożju fid-dem, li hafna drabi jitjiebu fl-ewwel ġimgħatejn li tkun bdiet it-terapija. Pazjenti li jaqbilbu bejn il-prodotti ta' exenatide li jerġi l-mediċina bil-mod (Bydureon jew Bydureon BCise) jistgħu jagħmlu dan, mingħajr ebda effett rilevanti mistenni fuq il-koncentrazzjonijiet tal-glukożju fid-dem.

Meta exenatide li jerġi l-mediċina bil-mod jiżdied mat-terapija eżistenti ta' metformin u/jew thiazolidinedione, id-doża attwali ta' metformin u/jew thiazolidinedione tista' tinżamm. Meta jiżdied mat-terapija tas-sulphonylurea, wieħed għandu jikkunsidra li jnaqqas id-doża tas-sulphonylurea sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4). Terapija kkombinata ma' thiazolidinedione giet studjata biss f'pazjenti adulti.

Exenatide li jerġi l-mediċina bil-mod għandu jingħata darba fil-ġimgħa fl-istess jum kull ġimgħa. Jekk ikun hemm bżonn, il-ġurnata tat-tehid ta' kull ġimgħa tista' tinbidel sakemm l-aħħar doża tkun ingħatat għallinqas tliet ġranet qabel. Exenatide li jerġi l-mediċina bil-mod jista' jingħata fi kwalunkwe hin tal-ġurnata, wara l-ikel jew fuq stonku vojta.

Jekk titef doża, din għandha tingħata minnufih mal-ewwel ċans li jkollok, diment li d-doża skedata b'mod regolari li jmiss ikun imissha fi 3 ġranet jew aktar. Wara dan, il-pazjenti jistgħu jkomplu l-iskeda tad-dożaġġ ta' darba fil-ġimgħa tas-soltu tagħhom.

Jekk tiflef doża u d-doża skedata b'mod regolari li jmiss tkun imissha ġurnata jew żewġ ġranet aktar tard, il-pazjent m'għandux jingħata d-doża li jtlef, iżda minflok ikompli exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod fil-ġurnata tad-dożaġġ skedat b'mod regolari li jmiss.

L-użu ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ma jzidx il-ħtieġa li jkollok tiċċekkja aktar spiss il-glukożju fid-demm tiegħek. L-iċċekkjar tal-glukożju fid-demm tiegħek huwa meħtieġ biex taġġusta d-doża tas-sulphonylurea u tal-insulina, b'mod partikolari meta t-trattament b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ikun inbeda u l-insulina titnaqqas. Huwa rrakkomandat approċċ gradwali għat-tnaqqis tad-doża tal-insulina.

Jekk tinbeda kura li tbaxxi l-glukożju differenti wara li jitwaqqaf exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, wieħed irid jiftakar li l-injezzjoni tal-prodott li jerħi l-mediċina bil-mod (ara sezzjoni 5.2).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża minhabba l-età. Madankollu, minhabba li l-funzjoni renali tonqos bl-età, wieħed irid joqgħod attent għall-funzjoni renali tal-pazjent (ara *Indeboliment renali*) (ara sezzjoni 5.2).

#### *Indeboliment renali*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment renali ħafif jew moderat.

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'mard renali tal-aħħar stadju jew b'indeboliment renali sever (rata ta' filtrazzjoni glomerulari [GFR] < 30mL/min) (ara sezzjoni 4.4).

#### *Indeboliment epatiku*

M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal adolexxenti u tfal ta' 10 snin jew aktar. Ma hemmx l-ebda data disponibbli għal tfal taħt l-10 snin (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2)

### Metodu ta' kif għandu jingħata

#### Użu għal taħt il-ġilda

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod huwa magħmul biex jingħata mill-pazjent stess. Kull pinna tista' tintuża biss minn persuna waħda u tintuża darba.

Qabel il-bidu ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, huwa rrakkomandat ħafna li l-pazjenti u dawk li jieħdu ħsiebhom jiġu mharrġa mill-professjonista tal-kura tas-saħħa tagħhom. "L-Istruzzjonijiet għall-Utent", li hemm ipprovduti fil-kaxxa, għandhom jiġu segwiti bir-reqqa.

Kull doża għandha tingħata fl-addome, fil-koxxa jew fuq wara tan-naħa ta' fuq tad-driegħ bhala injezzjoni minn taħt il-ġilda b'mod immedjat wara s-suspensjoni tat-trab fis-solvent.

Meta jintuża mal-insulina, exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u l-insulina jridu jingħataw bhala żewġ injezzjonijiet separati.

Għal struzzjonijiet dwar il-preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel ma jingħata, ara sezzjoni 6.6 u "L-Istruzzjonijiet għall-Utent"

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod m'għandux jintuża f'pazjenti bid-dijabete mellitus tat-tip 1 jew għall-kura tal-ketoaċidozi dijabetika.

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod mhuwiex sostitut għall-insulina. Ġiet irrappurtata ketoaċidozi dijabetika fil-pazjenti li jiddependu mill-insulina wara waqfien jew tnaqqis rapidu tad-doża tal-insulina (ara sezzjoni 4.2).

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod m'għandux jingħata bħala injezzjoni minn ġol-vini jew minn ġol-muskoli.

#### Indeboliment renali

F'pazjenti b'mard renali tal-aħħar stadju u li qegħdin jirċievu d-dijalisi, doži uniċi ta' exenatide li jerħu l-mediċina b'mod immedjat žiedu l-frekwenza u s-severità tar-reazzjonijiet avversi gastrointestinali: għalhekk, Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod mhuwiex irrakkomandat li jintuża f'pazjenti b'mard renali tal-aħħar stadju jew b'indeboliment renali sever (GFR < 30mL/min).

B'exenatide kien hemm avvenimenti mhux komuni ta' tibdil fil-funzjoni renali li jinkludu zieda tal-kreatinina fis-serum, indeboliment renali, insuffiċjenza renali kronika li tmur għall-aġħar u insuffiċjenza renali akuta fejn xi kultant tkun meħtieġa l-emodijalisi. Xi wħud minn dawn l-avvenimenti sehew f'pazjenti li kien qed ikollhom avvenimenti li setgħu affettwaw l-idratazzjoni li jinkludu d-dardir, ir-rimettar u/jew id-dijarea u/jew li kienu qed jirċievu prodotti mediċinali magħrufa li jaffettwaw l-istat tal-funzjoni renali/idratazzjoni. Prodotti mediċinali li ttieħdu flimkien kienu jinkludu l-inibituri tal-enzimi li jikkonvertu anġjotensin, l-antagonisti ta' anġjotensin-II, prodotti mediċinali antiinfjammatorji li mhumiex sterojdi u d-dijuretiċi. Ġie osservat li t-tibdil fil-funzjoni renali huwa riversibbli b'kura ta' sosteniment u t-twaqqif tal-prodotti mediċinali li wisq probabbli kienu l-kawża ta' kollox, inkluż exenatide.

#### Mard gastrointestinali sever

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ma ġie studjat f'pazjenti b'mard gastrointestinali sever iinkluż l-gastropareži. Hafna drabi l-użu tiegħu huwa assoċjat ma' reazzjonijiet avversi gastrointestinali li jinkludu d-dardir, ir-rimettar u d-dijarea. Għalhekk, l-użu ta' dan il-prodott mediċinali mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'mard gastrointestinali sever.

#### Pankreatite akuta

L-użu ta' agonisti tar-riċettur GLP-1 ġie assoċjat mar-riskju li tiżviluppa pankreatite akuta. Fl-istudji kliniċi ta' Bydureon BCise, pankreatite akuta ġiet osservata f'0.4% tal-pazjenti. B'mod spontanju, ġew irrappurtati avvenimenti ta' pankreatite akuta b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod. Ġie osservat li b'kura ta' sostenn, il-pankreatite tirriżolva ruhha iżda ġew irrappurtati każijiet rari hafna ta' pankreatite nekrotizzanti jew emorraġika u/jew mewt. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sintomu karatteristiku ta' pankreatite akuta: uġiġħ addominali sever u persistenti. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, l-użu ta' dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf; jekk tkun ikkonfermata pankreatite akuta, dan ma għandux jerga' jinbada. Għandha tiġi osservata l-kawtela f'pazjenti bi storja ta' pankreatite.

#### Prodotti mediċinali li jittieħdu fl-istess ħin

Ma ġie studjat l-użu fl-istess ħin ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, mad-derivattivi ta' D-phenylalanine (meglitinides), mal-inibituri ta' alpha-glucosidase, mal-inibituri ta' dipetidyl peptidase-4 jew ma' agonisti oħra tar-riċettur GLP-1. L-użu fl-istess ħin ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u li jerħi l-mediċina b'mod immedjat ma ġie studjat u mhux irrakkomandat.

#### Nuqqas ta' effikaċja minħabba antikorpi kontra d-droga (ADA) f'pazjenti pedjatriċi

Pazjenti pedjatriċi huma possibbilment aktar suxxettibbli li jiżviluppaw livelli għoljin ta' ADA mill-adulti (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'livell oġħla ta' antikorpi jista' jkollhom rispons tal-HbA<sub>1c</sub> attenwat.

L-ebda ttestjar kummerċjali ta' antikorpi kontra d-droga ma huwa disponibbli, iżda jekk il-kontroll glicemiku mmirat ma jintlaħaqx minkejja l-konformità tal-pazjent ikkonfermata, irrispettivament mir-raġuni għan-nuqqas ta' effikaċja, it-tobba għandhom jikkunsidraw terapija antidijabetika alternattiva.

### Interazzjoni ma' warfarin

Ġew irrapportati b' mod spontanju każijiet ta' żieda fl-INR (Proporzjon Normalizzat Internazzjonali), xi kultant assoċjat ma' fsada, fil-biċċa l-kbira bl-użu fl-istess hin ta' warfarin u exenatide (ara sezzjoni 4.5).

### Ipoglicemija

Fl-istudji kliniċi, ir-riskju ta' ipoglicemija żdied meta exenatide li jerhi l-medicina bil-mod intuża flimkien ma' xi sulphonylurea. Barra minn hekk, fl-istudji kliniċi, pazjenti b'indeboliment renali hafif li kienu qed jiehdu wkoll xi sulphonylurea kellhom żieda fl-incidenza ta' ipoglicemija meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. Sabiex tnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija assoċjata mal-użu ta' xi sulphonylurea, wiehed għandu jikkonsidra jnaqqas id-doża tas-sulphonylurea.

### Tnaqqis ta' malajr fil-piż

Tnaqqis ta' malajr fil-piż b'rata ta' > 1.5 kg fil-ġimgħa ġie rrapportat f' pazjenti kkurati b' exenatide. Tnaqqis fil-piż b' din ir-rata jista' jkollu konsegwenzi hżiena. Il-pazjenti b' telf rapidu fil-piż, għandhom jiġu ssorveljati għal sinjali u sintomi ta' kolelitijasi.

### Twaqqif tal-kura

Wara li jitwaqqaf, l-effett ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod jista' jkompli minhabba li l-livelli ta' exenatide fil-plażma jonqsu tul 10 ġimgħat. Għalhekk wiehed irid joqgħod attent dwar l-għażla ta' prodotti mediċinali oħra u t-tip ta' doża minhabba li r-reazzjonijiet avversi jistgħu jkomplu u l-effikaċja tista', għallinqas b' mod parzjali, tippersisti sakemm il-livelli ta' exenatide jonqsu.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Sulphonylureas

Id-doża ta' sulphonylurea jaf tkun teħtieġ agġustament minhabba ż-żieda fir-riskju ta' ipoglicemija assoċjata ma' terapija bis-sulphonylurea (ara sezzjonijiet 4.2 and 4.4).

### Tbattil tal-istonku

Ir-riżultati ta' studju fejn intuża paracetamol biex tinhadem ir-rata ta' kemm idum biex jiżvojtja l-istonku jagħtu indikazzjoni li l-effett ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod li jnaqqas ir-rata tal-iżvojtjar tal-istonku huwa minimu u mhux mistenni li jikkawża tnaqqis klinikament sinifikanti fir-rata u fil-proporzjoni ta' assorbiment tal-prodotti mediċinali mehuda b' mod orali fl-istess hin. Għalhekk, m'hemm b'żonn ta' agġustamenti fid-doża għal prodotti mediċinali li huma affettwati minn dewmien fl-iżvojtjar tal-istonku.

Meta pilloli ta' 1000 mg paracetamol ġew mogħtija, jew mal-ikel jew fuq stonku vojta, wara 14-il ġimgħa ta' terapija b' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod, ma ġie osservat ebda tibdil sinifikanti fl-AUC ta' paracetamol meta mqabbel mal-perijodu ta' kontroll. Is- $C_{max}$  ta' paracetamol naqas b' 16% (fuq stonku vojta) u b' 5% (wara l-ikel) u  $t_{max}$  żdied minn kważi siegħa fil-perijodu ta' kontroll għal 1.4 siegħat (fuq stonku vojta) u 1.3 siegħat (wara l-ikel).

L-istudji ta' interazzjoni li ġejjin ġew magħmula bl-użu ta' 10 µg exenatide li jerhi l-medicina b' mod immedjat darbtejn kuljum iżda mhux b' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod:

### Warfarin

Ġie osservat dewmien ta' kważi sagħtejn fit- $t_{max}$  meta warfarin inġhata 35 min wara exenatide li jerhi l-medicina b' mod immedjat. Ma kien osservat ebda effett klinikament rilevanti fis- $C_{max}$  jew fl-AUC. Ġiet osservata żieda fl-INR b' mod spontanju waqt l-użu flimkien ta' warfarin u exenatide li jerhi l-medicina bil-mod. Wiehed għandu joqgħod attent għall-INR fil-bidu tal-kura b' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod f' pazjenti fuq warfarin u/jew derivattivi ta' cumarol (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

### Inibituri ta' hydroxy methyl glutaryl coenzyme A reductase

L-AUC u s- $C_{max}$  ta' lovastatin tnaqqsu b' madwar 40% u 28%, rispettivament u kien hemm dewmien ta' madwar 4 siegħat fit- $t_{max}$  meta exenatide li jerhi l-medicina b' mod immedjat inġhata flimkien ma' doża waħda ta' lovastatin (40 mg) meta mqabbel mat-teħid ta' lovastatin waħdu. Fi studji kliniċi ta'

30 ġimgha kkontrollati bi placebo b'exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat, l-użu flimkien ta' exenatide u l-inibituri ta' HMG CoA reductase ma kienx assoċjat ma' tibdil konsistenti fil-profilu tal-lipidi (ara sezzjoni 5.1). M'hemmx bżonn li jiġi stabbilit minn qabel xi aġġustament fid-doża; madankollu, kif inhu xieraq, wieħed għandu joqgħod attent għall-profilu tal-lipidi.

#### Digoxin u lisinopril

Fi studji ta' interazzjoni dwar l-effett ta' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat fuq digoxin u lisinopril ma kien hemm ebda effett klinikament rilevanti fuq  $is-C_{max}$  jew l-AUC, madankollu ġie osservat li kien hemm dewmien ta' madwar sagħtejn fit- $t_{max}$ .

#### Ethinyl estradiol u levonorgestrel

L-ġhoti ta' kontraċettivi orali kkombinat (30 µg ethinyl estradiol flimkien ma' 150 µg levonorgestrel) siegħa qabel exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod immedjat ma biddel l-AUC,  $is-C_{max}$  jew  $is-C_{min}$  la ta' ethinyl estradiol u lanqas ta' levonorgestrel. L-ġhoti tal-kontraċettivi orali 35 minuta wara exenatide m'affettwax l-AUC iżda rriżulta fi tnaqqis fis- $C_{max}$  ta' ethinyl estradiol b'45%, u fis- $C_{max}$  ta' levonorgestrel b'27-41%, u kien hemm dewmien ta' 2-4 sigħat fit- $t_{max}$  minhabba dewmien fl-iżvojtjar tal-istonku. Ir-rilevanza klinika tat-tnaqqis fis- $C_{max}$  hija minima u m'hemmx bżonn ta' tnaqqis fid-doża tal-kontraċettivi orali.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni b'exenatide twettqu biss f'adulti.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

#### Nisa li jistgħu jinqabdu tqal

Minhabba li exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, idum biex jiġi eliminat mill-ġisem, nisa li jistgħu jinqabdu tqal għandhom jużaw il-kontraċezzjoni waqt il-kura b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod. Dan il-prodott mediċinali għandu jitwaqqaf mill-anqas 3 xhur qabel tqala ppjanata.

#### Tqala

M'hemmx biżżejjed dejta dwar l-użu ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Mhux magħruf kemm jista' jkun ta' riskju fil-bniedem. Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod m'għandux jintuża fit-tqala u huwa rrakkomandat l-użu tal-insulina.

#### Treddiġh

Mhux magħruf jekk exenatide jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod m'għandux jintuża waqt it-treddiġh.

#### Fertilità

Ma sarux studji dwar l-effett fuq il-fertilità fil-bnedmin.

### **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

Exenatide f'it li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Meta exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod jintuża flimkien ma' xi sulphonylurea, il-pazjenti għandhom ikunu avżati biex jieħdu l-prekawzjonijiet sabiex jevitaw l-ipoglicemija waqt is-sewqan u t-thaddim ta' magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti tal-mediċina waqt l-istudji kliniċi fl-adulti kienu dawk gastrointestinali (l-aktar tqalligh (8%), li kellha tendenza li titnaqqas b'kura kontinwa), uġiġh ta' ras (4%) u reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, bħal pruritu fis-sit tal-injezzjoni (3%) u eritema fis-sit tal-injezzjoni (2%). Barra minn hekk, seħħet ipoglicemija b'sulphonylurea b'mod komuni ħafna (ara Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari, hawn taħt). L-intensità tal-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi assoċjati kienet ħafifa għal moderata.

Lista tar-reazzjonijiet avversi f'forma tabulari

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi ta' Bydureon BCise identifikati minn studji kliniċi fl-adulti huma mnizzla f'forma mqasra fit-Tabella 1 aktar 'l isfel.

Is-sett tad-data tal-istudji kliniċi fl-adulti miġbura għal Bydureon BCise jinkludi żewġ studji kkontrollati mill-komparatur ta' fażi 3 ta' tul ta 6 sa 12-il xahar. Is-segwitu u l-fażijiet ta' estensjoni tal-istudji huma inklużi fil-gabra. It-terapiji ta' sfond kienu jinkludu dieta u eżerċizzju biss jew ma' metformin, sulphonylurea, thiazolidinedione jew taħlita ta' prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukożju. Ir-reazzjonijiet avversi li ġew osservati b'exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod iżda mhux fl-istudji kliniċi b'Bydureon BCise huma inklużi wkoll f'Tabella 1.

It-terapiji ta' sfond fil-provi kliniċi b'exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod kienu jinkludu dieta u eżerċizzju, metformin, sulphonylurea, thiazolidinedione, taħlita ta' aġenti orali li jbaxxu l-glukożju jew insulina bażi.

Ir-reazzjonijiet huma mnizzla aktar 'l isfel skont it-terminu magħżul ta' MedDRA bis-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $<1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $<1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $<1/1,000$ ), rari hafna ( $<1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi ta' Bydureon BCise identifikati minn studji kliniċi u rapporti spontanji fl-adulti**

Sistema tal-klassifika tal-organi /termini ta' reazzjonijiet avversi	Frekwenza tal-okkorrenza					
	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Mhux magħruf
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>						
Tromboċitopenja ikkaġunata mill-mediċina <sup>9</sup>						X
<b>Disturbi tal-fwied u tal-marrara</b>						
Koleċistite <sup>11</sup>			X			
Kolelitjażi			X			
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>						
Reazzjoni anafilattika <sup>2</sup>				X <sup>1</sup>		
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>						
Ipoglicemija (b'sulphonylurea) <sup>5,6,7</sup>	X					
Ipoglicemija (mingħajr sulphonylurea) <sup>5,6,7</sup>			X			
Ipoglicemija (bl-insulina) <sup>3,4,5</sup>		X				
Tnaqqis fl-aptit			X			
Deidrazzjoni			X			
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>						
Ugħigh ta' ras		X				
Sturdament		X				
Disgweżja			X			
Nghas <sup>2</sup>			X			
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>						
Tqalligh <sup>5</sup>		X				
Dijarea		X				

Rimettar		X				
Stitikezza		X				
Dispepsja		X				
Marda ta' rifluss gastroesofageali		X				
Distensjoni addominali		X				
Ugigh addominali		X				
Gass			X			
Pankreatite akuta (ara sezzjoni 4.4)			X			
Tifwiq <sup>2</sup>			X			
Sadd tal-imsaren <sup>2</sup>			X			
Dewmien fl-izvojt看 tal-istonku <sup>10</sup>			X			
<b>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda</b>						
Urtikarja			X			
Iperidrozi			X			
Raxx makulari jew papulari			X			
Hakk			X			
Alopeçja <sup>2</sup>			X			
Angjoedema <sup>9</sup>						X
Axxessi u çellulite fis-sit tal-injezzjoni <sup>9</sup>						X
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>						
Tibdil fil-funzjoni renali <sup>8</sup>			X			
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>						
Hakk fis-sit tal-injezzjoni <sup>5</sup>		X				
Eritema fis-sit tal-injezzjoni <sup>5</sup>		X				
Gheja		X				
Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni <sup>5</sup>			X			
Astenja			X			
Raxx fis-sit tal-injezzjoni <sup>5</sup>			X			
Thossok nervuż/a <sup>2</sup>				X		
<b>Investigazzjonijiet</b>						
Żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali <sup>9</sup> (ara sezzjoni 4.4)						X



- <sup>1</sup> Rata bbażata fuq studji tal-effikaċja u tas-sigurtà fit-tul ikkompletati (n = 526), sakemm mhux speċifikat mod ieħor. Tinkludi segwitu fi żmien sebgħin jum mill-aħħar doża riċevuta u perjodu ta' estensjoni.
- <sup>2</sup> Rata bbażata fuq tmax-il studju tal-effikaċja u tas-sigurtà fit-tul ikkompletata b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod n = 2868 total.
- <sup>3</sup> Ibbażat fuq avvenimenti ipoglicemiċi li 1. Jirriżultaw f'telf ta' koxxjenza, aċċessjonijiet jew koma li tirrisolvi wara l-għoti ta' glucagon jew glukosju JEW 2. Jeħtiegħ assistenza minn parti terza biex jiġu riżolti minħabba indeboliment fil-koxxjenza jew fl-imġiba u għandu valur ta' glukozju ta' <54 mg/dL (3 mmol/L) JEW 3. Jirriżultaw f'sintomi konsistenti ma' ipoglicemija b'glukozju konkomitanti <54 mg/dL (3 mmol/L) qabel il-kura.
- <sup>4</sup> Frekwenza rrapportata mill-perjodu ta' kura kkontrollat ta' 28 ġimgħa ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod bhala zieda mal-istudju tal-insulin glargine (N=231).
- <sup>5</sup> Ara Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari, hawn taħt.
- <sup>6</sup> Frekwenzi rrapportati f'data miġbura mill-perjodi kkontrollati taż-żewġ studji kliniċi ta' fażi 3 (n = 410).
- <sup>7</sup> Ibbażat fuq avvenimenti ipoglicemiċi li għandhom sintomi konsistenti ma' ipoglicemija b'valur tal-glukozju konkomitanti ta' <54 mg/dL (3 mmol/L) qabel il-kura.
- <sup>8</sup> Tinkludi insuffiċjenza akuta tal-kliew, insuffiċjenza tal-kliewi kronika aggravata, indeboliment tal-kliewi, zieda fil-kreatinina fis-seru. Ara sezzjoni 4.4.
- <sup>9</sup> Rata bbażata fuq dejta minn rapporti spontanji b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod (denominatur mhux magħruf).
- <sup>10</sup> Rata bbażata fuq sittax-il studju tal-effikaċja u tas-sigurtà mtawwla kkompletati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod n = 4086 total.
- <sup>11</sup> Rata bbażata fuq studji ta' sigurtà u effikaċja ta' BYDUREON (n = 3560 total); tinkludi studji DURATION 7 u DURATION 8.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

#### *Tromboċitopenja ikkaġunata mill-mediċina*

Tromboċitopenja ikkaġunata mill-mediċina (DITP, drug-induced thrombocytopenia) b'antikorpi kontra l-plejtlits dipendenti fuq exenatide għet irrapportata fl-adulti fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. DITP hija reazzjoni medjata bl-immunità li hija kkawżata minn antikorpi reattivi għall-plejtlits dipendenti fuq il-mediċina. Dawn l-antikorpi jikkawżaw il-qerda tal-plejtlits fil-preżenza tal-mediċina sensitizzanti.

#### *L-ipoglicemija*

Ma kien hemm l-ebda avveniment ta' ipoglicemija maġġuri b'Bydureon BCise fi studji kliniċi fl-adulti. L-inċidenza gloobali ta' ipoglicemija minuri kienet 6.3%. Din l-inċidenza żdiedet meta ntuża flimkien ma' sulphonylurea (26.1%) meta mqabbel mal-ebda sulphonylurea (0.9%) (ara sezzjoni 4.4). Biex tnaqqas ir-riskju tal-ipoglicemija assoċjata mal-użu ta' sulphonylurea, wiehed jista' jikkonsidra jnaqqas id-doża tas-sulphonylurea (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Meta exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod żdied mal-insulina bażi, ma kien meħtiegħ l-ebda aġġustament fid-doża inizjali tal-insulina. Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod flimkien mal-insulina bażi ma wera l-ebda differenza klinikament sinifikanti fl-inċidenza ta' episodji ipoglicemiċi meta mqabbel mal-insulina. Ma kien hemm l-ebda episodju ta' ipoglicemija maġġuri fil-grupp ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod mal-insulina.

#### *Tqalligħ*

L-aktar reazzjoni avversa rrapportata b'mod frekwenti fl-adulti kienet it-tqalligħ. Waqt il-perjodu kkontrollat tal-istudju kliniku li qabbel Bydureon BCise ma' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat, it-tqalligħ ġie rrapportat f'9.6% u 20.5% tal-pazjenti f'kull grupp. B'mod ġenerali, 9.3% tal-pazjenti kkurati b'Bydureon BCise rrapportaw tqalligħ matul il-perjodu kkontrollat taż-żewġ studji kliniċi. Il-parti l-kbira tal-episodji ta' tqalligħ kienu ħfief għal moderati, assoċjati mal-bidu tal-kura u li naqsu maż-żmien.

#### *Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*

Waqt il-perjodu kkontrollat tal-istudji kliniċi fl-adulti, ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ġew osservati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti kkurati b'Bydureon BCise kontra pazjenti kkurati bil-komparatur (24% 4% b'exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat). Fil-parti l-kbira tagħhom dawn ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni kienu ħfief u hafna drabi ma wasslux għat-twaqqif mill-medikazzjoni tal-istudju. Il-pazjenti jistgħu jiġu kkurati sabiex itaffu s-sintomi waqt li jkomplu l-kura. L-injezzjonijiet sussegwenti għandhom jingħataw f'sit differenti tal-injezzjoni kull ġimgħa.

F'esperjenzi ta' wara t-tqeghid fis-suq b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod, gew irrapportati kazijiet b'axxessi u cellulite fis-sit tal-injezzjoni.

Fl-istudji klinici, gew osservati b'mod frekwenti hafna ghoqod zghar taht il-gilda fis-sit tal-injezzjoni, konsistenti mal-karatteristiki maghrufa tal-formulazzjonijiet maghmula minn mikrosferi polimerici poly (D,L-lactide co-glycolide). Hafna mill-ghoqod individwali ma kellhomx effett fuq il-partecipazzjoni fl-istudju u marru maz-zmien.

#### *Immunogenicità*

Konsistenti mal-fatt li l-proteini u l-farmaċewtiċi peptidi ghandhom il-potenzjal li jkunu immunogenici, wara t-trattament b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod il-pazjenti jistghu jizviluppaw antikorpi kontra exenatide.

Madwar 42% tal-pazjenti zviluppaw livell baxx ta' antikorpi ghal exenatide u 32% tal-pazjenti zviluppaw livell gholi ta' antikorpi fi kwalunkwe hin waqt l-istudji fl-adulti. Il-persentaġġ tal' dawn l-individwi, b'livelli pozittivi ta' antikorpi, lahaq il-qofol tieghu madwar gimghat 8 sa 16 tad-dozaġġ imbagħad naqas maz-zmien. Fil-punt ahħar tal-istudju, mamdwar 43% tal-pazjenti kellhom livell baxx ta' antikorpi ghal exenatide u 14% tal-pazjenti kellhom livell gholi ta' antikorpi. B'mod generali, il-livell tal-kontroll glicemiku (HbA<sub>1c</sub>) f'pazjenti kkurati b'Bydureon BCise b'livell baxx ta' antikorpi fl-ahħar vista (-1.1% sa -1.5%) kien komparabbli ghal dak osservat f'dawk minghajr livelli ta' antikorpi (-1.1% sa -1.4%). Filwaqt li pazjenti b'livelli gholjin ta' antikorpi fl-ahħar vista kellhom rispons ghal HbA<sub>1c</sub> attenwat, it-tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> f'dawn il-pazjenti kien klinikament rilevanti (-0.6% sa -0.7%).

Fost pazjenti adulti kkurati b'Bydureon BCise evalwabbli għall-antikorpi (N = 393), l-inċidenza tar-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni li potenzjalment huma immunogenici (l-izjed komuni ghoqda fis-sit tal-injezzjoni) waqt iz-żewġ studji kienet madwar 20%. Dawn ir-reazzjonijiet kienu osservati b'mod inqas komuni f'pazjenti li m'għandhomx antikorpi (16%) u pazjenti b'livell baxx ta' antikorpi (16%) meta mqabbel ma' pazjenti b'livell gholi ta' antikorpi (27%).

#### *Tnaqqis ta' malajr fil-piz*

Fi studju ta' 30 gimgha, madwar 3% (n=4/148) tal-pazjenti adulti kkurati b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod kellhom għallinqas perijodu wiehed ta' zmien ta' tnaqqis ta' malajr fil-piz (bejn zewġ viziti konsekuttivi ta' studju gie rreġistrat tnaqqis fil-piz tal-gisem ta' aktar minn 1.5 kg/gimgha).

#### *Rata aktar mgħaġġla tat-tahbit tal-qalb*

Giet osservata zieda medja fir-rata tat-tahbit tal-qalb (HR) ta' 2.6 tahbita fil-minuta (bpm) mil-linja bazi (74 bpm) fil-perjodu kkontrollat tal-istudji klinici ta' Bydureon BCise fl-adulti. Hmistax fil-mija tal-pazjenti kkurati b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod kellhom zidiet medji fl-HR ta'  $\geq 10$  bpm; madwar 5% sa 10% tal-individwi fi hdan il-gruppi ta' kura l-ohra kellhom zidiet medji fl-HR ta'  $\geq 10$  bpm.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-profil tas-sigurtà ta' exenatide fi studju kliniku b'adoloxxenti u tfal ta' 10 snin jew aktar (ara sezzjoni 5.1) kien simili ghal dak li gie osservat fl-istudju fl-adulti.

Fl-istudju pedjatriku ma kien hemm l-ebda avveniment kbir ta' ipoglicemija.

Matul il-perjodu ta' 24 gimgha ta' trattament double-blind, pazjent wiehed (1.7 %) fil-grupp ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod u pazjent wiehed (4.3 %) fil-grupp tal-placebo kellhom ipoglicemija minuri (definit bhala avveniment ta' ipoglicemija mhux kbir li kellu sintomi konsistenti ma' ipoglicemija u valur ta' glukożju ta' inqas minn 3 mmol/L [54 mg/dL] qabel it-trattament tal-episodju). Iz-żewġ pazjenti kienu qed jirċievu l-insulina bhala terapija fl-isfond.

Avvenimenti ohra ta' ipoglicemija, episodji li ma ssodisfawx la kriterji kbar u lanqas zghar, gew irrappurtati mill-investigatur fi 8 pazjenti (13.6 %) u f'pazjent wiehed (4.3 %) fil-gruppi ta' exenatide u placebo b'rilaxx fit-tul, rispettivament. Minn dawn, 6 pazjenti fil-grupp ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod u pazjent wiehed fil-grupp tal-placebo rċeview l-insulina bhala terapija fl-isfond.

Fl-istudju pedjatriku, it-titru massimu ta' antikorpi miksub fi kwalunkwe hin matul l-istudju kien baxx (<625) għal madwar 30 % tal-pazjenti u għoli (≥625) għal madwar 63 % tal-pazjenti. Il-perċentwal ta' pazjenti b'livelli pożittivi tal-antikorpi lahaq il-quċċata bejn wiehied u ieħor f'Gimgha 12. Hekk kif l-istudju kompli sa Gimgha 52, il-perċentwal ta' pazjenti b'livelli għoljin kien naqas (31 %) u l-perċentwali tal-pazjenti b'livelli baxxi (40 %) żdied. Pazjenti b'livelli oghla ta' antikorpi jista' jkollhom rispons tal-HbA<sub>1c</sub> attenwat (ara sezzjoni 4.4).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jigu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

L-effetti ta' dozi eċċessivi ta' exenatide (ibbażati fuq studji kliniċi ta' exenatide li jerhi l-mediċina b'mod immedjat) kienu jinkludu tqalligh sever, rimettar sever u koncentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demmi li jonqsu malajr. F'każ ta' doża eċċessiva, għandha tinbeda kura xierqa ta' sosteniment skont is-sinjali u s-sintomi kliniċi tal-pazjent.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini użati fid-dijabete, analogi ta' glucagon-like peptide-1 (GLP-1), Kodiċi ATC: A10BJ01.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Exenatide huwa agonist tar-riċettur glucagon-like peptide-1 (GLP-1) u għandu hafna mill-azzjonijiet kontra l-iperglicemija li għandu glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Is-sekwenza tal-aminoacidi ta' exenatide tikkoinċidi parzjalment ma' dik ta' GLP-1 uman. Ġie muri li *in vitro* exenatide jingħaqad u jattiva r-riċettur GLP-1 uman u l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu huwa permezz tal-AMP ċikliku u/jew mekkaniżmi oħra ta' sinjali intracellulari.

Exenatide jżid, b'mod dipendenti fuq il-glukożju, is-sekrezzjoni tal-insulina miċ-ċelluli beta tal-frixa. Kif il-koncentrazzjonijiet tal-glucose fid-demmi jonqsu, tonqos is-sekrezzjoni tal-insulina. Meta exenatide ntuża flimkien ma' metformin u/jew xi thiazolidinedione biss, ma giet osservata l-ebda zieda fl-incidenta ta' ipoglicemija aktar minn dik ta' placebo flimkien ma' metformin u/jew xi thiazolidinedione li jista' jkun minhabba dan il-mekkaniżmu insulinotropiku dipendenti fuq il-glukożju (ara sezzjoni 4.4).

Exenatide jrażżan is-sekrezzjoni ta' glucagon li hi magħrufa li tkun iktar għolja milli suppost fid-dijabete tat-tip 2. Koncentrazzjonijiet anqas ta' glucagon iwasslu għal tnaqqis fil-produzzjoni epatika tal-glukożju. Madanakollu, exenatide ma jdgħajjifx ir-rispons normali ta' glucagon u ta' ormoni oħra għall-ipoglicemija.

Exenatide jtawwal il-hin sabiex jitbattal l-istonku u b'hekk inaqqas ir-rata li biha l-glukożju li geġ mill-ikel jidher fiċ-ċirkolazzjoni.

Ġie muri li exenatide jnaqqas it-tehid tal-ikel minhabba tnaqqis fl-aptit u zieda fis-sensazzjoni li tkun kilt biżżejjed.

#### Effetti farmakodinamiċi

Exenatide jtejjeb il-kontroll glicemiku permezz tal-effetti sostnuti fuq il-koncentrazzjonijiet tal-glukożju kemm wara l-ikel u kemm meta wiehied ikun sajjem, f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2. Differenti mill-GLP-1 naturali, il-profil farmakokinetiku u farmakodinamiku ta' exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod fil-bniedem jippermetti li jingħata darba fil-gimgha.

F'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 (n=13), studju farmakodinamiku wera li reġa' kien hemm is-sekrezzjoni tal-ewwel fażi tal-insulina u titjib fis-sekrezzjoni tat-tieni fażi tal-insulina bħala rispons għal doża f'daqqa ta' glukożju fil-vina.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Ir-riżultati ta' żewġ studji kliniċi b'Bydureon BCise u sitt studji kliniċi fit-tul ta' exenatide li jerġi l-medicina bil-mod huma murija hawn taħt; dawn l-istudji kienu jikkonsistu minn 1766 individwu adult (556 kkurati b'Bydureon BCise), 53% irġiel u 47% nisa, 304 individwi (17%) kellhom  $\geq 65$  sena.

Barra minn hekk, studju tar-riżultat kardjo-vaskulari double-blind, ikkontrollat bi placebo (EXSCEL) irreġistra 14,752 individwu adult b'dijabete tat-tip 2 u kwalunkwe livell ta' riskju kardjovaskulari meta miżjud mal-kura normali attwali.

#### Kontroll glikimiku

##### *Bydureon BCise*

Fi studju open-label ta' 28 ġimgħa fl-adulti, Bydureon BCise ġie mqabbel ma' exenatide li jerġi l-medicina b'mod immedjat f'individwi fuq programm ta' dieta u eżerċizzju biss jew ma' reġimen stabbli ta' prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukożju. Iż-żewġ gruppi ta' kura kellhom tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> meta mqabbel mal-linja bażi. Bydureon BCise wera superjorità għal exenatide li jerġi l-medicina b'mod immedjat fit-tnaqqis ta' HbA<sub>1c</sub> mil-linja bażi sa Ġimgħa 28 (Tabella 2). Il-perjodu tal-istudju kkontrollat bil-komparatur ta' 28 ġimgħa ġie segwit minn perjodu ta' estensjoni ta' 24 ġimgħa li matulu l-individwi kollha li pparteċipaw irċievew kura b'dan il-prodott mediċinali. L-effett fuq HbA<sub>1c</sub> baqa' klinikament sinifikanti matul 52 ġimgħa iżda naqas parzjelment maż-żmien fil-grupp li fil-bidu rċieva Bydureon BCise.

Kemm pazjenti fuq Bydureon BCise kif ukoll fuq exenatide li jerġi l-medicina b'mod immedjat kisbu tnaqqis fil-piż f'Ġimgħa 28 meta mqabbel mal-linja bażi (Tabella 2). Id-differenza bejn iż-żewġ gruppi ta' kura ma kinitx sinifikanti. It-tnaqqis fil-piż tal-ġisem inżammet f'Ġimgħa 52.

**Tabella 2: Ir-rizultati ta' studju wiehed ta' 28 ġimgha ta' Bydureon BCise kontra exenatide li jerhi l-mediċina b'mod immedjat flimkien ma' dieta u eżerċizzju wahidhom jew ma' reġimen stabbli ta' prodotti mediċinali orali li jbxaxx l-glukożju (pazjenti b'intenzjoni ta' kura modifikati<sup>1</sup>)**

	<b>Bydureon BCise 2 mg QW</b>	<b>Exenatide 10 mcg li jerhi l-mediċina b'mod immedjat BID</b>
N	229	146
<b>Medja ta' HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Linja bażi	8.5	8.5
Tibdil mil-linja bażi (± SE) <sup>2</sup>	-1.4 (±0.1)	-1.0 (±0.1)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi kontra exenatide li jerhi l-mediċina b'mod immedjat (95% CI)<sup>2</sup></b>	-0.37* (-0.63, -0.10)	
<b>Il-pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%<sup>3</sup></b>	49	43
<b>Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi	97	97
It-tibdil mil-linja bażi (± SE) <sup>2</sup>	-1.5 (±0.3)	-1.9 (±0.4)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi kontra exenatide li jerhi l-mediċina b'mod immedjat (95% CI)<sup>2</sup></b>	+0.40 (-0.48, 1.28)	
<b>Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi tal-glukożju fil-plażma meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)<sup>2</sup></b>	-1.8 (±0.2)	-1.3 (±0.3)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi kontra exenatide li jerhi l-mediċina b'mod immedjat (95% CI)<sup>2</sup></b>	-0.56 (-1.20, 0.08)	

QW = darba fil-ġimgha, BID = darbtejn kuljum, N = numru ta' pazjenti f'kull grupp ta' kura, SE = 'devjazzjoni standard, CI = intervall ta' kunfidenza

\*valur p < 0.01.

<sup>1</sup> Il-pazjenti randomizzati kollha li rċievew tal-inqas doża waħda tal-medikazzjoni tal-istudju.

<sup>2</sup> Medja tal-inqas kwadrati.

<sup>3</sup> L-Aħħar Osservazzjoni Mressqa Quddiem (LOCF).

Fi studju open-label ta' 28 ġimgha (medikazzjoni orali blinded), Bydureon BCise tqabbel ma' sitagliptin u placebo f'individwi li kienu qed jużaw ukoll metformin ≥ 1,500 mg kuljum. Bydureon BCise wera superjorità għal kemm sitagliptin kif ukoll placebo fit-tnaqqis ta' HbA<sub>1c</sub> mil-linja bażi għal Ġimgha 28 (Tabella 3).

Kemm il-pazjenti fuq Bydureon BCise kif ukoll fuq sitagliptin kisbu tnaqqis fil-piż f'Ġimgha 28 meta mqabbel mal-linja bażi (Tabella 3). Id-differenza bejn iż-żewġ gruppi ta' kura ma kinitx sinifikanti.

**Tabella 3: Ir-rizultati ta' studju wiehed ta' 28 ġimgha ta' Bydureon BCise kontra sitagliptin u plaċebo flimkien ma' metmorfin (pazjenti b'intenzjoni ta' kura modifikata<sup>1</sup>)**

	Bydureon BCise 2 mg QW	Sitagliptin 100 mg QD	Plaċebo QD
N	181	122	61
<b>Medja ta' HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Linja bażi	8.4	8.5	8.5
Tibdil mil-linja bażi (± SE) <sup>2</sup>	-1.1 (± 0.1)	-0.8 (± 0.1)	-0.4 (± 0.2)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi kontra sitagliptin (95% CI)<sup>2</sup></b>	-0.38* (-0.70, -0.06)		
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi kontra plaċebo (95% CI)<sup>2</sup></b>	-0.72** (-1.15, -0.30)		
<b>Il-pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%<sup>3</sup></b>	43*	32	25
<b>Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)</b>			
Linja bażi	89	88	89
It-tibdil mil-linja bażi (± SE) <sup>2</sup>	-1.1 (± 0.3)	-1.2 (± 0.3)	+0.2 (± 0.5)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi kontra sitagliptin (95% CI)<sup>2</sup></b>	+0.07 (-0.73, 0.87)		
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi kontra plaċebo (95% CI)<sup>2</sup></b>	-1.27# (-2.34, -0.20)		
<b>It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)<sup>2</sup></b>	-1.2 (±0.2)	-0.6 (±0.3)	+0.5 (±0.4)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi kontra sitagliptin (95% CI)<sup>2</sup></b>	-0.56 (-1.21, 0.09)		
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi kontra plaċebo (95% CI)<sup>2</sup></b>	-1.71§ (-2.59, -0.83)		

QW = darba fil-ġimgha, BID = darbtejn kuljum, N = numru ta' pazjenti f'kull grupp ta' kura, SE = 'devjazzjoni standard, CI = intervall ta' kunfidenza

\*valur p < 0.05, \*\* valur p < 0.01, # valur p nominali < 0.05, §valur p nominali < 0.001.

<sup>1</sup> Il-pazjenti randomizzati kollha li rċievew tal-inqas doża waħda tal-medikazzjoni tal-istudju.

<sup>2</sup> Medja tal-inqas kwadrati.

<sup>3</sup> L-Aħħar Osservazzjoni Mressqa Quddiem (LOCF).

#### *Exenatide li jerħi l-medicina bil-mod*

F'zewġ studji fl-adulti, exenatide li jerħi l-medicina bil-mod 2 mg darba fil-ġimgha ġie mqabbel ma' exenatide li jerħi l-medicina b'mod immedjat 5 mcg li jingħata darbtejn kuljum għal 4 ġimghat segwit minn exenatide 10 mcg li jingħata darbtejn kuljum. Studju wiehed dam 24 ġimgha (n = 252) u l-iehor dam 30 ġimgha (n = 295) segwit minn estensjoni *open-labelled* fejn il-pazjenti kollha ġew ikkurati b'exenatide li jerħi l-medicina bil-mod 2 mg darba fil-ġimgha, għal 7 snin ohra (n = 258). Fiz-żewġ studji, it-tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> kien evidenti fiz-żewġ gruppi ta' kura sa mill-ewwel teħid tal-valuri tal-HbA<sub>1c</sub> wara li bdiet il-kura (Ġimghat 4 jew 6).

Exenatide li jerħi l-medicina bil-mod ġab tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA<sub>1c</sub> meta mqabbel ma' pazjenti li rċievew exenatide li jerħi l-medicina b'mod immedjat (Tabella 4).

Fiz-żewġ studji, f'individwi kkurati b'exenatide li jerħi l-medicina bil-mod u exenatide li jerħi l-medicina b'mod immedjat ġie osservat effett klinikament rilevanti fuq l-HbA<sub>1c</sub> irrISPettivament minn x'kienu qed jiehdu bhala kura bażilari kontra d-dijabete.

Fiz-żewġ studji, kemm klinikament u kemm statistikament kien hemm b'mod sinifikanti iżjed pazjenti fuq exenatide li jerħi l-medicina bil-mod meta mqabbel ma' exenatide li jerħi l-medicina b'mod immedjat kisbu tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> ta' ≤ 7% jew < 7% (p < 0.05 u p = < 0.0001 rispettivament).

Kemm il-pazjenti fuq exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod u exenatide li jerhi l-mediċina b'mod immedjat kellhom tnaqqis fil-piż meta mqabbel mal-linja bażi, għalkemm id-differenza bejn iż-żewġ ferġat tal-kura ma kinitx sinifikanti.

Fl-estensjoni tal-istudju mhux ikkontrollat, il-pazjenti li setgħu jiġu evalwati u li qalbu minn exenatide li jerhi l-mediċina b'mod immedjat għal exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod wara 30 ġimgħa (n=121), kisbu l-istess titjib fl-HbA<sub>1c</sub> ta' -2.0% wara 52 Ġimgħa meta mqabbel mal-linja bażi l-istess bhall-pazjenti kkurati b'exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod.

Għall-pazjenti kollha li jlestu l-estensjoni tal-istudju mhux ikkontrollat ta' 7 snin (n = 122 ta' 258 pazjent inklużi fil-fażi ta' estensjoni), l-HbA<sub>1c</sub> żdied b'mod gradwali maż-żmien mit-52 ġimgħa 'l quddiem, iżda xorta waħda kien tnaqqas meta mqabbel mal-linja bażi wara 7 snin (-1.5%). It-telf ta' piż kien sostnut matul is-7 snin f'dawn il-pazjenti.

**Tabella 4: Ir-riżultati ta' żewġ studji ta' exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod kontra exenatide li jerhi l-mediċina b'mod immedjat flimkien ma' dieta u eżerċizzju wahidhom, metformin u/jew sulphonylurea u metformin u/jew thiazolidinedione (pazjenti b'intenzjoni ta' kura)**

<b>Studju ta' 24 Ġimgħa</b>	<b>Exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod 2 mg</b>	<b>Exenatide 10 mcg li jerhi l-mediċina b'mod immedjat darbtejn kuljum</b>
N	129	123
<b>Medja ta' HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Linja bażi	8.5	8.4
Tibdil mil-linja bażi ( ± SE)	-1.6 (±0.1)**	-0.9 (±0.1)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-0.67 (-0.94, -0.39)**	
<b>Il-pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	58	30
<b>It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) ( ± SE)</b>	-1.4 (±0.2)	-0.3 (±0.2)
<b>Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi	97	94
It-tibdil mil-linja bażi ( ± SE)	-2.3 (±0.4)	-1.4 (± 0.4)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-0.95 (-1.91, 0.01)	
<b>Studju ta' 30 Ġimgħa</b>		
N	148	147
<b>Medja ta' HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Linja bażi	8.3	8.3
Tibdil mil-linja bażi ( ± SE)	-1.9 (±0.1)*	-1.5 (±0.1)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-0.33 (-0.54, -0.12)*	
<b>Il-pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	73	57
<b>It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) ( ± SE)</b>	-2.3 (±0.2)	-1.4(±0.2)
<b>Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi	102	102
It-tibdil mil-linja bażi ( ± SE)	-3.7 (±0.5)	-3.6 (±0.5)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-0.08 (-1.29, 1.12)	

SE = devjazzjoni standard, CI= intervall ta' kunfidenza, \* p < 0.05, \*\*p < 0.0001

Sar studju fl-adulti li dam 26 ġimgħa fejn exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod ġie mqabbel ma' insulin glargine darba kuljum.

Ġie muri li t-tibdil fl-HbA<sub>1c</sub> kien ikbar b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod meta mqabbel ma' insulin glargine. Meta mqabbla mal-kura b'insulin glargine, exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod wera tibdil superjuri f'HbA<sub>1c</sub>, ġab tnaqqis sinifikanti fil-piż medju tal-ġisem u kien assoċjat ma' inqas avvenimenti ipoglicemici (Tabella 5).

**Tabella 5: Ir-riżultati ta' studju wiehed ta' 26 ġimgħa ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kontra insulin glargine flimkien ma' metformin wahdu jew meformin u sulphonylurea (pazjenti b'intenzjoni ta' kura)**

	<b>Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod</b>	<b>Insulin glargine<sup>1</sup></b>
N	233	223
<b>Medja ta' HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Linja bażi	8.3	8.3
Tibdil mil-linja bażi (± SE)	-1.5 (± 0.1)*	-1.3 (± 0.1)*
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-0.16 (-0.29, -0.03)*	
<b>Il-pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	54
<b>It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)</b>	-2.1 (± 0.2)	-2.8 (± 0.2)
<b>Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi	91	91
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-2.6 (± 0.2)	+1.4 (± 0.2)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)</b>	-4.05 (-4.57, -3.52)*	

(SE = devjazzjoni standard, CI= intervall ta' kunfidenza), \* p < 0.05

<sup>1</sup> Id-doża ta' insulin glargine ġiet ikkalkulata bl-għan li tintlaħaq konċentrazzjoni tal-glukożju ta' bejn 4.0 sa 5.5 mmol/L (72 sa 100 mg/dL). Fil-bidu tal-kura, id-doża ta' insulin glargine kienet ta' 10.1 IU/ġurnata li telgħet sa 31.1 IU/ġurnata għal pazjenti kkurati b'insulin glargine.

Ir-riżultati ta' 156 ġimgħa kienu konsistenti ma' dawk irrapportati preċedentement fir-rapport temporanju ta' 26 ġimgħa. Il-kura b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod tejbet b'mod sinifikanti l-kontroll glicemiku u l-kontroll tal-piż, meta mqabbla mal-kura bl-insulina glargine. Ir-riżultati tas-sigurtà wara 156 ġimgħa kienu konsistenti ma' dawk irrapportati wara 26 ġimgħa.

Fi studju *double-blind* li dam 26 ġimgħa exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ġie mqabbel ma' dozi massimi ta' kuljum ta' sitagliptin u pioglitazone f'individwi adulti li kienu qed jużaw ukoll metformin. Kull grupp ta' kura kellu tnaqqis sinifikanti fl-fl-HbA<sub>1c</sub> meta mqabbel mal-linja bażi. Ġie muri li exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kien superjuri kemm għal sitagliptin kif ukoll għal pioglitazone f'dak li għandu x'jaqsam mat-tibdil mil-linja bażi ta' HbA<sub>1c</sub>.

Ġie muri li t-tnaqqis fil-piż kien b'mod sinifikanti iżjed b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod meta mqabbel ma' sitagliptin. Pazjenti fuq pioglitazone żdiedu fil-piż (Tabella 6).



**Tabella 6: Ir-rizultati ta' studju wiehed ta' 26 ġimgha ta' exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod kontra sitagliptin u kontra pioglitazone flimkien ma' metformin (pazjenti b'intenzjoni ta' kura)**

	<b>Exenatide 2 mg li jerhi l-mediċina bil-mod</b>	<b>Sitagliptin 100 mg</b>	<b>Pioglitazone 45 mg</b>
N	160	166	165
<b>Medja ta' HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Linja bażi	8.6	8.5	8.5
Tibdil mil-linja bażi (± SE)	-1.6 (± 0.1)*	-0.9 (± 0.1)*	-1.2 (± 0.1)*
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra sitagliptin</b>	-0.63 (, -0.89, -0.37)**		
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra pioglitazone</b>	-0.32 (-0.57, -0.06)*		
<b>Il-pazjenti (%) li kisbu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	36	49
<b>It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)</b>	-1.8 (± 0.2)	-0.9 (± 0.2)	-1.5 (± 0.2)
<b>Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)</b>			
Linja bażi	89	87	88
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-2.3 (± 0.3)	-0.8 (± 0.3)	+2.8 (± 0.3)
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra sitagliptin</b>	-1.54 (-2.35, -0.72)*		
<b>Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra pioglitazone</b>	-5.10 (-5.91, -4.28)**		

(SE = devjazzjoni standard, CI= intervall ta' kunfidenza), \* p < 0.05, \*\*p < 0.0001

Fi studju double-blind, ta' 28 ġimgha fl-adulti, il-kombinazzjoni ta' exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin tqabblat ma' exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod waħdu u dapagliflozin waħdu f'individwi li jużaw ukoll metformin. Il-gruppi ta' kura kollha kellhom tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> meta mqabbla mal-linja bażi. Il-grupp ta' kura b'exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin wera tnaqqis superjuri fl-HbA<sub>1c</sub> mil-linja bażi meta mqabbel ma' exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod waħdu u dapagliflozin waħdu (Tabella 7).

Il-kura kkombinata b'exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin uriet tnaqqis konsiderevolment superjuri fil-piż meta mqabbla ma' wiehed mill-prodotti mediċinali waħdu (Tabella 7).

**Tabella 7: Rizultati ta' studju wiehed ta' 28 ġimgha ta' exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin kontra exenatide li jerhi l-mediċina bil-mod wahdu u dapagliflozin wahdu u, f'kombinazzjoni ma' metformin (intenzjoni li jikkura l-pazjenti)**

	<b>Exenatide 2 mg li jerhi l-mediċina bil-mod QW + Dapagliflozin 10 mg QD</b>	<b>Exenatide 2 mg li jerhi l-mediċina bil-mod QW + Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW</b>
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>227</b>	<b>230</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> medja (%)</b>			
Linja bażi	9.3	9.3	9.3
Tibdil mil-linja bażi (±SE) <sup>a</sup>	-2.0 (±0.1)	-1.6 (±0.1)	-1.4 (±0.1)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kombinazzjoni u l-prodott mediċinali attiv uniku (95% CI)		-0.38* (-0.63, -0.13)	-0.59** (-0.84, -0.34)
<b>Pazjenti (%) li jilhqu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45	27	19
<b>Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju meta wiehed ikun sajjem (mmol/L) (±SE)<sup>a</sup></b>	-3.7 (±0.2)	-2.5 (±0.2)	-2.7 (±0.2)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kombinazzjoni u l-prodott mediċinali attiv uniku (95% CI)		-1.12** (-1.55, -0.68)	-0.92** (-1.36, -0.49)
<b>Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju fil-plażma sagħtejn wara l-ikel (mmol/L) (±SE)<sup>a</sup></b>	-4.9 (±0.2)	-3.3 (±0.2)	-3.4 (±0.2)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kombinazzjoni u l-prodott mediċinali attiv uniku (95% CI)		-1.54** (-2.10, -0.98)	-1.49** (-2.04, -0.93)
<b>Medja ta' piż tal-ġisem (kg)</b>			
Linja bażi	92	89	91
Tibdil mil-linja bażi (±SE) <sup>a</sup>	-3.6 (±0.3)	-1.6 (±0.3)	-2.2 (±0.3)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kombinazzjoni u l-prodott mediċinali attiv uniku (95% CI)		-2.00** (-2.79, -1.20)	-1.33** (-2.12, -0.55)

QW=darba fil-ġimgha, QD=darba kuljum, SE=devjazzjoni standard, CI=intervall ta' kunfidenza, N=numru ta' pazjenti.

<sup>a</sup>Medji aġġustati tal-inqas kwadrati (Medji LS) u differenza/differenzi fil-grupp ta' kura fit-tibdil mill-valuri fil-linja bażi fit-28 Ġimgha huma mmudellati permezz ta' mudell imħallat b'kejliet ripetuti (MMRM) inklużi l-kura, ir-reġjun, l-istrat HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi (< 9.0% or ≥ 9.0%), il-ġimgha, u l-kura skont l-interazzjoni tal-ġimgha bħala fatturi fissi, u valur fil-linja bażi bħala kovarjant.

\* p < 0.001, \*\* p < 0.01.

Il-valuri-p huma kollha valuri-p aġġustati għall-multipliċità.

	<b>Exenatide 2 mg li jerhi l-medicina bil-mod QW</b> + <b>Dapagliflozin 10 mg QD</b>	<b>Exenatide 2 mg li jerhi l-medicina bil-mod QW</b> + <b>Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg QD</b> + <b>Placebo QW</b>
--	--	--	---

L-analizijiet jeskludu kejljet wara t-terapija ta' salvataġġ u wara twaqqif prematur tal-medicina tal-istudju.

Fi studju double blind ta' 28 ġimġha fl-adulti, exenatide li jerhi l-medicina bil-mod miżjud mal-insulina glargine waħdu jew ma' metformin tqabbel ma' placebo miżjud mal-insulina glargine waħdu jew ma' metformin. L-insulina glargine kienet iddożata mmirata lejn il-glukożju fil-plażma fi stat sajjem ta' 4.0 sa 5.5 mmol/L (72 sa 99 mg/dL). Exenatide li jerhi l-medicina bil-mod wera superjorità għal placebo fit-tnaqqis ta' HbA<sub>1c</sub> mil-linja bażi sal-Ġimġha 28 (Tabella 8).

Exenatide li jerhi l-medicina bil-mod kien superjuri għal placebo fit-tnaqqis tal-piż tal-ġisem wara 28 Ġimġha (Tabella 8).

**Tabella 8: Rizultati ta' studju wieħed ta' 28 ġimġha ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod meta mqabbel ma' placebo f'kombinazzjoni mal-insulina glargine waħdu jew mal-metformin (pazjenti fil-grupp bl-intenzjoni tal-kura)**

	<b>Exenatide 2 mg li jerhi l-medicina bil-mod + Insulina glargine<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + Insulina glargine<sup>a</sup></b>
N	230	228
<b>HbA<sub>1c</sub> medja (%)</b>		
Linja bażi	8.5	8.5
Tibdil mil-linja bażi (±SE) <sup>b</sup>	-1.0 (±0.1)	-0.2 (±0.1)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kuri (95% CI)		-0.74* (-0.94, -0.54)
<b>Pazjenti (%) li jilhqu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%<sup>c</sup></b>	33*	7
<b>Medja ta' piż tal-ġisem (kg)</b>		
Linja bażi	94	94
Tibdil mil-linja bażi (±SE) <sup>b</sup>	-1.0 (±0.3)	0.5 (±0.3)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kuri (95% CI)		-1.52* (-2.19, -0.85)
<b>Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju fil-plażma sagħtejn wara l-ikel (mmol/L) (± SE)<sup>b,d</sup></b>	-1.6 (±0.3)	-0.1 (±0.3)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn il-kuri (95% CI)		-1.54* (-2.17, -0.91)

N=numru ta' pazjenti f'kull grupp ta' kura, SE = devjazzjoni standard, CI= intervall ta' kunfidenza, \*valur-p < 0.001 (aġġustat għall-multipliċità).

- L-LS tfisser li l-bidla fid-doża medja ta' kuljum tal-insulina kienet ta' 1.6 unitajiet għall-grupp ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod u 3.5 unitajiet għall-grupp tal-placebo.
- Il-medji ta' LS aġġustati u d-differenza/differenzi fil-grupp ta' kura fil-bidla mill-valuri fil-linja bażi wara 28 Ġimġha huma mmudellati permezz ta' mudell imħallat b' miżuri ripetuti (MMRM) inkluż kura, reġjun, stratum HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi (< 9.0% jew ≥ 9.0%), stratum SU fil-linja bażi (iva vs. le), ġimġha, u kura b'interazzjoni ta' ġimġha bħala fatturi fissi, u l-valur ta' bażi bħala kovarjanti. Il-bidla assoluta fil-glukożju fil-plażma wara l-ikel f'sagħtejn wara 28 Ġimġha hija mmudellata b'mod simili permezz ta' ANCOVA.
- Il-pazjenti kollha b'dejta ta' punt aħhari nieqsa huma attribwiti bħala li ma rrispondewx għall-kura.
- Wara test ta' tolleranza ta' ikla normali.

L-analizijiet jeskludu l-kejl wara terapija ta' salvataġġ u l-waqfien prematur wara l-prodott medicinali tal-istudju.

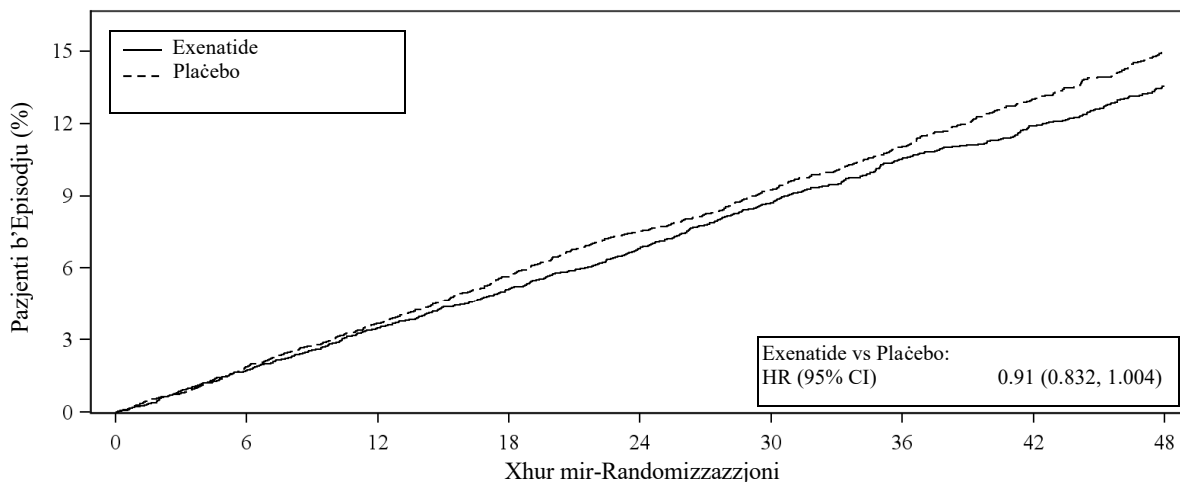
Evalwazzjoni kardjovaskulari

EXSCEL kien studju tar-rizultat kardjovaskulari (CV) pragmatiku f'pazjenti adulti b'dijabete tip 2 u bi kwalunkwe livell ta' riskju CV. Total ta' 14,752 pazjent ġew randomizzati 1:1 għal jew exenatide 2 mg b'rilaxx prolongat darba fil-ġimgħa jew għal placebo, miżjuda mal-kura normali attwali li tista' tinkludi wkoll inibituri SGLT2. Il-pazjenti ġew segwiti bħal fi prattika klinika ta' rutina għal medja ta' 38.7 xhur b'tul ta' kura medjana ta' 27.8 xhur. L-istatus vitali kien magħruf fit-tmiem tal-istudju għal 98.9% u 98.8% tal-pazjenti fil-grupp ta' exenatide b'rilaxx prolongat u fil-grupp ta' placebo rispettivament. L-età medja fid-dhul għall-istudju kienet 62 sena (bi 8.5% tal-pazjenti ≥ 75 sena). Bejn wiehed u ieħor 62% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-BMI medju kien 32.7 kg/m<sup>2</sup> u t-tul medju tad-dijabete kien ta' 13.1 sena. L-HbA<sub>1c</sub> medja kienet 8.1%. Bejn wiehed u ieħor 49.3% kellhom indeboliment renali ħafif (rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata [eGFR] ≥ 60 sa ≤ 89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) u 21.6% kellhom indeboliment renali moderat (eGFR ≥ 30 sa ≤ 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). B'kollox, 26.9% tal-pazjenti ma kellhom ebda episodju CV preċedenti, 73.1% kellhom għallinqas episodju CV preċedenti wiehed.

Il-punt tat-tmiem tas-sigurtà primarja (noninferjorità) u tal-effikaċja (superjorità) fl-EXSCEL kien iż-żmien għall-ewwel Avveniment Kardijaku Avvers Maġġuri Kkonfermat (MACE, Major Adverse Cardiac Event): mewta relatata ma' episodju kardjovaskulari (CV), infart mijokardijaku (MI, myocardial infarction) mhux fatali jew puplesija mhux fatali. Il-mortalità għal kwalunkwe kawża kienet il-punt ta' tmiem sekondarju inizjali vvalutat.

Exenatide b'rilaxx prolongat ma' ziedx ir-riskju kardjovaskulari fil-pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 meta mqabbel ma' placebo meta miżjud mal-kura normali attwali (HR:0.91; 95% CI: 0.832, 1.004; P< 0.001 għal nuqqas ta' inferjorità) ara Figura 1. F'analizi tas-sottogrupp speċifikat minn qabel f'EXSCEL, l-HR għal MACE kien 0.86 (95% CI: 0.77–0.97) f'pazjenti b'eGFR fil-linja bażi ta' ≥ 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> u 1.01 (95% CI: 0.86–1.19) f'pazjenti b'eGFR fil-linja bażi ta' < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. Ir-rizultati tal-punti ta' tmiem kardjovaskulari komposti primarji u sekondarji huma murija fil-Figura 2.

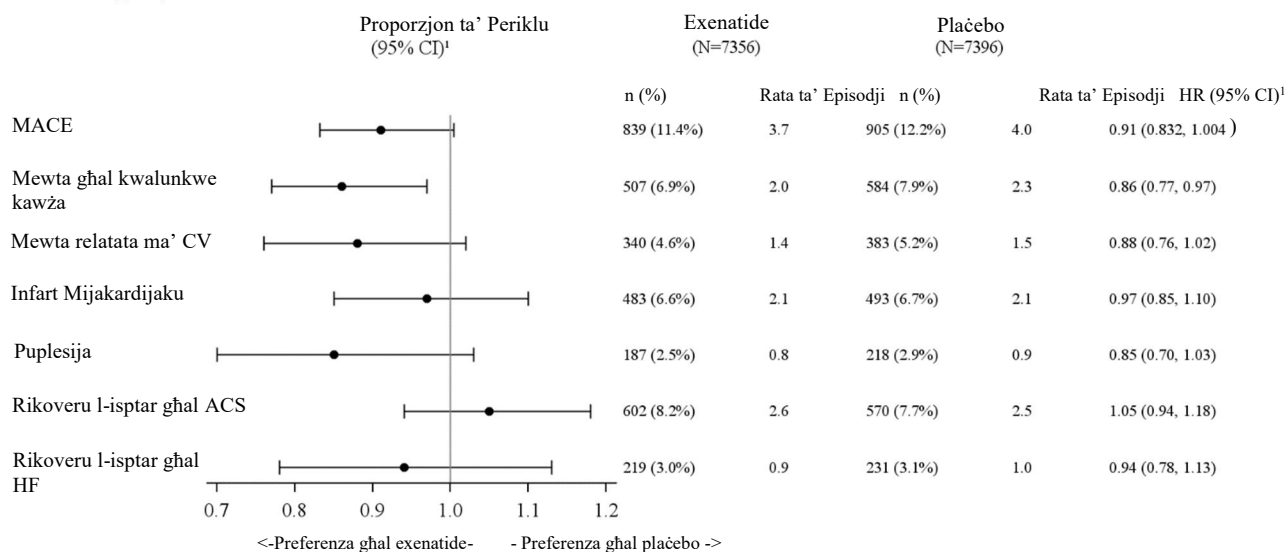
**Figura 1: Hin għall-Ewwel MACE aġġudikat (intenzjoni li jiġu kkurati l-pazjenti)**



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

HR=proporzjon ta' periklu, CI=intervall ta' fiduċja

**Figura 2: Plott Forest: Analizi tal-Punti ta' Tmiem Primarji u Sekondarji (intenzjoni li jiġu kkurati l-pazjenti)**



ACS=sindrome koronarju akut; CI=intervall ta' fiduċja; CV=kardjovaskulari; HF=kollass tal-qalb; HR=proporzjon ta' periklu; MACE=episodju kardijaku avvers maġġuri; MI=infart mijokardijaku; n=numru ta' pazjenti b'avveniment; N=numru ta' pazjenti fil-grupp ta' kura.

<sup>1</sup> HR (attiv/plaċebo) u CI huma bbażati fuq mudell ta' rigressjoni ta' perikli proporzjonali Cox, stratifikati skont l-episodju CV preċedenti, bil-grupp ta' kura biss bhala varjabbli ta' spjegazzjoni.

Il-htieġa għal medikazzjoni anti-iperqlikemika addizzjonali tnaqqset bi 33% bil-grupp ta' exenatide b'rilaxx prolongat (inċidenza aġġustata għall-espożizzjoni ta' 10.5 għal kull 100 pt-sena) meta mqabbel mal-grupp ta' plaċebo (inċidenza aġġustata għall-espożizzjoni ta' 15.7 għal kull 100 pt-sena). Tnaqqis fl-HbA<sub>1c</sub> ġie osservat tul il-kors tal-prova b'differenza fil-kura ġenerali ta' -0.53% (exenatide b'rilaxx prolongat vs. plaċebo).

#### Piż tal-ġisem

Meta mqabbel mal-linja bażi, ġie osservat tnaqqis fil-piż tal-ġisem fl-istudju kollha b'formulazzjonijiet ta' exenatide li jerħi l-medicina bil-mod. Dan it-tnaqqis fil-piż tal-ġisem deher irrISPETTIVAMENT mill-okkorrenza ta' tqalligh għalkemm it-tnaqqis kien ikbar fil-grupp li kellhom it-tqalligh (medja ta' tnaqqis ta' -2.9 kg sa -5.2 kg bit-tqalligh kontra -2.2 kg sa -2.9 kg minghajr tqalligh).

#### Il-glukożju fil-plażma/serum

Il-kura b'exenatide li jerħi l-medicina bil-mod irriżultat fi tnaqqis sinifikanti fil-livelli tal-glukożju fil-plażma/serum waqt li wieħed ikun sajjem, dan it-tnaqqis deher kmieni mar-4 ġimgħa. Fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo b'insulina glargine, il-bidla mil-linja bażi sal-Ġimgħa 28 fil-glukożju fil-plażma fi stat sajjem kienet ta' -0.7 mmol/L għall-grupp ta' exenatide li jerħi l-medicina bil-mod u -0.1 mmol/L għall-grupp ta' plaċebo.

Ġie osservat tnaqqis ieħor fil-konċentrazzjonijiet ta' wara t-teħid tal-ikel. It-titjib fil-konċentrazzjonijiet tal-glukożju fil-plażma waqt li wieħed ikun sajjem baqa' tul it-52 ġimgħa.

#### Il-funzjoni taċ-ċellula beta

L-istudji kliniċi b'exenatide li jerħi l-medicina bil-mod indikaw titjib fil-funzjoni taċ-ċellula beta, bl-użu ta' miżuri bhall-assessjar tal-mudell tal-omeostażi (HOMA-B). L-effett fuq il-funzjoni taċ-ċellula beta nżamm tul it-52 ġimgħa.

#### Il-pressjoni tad-demmm

Fl-istudji ta' exenatide li jerħi l-medicina bil-mod ikkontrollati bil-plaċebo ġie osservat tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demmm (0.8 mmHg sa 4.7 mmHg). Fl-istudju komparatur ta' 30 ġimgħa b'exenatide li jerħi l-medicina b'mod immedjat, kemm exenatide li jerħi l-medicina bil-mod u exenatide li jerħi l-medicina b'mod immedjat naqqsu b'mod sinifikanti l-pressjoni sistolika tad-demmm mil-linja bażi (4.7±1.1 mmHg u 3.4±1.1 mmHg rispettivament). Id-differenza bejn iż-żewġ kuri ma kinitx sinifikanti. It-titjib fil-pressjoni tad-demmm inżamm matul it-52 ġimgħa.

Fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo b'insulina glargine, il-bidla mil-linja bażi sal-Ġimgħa 28 fil-pressjoni sistolika tad-demm kienet ta' -2.6 mmHg għall-grupp ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u -0.7 mmHg għall-grupp ta' plaċebo.

Kura kombinata b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin f'Ġimgħa 28 irriżultat fi tnaqqis sinifikanti fil-medja tat-tibdil ta' -4.3±0.8 mmHg fi pressjoni tad-demm sistolika meta mqabbel ma' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod waħdu ta' -1.2±0.8 mmHg (p < 0.01) jew ma' dapagliflozin waħdu ta' -1.8±0.8 mmHg (p < 0.05).

#### Il-lipidi fl-istat sajjem

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ma wera ebda effett negattiv fuq il-parametri tal-lipidi.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja u s-sigurtà ta' exenatide rilaxx fit-tul ta' 2 mg darba fil-ġimgħa jew plaċebo ġew evalwati fi studju każwali, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo, fi grupp paralleli f'adolessenti u tfal ta' 10 snin jew aktar b'dijabete tat-tip 2 ikkurati b'dieta u eżerċizzju, waħedhom jew flimkien ma' doża stabbli ta' aġenti antidijabetiċi orali u/jew insulina. Ir-rilaxx fit-tul ta' exenatide kien superjuri għal plaċebo fit-tnaqqis tal-HbA<sub>1c</sub> wara 24 ġimgħa (Tabella 9).

**Tabella 9: Riżultati ta' studju wiehed ta' 24 ġimgħa ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kontra plaċebo f'pazjenti adolexxenti u pedjatriċi ta' 10 snin jew aktar (intenzjoni li jiġu kkurati l-pazjenti)**

	<b>Exenatide b'rilaxx fit-tul ta' 2 mg QW</b>	<b>Plaċebo QW</b>
<b>Intenzjoni li tiġi Kkurata l-Popolazzjoni (N)</b>	58	24
<b>Medja HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Linja Bażi	8.11	8.22
Bidla mil-linja bażi (± SE)	-0.36 (0.18)	0.49 (0.27)
Bidla fid-differenza medja mil-linja bażi kontra Plaċebo (95% CI) <sup>a</sup>	-0.85 (-1.51, -0.19)*	
<b>Medja tal-glukożju fil-plażma waqt is-sawm (mmol/L)</b>		
Linja Bażi	9.24	9.08
Bidla mil-linja bażi (± SE)	-0.29 (0.424)	0.91 (0.63)
Bidla fid-differenza medja mil-linja bażi kontra Plaċebo (95% CI) <sup>b</sup>	-1.2 (-2.72, 0.32)	
<b>Medja tal-piż tal-ġisem(kg)</b>		
Linja Bażi	100.33	96.96
Bidla mil-linja bażi (± SE)	-0.59 (0.67)	0.63 (0.98)
Bidla fid-differenza medja mil-linja bażi kontra Plaċebo (95% CI) <sup>b</sup>	-1.22 (-3.59, 1.15)	
<b>Proporzjon li kisbu HbA<sub>1c</sub> ta' &lt;7.0%</b>	31.0%	8.3%
<b>Proporzjon li kisbu HbA<sub>1c</sub> ta' &lt;6.5%</b>	19.0%	4.2%
<b>Proporzjon li kisbu HbA<sub>1c</sub> ta' &lt;6.5%</b>	19.0%	4.2%

\*p=0.012

<sup>a</sup> Il-medja aġġustata tal-LS u d-differenza fil-grupp ta' trattament fil-bidla mill-valuri tal-linja bażi f'kull żjara huma mmudellati bl-użu ta' MMRM inkluż grupp ta' trattament, reġjun, żjara, grupp ta' trattament b'interazzjoni ta' żjara, linja bażi tal-HbA<sub>1c</sub> u linja bażi tal-HbA<sub>1c</sub> permezz ta' interazzjoni ta' żjara bħala effetti fissi, bl-użu ta' matriċi ta' kovarjanza mhux strutturata.

<sup>b</sup> Il-medja aġġustata tal-LS u d-differenza fil-grupp ta' trattament fil-bidla mill-valuri tal-linja bażi f'kull żjara huma mmudellati bl-użu ta' MMRM inkluż grupp ta' trattament, reġjun, żjara, grupp ta' trattament

b'interazzjoni ta' żjara, valur ta' linja bażi, skrinjar tal-HbA<sub>1c</sub> (< 9.0% jew ≥ 9.0%), u l-valur tal-linja bażi mill-interazzjoni taż-żjara bhala effetti fissi, bl-użu ta' matrici ta' kovarjanza mhux strutturata.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-mod kif jiġi assorbit exenatide jirrifletti l-mod kif il-formulazzjoni ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod terhi l-medicina b'mod gradwali. Ladarba jiġi assorbit fiċ-ċirkolazzjoni, exenatide jiġi distribwit u eliminat skont il-karatteristiċi farmakokinetiċi magħrufa tiegħu (kif deskritti f'din is-sezzjoni).

### Assorbiment

Wara doži ta' kull ġimgħa ta' 2 mg Bydureon BCise, il-koncentrazzjonijiet medji ta' exenatide jaqbzu l-koncentrazzjonijiet minimi ta' effikaċja (~ 50 pg/mL) f'ġimagħtejn b'żieda gradwali fil-koncentrazzjoni medja ta' exenatide fil-plażma fuq Ġimgħa 8. Wara, il-koncentrazzjonijiet ta' exenatide baqgħu sostnuti fuq livell ta' madwar 153-208 pg/mL, li jindika li jkun ntlahaq l-istat fiss. Matul l-intervall ta' ġimgħa bejn doża u oħra, il-koncentrazzjonijiet fl-istat fiss jibqgħu miżmuma b'ċaqliq minimu bejn l-oġhla u l-inqas livelli minn din il-koncentrazzjoni terapewtika medja.

### Distribuzzjoni

Wara t-tehid minn taħt il-ġilda ta' doża waħda ta' exenatide, il-volum medju ta' distribuzzjoni evidenti ta' exenatide huwa ta' 28 L.

### Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Studji mhux kliniċi wrew li fil-parti l-kbira tiegħu exenatide jiġi eliminat permezz tal-filtrazzjoni glomerulari u sussegwentement b'degradazzjoni proteolitika. It-tneħħija medja evidenti ta' exenatide hi ta' 9 l/siegħa. Dawn il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' exenatide huma indipendenti mid-doża. Wara madwar 10 ġimgħat mit-twaqqif tat-terapija b'exenatide li jerhi l-medicina bil-mod, il-koncentrazzjonijiet medji ta' exenatide fil-plażma jaqgħu taħt il-livelli minimi li jkunu jistgħu jinstabu.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment renali*

Ma giet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet ta' exenatide fi stat fiss jew it-tolerabilità f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif sa moderat (eGFR 30 sa 89 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) li rċivew Bydureon BCise, meta mqabbel ma' daww b'funzjoni renali normali.

#### *Insuffiċjenza epatika*

Ma sarux studji farmakokinetiċi f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika. Exenatide huwa primarjament imneħħi mill-kilwa; u għalhekk, id-disfunzjoni tal-fwied mhux mistennija li taffettwa l-koncentrazzjonijiet ta' exenatide fid-demm.

#### *Sess, razza u piż tal-ġisem*

Is-sess, ir-razza u l-piż tal-ġisem m'għandhom l-ebda influwenza klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' exenatide.

#### *Anzjani*

Fl-anzjani, it-tagħrif huwa limitat, iżda m'hemmx indikazzjonijiet ta' bidliet kbar fl-espożizzjoni ta' exenatide maż-żieda fl-età sa madwar l-età ta' 75 sena.

Fi studju farmakokinetiku ta' exenatide li jerhi l-medicina b'mod immedjat f'pazjenti bid-dijabete ta' tip 2, l-għoti ta' exenatide (10 mcg) irriżulta f'żieda medja ta' 36% fl-AUC ta' exenatide fi 15-il suġġett anzjan ta' età bejn 75 u 85 sena meta mqabbel ma' 15-il suġġett ta' età bejn 45 u 65 sena li aktarx huwa relatat ma' tnaqqis fil-funzjoni renali fil-grupp aktar anzjan (ara sezzjoni 4.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

L-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'adolesxenti u tfal b'livell baxx ta' ADA ta' 10 snin jew aktar b'dijabete mellitus tat-tip 2 wriet li l-għoti ta' exenatide li jerhi l-medicina bil-mod (2 mg) irriżulta f'espożizzjoni simili għal dik osservata fl-adulti.

### 5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, u li saru b'formulazzjonijiet ta' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat jew b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ġew osservati tumuri tat-tirojde f'firien u fi ġrieden b'agonisti tar-riċettur ta' GLP-1 li jaġixxi fit-tul. Fi studju ta' sentejn dwar il-karċinogeniċità fil-firien b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, giet osservata żieda fl-inċidenza ta' adenomi fiċ-ċellula Ċ u fil-karċinomi fiċ-ċellula Ċ b'doži  $\geq$  darbtejn l-espożizzjoni sistemika tal-bniedem abbaži l-AUC. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet attwalment mhijiex magħrufa.

Studji f'animali b'exenatide ma indikawx effetti ta' ħsara fir-rigward tal-fertilità; doži għoljin ta' exenatide kkawżaw difetti skeletali u naqqsu t-tkabbir tal-fetu u wara t-twelid.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Trab

poly (D,L-lactide-co-glycolide)  
sucrose

#### Veikolu

Trigliceridi b'katina medja

### 6.2 Inkompatibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Il-pinen jistgħu jinżammu sa 4 ġimgħat f'temperatura taħt 30°C qabel l-użu.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-pinen għandhom jinħażnu ċatti.

### 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Is-sospensjoni tiġi ppakkjata f'kartriġġ ta' ħġieġ tat-Tip I ta' 2 mL, issigillat f'tarf wieħed b'kombinazzjoni (combiseal), ta' sigill/tapp tal-gomma (bromobutyl), u fit-tarf l-iehor bi planger tal-gomma (bromobutyl). Il-prodott mediċinali komplut jikkonsisti minn kartriġġ mimli bis-sospensjoni armat fl-apparat tal-pinna. Il-pinna fiha labra integrata.

Daqs tal-pakkett ta' 4 pinen mimlijin għal-lest (BCise) ta' doża waħda u pakkett multiplu li fih 12 (3 pakketti ta' 4)-il pinna mimlija għal-lest ta' doża waħda (BCise).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Il-pinna mimlija għal-lest hija għal użu ta' darba biss.



Il-pazjenti u dawk li jiehdu hsiebhom ghandhom ikunu mharrga mill-professjonist tal-kura tas-sahha taghhom.

Il-pinna ta'BCise ghandha titnehha mill-frigg u tithalla catta ghal tal-inqas 15-il minuta qabel l-injezzjoni. Is-sospensjoni ghandha tithallat billi thawwadha sew ghal tal-inqas 15-il sekonda. Is-sospensjoni ghandha tigi spezzjonata vizwalment qabel l-użu. Is-sospensjoni ghandha tintuza biss jekk tkun imhallta b'mod indaq, tkun bajda ghal bajda taghti fl-isfar u mcajpra, bl-ebda medicina li tidher fil-gebn, fin-naha t'isfel jew ta' fuq tat-tieqa tal-pinna. Wara li s-sospensjoni tithallat sew, ghandhom jitkomplew il-passi tal-preparazzjoni immedjatament u s-sospensjoni ghandha tigi injettata taht il-gilda. Jekk joghgbok ara l-fuljett ta' taghrif u l-"Istruzzjonijiet ghall-Utent" ghal informazzjoni addizzjonali dwar is-sospensjoni u l-ghoti.

Il-pazjent ghandu jinghata istruzzjonijiet biex jarmi l-pinna b'mod sigur wara kull injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuza jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TA'L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Izvezja

## **8. NUMRU(I) TA'L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/696/005-006

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Da tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 ta' Gunju 2011  
Data tal-ahhar tigdid: 18 ta' Frar 2016

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea ghall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
L-Iżvezja

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park,  
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA  
Ir-Renju Unit

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti pubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA - 4 settijiet ta' doża wahda**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Bydureon 2 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod exenatide

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 2 mg exenatide

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti:

Trab

poly (D,L-lactide-co-glycolide)

sucrose

Solvent:

carmellose sodium

sodium chloride

polysorbate 20

sodium dihydrogen phosphate monohydrate

disodium phosphate heptahydrate

ilma għall-injezzjonijiet

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod.

Kull kartuna fiha 4 settijiet ta' doża wahda:

Kull sett ta' doża wahda fih:

kunjett ta' 2 mg ta' exenatide

siringa mimlija għal-lest ta' 0.65 mL solvent

konnekter għall-kunjett

2 labar għall-injezzjonijiet

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Segwi l-Istruzzjonijiet għall-Utent sabiex thejji u tinjetta d-doża tiegħek.

Użu għal taħt il-ġildaBydureon għandu jiġi injettat minnufih wara s-suspensjoni tat-trab fis-solvent.

Darba fil-ġimgħa

### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friza.

Qabel ma jintuża, is-sett jista' jinżamm sa 4 ġimgħat f' temperatura taħt 30 °C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/1/11/696/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

bydureon

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU**

**KARTUNA TA' ĠEWWA, PAKKETT MULTIPLU TA' 3 x (4 settijiet ta' doża waħda) – mingħajr il-kaxxa blu**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Bydureon 2 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod exenatide

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 2 mg exenatide

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti:

Trab

poly (D,L-lactide-co-glycolide)

sucrose

Solvent:

carmellose sodium

sodium chloride

polysorbate 20

sodium dihydrogen phosphate monohydrate

disodium phosphate heptahydrate

ilma għall-injezzjonijiet

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod.

Parti minn pakkett multiplu ta' 3 x (4 settijiet ta' doża waħda). M'għandhomx jinbiegħu b' mod separat.

Kull kartuna fiha 4 settijiet ta' doża waħda:

Kull sett ta' doża waħda fih:

kunjett ta' 2 mg exenatide

siringa mimlija għal-lest ta' 0.65 mL solvent

konnekter għall-kunjett

2 labar għall-injezzjonijiet

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Segwi l-Istruzzjonijiet għall-Utent sabiex thejji u tinjetta d-doża tiegħek.

Użu għal taħt il-ġilda

Bydureon għandu jiġi injettat minnufih wara s-suspensjoni tat-trab fis-solvent.

Darba fil-ġimgħa

### **6. TWISSIJA SPECĖJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħžen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Qabel ma jintuża, is-sett jista' jinżamm sa 4 ġimgħat f' temperatura taħt 30 °C.

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

EU/1/11/696/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

bydureon

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Kartuna ta' barra, ta' pakkett multiplu ta' 3 x (4 settijiet ta' doża waħda) – li fiha l-kaxxa blu**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Bydureon 2 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod exenatide

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 2 mg exenatide

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti:

Trab

poly (D,L-lactide-co-glycolide)

sucrose

Solvent:

carmellose sodium

carmellose sodium

sodium chloride

polysorbate 20

sodium dihydrogen phosphate monohydrate

disodium phosphate heptahydrate

ilma għall-injezzjonijiet

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod.

Pakkett multiplu ta' 3 x (4 settijiet ta' doża waħda). M'għandhomx jinbiegħu b' mod separat.

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Segwi l-Istruzzjonijiet għall-Utent sabiex ttejjji u tinjetta d-doża tiegħek.

Użu għal taħt il-gilda

Bydureon għandu jiġi injettat minnufih wara s-suspensjoni tat-trab fis-solvent.

Darba fil-gimgha

### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigg.

Taghmlux fil-friza.

Qabel ma jintuża, is-sett jista' jinżamm sa 4 ġimgħat f' temperatura taht 30 °C.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/696/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

bydureon

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Bydureon 2 mg trab għall-injezzjoni  
exenatide  
SC

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

2 mg

**6. OHRAJN**

AstraZeneca AB

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAS-SOLVENT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Solvent għal Bydureon

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

0.65 mL

**6. OHRAJN**

AstraZeneca AB



## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA (Pakkett ta' 4 pinen mimlijin għal-lest ta' doża wahda)**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Bydureon 2 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod f'pinna mimlija għal-lest  
exenatide

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 2 mg exenatide. Wara s-suspensjoni, id-doża mogħtija hija 2 mg/0.65 mL.

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti:

Trab

poly (D,L-lactide-co-glycolide)

sucrose

Solvent:

carmellose sodium

sodium chloride

polysorbate 20

sodium dihydrogen phosphate monohydrate

sisodium phosphate heptahydrate

ilma għall-injezzjonijiet

sodium hydroxide

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod.

4 pinen mimlija għal-lest ta' doża wahda

1 labra tal-injezzjoni addizzjonali

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Segwi l-Istruzzjonijiet għall-Utent sabiex thejji u tinjetta d-doża tiegħek.

Użu għal taħt il-ġilda

Għal użu ta' darba biss

Bydureon għandu jiġi injettat minnufih wara li jithallat

Darba fil-ġimgħa

### **6. TWISSIJA SPECĠJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Il-pinna mimlija għal-lest għandha tinżamm sa 4 ġimgħat f'temperatura taħt 30 °C.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/696/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

bydureon

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU**

**KARTUNA TA' ĠEWWA, PAKKETT MULTIPLU TA' 3 x (4 settijiet ta' doża wahda) – minghajr il-kaxxa blu**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Bydureon 2 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod f'pinna mimlija għal-lest  
exenatide

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 2 mg exenatide. Wara s-suspensjoni, id-doża mogħtija hija 2 mg/0.65 mL.

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti:  
Trab  
poly (D,L-lactide-co-glycolide)  
sucrose

Solvent:  
carmellose sodium  
sodium chloride  
polysorbate 20  
sodium dihydrogen phosphate monohydrate  
disodium phosphate heptahydrate  
ilma għall-injezzjonijiet  
sodium hydroxide

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod.  
4 pinen mimlijin għal-lest ta' doża wahda. Parti minn pakkett multiplu u ma jistax jinbiegħ separatament.  
1 labra tal-injezzjoni addizzjonali

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Segwi l-Istruzzjonijiet għall-Utent sabiex thejji u tinjetta d-doża tiegħek.  
Użu għal taħt il-ġilda  
Għal użu ta' darba biss  
Bydureon għandu jiġi injettat minnufih wara li jithallat.  
Darba fil-gimġha

### **6. TWISSIJA SPECĠJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Il-pinna mimlija għal-lest tista' tinżamm sa 4 gimgħat f' temperatura taħt it-30 °C qabel l-użu.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

EU/1/11/696/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

bydureon

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Kartuna ta' barra, ta' pakkett multiplu ta' 3 x (4 settijiet ta' doża waħda) – li fiha l-kaxxa blu**

### **1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Bydureon 2 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod f'pinna mimlija għal-lest  
exenatide

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 2 mg exenatide. Wara s-suspensjoni, id-doża mogħtija hija 2 mg/0.65 mL

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti:

Trab

poly (D,L-lactide-co-glycolide)

sucrose

Solvent:

carmellose sodium

sodium chloride

polysorbate 20

sodium dihydrogen phosphate monohydrate

disodium phosphate heptahydrate

ilma għall-injezzjonijiet

sodium hydroxide

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod.

Pakkett multiplu: 12 (3 pakketti ta' 3)-il pinna mimlija għal-lest ta' doża waħda.

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Segwi l-Istruzzjonijiet għall-Utent sabiex theggi u tinjetta d-doża tiegħek.

Użu għal taħt il-ġilda

Għal użu ta' darba biss

Bydureon għandu jiġi injettat minnufih wara li jithallat

Darba fil-ġimgħa

### **6. TWISSIJA SPECĖJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-friza.

Il-pinna mimlija għal-lest tista' tinzamm sa 4 ġimgħat f' temperatura taħt 30°C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

EU/1/11/696/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

bydureon

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**TIKKETTA TAL-QABDA TAL-PINNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Bydureon 2 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod  
exenatide  
SC

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

2 mg

**6. OHRAJN**

AstraZeneca AB

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA (PAKKETT TA' 4 PINEN MIMLIJN GHAL-LEST TA' DOŻA WAHDA)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Bydureon 2 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod f'pinna mimlija għal-lest exenatide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pinna mimlija għal-lest tagħti doża ta' 2 mg ta' exenatide f'0.85 mL.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti:  
Trab  
poly (D,L-lactide-co-glycolide)  
sucrose

Veikolu  
Trigliceridi b'katina medja (MCT)

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod.  
4 pinen mimlijin għal-lest ta' doża wahda (BCise)  
BCise

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Segwi l-istruzzjonijiet għall-utent sabiex thejji u tinjetta d-doża tiegħek.  
Għal użu ta' darba biss  
Darba fil-gimgha  
Hawwad sew qabel l-użu.  
Bydureon għandu jiġi injettat minnufih wara li jithallat u jiġi ppreparat.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal taht il-gilda

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Il-pinna mimlija għal-lest tista' tinżamm sa 4 ġimgħat f' temperatura taħt 30 °C qabel l-użu.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-pinna mimlija għal-lest għandha tinhażen ċatta.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Iżvezja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/696/005

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

bydureon bcise

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

## **TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU**

**KARTUNA TA' ĠEWWA PAKKETT MULTIPLU TA' 3 X (4 PINEN MIMLIJIN GHAL-LEST TA' DOĠA WAHDA) – MINGHAJR EBDA KAXXA BLU**

### **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Bydureon 2 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod f'pinna mimlija għal-lest exenatide

### **2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pinna mimlija għal-lest tagħti doża ta' 2 mg ta' exenatide f'0.85 mL.

### **3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti:  
Trab  
poly (D,L-lactide-co-glycolide)  
sucrose

Veikolu  
Trigliceridi b'katina medja (MCT)

### **4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod.  
4 pinen mimlijin għal-lest ta' doża wahda (BCise). Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.  
BCise

### **5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Segwi l-istruzzjonijiet għall-utent sabiex thejji u tinjetta d-doża tiegħek.  
Għal użu ta' darba biss  
Darba fil-gimgha  
Hawwad sew qabel l-użu.  
Bydureon għandu jiġi injettat minnufih wara li jithallat u jiġi ppreparat.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal taht il-gilda

### **6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

### **7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

### **8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi frigġ.

Il-pinna mimlija għal-lest tista' tinżamm sa 4 ġimgħat f' temperatura taħt 30 °C qabel l-użu.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-pinna mimlija għal-lest għandha tinhażen ċatta.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Iżvezja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/696/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

bydureon bcise

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA PAKKETT MULTIPLU TA' 3X (4 PINEN MIMLIJIN GHAL-LEST TA' DOŻA WAHDA) - INKLUŻ IL-KAXXA L-BLU**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Bydureon 2 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terħi l-mediċina bil-mod f'pinna mimlija għal-lest exenatide

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pinna mimlija għal-lest tagħti doża ta' 2 mg ta' exenatide f'0.85 mL.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti:  
Trab  
poly (D,L-lactide-co-glycolide)  
sucrose

Veikolu  
Trigliceridi b'katina medja (MCT)

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Suspensjoni għall-injezzjoni li terħi l-mediċina bil-mod.  
Pakkett multiplu: 12 (3 pakketti ta' 4) pinen mimlijin għal-lest ta' doża waħda (BCise)  
BCise

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Segwi l-istruzzjonijiet għall-utent sabiex thejji u tinjetta d-doża tiegħek.  
Għal użu ta' darba biss  
Darba fil-gimgha  
Hawwad sew qabel l-użu.  
Bydureon għandu jiġi injettat minnufih wara li jithallat u jiġi ppreparat.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal taħt il-gilda

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Il-pinna mimlija għal-lest tista' tinżamm sa 4 ġimgħat f' temperatura taħt 30 °C qabel l-użu.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-pinna mimlija għal-lest għandha tinhażen ċatta.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Iżvezja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/11/696/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

bydureon bcise

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN

NN



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**TIKKETTA TAL-PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Bydureon 2 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terġi l-mediċina bil-mod  
exenatide  
SC  
BCise

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

2 mg

**6. OHRAJN**

AstraZeneca AB

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Bydureon 2 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod exenatide

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tad-dijabete tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Bydureon u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Bydureon
3. Kif għandek tuża Bydureon
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Bydureon
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Bydureon u għalxiex jintuża

Bydureon fih is-sustanza attiva exenatide. Huwa medicina li tiġi injettata u jintuża sabiex itejjeb il-kontroll taz-zokkor fid-demem fl-adulti, l-adolesxenti u t-tfal ta' 10 snin jew aktar b'dijabete mellitus tat-tip 2.

Din il-medicina tintuża flimkien ma' dawn il-medicini ta' kontra d-dijabete li ġejjin: metformin, sulphonylureas, thiazolidinediones (terapija kkombinata ma' thiazolidinedione kienet studjata biss f'pazjenti adulti), inibituri SGLT2 u/jew insulina li taġixxi fit-tul. It-tabib tiegħek issa qiegħed jordnalek din il-medicina bħala medicina addizzjonali li tgħinek tikkontrolla aħjar iz-zokkor fid-demem tiegħek. Kompli segwi l-pjan tiegħek ta' ikel u eżerċizzju.

Għandek id-dijabete għaliex ġismek jew ma jipproduċix biżżejjed insulina biex jikkontrolla l-livell ta' zokkor fid-demem jew mhux kapaċi juża l-insulina sew. Din il-medicina tgħin lil ġismek iżid il-produzzjoni tal-insulina meta l-livell taz-zokkor fid-demem tiegħek ikun għoli.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Bydureon

##### Tużax Bydureon

- jekk inti allergiku/a għal exenatide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek qabel tuża Bydureon dwar dawn li ġejjin:

- Meta tuża din il-medicina flimkien ma' sulphonylurea, peress li jista' jitbaxxa z-zokkor fid-demem (ipoglicemija). Iċċekkja l-livelli tal-glucose fid-demem regolarment. Staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek jekk m'intix ċert jekk xi medicina oħra li għandek fihix sulphonylurea.

- Jekk għandek dijabete tat-tip 1 jew ketoacidosi dijabetika, peress li din il-mediċina ma għandhiex tintuża.
- Dwar kif għandek tinjetta din il-mediċina. Din għandha tiġi injettata fil-ġilda u mhux ġo vina jew ġo muskolu.
- Jekk għandek problemi serji ta' tbattil tal-istonku (inkluż il-gastroparesi) jew ta' diġestjoni tal-ikel, peress li l-użu ta' din il-mediċina mhux irrakkomandat. Is-sustanza attiva f'din il-mediċina tnaqqas ir-rata tat-tbattil tal-istonku u għalhekk l-ikel jgħaddi mill-istonku aktar bil-mod.
- Jekk qatt kellek infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) (ara sezzjoni 4).
- Jekk titlef il-piż malajr wisq (aktar minn 1.5 kg fil-ġimgħa) kellek lit-tabib tiegħek dwar dan peress li jista' jikkawża problemi bħal ġebel fil-marrara.
- Jekk għandek mard tal-kliewi serju jew jekk qiegħed fuq id-dijalisi, peress li l-użu ta' din il-mediċina mhuwiex irrakkomandat.

Bydureon mhuwiex insulina u u għaldaqstant m'għandux jintuża bħala sostitut għall-insulina.

### **Tfal u adolexxenti**

Bydureon jista' jintuża f'adolexxenti u tfal ta' 10 snin jew aktar. Ma hemm l-ebda *data* disponibbli għall-użu ta' din il-mediċina fi tfal taħt l-10 snin.

### **Mediċini oħra u Bydureon**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu jew hadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċina oħra, b'mod partikolari:

- mediċini oħra li jintużaw biex jikkuraw dijabete tat-tip 2, bħal mediċini li jaħdmu bħal Bydureon (pereżempju: liraglutide u prodotti oħra li fihom exenatide, peress li t-tehid ta' dawn il-mediċini ma' Bydureon mhuwiex irrakkomandat.
- mediċini li jintużaw biex iraqqu d-demem (antikoagulanti), eż. Warfarin, peress li ser tkun teħtieġ monitoraġġ addizzjonali tat-tibdil fl-*INR* (kejl tal-irquqija tad-demem) matul il-bidu tat-terapija b'din il-mediċina.
- mediċina li fiha sulphonylurea, peress li jista' jseħħ zokkor baxx fid-demem (ipoglicemija) meta tiġi kkombinata ma' Bydureon.
- jekk qed tuża l-insulina, it-tabib tiegħek it-tabib tiegħek se jgħidlek kif tnaqqas id-doża tal-insulina u jirakkomandalek li timmonitorja z-zokkor fid-demem tiegħek aktar spiss, sabiex tevita l-iperglycemia (zokkor għoli fid-demem) u l-ketoacidożi dijabetika (kumplikazzjoni tad-dijabete li sseħħ meta l-ġisem ma jkunx jista' jkisser il-glukożju peress li ma jkunx hemm biżżejjed insulina).

### **Tqala u treddiġh**

Mhuwiex magħruf jekk din il-mediċina tistax tagħmel ħsara lit-tarbija mhix imwiolda tiegħek, għalhekk ma għandekx tużaha waqt it-tqala u għal tal-inqas 3 xhur qabel tqala pplanata.

Mhux magħruf jekk exenatide jġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ma għandekx tuża din l-mediċina waqt li tkun qed tredda.

Jekk inti tqila jew qed tredda, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

Għandek tuża kontraċezzjoni jekk potenzjalment tista' tinqabad tqila waqt il-kura b'din il-mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Jekk tuża din il-mediċina ma' sulphonylurea, jista' jitbaxxa z-zokkor fid-demem (ipoglicemija). L-ipoglicemija tista' tnaqqaslek l-abbiltà li tikkoncentra. Jekk jogħġbok, zomm dil-problema possibbli f'moħħok f'kull sitwazzjoni meta tpoġġi lilek innifsek u lill-oħrajn f'riskju (eż. issuq karozza jew tuża xi magni).

## **Tagħrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Bydureon**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

### **3. Kif għandek tuża Bydureon**

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispizjar jew tal-infermier tad-dijabete tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tad-dijabete tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għandek tinjetta din il-medicina darba fil-gimġha, fi kwalunkwe hin tal-gurnata, mal-ikel jew le.

Għandek tinjetta din il-medicina jiġi injettat fil-gilda (injezzjoni taht il-gilda) tal-erja tal-istonku (addome), tal-parti ta' fuq ta' riglejk (koxxa), jew fuq wara tal-parti ta' fuq ta' dirghajk. Tinjettax f'vina jew go muskolu.

Tista' tuża l-istess erja ta' ġismek kull gimġha. Ara li tuża sit tal-injezzjoni differenti f'dik l-erja.

Qatt m'għandek thallat l-insulina u Bydureon flimkien fl-istess injezzjoni. Jekk ikollok bżonn tagħtihom lilek innifsek fl-istess hin, uża żewġ injezzjonijiet separati. Tista' tagħti ż-żewġ injezzjonijiet fl-istess erja tal-ġisem (pereżempju, l-erja tal-istonku tiegħek), iżda m'għandekx tagħti l-injezzjonijiet hdejn xulxin.

Iċċekkja regolarment il-livelli ta' glucose fid-dem. Huwa partikolarment importanti li tagħmel dan jekk qed tieħu sulphonylurea wkoll.

### **Biex tinjetta Bydureon, segwi l-"Istruzzjonijiet għall-Utent" li hemm fil-kaxxa.**

It-tabib jew l-infermier tad-dijabete tiegħek għandu jgħallmek kif tinjetta din il-medicina qabel ma tużah l-ewwel darba.

Iċċekkja li l-likwidu fis-siringa huwa ċar u bla frak qabel ma tibda. Wara t-tahlit, uża s-suspensjoni biss jekk it-tahlita hija bajda għal bajda fil-griz u m'cajpra. Jekk tara xi boċċi ta' trab xott mal-ġnub jew fil-qiegħ tal-kunjett, il-medicina MHIJEX imħallta sew. Erga' ħawwad bis-saħħa sakemm titħallat sew.

Għandek tinjetta din il-medicina għandu jiġi injettat minnufih wara li t-trab u s-solvent jithalltu.

Uża labra tal-injezzjonijiet ġdida għal kull injezzjoni u armiha b'mod sigur wara l-użu kif ordnalek tagħmel it-tabib jew l-infermier tad-dijabete tiegħek.

## **Jekk tuża Bydureon aktar milli suppost**

Jekk tuża wisq minn din il-medicina, jekk jogħġbok ikkonsulta mat-tabib tiegħel l-ewwel peress li jista' jkollok bżonn ta' kura medika. Wisq minn din il-medicina jista' jikkawża tqalligh, rimettar, sturdament, jew sintomi ta' zokkor baxx fid-dem (ara sezzjoni 4).

## **Jekk tinsa tuża Bydureon**

Tista' tippreferi li tagħzel ġurnata meta tippjana li dejjem tagħmel l-injezzjoni ta' Bydureon.

Jekk taqbeż doża u hemm 3 ijiem jew aktar sakemm imissek id-doża li jmiss, hu d-doża maqbuża malajr kemm jista' jkun. Għall-injezzjoni li jmiss tiegħek, tista' tirritorna għall-jum tal-injezzjoni magħżul tiegħek.

Jekk taqbeż doża u hemm biss jum wiehed jew jumejn sakemm imissek id-doża li jmiss, aqbeż id-doża maqbuża u hu dik li jmiss bħas-soltu, fil-jum li jmissha. Tista' wkoll tiddel il-ġurnata magħżula għall-injezzjoni. sakemm l-aħhar doża tiegħek inghatat 3 ijiem jew aktar qabel.

Tihux żewġ dozi ta' Byrudeon fi żmien 3 ijiem minn xulxin.

## **Jekk m'intix ċert hadtx id-doża shiha ta' Bydureon**

Jekk m'intix ċert hadtx id-doża kollha, tinjettax doża oħra ta' din il-medicina, iżda hudha l-ġimgha ta' wara kif ipplanat.

## **Jekk tieqaf tuża Bydureon**

Jekk thoss li għandek tieqaf tuża din il-medicina, jekk jogħġbok l-ewwel staqsi lit-tabib. Jekk tieqaf tuża din il-medicina jistgħu jiġu affettwati l-livelli taz-zokkor fid-dem tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Reazzjonijiet allergiċi serji** (anafilassi) ġew irrapportati b'mod rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000).

Għandek tara lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza sintomi bħal

- Nefha tal-wiċċ, ilsien jew gerżuma (anġjoedema)
- Sensittività eċċessiva (raxxijiet, ħakk u nefha rapida tat-tessut tal-ghonq, wiċċ, ħalq jew griżmejn)
- Diffikultà biex tibra'
- Urtikarja u diffikultà biex tieħu n-nifs

**Każijiet ta' infjammazzjoni tal-frixa** (pankreatite) ġew irrapportati b'mod mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100) f'pazjenti li jirċievu din il-medicina. Il-pankreatite tista' tkun kundizzjoni medika serja u potenzjalment ta' periklu għall-hajja.

- Ghid lit-tabib tiegħek jekk xi darba kellek pankreatite, ġebel fil-marrara, alkoħoliżmu jew livelli għoljin hafna ta' trigliceridi. Dawn il-kundizzjonijiet mediċi jistgħu jżidulek ir-riskju li taqbedek pankreatite, jew li terġa' taqbedek, kemm jekk tieħu din il-medicina jew le.
- TIBQAX TIEĦU din il-medicina u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza uġiġh **qawwi u persistenti** fl-istonku, bl-irrimettar jew minghajru, għaliex jista' jkollok frixa infjammata (pankreatite).

**Effetti sekondarji komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- tqalligh (it-tqalligh komuni l-aktar fil-bidu tal-użu ta' din il-medicina, izda jonqos biż-żmien f'ħafna pazjenti)
- dijarea
- ipoglicemija (zokkor baxx fid-demmm) meta jittiehed ma' medicina li fiha **sulphonylurea**.

Meta din il-medicina tintuża ma' medicina li fiha **sulphonylurea**, jistgħu jseħħu episodji ta' zokkor baxx fid-demmm (ipoglicemija, ġeneralment ħafifa għal moderata). Jista' jkun hemm il-ħtieġa li titnaqqas id-doża tal-medicina b' sulphonylurea waqt li tuża din il-medicina. Is-sinjali u s-sintomi taz-zokkor baxx fid-demmm jistgħu jinkludu uġigh ta' ras, ngħas, debbolizza, sturdament, konfużjoni, irritabbilità, ġuħ, taħbit mgħaġġel tal-qalb, għaraq, u thossok nervuż. It-tabib tiegħek għandu jgħidlek kif tikkura z-zokkor baxx fid-demmm.

#### **Effetti sekondarji komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- ipoglicemija (zokkor baxx fid-demmm) meta jittiehed ma' insulina
- sturdament
- uġigh ta' ras
- rimettar
- nuqqas ta' enerġija jew saħħa
- għeja (bla saħħa)
- stitikezza
- uġigh fl-erja tal-istonku
- stonku minfuh bil-gass
- indigestjoni
- gass
- ħruq ta' stonku
- tnaqqis fl-aptit

Din il-medicina jista' jnaqqaslek l-aptit, l-ammont ta' ikel li tiekol, u l-piż.

Jekk titef il-piż malajr wisq (aktar minn 1.5 kg fil-ġimgħa) kellem lit-tabib tiegħek billi dan jikkawża problemi bħal ġebel fil-marrara.

- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Jekk ikollok reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (ħmura, raxx, jew ħakk) tista' tistaqsi lit-tabib tiegħek għal xi haġa li taffi dawn is-sinjali jew sintomi. Tista' tara jew thoss boċċa żgħira taht il-ġilda wara l-injezzjoni; din għandha tinzel wara 4 sa 8 ġimgħat. M'għandekx bżonn twaqqaf il-kura.

#### **Effetti sekondarji mhux komuni**

- tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- deidratazzjoni, xi kultant bi tnaqqis fil funzjoni tal-kliewi
- imblokk intestinali (sadd tal-imsaren)
- tifwiq
- toġhma mhux tas-soltu fil-ħalq
- zieda fl-għaraq
- telf ta' xagħar
- ngħas
- dewmien fl-iżvojtjar tal-istonku
- marrara infjammata
- ġebli fil-marrara

#### **Effetti sekondarji rari**

- thossok nervuż

**Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

Minbarra dawn, ġew osservati **effetti sekondarji oħrajn**:

- fsada jew tbenġil aktar faċli min-normal minħabba livell baxx ta' plejtlits fid-demmm.
- tibdil fl-**INR** (kejl ta' kemm jirraqq id-demmm) ġie rrapportat meta ntuża flimkien ma' warfarin

- reazzjonijiet fil-ġilda fis-sit tal-injezzjoni wara injezzjoni ta' exenatide. Dawn jinkludu: kavità li fiha l-materja (axxessi) u zona hamra tal-ġilda, minfuha li tinħass taħraq u sensitiva (ċellulite).

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Bydureon**

Żomm din il-medicina fejn ma tintlaħaqx u ma tidhirx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigg ( $2^{\circ}\text{C}$  sa  $8^{\circ}\text{C}$ ). Tagħmlux go friża.

Il-kitt jista' jinżamm għal mhux aktar minn 4 ġimgħat f'temperatura taħt  $30^{\circ}\text{C}$  qabel l-użu.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Armi kull kitt ta' Bydureon li jkun iffriżat.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Bydureon**

- Is-sustanza attiva hi exenatide. Kull kunjett fih 2 mg ta' exenatide.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
- Fit-trab: poly (D, L-lactide-co-glycolide) u sucrose.
- Fis-solvent: carmellose sodium, sodium chloride, polysorbate 20, sodium dihydrogen monohydrate, disodium phosphate heptahydrate u ilma għall-injezzjoni.

### **Kif jidher Bydureon u l-kontenut tal-pakkett**

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terfi l-medicina bil-mod.

It-trab huwa abjad għal abjad fil-griz u l-isfar u s-solvent huwa soluzzjoni ċara, bla kulur għal safra ċara għal kannella ċara.

Kull kitt b'doża waħda fih kunjett wiehed b'2 mg trab ta' exenatide, siringa waħda mimlija għal-lest b'0.65 mL ta' solvent, konnekter wiehed tal-kunjett, u żewġ labriet tal-injezzjonijiet. Labra minnhom hija sper.

Din il-medicina tiġi f'pakketti ta' 4 kitts ta' doża waħda u 3 pakketti ta' 4 kitts ta' doża waħda. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

### **Manifattur**

AstraZeneca UK Limited



Silk Road Business Park,  
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA  
Ir-Renju Unit

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC  
Tel: +353 1609 7100

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.

Sími: +354 535 7000

Tel: +421 2 5737 7777

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

**Bydureon 2 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod f'pinna mimlija għal-lest**  
exenatide

### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhu Bydureon u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Bydureon
3. Kif għandek tuża Bydureon
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Bydureon
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhu Bydureon u għalxiex jintuża**

Bydureon fih is-sustanza attiva exenatide. Huwa medicina li tiġi injettata u jintuża sabiex itejjeb il-kontroll taz-zokkor fid-demem fl-adulti, l-adoloxxenti u t-fal ta' 10 snin jew aktar b'dijabete mellitus tat-tip 2.

Din il-medicina tintuża flimkien ma' dawn il-medicini ta' kontra d-dijabete li ġejjin: metformin, sulphonylureas, thiazolidinediones (terapija kkombinata ma' thiazolidinedione kienet studjata biss f'pazjenti adulti), inibituri SGLT2 u/jew insulina li taġixxi fit-tul. It-tabib tiegħek issa qiegħed jordnalek din il-medicina bħala medicina addizzjonali li tgħinek tikkontrolla ahjar iz-zokkor fid-demem tiegħek. Kompli segwi l-pjan tiegħek ta' ikel u eżerċizzju.

Għandek id-dijabete għaliex ġismek jew ma jipproduċix biżżejjed insulina biex jikkontrolla l-livell ta' zokkor fid-demem jew mhux kapaċi juża l-insulina sew. Din il-medicina tgħin lil ġismek iżid il-produzzjoni tal-insulina meta l-livell taz-zokkor fid-demem tiegħek ikun għoli.

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Bydureon**

#### **Tużax Bydureon**

- jekk inti allergiku/a għal exenatide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).

## Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek qabel tuża Bydureon dwar dawn li ġejjin:

- Meta tuża din il-medicina flimkien ma' sulphonylurea, peress li jista' jitbaxxa z-zokkor fid-demmm (ipoglicemija). Iccekkja l-livelli tal-glucose fid-demmm regolarment. Staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek jekk m'intix cert jekk xi medicina oħra li għandek fihix sulphonylurea.
- Jekk għandek dijabete tat-tip 1 jew ketoacidosi dijabetika, peress li din il-medicina ma għandhiex tintuża.
- Dwar kif għandek tinjetta din il-medicina. Din għandha tiġi injettata fil-ġilda u mhux ġo vina jew ġo muskolu.
- Jekk għandek problemi serji ta' tbatil tal-istonku (inkluż il-gastroparesi) jew ta' digestjoni tal-ikel, peress li l-użu ta' din il-medicina mhux irrakkomandat. Is-sustanza attiva f'din il-medicina tnaqqas ir-rata tat-tbatil tal-istonku u għalhekk l-ikel jgħaddi mill-istonku aktar bil-mod.
- Jekk qatt kellek infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) (ara sezzjoni 4).
- Jekk tiflel il-piż malajr wisq (aktar minn 1.5 kg fil-ġimgħa) kellem lit-tabib tiegħek billi dan jista' jikkawża problemi bħal ġebel fil-marrara. Jekk għandek mard tal-kliewi serju jew jekk qiegħed fuq id-dijalisi, peress li l-użu ta' din il-medicina mhuwiex irrakkomandat.

Bydureon mhuwiex insulina u għaldaqstant m'għandux jintuża bħala sostitut għall-insulina.

## Tfal u adolexxenti

Bydureon jista' jintuża f'adolexxenti u tfal ta' 10 snin jew aktar. Ma hemm l-ebda *data* disponibbli għall-użu ta' din il-medicina fi tfal taħt l-10 snin.

## Medicini oħra u Bydureon

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu jew hađt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi medicina oħra, b'mod partikolari:

- medicini oħra li jintużaw biex jikkuraw dijabete tat-tip 2, bħal medicini u medicini oħrajn li jaħdmu bħal Bydureon (eż. liraglutide jew prodotti oħra li fihom exenatide), peress li t-teħid ta' dawn il-medicini ma' Bydureon mhuwiex irrakkomandat.
- medicini li jintużaw biex iraqqu d-demmm (antikoagulanti), eż. Warfarin, peress li ser tkun teħtieġ monitoraġġ addizzjonali tat-tibdil fl-INR (kejl tal-irquqija tad-demmm) matul il-bidu tat-terapija b'din il-medicina.
- medicina li fiha sulphonylurea, peress li jista' jseħh zokkor baxx fid-demmm (ipoglicemija) meta tiġi kkombinata ma' Bydureon.
- jekk qed tuża l-insulina, it-tabib tiegħek se jgħidlek kif tnaqqas id-doża tal-insulina u jirakkomandalek li timmonitorja z-zokkor fid-demmm tiegħek aktar spiss, sabiex tevita l-iperglycemia (zokkor għoli fid-demmm) u l-ketoacidozi dijabetika (kumplikazzjoni tad-dijabete li sseħh meta l-ġisem ma jkunx jista' jkisser il-glukożju peress li ma jkunx hemm biżżejjed insulina).

## Tqala u treddiġh

Mhuwiex magħruf jekk din il-medicina tistax tagħmel ħsara lit-tarbija mhix imwiġda tiegħek, għalhekk ma għandekx tużaha waqt it-tqala u għal tal-inqas 3 xhur qabel tqala ppjanata.

Mhux magħruf jekk exenatide jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ma għandekx tuża din il-medicina waqt li tkun qed tredda.

Jekk inti tqila jew qed tredda, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiegħu din il-medicina.

Għandek tuża kontraċezzjoni jekk potenzjalment tista' tinqabad tqila waqt il-kura b'din il-medicina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Jekk tuża din il-medicina ma' sulphonylurea, jista' jitbaxxa z-zokkor fid-demm (ipoglicemija). L-ipoglicemija tista' tnaqqaslek l-abbiltà li tikkoncentra. Jekk jogħġbok, żomm dil-problema possibbli f'moħħok f'kull sitwazzjoni meta tpoġġi lilek innifsek u lill-ohrajn f'riskju (eż. issuq karozza jew tuża xi magni).

### **Taghrif importanti dwar xi whud mis-sustanzi ta' Bydureon**

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium".

### **3. Kif għandek tuża Bydureon**

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispizjar jew tal-infermier tad-dijabete tiegħek. Dejjem għandek taççerta ruħek mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tad-dijabete tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għandek tinjetta din il-medicina darba fil-gimġha, fi kwalunkwe ħin tal-ġurnata, mal-ikel jew le.

Għandek tinjetta din il-medicina (injezzjoni taħt il-gilda) tal-erja tal-istonku (addome), tal-parti ta' fuq ta' riġlejk (koxxa), jew fuq wara tal-parti ta' fuq ta' dirġhajk. Tinjettax ġo vina jew muskolu.

Tista' tuża l-istess erja ta' ġismek kull gimġha. Ara li tuża sit tal-injezzjoni differenti f'dik l-erja.

Qatt m'għandek thallat l-insulina u Bydureon flimkien fl-istess injezzjoni. Jekk ikollok bżonn tagħtihom lilek innifsek fl-istess ħin, uża żewġ injezzjonijiet separati. Tista' tagħti ż-żewġ injezzjonijiet fl-istess erja tal-ġisem (pereżempju, l-erja tal-istonku tiegħek), iżda m'għandekx tagħti l-injezzjonijiet hdejn xulxin.

Iççekkja regolarment il-livelli ta' glucose fid-demm. Huwa partikolarment importanti li tagħmel dan jekk qed tiehu sulphonylurea wkoll.

### **Biex tinjetta Bydureon, segwi l-"Istruzzjonijiet għall-Utent" li hemm fil-kaxxa.**

It-tabib jew l-infermier tad-dijabete tiegħek għandu jgħallmek kif tuża din il-medicina qabel ma tużah l-ewwel darba.

Ohroġ pinna waħda mill-frigġ u halliha toqġhod f'temperatura ambjentali għal tal-inqas 15-il minuta. Iççekkja li l-likwidu fil-pinna huwa ċar u bla frak qabel ma tibda. Wara li l-likwidu jithallat mat-trab, uża s-suspensjoni biss jekk it-taħlita hija bajda għal bajda fil-griz u mċajpra. Jekk tara xi boççi ta' trab xott mal-ġnub tal-pinna, il-medicina MHIJEX imhallta sew. Erga' hawwad bis-saħħa sakemm tithallat sew.

Għandek tinjetta din il-medicina minnufih wara li t-trab u s-solvent jithalltu.

Uża pinna ġdida għal kull injezzjoni u armiha wara l-użu. Għandek tarmi din il-pinna b'mod sigur, bil-labra għadha mwaħħla, wara l-użu, kif ordnalek tagħmel it-tabib jew l-infermier tad-dijabete tiegħek.

### **Jekk tuża Bydureon aktar milli suppost**

Jekk tuża wisq din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkonsulta t-tabib tiegħek l-ewwel perress li jista' jkollok bżonn ta' kura medika. Wisq din il-mediċina jista' jikkawża tqalligh, rimettar, sturdament, jew sintomi ta' zokkor baxx fid-dem (ara sezzjoni 4).

### **Jekk tinsa tuża Bydureon**

Tista' tippreferi li tagħżel ġurnata meta tippjana li dejjem tagħmel l-injezzjoni ta' Bydureon.

Jekk taqbeż doża u hemm 3 ijiem jew aktar sakemm imissek id-doża li jmiss, għandek tiehu d-doża maqbuża malajr kemm jista' jkun. Għall-injezzjoni li jmiss tiegħek, tista' tirritorna għall-jum tal-injezzjoni magħżul tiegħek.

Jekk taqbeż doża u hemm biss jum wiehed jew jumejn sakemm imissek id-doża li jmiss, aqbeż id-doża mabquża u hu dik li jmiss bhas-soltu, fil-jum li jmissha.

Tista' wkoll tiddel il-ġurnata magħżula għall-injezzjoni, sakemm l-aħhar doża tiegħek ingħatat 3 ijiem jew aktar qabel.

Tihux żewġ dozi ta' Byrudeon fi żmien 3 ijiem minn xulxin.

### **Jekk m'intix ċert hadtx id-doża shiha ta' Bydureon**

Jekk m'intix ċert hadtx id-doża kollha, tinjettax doża oħra ta' din il-mediċina, iżda hudha l-ġimgha ta' wara kif ipplanat.

### **Jekk tieqaf tuża Bydureon**

Jekk thoss li għandek tieqaf tuża din il-mediċina, jekk jogħġbok l-ewwel staqsi lit-tabib. Jekk tieqaf tuża din il-mediċina jistgħu jiġu affettwati l-livelli taz-zokkor fid-dem tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Reazzjonijiet allergiċi serji** (anafilassi) ġew irrapportati b'mod rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000).

Għandek tara lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza sintomi bhal

- Nefha tal-wiċċ, ilsien jew gerżuma (anġjoedema)
- Sensittività eċċessiva (raxxijiet, ħakk u nefha rapida tat-tessut tal-ghonq, wiċċ, ħalq jew griżmejn)
- Diffikultà biex tibra'
- Urtikarja u diffikultà biex tiehu n-nifs

**Każijiet ta' infjammazzjoni tal-frixa** (pankreatite) ġew irrapportati b'mod mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100) f'pazjenti li jirċievu din il-mediċina. Il-pankreatite tista' tkun kundizzjoni medika serja u potenzjalment ta' periklu għall-hajja.

- Ghid lit-tabib tiegħek jekk xi darba kellek pankreatite, ġebel fil-marrara, alkoħoliżmu jew livelli għoljin hafna ta' trigliceridi. Dawn il-kundizzjonijiet mediċi jistgħu jżidulek ir-riskju li taqbedek pankreatite, jew li terġa' taqbedek, kemm jekk tiehu din il-mediċina jew le.
- **TIBQAX TIEHU** din il-mediċina u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza uġiġh **qawwi u persistenti** fl-istonku, bl-irrimettar jew mingħajru, għaliex jista' jkollok frixa infjammata (pankreatite).

### **Effetti sekondarji komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- tqalligh (it-tqalligh komuni l-aktar fil-bidu ta' din il-medicina, iżda jonqos biż-żmien f'ħafna pazjenti)
- dijarea
- ipoglicemija (zokkor baxx fid-demm) meta jittiehed ma' medicina li fiha **sulphonylurea**

Meta din l-medicina tintuża ma' medicina li fiha **sulphonylurea**, jistgħu jseħhu episodji ta' zokkor baxx fid-demm (ipoglicemija, ġeneralment hafifa għal moderata). Jista' jkun hemm il-ftieġa li titnaqqas id-doża tal-medicina b' sulphonylurea waqt li tuża din il-medicina. Is-sinjali u s-sintomi taz-zokkor baxx fid-demm jistgħu jinkludu uġiġħ ta' ras, nġhas, debbolizza, sturdament, konfużjoni, irritabbilità, ġuħ, taħbit mġhaġġel tal-qalb, għaraq, u thossok nervuż. It-tabib tiegħek għandu jgħidlek kif tikkura z-zokkor baxx fid-demm.

### **Effetti sekondarji komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- ipoglicemija (zokkor baxx fid-demm) meta jittiehed ma' insulina
- sturdament
- uġiġħ ta' ras
- rimettar
- nuqqas ta' enerġija jew saħħa
- għeja (bla saħħa)
- stitikezza
- uġiġħ fl-erġa tal-istonku
- stonku minfuħ bil-gass
- indigestjoni
- gass
- ħruq ta' stonku
- tnaqqis fl-aptit

Din il-medicina tista' tnaqqaslek l-aptit, l-ammont ta' ikel li tiekol, u l-piż.

Jekk titef il-piż malajr wisq (aktar minn 1.5 kg fil-gimġha) kellek lit-tabib tiegħek billi dan jista' jikkawża problemi bħal ġebel fil-marrara.

- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Jekk ikollok reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (ħmura, raxx, jew ħakk) tista' tistaqsi lit-tabib tiegħek għal xi haġa li ttaffi dawn is-sinjali jew sintomi. Tista' tara jew thoss boċċa żgħira taħt il-ġilda wara l-injezzjoni; din għandha tinżel wara 4 sa 8 gimġhat. M'għandekx bżonn twaqqaf il-kura.

### **Effetti sekondarji mhux komuni**

- tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- deidratazzjoni, xi kultant bi tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- imblokk intestinali (sadd tal-imsaren)
- tifwiq
- toġhma mhux tas-soltu fil-ħalq
- zieda fl-għaraq
- telf ta' xagħar
- nġhas
- dewmien fl-iżvojtjar tal-istonku
- marrara infjammata
- ġebbla fil-marrara

### **Effetti sekondarji rari**

- thossok nervuż

### **Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

Minbarra dawn, ġew osservati **effetti sekondarji oħrajn**

- fsada jew tbenġil aktar faċli min-normal minħabba livell baxx ta' plejtlits fid-demm.
- tibdil fl-**INR** (kejl ta' kemm jirraq id-demm) ġie rrapportat meta ntuża flimkien ma' warfarin
- reazzjonijiet fil-ġilda fis-sit tal-injezzjoni wara injezzjoni ta' exenatide. Dawn jinkludu: kavità li fiha l-materja (axxessi) u żona ħamra tal-ġilda, minfuħa li tinħass taħraq u sensitiva (ċellulite).

## Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhux elenkat f'dan il-fulej. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizla f'[Appendici V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif tahzen Bydureon

Żomm din il-medicina fejn ma tintlaħaqx u ma tidhirx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ahzen fi friġġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux go friza.

Il-pinna jista' jinżamm għal mhux aktar minn 4 ġimgħat f'temperatura taħt 30 °C qabel l-użu.

Ahzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Armi kull kitt ta' Bydureon li jkun iffriżat.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadex tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Bydureon

- Is-sustanza attiva hi exenatide. Kull pinna mimlija għal-lest fiha 2 mg ta' exenatide. Wara s-suspensjoni, id-doża mogħtija hija 2 mg/0.65 mL.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
- Fit-trab: poly (D, L-lactide-co-glycolide) u sucrose.
- Fis-solvent: carmellose sodium, sodium chloride, polysorbate 20, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate heptahydrate, ilma għall-injezzjonijiet u sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH).

### Kif jidher Bydureon u l-kontenut tal-pakkett

Din il-medicina hija pprovduta bħala trab u solvent (likwidu) għal suspensjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest. It-trab (2 mg) f'kompartiment wiehed, huwa abjad għal abjad fil-griż u l-isfar u s-solvent (0.65 mL) fil-kompartiment l-iehor huwa soluzzjoni ċara, bla kulur għal safra ċara għal kannella ċara. Kull pinna mimlija għal-lest ta' doża waħda hija pprovduta b'labra apposta. Kull kartuna fiha labra addizzjonali waħda.

Din il-medicina tiġi f'daqs ta' pakkett ta' 4 pinen mimlijin għal-lest ta' doża waħda u pakkett multiplu li fih 12 (3 pakketti ta' 4)-il pinna mimlijin għal-lest ta' doża waħda. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

### Manifattur

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
L-Iżvezja



AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park,  
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA  
Ir-Renju Unit

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

Għal kull taqirif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**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

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Bydureon 2 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod f'pinna mimlija għal- lestexenatide

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għadhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Bydureon BCise u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Bydureon BCise
3. Kif għandek tuża Bydureon BCise
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Bydureon BCise
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Bydureon u għalxiex jintuża

Bydureon fih is-sustanza attiva exenatide. Huwa medicina li tiġi injettata u jintuża sabiex itejjeb il-kontroll taz-zokkor fid-demem fl-adulti, l-adoxxenti u t-tfal ta' 10 snin jew aktar b'dijabete mellitus tat-tip 2.

Din il-medicina tintuża flimkien ma' dawn il-medicini ta' kontra d-dijabete li ġejjin: metformin, sulphonylureas, thiazolidinediones (terapija kkombinata ma' thiazolidinedione kienet studjata biss f'pazjenti adulti), inibituri SGLT2 u/jew insulina li taġixxi fit-tul. It-tabib tiegħek issa qiegħed jordnalek din il-medicina bħala medicina addizzjonali li tgħinek tikkontrolla aħjar iz-zokkor fid-demem tiegħek. Kompli segwi l-pjan tiegħek ta' ikel u eżerċizzju.

Għandek id-dijabete għaliex ġismek jew ma jipproduċix biżżejjed insulina biex jikkontrolla l-livell ta' zokkor fid-demem jew mhux kapaċi juża l-insulina sew. Din il-medicina tgħin lil ġismek iżid il-produzzjoni tal-insulina meta l-livell taz-zokkor fid-demem tiegħek ikun għoli.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Bydureon

##### Tużax Bydureon:

- jekk inti allergiku/a għal exenatide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek qabel tuża Bydureon dwar dawn li ġejjin:

- Meta tuża din il-medicina flimkien ma' sulphonylurea, peress li jista' jitbaxxa z-zokkor fid-demem (ipoglicemija). Iċċekkja l-livelli tal-glucose fid-demem regolarment. Staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek jekk m'intix ċert jekk xi medicina oħra li għandek fihix sulphonylurea.
- Jekk għandek dijabete tat-tip 1 jew ketoacidosi diabetika, peress li din il-medicina ma għandhiex tintuża.

- Dwar kif għandek tinjetta din il-mediċina. Din għandha tiġi injettata fil-ġilda u mhux ġo vina jew ġo muskolu.
- Jekk għandek problemi serji ta' tbatil tal-istonku (inkluż il-gastroparesi) jew ta' diġestjoni tal-ikel, peress li l-użu ta' din il-mediċina mhux irrakkomandat. Is-sustanza attiva f' din il-mediċina tnaqqas ir-rata tat-tbatil tal-istonku u għalhekk l-ikel jgħaddi mill-istonku aktar bil-mod.
- Jekk qatt kellek infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) (ara sezzjoni 4).
- Jekk titef il-piż malajr wisq (aktar minn 1.5 kg fil-ġimgħa) kellem lit-tabib tiegħek billi dan jista' jikkawża problemi bħal ġebel fil-marrara.  
Jekk għandek mard tal-kliewi serju jew jekk qiegħed fuq id-dijalisi, peress li l-użu ta' din il-mediċina mhuwiex irrakkomandat.

Bydureon mhuwiex insulina u għaldaqstant m'għandux jintuża bħala sostitut għall-insulina.

### **Tfal u adolexxenti**

Bydureon jista' jintuża f' adolexxenti u tfal ta' 10 snin jew aktar. Ma hemm l-ebda *data* disponibbli għall-użu ta' din il-mediċina fi tfal taħt l-10 snin.

### **Mediċini oħra u Bydureon**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, b'mod partikolari:

- mediċini oħra li jintużaw biex jikkuraw dijabete tat-tip 2, bħal mediċini u mediċini oħrajn li jaħdmu bħal Bydureon (eż. liraglutide jew prodotti oħra li fihom exenatide), peress li t-teħid ta' dawn il-mediċini ma' Bydureon mhuwiex irrakkomandat.
- mediċini li jintużaw biex iraqqu d-demem (antikoagulanti), eż. Warfarin, peress li ser tkun teħtieġ monitoraġġ addizzjonali tat-tibdil fl-INR (kejl tal-irquqija tad-demem) matul il-bidu tad-terapija b' din il-mediċina.
- mediċina li fiha sulphonylurea, peress li jista' jseħħ zokkor baxx fid-demem (ipoglicemija) meta tiġi kkombinata ma' Bydureon.
- jekk qed tuża l-insulina, it-tabib tiegħek se jgħidlek kif tnaqqas id-doża tal-insulina u jirakkomandalek li timmonitorja z-zokkor fid-demem tiegħek aktar spiss, sabiex tevita l-iperglicemija (zokkor għoli fid-demem) u l-ketoacidozi diabetika (kumplikazzjoni tad-dijabete li sseħħ meta l-ġisem ma jkunx jista' jkisser il-glukożju peress li ma jkunx hemm biżżejjed insulina).

### **Tqala u treddigh**

Mhuwiex magħruf jekk din il-mediċina tistax tagħmel ħsara lit-tarbija mhix imwielta tiegħek, għalhekk ma għandekx tużaha waqt it-tqala u għal tal-inqas 3 xhur qabel tqala ppjanata.

Mhux magħruf jekk exenatide jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ma għandekx tuża din il-mediċina waqt li tkun qed tredda.

Jekk inti tqila jew qed tredda, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Għandek tuża kontraċezzjoni jekk potenzjalment tista' tinqabad tqila waqt il-kura b' din il-mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Jekk tuża din il-mediċina ma' sulphonylurea, jista' jitbaxxa z-zokkor fid-demem (ipoglicemija). L-ipoglicemija tista' tnaqqaslek l-abbiltà li tikkoncentra. Jekk jogħġbok, żomm dil-problema possibbli f'moħħok f' kull sitwazzjoni meta tpoġġi lilek innifsek u lill-oħrajn f' riskju (eż. issuq karozza jew tuża xi magni).

### **3. Kif għandek tuża Bydureon**

#### **BCise huwa l-isem tal-mezz tal-pinna mimlija għal-lest użat biex tinjetta l-mediċina tiegħek tal-Bydureon.**

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispizjar jew tal-infermier tad-dijabete tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tad-dijabete tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għandek tinjetta din il-mediċina darba fil-gimġha, fi kwalunkwe hin tal-gurnata, mal-ikel jew le.

Għandek tinjetta din il-mediċina (injezzjoni taht il-gilda) tal-erja tal-istonku (addome), tal-parti ta' fuq ta' riġlejk (koxxa), jew fuq wara tal-parti ta' fuq ta' dirgħajk. Tinjettax ġo vina jew muskolu.

Tista' tuża l-istess erja ta' ġismek kull gimġha. Ara li tuża sit tal-injezzjoni differenti f' dik l-erja.

Iċċekkja regolarment il-livelli ta' glucose fid-dem. Huwa partikolarment importanti li tagħmel dan jekk qed tiehu sulphonylurea wkoll.

#### **Biex tinjetta Bydureon BCise, segwi l-“Istruzzjonijiet għall-Utent” li hemm fil-kaxxa**

It-tabib jew l-infermier tad-dijabete tiegħek għandu jgħallmek kif tuża din il-mediċina qabel ma tużah l-ewwel darba.

Nehhi pinna wahda mill-frigġ u halliha ċatta għal tal-inqas 15-il minuta. Hallat is-suspensjoni billi tħawwadha sew għal tal-inqas 15-il sekonda. Uża s-suspensjoni biss jekk it-taħlita hija mhallta sew, bajda għal bajda fil-griz u mċajpra. Jekk tara mediċina bajda mal-ġnub, mal-qiegh jew ma' fuq tat-tieqa tal-pinna, il-mediċina MHIJEX imhallta sew. Erga' hawwad bis-saħħa sakemm tithallat sew.

Għandek tinjetta din il-mediċina minnufih wara li t-trab u s-solvent jithalltu.

Uża pinna ġdida għal kull injezzjoni u armiha wara l-użu. Għandek tarmi l-pinna b' mod sigur wara kull użu, kif ordnalek tagħmel it-tabib jew l-infermier tad-dijabete tiegħek.

#### **Jekk tuża Bydureon aktar milli suppost**

Jekk tuża wisq din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkonsulta t-tabib tiegħek l-ewwel perress li jista' jkollok bżonn ta' kura medika. Wisq din il-mediċina jista' jikkawża tqalligh, rimettar, sturdament, jew sintomi ta' zokkor baxx fid-dem (ara sezzjoni 4).

#### **Jekk tinsa tuża Bydureon**

Tista' tippreferi li tagħzel gurnata meta tippjana li dejjem tagħmel l-injezzjoni ta' Bydureon.

Jekk taqbez doża u hemm 3 ijiem jew aktar sakemm imissek id-doża li jmiss, għandek tiehu d-doża maqbuża malajr kemm jista' jkun. Għall-injezzjoni li jmiss tiegħek, tista' tirritorna għall-jum tal-injezzjoni magħżul tiegħek.

Jekk taqbez doża u hemm biss jum wieħed jew jumejn sakemm imissek id-doża li jmiss, aqbez id-doża mabquża u hu dik li jmiss bħas-soltu, fil-jum li jmissha.

Tista' wkoll tibdel il-gurnata magħżula għall-injezzjoni, sakemm l-aħħar doża tiegħek ingħatat 3 ijiem jew aktar qabel.

Tihux żewġ doži ta' Byrudeon fi zmien 3 ijiem minn xulxin.

#### **Jekk m'intix ċert hadtx id-doża shiha ta' Bydureon**

Jekk m'intix ċert hadtx id-doża kollha, tinjettax doża oħra ta' din il-mediċina, iżda ħudha l-gimġha ta' wara kif ipplanat.

### **Jekk tieqaf tuża Bydureon**

Jekk thoss li għandek tieqaf tuża din il-medicina, jekk jogħġbok l-ewwel staqsi lit-tabib. Jekk tieqaf tuża din il-medicina jistgħu jiġu affettwati l-livelli taz-zokkor fid-demem tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek.

#### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

**Reazzjonijiet allergiċi serji** (anafilassi) ġew irrapportati b'mod rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000).

Għandek tara lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza sintomi bħal

- Nefha tal-wieċ, ilsien jew gerżuma (angjoedema)
- Sensittività eċċessiva (raxxijiet, ħakk u nefha rapida tat-tessut tal-ghonq, wieċ, ħalq jew griżmejn)
- Diffikultà biex tibra'
- Urtikarja u diffikultà biex tieħu n-nifs

**Każijiet ta' infjammazzjoni tal-frixa** (pankreatite) ġew irrapportati b'mod mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100) f'pazjenti li jirċievu din il-medicina. Il-pankreatite tista' tkun kundizzjoni medika serja u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja.

- Ghid lit-tabib tiegħek jekk xi darba kellek pankreatite, ġebel fil-marrara, alkoholizmu jew livelli għoljin hafna ta' trigliceridi. Dawn il-kundizzjonijiet mediċi jistgħu jżidulek ir-riskju li taqbdok pankreatite, jew li terga' taqbdok, kemm jekk tieħu din il-medicina jew le.
- **TIBQAX TIEHU** din il-medicina u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza uġiġh **qawwi u persistenti** fl-istonku, bl-irrimettar jew mingħajru, għaliex jista' jkollok frixa infjammata (pankreatite).

**Effetti sekondarji komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- ipoglicemija (zokkor baxx fid-demem) meta jittiehed ma' medicina li fiha **sulphonylurea**

Meta din il-medicina tintuża ma' medicina li fiha **sulphonylurea**, jistgħu jseħħu episodji ta' zokkor baxx fid-demem (ipoglicemija, ġeneralment hafifa għal moderata). Jista' jkun hemm il-htieġa li titnaqqas id-doża tal-medicina b'sulphonylurea waqt li tuża din il-medicina. Is-sinjali u s-sintomi taz-zokkor baxx fid-demem jistgħu jinkludu uġiġh ta' ras, nġhas, debolezza, sturdament, konfużjoni, irritabbiltà, ġuħ, taħbit mgħaġġel tal-qalb, għaraq, u thossok nervuż. It-tabib tiegħek għandu jgħidlek kif tikkura z-zokkor baxx fid-demem.

**Effetti sekondarji komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- ipoglicemija (zokkor baxx fid-demem) meta jittiehed ma' insulina
- uġiġh ta' ras
- sturdament
- tqalligh (it-tqalligh huwa l-aktar komuni meta tibda din il-medicina, iżda jonqos maż-żmien f'ħafna mill-pazjenti)
- dijarea
- rimettar
- stitikezza
- indigestjoni
- ħruq ta' stonku
- stonku minfuħ bil-gass

- uġiġh fl-erja tal-istonku
- ħakk jew ħmura fis-sit tal-injezzjoni
- nuqqas ta' enerġija jew saħħa
- għeja (bla saħħa)

#### **Effetti sekondarji mhux komuni**

- ipoglicemija (zokkor baxx fid-demm) meta din il-medicina tintuza ma' medicina li ma fihix **sulphonylurea**
- tnaqqis fl-aptit

Din il-medicina tista' tnaqqaslek l-aptit, l-ammont ta' ikel li tiekol, u l-piż.

Jekk tiflel il-piż malajr wisq (aktar minn 1.5 kg fil-gimġha) kellek lit-tabib tiegħek billi dan jista' jikkawża problemi bħal ġebel fil-marrara.

- deidratazzjoni
- toġhma mhux tas-soltu fil-ħalq
- ngħas
- flatulenza (gass)
- tifwiq
- imblokk intestinali (sadd tal-imsaren)
- ħorriqija
- zieda fl-għaraq
- raxx, ħakk
- telf ta' xagħar
- tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni

Jekk ikollok reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (ħmura, raxx, jew ħakk) tista' tistaqsi lit-tabib tiegħek għal xi haġa li ttaffi dawn is-sinjali jew sintomi. Tista' tara jew tħoss boċċa żgħira taht il-ġilda wara l-injezzjoni; din għandha tinżel wara 4 sa 8 ġimġhat. M'għandekx bżonn twaqqaf il-kura.

- nuqqas ta' enerġija u saħħa
- dewmien fl-iżvojtjar tal-istonku
- ġebli fil-marrara
- marrara infjammata

#### **Effetti sekondarji rari**

- tħossok nervuż

**Mhux magħruf** (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

Minbarra dawn, ġew osservati **effetti sekondarji oħrajn**

- fsada jew tbenġil aktar faċli min-normal minħabba livell baxx ta' plejtlits fid-demm.
- reazzjonijiet fil-ġilda fis-sit tal-injezzjoni wara injezzjoni ta' exenatide. Dawn jinkludu: kavità li fiha l-materja (axxessi) u żona ħamra tal-ġilda, minfuħa li tinħass taħraq u sensitiva (ċellulite).
- tibdil fl-**INR** (kejl ta' kemm jirraq id-demm) ġie rrapportat meta ntuza flimkien ma' warfarin.

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Bydureon**

Żomm din il-medicina fejn ma tintlaħaqx u ma tidhirx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Il-pinna ta' Bydureon BCise għandha tinħażen kif ġej:

- Aħżen fi friġġ (2 °C sa 8 °C).
- Il-pinna tista' tinżamm għal mhux aktar minn 4 ġimgħat f'temperatura taħt 30 °C qabel l-użu.
- Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Il-pinna għandha tinħażen ċatta.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih il-pinna ta' Bydureon BCise

- Is-sustanza attiva hi exenatide. Kull pinna mimlija għal-lest fiha 2 mg ta' exenatide.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma: poly (D, L-lactide-co-glycolide), sucrose u trigliceridi b'katina medja.

### Kif jidher Bydureon u l-kontenut tal-pakkett

Suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod f'pinna mimlija għal-lest (BCise).

Suspensjoni bajda għal bajda fil-griz.

Kull pinna mimlija għal-lest tagħti 2 mg ta' exenatide f'volum ta' 0.85 mL.

Din il-mediċina tiġi f'pakkett tad-daqs ta' 4 pinen mimlijin għal-lest ta' doża waħda (BCise) u pakkett multiplu li fih 12 (3 pakketti ta' 4) pinen mimlijin għal-lest ta' doża waħda (BCise). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
L-Isvezja

### Manifattur

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
L-Iżvezja

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park,  
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA  
Ir-Renju Unit

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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



**Česká republika**

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

**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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

## ISTRUZZJONIJIET GHALL-UTENT

### Gwida pass pass

### Bydureon 2 mg trab u solvent ghal suspensjoni ghall-injezzjoni li terhi l-medicina bil-mod

### Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tiehu Bydureon

- Irreferi għall-**Mistoqsijiet komuni u tweġibiet**

### Suġġerimenti siewja

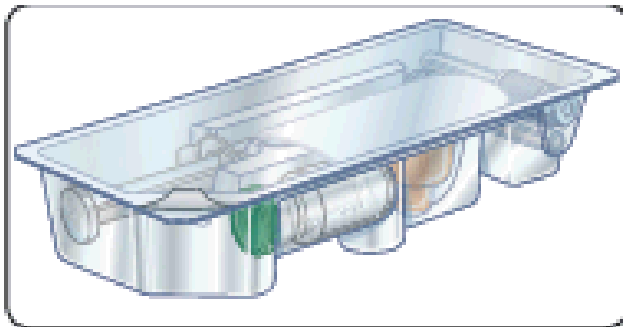
- Tgħaġġilx.
- Segwi dawn l-istruzzjonijiet pass pass.
- Ser ikollok bżonn hin biżżejjed biex tlesti l-passi kollha bla ma tieqaf.
- Huwa probabbli li meta tidra tiehu l-injezzjonijiet iddum anqas.

### IMPORTANTI:

Aqra u segwi sew kull pass li hemm f'dawn l-istruzzjonijiet *kull darba* li tiehu Bydureon. Taqbiżx xi pass. Aqra wkoll il-*Fuljett ta' Tagħrif* li hemm fil-kaxxa tiegħek.

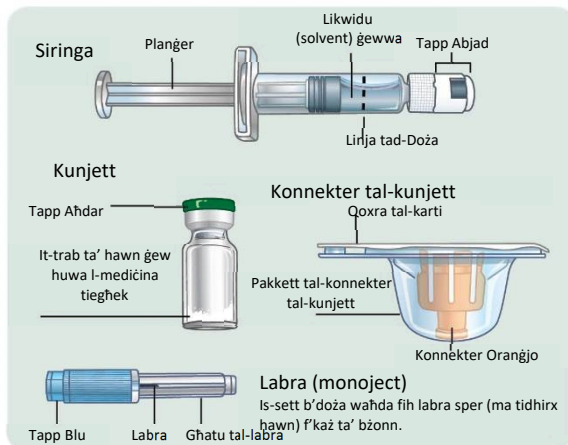
### Gwida tal-partijiet

### Sett b'doża wahda



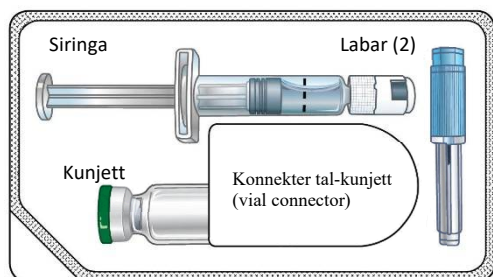
*Iftaħ hawn biex tara l-partijiet aħjar*

*Żomm din il-perpura miġtuha biex tkun tista' tirreferi għaliha inti u ssegwi l-passi*



## Gwida tal-partijiet

### Kitt b'doża wahda



### X'hemm ġewwa

Biex tiehu d-doża l-korretta, aqra kull sezzjoni biex tagħmel kull pass fl-ordni.

Din il-gwida maqsuma f'sezzjonijiet:

- 1 Biex tibda
- 2 Twahhil tal-partijiet
- 3 Tahlit tal-mediċina u mili tas-siringa
- 4 Injezzjoni tal-mediċina

### Mistoqsijiet komuni u tweġibiet

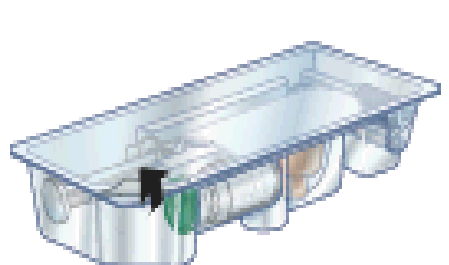
#### 1. Biex Tibda

1a Ohroġ kitt b'doża wahda mill-frigġ.

Ipprepara fejn tarmi labar u siringi użati b'mod sikur. Lesti dak li teħtieġ biex tarmi labar u siringi użati b'mod sikur.

1b Ahsel idejk.

1ċ



**Qaxxar il-qoxra tal-karti biex tiftah.**

Ohroġ is-siringa. Il-likwidu fis-siringa għandu jkun ċar u mingħajr frak. Ma jimpurtax jekk ikun hemm bżieġaq tal-arja.

Poġġi l-labra, il-pakkett tal-konnekter tal-kunjett, il-kunjett, u s-siringa fuq wiċċ nadif u ċatt.



**Aqbad il-labra u ilwi t-tapp il-blu biex tifthu.**

Nehhi l-labra mgħottija minn idejk. Il-labra issa lesta għall-użu. Ser ikollok bżonnha aktar 'il quddiem.

Għandek labra sper f'każ ta' bżonn



**Aqbad il-kunjett.**

**Taptap il-kunjett hafna drabi ma' wiċċ iebes biex tholl it-trab.**



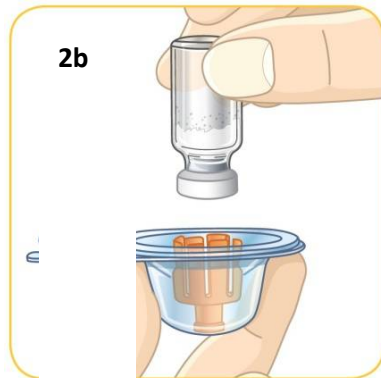
**Uża sebghek il-kbir biex tnehhi t-tapp l-aħdar.**

Nehhi l-kunjett minn idejk.

**2. Twahhil tal-partijiet**



**Aqbad il-pakkett tal-konnekter tal-kunjett u qaxxar il-qoxra tal-karti. Tmissx il-konnekter orangjo ta' ġewwa.**



**Żomm il-pakkett tal-konnekter tal-kunjett. F'idek l-oħra, żomm il-kunjett.**



**B'mod sod, aghfas in-naħa ta' fuq tal-kunjett fil-konnekter orangjo.**

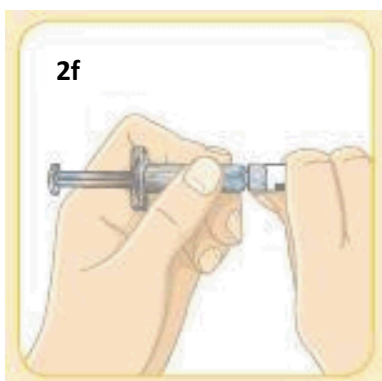


**Ohroġ il-kunjett mill-pakkett, bil-konnekter orangjo mwahhal.**



**Il-kunjett issa għandu jidher hekk.**

Nehħih minn idejk biex tużah aktar 'il quddiem.



**Aqbad is-siringa.**

**B'idek l-oħra, żomm sew iż-żewġ kaxxi l-grizi fuq it-tapp abjad.**



**Qaċċat it-tapp.**

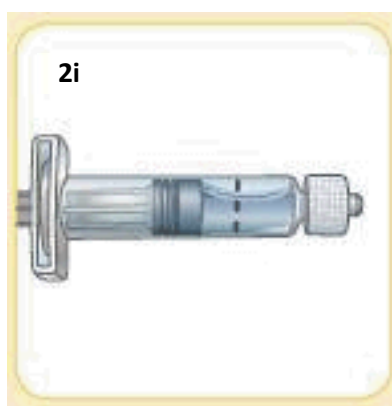
**Ara li ma tagħfasx il-plaġer.**

**Qed tqaċċat it-tapp bħalma kieku taqsam zokk.**



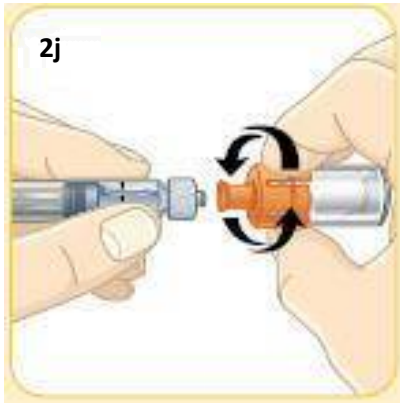
**It-tapp imqaċċat jidher hekk.**

It-tapp m'għandekx bżonnu aktar u tista' tarmih.



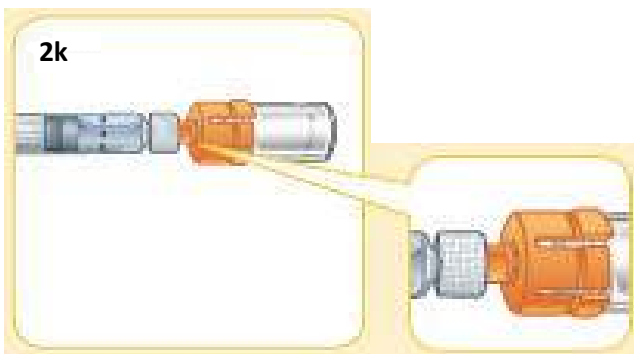
**Is-siringa issa għandha tidher hekk.**





**Issa, aqbad il-kunjett bil-konnekter oranġjo mwahhal.**

**Dawwar il-konnekter oranġjo mas-siringa sakemm jissikka.** Inti u ddawwar, qis li żżomm il-konnekter oranġjo. Tissikkax iżżejjed. Ara li ma tagħfasx il-planġer.

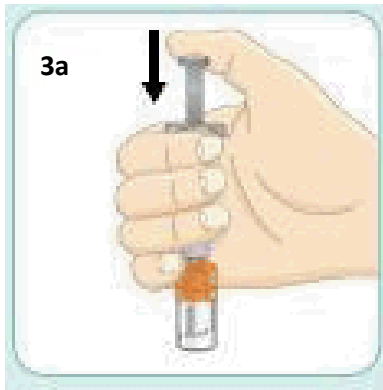


**Il-partijiet issa għandhom jidhru hekk wara li jkunu mqabbdin.**

### **3. Tahlit tal-mediċina u mili tas-siringa**

#### **IMPORTANTI:**

**F'dawn il-passi li jmiss ser tkun qed thallat il-mediċina u timla s-siringa. Ladarba thallat il-mediċina, trid tinjettaha minnufih. M'għandekx terfa' l-mediċina mhallta biex tinjettaha f'hin ieħor.**



**B'sebghek il-kbir, aghfas il-plaŋġer sakemm jieqaf u ibqa' zommu.**

Tista' thoss il-plaŋġer qisu ser jerga' jitla' lura xi ffit.



**Ibqa' aghfas il-plaŋġer 'l isfel b'sebghek il-kbir u hawwad bis-sahha. Ibqa' hawwad sakemm il-likwidu u t-trab jithalltu sew.**

Tinkwetax li jista' jinjala' l-kunjett. Il-konnekter orangjo jzommu mwahhal mas-siringa.

**Hawwad bis-sahha bhalma thawwad flixkun zejt bil-hall ghal fuq l-insalata.**



Meta l-medicina tithallat sew, ghandha tidher imcajpra.



Jekk tara xi capep ta' trab xott mal-gnub jew fil-qiegħ tal-kunjett, il-medicina MHIJEX imħallta sew.

Erga' hawwad bis-sahħa sakemm tithallat sew.

Ibqa' aghfas il-planger b'sebgħek il-kbir int u thawwad.

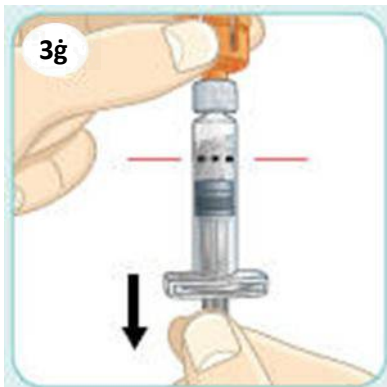


Issa, zomm il-kunjett b'tali mod li s-siringa tipponta 'l fuq. Ibqa' aghfas il-planger b'sebgħek il-kbir sakemm jieqaf, u ibqa' zommu.



Taptap il-kunjett bil-mod b'idek l-oħra. Ibqa' aghfas il-plaġer b'sebgħek il-kbir biex iżzommu f'postu.

It-taptip jgħin lill-mediċina ċarċar mal-ġnub tal-kunjett. Ma jimpurtax jekk ikun hemm bżieġaq tal-arja.



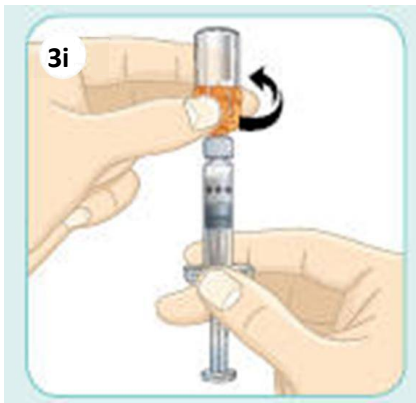
Iġbed il-plaġer 'l isfel u aqbeż il-Linja tad-Doża sewda ttikkjata.

Hekk tiġbed il-mediċina mill-kunjett għal ġos-siringa. Tista' tara l-bżieġaq tal-arja. Dan normali.

Xi fitit likwidu jista' jibqa' mwaħħal mal-ġnub tal-kunjett. Dan ukoll normali.

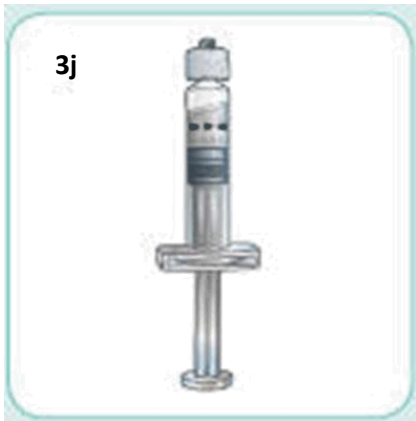


B'id waħda, żomm il-plaġer f'postu biex ma jiċċaqlaqx.



B'idek l-oħra, dawwar il-konnekter orangjo biex taqalghu.

Wara li taqla' l-konnekter ara li ma tagħfasx il-planger.

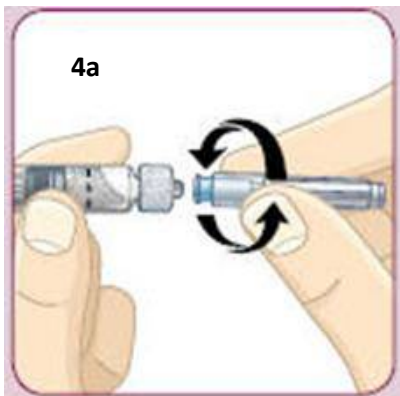


Is-siringa issa għandha tidher hekk.

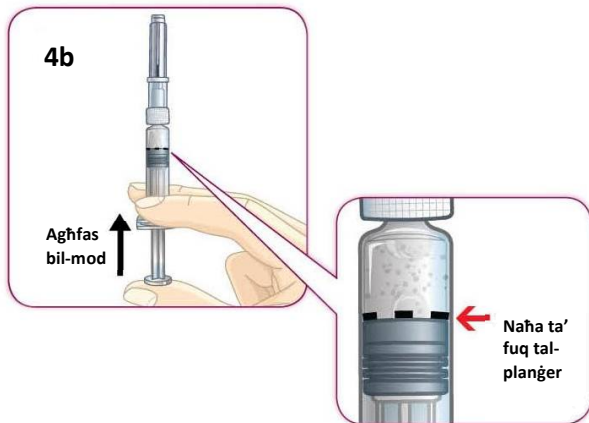
#### 4. Injezzjoni tal-medicina

##### IMPORTANTI:

Aqra sew il-passi li ġejjin u haress lejn l-istampi sew.  
Dan jgħinek tiegħu d-doża korretta ta' medicina.



Dawwar il-labra mas-siringa sakemm tissikka. Taqlax l-għatu tal-labra għalissa.  
Ara li ma tagħfasx il-planger.



**Bil-mod, aghfas il-plaŋġer sakemm in-naħa ta' fuq tal-plaŋġer tiġi bi dritt il-Linja tad-Doża ttikkjata sewda.**

Imbagħad, neħhi sebgħek il-kbir minn fuq il-plaŋġer.

Importanti li issa tieqaf tagħfas il-plaŋġer, inkella taħli l-medicina u ma tihux id-doża korretta.

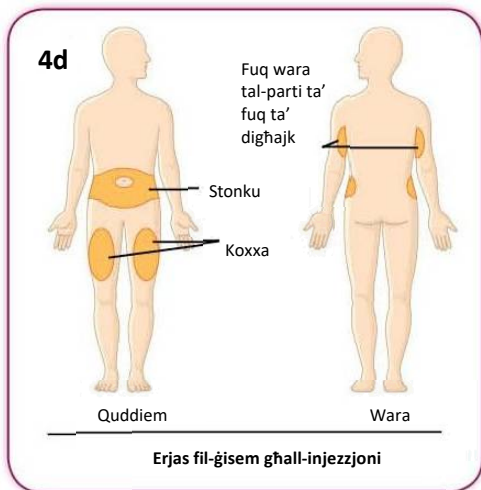


**In-naħa ta' fuq tal-plaŋġer trid tibqa' bi dritt il-Linja tad-Doża ttikkjata sewda waqt li ssegwi l-passi li ġejjin. Dan jgħinek tiehu d-doża korretta tal-medicina.**

**IMPORTANTI:**

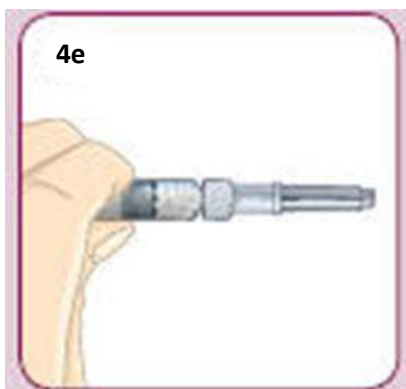
**Huwa normali li tara ftit bżieġaq tal-arja fit-taħlita.**

**Il-bżieġaq tal-arja mhux ser jagħmlulek ħsara jew jaffettwawlek id-doża.**

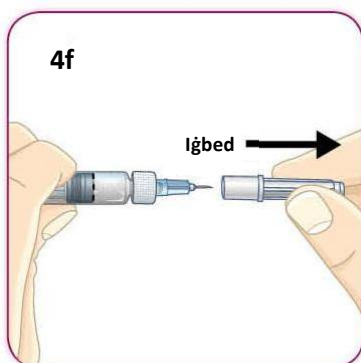


**Tista' tinjetta kull doża tal-medicina fl-erja tal-istonku (addome) tiegħek, f'koxxtok, jew fuq wara tal-parti ta' fuq ta' dirghajk.**

Tista' tuża l-istess erja ta' ġismek kull ġimgħa, iżda ara li tuża sit tal-injezzjoni differenti f'dik l-erja.



**Żomm is-siringa mil-Linja tad-Doża ttikkjata bl-iswed.**



**Iġbed u aqla' l-ghatu tal-labra.  
Iddawrux.**

Ara li ma tagħfasx il-planger.

Meta tneħhi l-ghatu, tista' tara qatra jew tnejn ta' likwidu. Dan normali.



Qis li tuża t-teknika tal-injezzjoni li rakkomandalek it-tabib jew l-infermier tad-dijabete tiegħek. Ftakar: Trid tiehu l-injezzjoni ta' **Bydureon** immedjatament wara li thallatha.

**Dahhal il-labra fil-ġilda tiegħek (taħt il-ġilda). Biex tinjetta d-doża sħiha, aghfas il-plaġer sakemm jieqaf b'sebgħek il-kbir.**

Oħroġ il-labra.

Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif (sezzjoni 3) dwar x' għandek tagħmel jekk m'intix ċert jekk hadtx id-doża kollha.

**4h. Erga' poġġi l-ghatu fuq il-labra. Armi s-siringa bil-labra mghottija mwahhla skont l-istruzzjonijiet li tak it-tabib jew l-infermier tad-dijabete tiegħek. TIPPROVAX tghatti jew tuża l-labra.**

M'għandek għalfejn terfa' l-ebda parti. Kull kitt b'doża waħda fih kull ma tehtiegħ għad-doża tiegħek ta' kull ġimgħa ta' Bydureon.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

**Meta jiġi l-waqt għad-doża ta' kull ġimgħa li jmiss, erga' ibda minn pass 1.**

#### Mistoqsijiet komuni u tweġibiet

*Jekk il-mistoqsija tiegħek hija dwar:*

**Kemm għandek tinjetta malajr wara t-tahlit**

**It-tahlit tal-mediċina**

**Bżiežaq tal-arja fis-siringa**

**It-twahhil tal-labra**

**Il-qluġ tal-ghatu tal-labra**

**Il-plaġer mhux bi dritt il-Linja tad-Doża ttikkjata sewda**

**Mhux jirnexxilek tagħfas 'l isfel il-plaġer meta tinjetta**

*Ara mistoqsija numru:*

**1**

**2**

**3**

**4**

**5**

**6**

**7**

#### Mistoqsijiet komuni u tweġibiet

##### 1. Wara li nhallat il-mediċina, kemm nista' ndum biex niehu l-injezzjoni?

Trid tiehu l-injezzjoni ta' Bydureon immedjatament wara li thallatha. Jekk ma tinjettax Bydureon minnufih, il-mediċina tibda tiffirma boċċi żgħar fis-siringa. Dawn il-boċċi jistgħu jsoddu l-labra meta tiehu l-injezzjoni (ara mistoqsija 7).



## 2. Kif inkun naf li l-mediċina thalltet sew?

Meta l-mediċina tithallat sew għandha tkun tidher imċajpra. M'għandux ikun hemm xi trab xott mal-ġnub jew fil-qiegħ tal-kunjett. Jekk tara xi trab xott, hawwad bis-saħħa filwaqt li tibqa' tagħfas il-plaġer 'l isfel b'sebgħek il-kbir. (Din il-mistoqsija hija relatata mal-passi murija fis-sezzjonijiet 3a sa 3d).

## 3. L-injezzjoni lesta biex neħodha. X'għandi nagħmel jekk nara l-bziezaq tal-arja fis-siringa?

Huwa normali li jkun hemm il-bziezaq tal-arja fis-siringa. Il-bziezaq tal-arja mhux ser jagħmlulek hsara jew jaffettwawlek id-doża. Bydureon jiġi injettat fil-ġilda (taħt il-ġilda). Il-bziezaq tal-arja mhumiex problema f'din it-tip ta' injezzjoni.

## 4. X'għandi nagħmel jekk il-labra thabbatni biex inwaħhalha?

L-ewwel nett, ara li neħhejt it-tapp il-blu. Imbagħad, dawwar il-labra fuq is-siringa sakemm tissikka. Biex tevita telf ta' mediċina, tagħfasx il-plaġer int u twaħhal il-labra. Għal aktar tagħrif dwar it-tekniki tal-injezzjonijiet kellem lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek. (Din il-mistoqsija hija relatata ma' pass 4a.)

## 5. X'għandi nagħmel jekk l-għatu tal-labra jhabbatni biex naqalghu?

B'id waħda, zomm is-siringa minn fejn il-Linja tad-Doża ttikkjata sewda. B'idek l-oħra, zomm l-għatu tal-labra. Igbed u aqla' l-għatu tal-labra. Iddawrux. (Din il-mistoqsija hija relatata ma' pass 4f.)

## 6. Wasalt f'pass 4c. X'għandi nagħmel jekk qbiżt in-naħa ta' fuq tal-plaġer wara l-Linja tad-Doża ttikkjata sewda?

Il-Linja tad-Doża ttikkjata sewda turik id-doża korretta. Jekk qbiżt in-naħa ta' fuq tal-plaġer wara din il-linja, għandek tkompli minn pass 4d u tiegħu l-injezzjoni. Qabel l-injezzjoni tal-ġimgħa li jmiss, erġa' ara sew l-istruzzjonijiet għal passi 3a sa 4h.

## 7. Waqt l-injezzjoni, x'għandi nagħmel jekk ma nkunx nista' nagħfas il-plaġer sa isfel?

Dan ifisser li l-labra nstaddet. Neħhi l-labra u waħhal il-labra sper mill-kitt. Imbagħad aghżel sit differenti għall-injezzjoni u kompli hu l-injezzjoni kollha.

Sabiex terġa' tara kif:

- Taqla' t-tapp il-blu tal-labra, ara pass 1d
- Twaħhal il-labra, ara pass 4a
- Taqla' l-għatu tal-labra u tiegħu l-injezzjoni, ara passi 4e sa 4g

Jekk xorta ma tistax tagħfas il-plaġer kollu sa isfel, oħroġ il-labra. Irreferi għall-fuljett ta' tagħrif (sezzjoni 3) dwar x'għandek tagħmel jekk m'intix ċert jekk ħadtx id-doża kollha.

Sabiex tevita li tinstaddlek il-labra, dejjem hawwad il-mediċina sewwa ħafna, u injettaha kif thawwadha minnufih.

## Bydureon jittiehed darba fil-ġimgħa biss.

Hu nota li llum ħadt Bydureon u mmarka l-kalendarju meta jmisssek tiegħu l-injezzjoni li jmiss.

## Fejn titgħallem aktar dwar Bydureon

- **Tkellem mat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tad-dijabete tiegħek**
- **Aqra sew il-Fuljett ta' Tagħrif**

## STRUZZJONIJIET GHALL-UTENT

## Aqra dawn l-istruzzjonijiet b'attenzjoni qabel tuża

**Bydureon 2 mg trab u solvent għal sospensjoni b'rilaxx prolongat għal injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest**

**Kif tuża Bydureon pinna mimlija għal-lest**



Qabel tuża l-pinna, huwa rrakkomandat li inti għandek tiġi mharreg/imharrga minntabib jew infermier tad-dijabete dwar l-użu xieraq tagħha.

Sakemm persuna mharrga ma tkunx tista' tghinek biex tinjetta din il-medicina, mhijiex rakkomandata għal nies li jkunu ghomja jew li ma jistghux jaraw tajjeb.

### Pass 1: Hejji l-pinna tiegħek

#### A. Halli l-pinna tiegħek tishon.

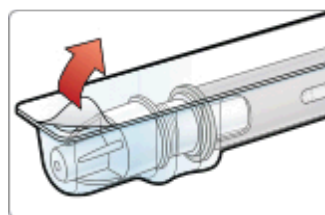
Nehhi pinna waħda mill-frigġ u halliha toqgħod f'temperatura ambjentali għal mill-inqas 15-il minuta. **TUŻAX** pinna wara d-data ta' skadenza.



Ahsej idejk meta l-pinna tkun qed tishon.

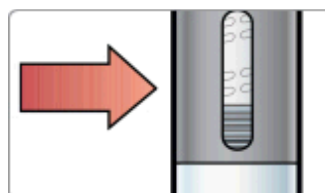
#### B. Iftah it-trej,

billi tiġbed it-tab tar-rokna. Imbagħad nehhi l-pinna u l-labra. **TUŻAX** il-pinna jew il-labra tiegħek jekk ikun hemm xi parti miksura jew nieqsa.



#### C. Iċċekkja l-likwidu,

għewwa t-tieqa tal-ispezzjoni. Għandu jkun ċar u bla frak. Huwa normali jekk tara xi bzieżaq tal-arja fil-likwidu.



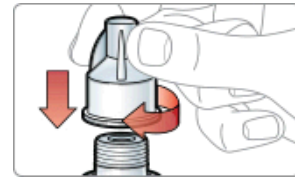
#### D. Qaxxar it-tab tal-karti,

mill-għatu tal-labra.



### E. Wahhal il-labra mal-pinna,

billi timbotta u tinvitha mal-parti ta' fuq tal-pinna sakemm tkun issikata. **TNEHHIX** l-għatu tal-labra għalissa.

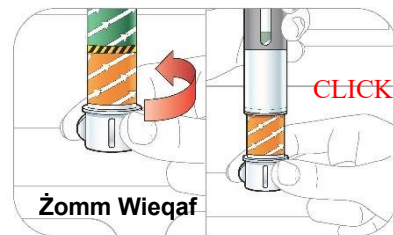


**TIPPROCEDIX** sakemm il-labra tkun imwahnha

### Pass 2: Hallat id-doża tiegħek

#### A. Ikkombina l-medicina.

Filwaqt li żżomm il-pinna wieqfa bl-għatu tal-labra 'l fuq nett, dawwar **bil-mod** il-pum kontra l-arloġġ. **IEQAF** meta tisma' l-klikk u t-tikketta l-ħadra tisparixxi.



#### B. Taptap b'mod sod il-pinna biex thallat.

- Żomm il-pinna mit-tarf bit-tikketta l-oranġjo u taptap il-pinna b'mod sod kontra l-wiċċ ta' idejk.
- **MINGHAJR** ma tgħawweg il-pum, **DAWWAR** il-pinna ma' kull ftit taptip.
- Taptap il-pinna mimlija għal-lest b'mod sod sakemm tinkiseb suspensjoni mdardra b'mod uniformi mingħajr ċapep fiha.
- Jista' jkollok bżonn li ttaptap 80 darba jew aktar.



#### C. Iċċekkja s-suspensjoni.

Żomm il-pinna 'l fuq lejn id-dawl u hares lejn iż-żewġ naħat tat-tieqa tat-tahlit. Is-soluzzjoni ma għandu jkollha **EBDA ĊAPPA** u għandha tkun imdardra b'mod uniformi.

### Mhux Imħallta Tajjed

Ċapep, Soluzzjoni mhux uniformi



### Imħallta Tajjed

EBDA ċappa, soluzzjoni m'čajpra b'mod uniformi

**Biex tikseb id-doża sħiħa tiegħek, il-mediċina għandha tkun imħallta sew.**

**Jekk ma tkunx imħallta sew, taptap għal ħin itwal u b'mod aktar sod.**

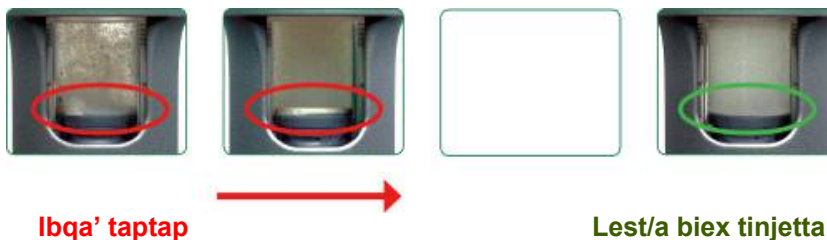


**TKOMPLIX sakemm il-mediċina tiegħek tkun imħallta sew.**

Biex tikseb id-doża sħiħa tiegħek, il-mediċina għandha tkun imħallta sew. Jekk ma tkunx imħallta sew, taptap għal ħin itwal u b'mod aktar sod. Huwa normali jekk tara xi bżieġaq tal-arja fil-likwidu, u ma huma se jikkawżaw ebda ħsara.

#### **D. Qabbel iż-żewġ naħat tat-tieqa tat-tahlit mar-ritratti t'hawn taht,**

billi iżzomm il-pinna kontra l-paġna. Oqghod attent/a għall-wiċċ tal-qiegh. Jekk ma tara ebda ċappa, inti lest/a biex tinjetta.

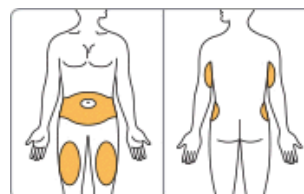


#### **Pass 3: Injetta d-doża tiegħek**

**IMPORTANTI** Ladarba l-mediċina tkun imħallta sew, għandek tinjetta d-doża minnufih. Ma tistax iżzommha għal użu aktar tard.

#### **A. Aghżel is-sit tal-injezzjoni tiegħek,**

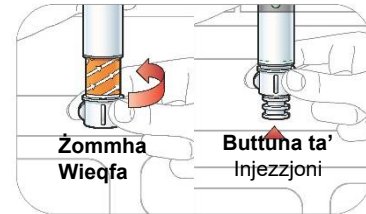
jew fl-istonku, fil-koxxa jew fuq wara tad-dirġħajn tiegħek. Kull ġimgħa, tista' tuża l-istess erja tal-ġisem tiegħek iżda aghżel sit ta' injezzjoni differenti f'dik l-erja. **Bil-mod**



naddaf l-erja bis-sapun u l-ilma jew swab tal-alkohol.

**B. Ghawweġ il-pum biex terhi l-buttuna tal-injezzjoni.**

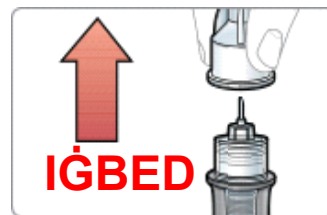
Filwaqt li żżomm il-pinna wieqfa bl-għatu tal-labra fil-parti ta' fuq nett, għawweġ il-pum kontra l-arloġġ sakemm it-tikketta l-oranġjo tisparixxi u l-buttuna tal-injezzjoni tintreha. **TIMBUTAX** il-buttuna tal-injezzjoni għalissa.



**C. Nehhi l-għatu tal-labra,**

billi tiġbed direttament 'il barra.

**TGHAWWIĠX.** Tista' tara xi ftiit qtar tal-likwidu fuq il-labra jew fl-għatu.



**D. Injetta l-medicina.**

Daħhal il-labra fil-gilda tiegħek (taħt il-gilda). Aghfas il-buttuna tal-injezzjoni bil-behem sakemm tisma' klikk. **Żomm għal 10 sekondi** biex tagħmel ċert li tkun qed tiehu d-doża kollha.



**E. Armi l-pinna tiegħek b'mod xieraq,**

bil-labra mwahħla, f'recipjent li jiflaħ għat-titqib. **TERĠAX** tipprova tpoġġi l-għatu jew terġa' tuża l-labra.



**Mistoqsijiet Komuni u Twegibiet**

**1. Kif inkun naf li l-medicina hija mhawwda sew?**

Il-medicina hija mhawwda sew meta l-likwidu jkun jidher imsaħħab miż-żewġ naħat tat-tieqa. Ma għandekx tara ċapep fil-likwidu. Tista' tkun ta' għajjnuna li żżomm il-pinna wieqfa lejn id-dawl sabiex tara fit-tieqa. Jekk tara xi ċapep ta' kwalunkwe daqs, ibqa' taptap fuq il-pinna b'mod sod kontra l-wiċċ ta' idejk sakemm tifthallat.

**2. Qed ikolli problema nhallat id-doża tiegħi. X'għandi naghmel?**

Ftakar, qabel thejji d-doża tiegħek, li għandek thalli l-pinna barra mill-frigġ għal mill-inqas 15-il minuta. Dan iħalli lill-pinna tiegħek tibred għal temperatura ambjentali. Ikun aktar faċli li thallat il-medicina jekk il-pinna tkun f'temperatura ambjentali.

Aghmel cert li tkun qed izzomm il-pinna mit-tarf bil-pum u t-tikketta l-orangjo. Dan jghinek biex ikollok qabda ahjar tal-pinna u biex tkun tista' ttaptapha b'mod aktar sod kontra l-wicc ta' idejk.

Jista' jghin ukoll li ttaptap fuq it-tieqa tat-tahlit fuq iz-zewg nahat kontra l-wicc ta' idejk. Jekk tara xi capep, ibqa' taptap.

**3. Wara li nhallat il-medicina, kemm nista' ndum qabel niehu l-injezzjoni?**

Ghandek tinjetta d-doza tieghek ezattament wara li thallatha. Jekk ma thallatx id-doza tieghek minnufih, jistghu jiffurmaw ghaqid zghar tal-medicina fil-pinna u jista' jkun li inti ma tihux id-doza shiha.

**4. Lest biex ninjetta d-doza tieghi. X'irrid nagħmel jekk nara bziezaq tal-arja fil-pinna?**

Huwa normali li jkun hemm bziezaq tal-arja fil-pinna. Il-medicina tigi injettata fil-gilda tieghek (taht il-gilda). Il-bziezaq tal-arja mhumiex se jagħmlulek hsara u mhumiex sejrin jaffettwaw id-doza tieghek b'din it-tip ta' injezzjoni.

**5. X'irrid nagħmel jekk ma nkunx nista' nimbotta l-buttuna tal-injezzjoni kollha 'il gewwa meta nipprova ninjetta d-doza tieghi?**

Ara li tkun invitajt il-labra tal-pinna għal kollox. Aghmel cert/a wkoll li tkun ilwejt il-pum sakemm jieqaf, it-tikketta orangjo sparixxiet, u tidher il-buttuna tal-injezzjoni.

Jekk ma tistax timbotta l-buttuna 'il gewwa, dan jista' jfisser li l-labra hija mblukkata. Neħhi l-labra minn mal-gilda tieghek u ssostitwixxiha bil-labra addizzjonali mill-kartuna. Erga' ara kif twaħhal il-labra. Imbagħad aghzel sit tal-injezzjoni differenti u temm it-tehid tal-injezzjoni.

Jekk xorta ma tistax timbotta l-buttuna 'il gewwa kollha kemm hi, neħhi l-labra minn mal-gilda tieghek. Uza recipjent li jiflah għat-titqib sabiex tarmi l-pinna meta l-labra tkun għadha mwaħħla.

**6. Kif inkun naf li injettajt id-doza kollha tieghi?**

Biex tkun cert li tiehu d-doza kollha tieghek, agħfas il-buttuna tal-injezzjoni bil-behem sakemm tisma' klikk. Wara l-klikk, kompli zomm il-labra fil-gilda tieghek għal 10 sekondi. Dan jagħtik bizzejjed zmien sabiex il-medicina kollha tmur mill-pinna għal taht il-gilda tieghek.

**7. Kif narmi l-pinna ta' Bydureon tieghi?**

Ikollok bzonn ta' recipjent li jiflah għat-titqib li jkun kbir bizzejjed sabiex izomm il-pinna kollha b'labra uzata mwaħħla. Kun zgur li r-recipjent għandu għatu. Tista' tuza recipjent tal-bioperiklu, recipjent tal-plastik iebes ieħor, jew recipjent tal-metall. Recipjent mhuwiex inkluz fil-kartuna.

Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif tarmi r-recipjent mingħajr periklu bil-pinen u l-labar uzati. Tarmix ir-recipjent fl-iskart domestiku tieghek.

## ISTRUZZJONIJIET GHALL-UTENT

Aqra dawn l-istruzzjonijiet sew qabel l-użu

Aqra wkoll il-Fuljett ta' Tagħrif fil-kartuna tiegħek

**Bydureon 2 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terhi l-mediċina bil-mod f'pinna mimlija għal-lest exenatide**

**Darba fil-gimgha**

**Għal użu għal taht il-gilda biss**

**Pinna mimlija għal-lest ta' doża waħda**

**BCise huwa l-isem tal-mezz tal-pinna mimlija għal-lest użat biex tinjetta l-mediċina tiegħek tal-Bydureon.**



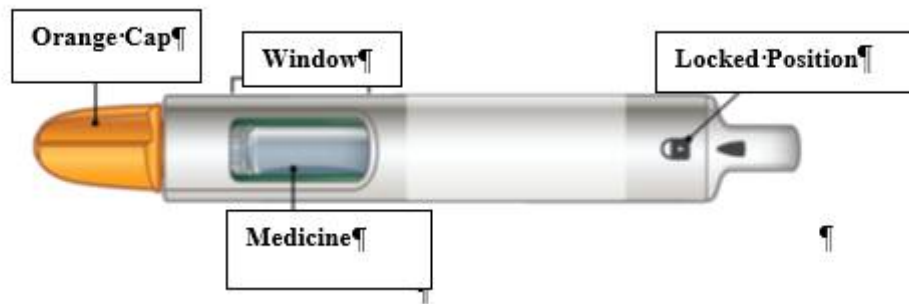
Qabel Tibda

Il-pinna ta' Bydureon BCise:

- Hija pinna li tintuża darba, ta' doża fissa li awtomatikament tinjetta l-mediċina tiegħek.
- Tiġi f'pożizzjoni msakkra qabel tużaha. Tnehhix il-pinna mill-pożizzjoni msakkra sakemm tkun lest biex tinjettaha.
- Il-labra hija moħbija. M'għandekx għalfejn taraha qabel, waqt jew wara li tuża l-pinna.
- **Tużax** il-pinna jekk xi partijiet jidhru mkissra jew bi ħsara.
- Aħżen čatta fil-frigġ f'temperatura bejn 2 °C sa 8 °C.
- Il-pinna ta' Bydureon BCise pen **m'għandhiex** tintuża minn persuni li huma għomja jew ma jistgħux jaraw sew, sakemm ma tkunx tista' tghin persuna oħra mharrġa biex tuża dan l-apparat.
- Żomm il-pinna, u l-mediċini kollha, fejn ma jintlahqux mit-tfal.

**Qabel l-Użu**

It-tabib jew l-infermier tad-dijabete tiegħek għandu jgħallmek kif tinjetta din il-mediċina qabel tużaha għall-ewwel darba.



Orange Cap	Għatu Oranġjo
Window	Tieqa
Locked Position	Pożizzjoni Msakkra
Medicine	Mediċina

**Figura A**

**Provvisti mehtieġa biex tagħti l-injezzjoni tiegħek:**

- Pinna ta' Bydureon BCise • Swab tal-alkoħol • Wiċċ nadif u ċatt • Reċipjent li jiflaħ għat-titqib (ara istruzzjonijiet dwar ir-“rimi” fl-aħħar ta' dawn l-istruzzjonijiet)

**PASS 1: Ipprepara għall-injezzjoni**

**A. Halli l-pinna tiegħe toqghod f'temperatura ambjentali.** Neħhi pinna 1 mill-frigġ u halliha ċatta għal 15-il minuta. Il-pinna ta' Bydureon BCise tista' tinzamm f'temperatura ambjentali sa 4 ġimgħat.



**Figura B**

**B. Iċċekkja d-data ta' skadenza (ittikkettata JIS) stampata fuq it-tikketta tal-pinna.** Tużax il-pinna jekk għaddiet id-data ta' skadenza.



**Figura Ċ**

**C. Aħsel idejk.**

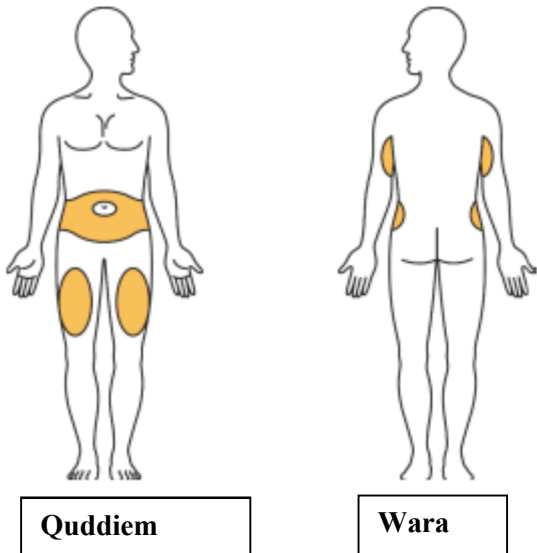
**D. Aghżel is-sit ta' injezzjoni tiegħek..**

Jew fl-istonku, fil-koxxa, jew fuq wara tal-parti ta' fuq tad-driegħ tiegħek, ara Figura D.

Kull ġimgħa tista' tuża l-istess parti tal-ġisem tiegħek, iżda aghżel sit ta' injezzjoni differenti f'dik il-parti tal-ġisem tiegħek.

Naddaf il-parti bi swab tal-alkoħol.



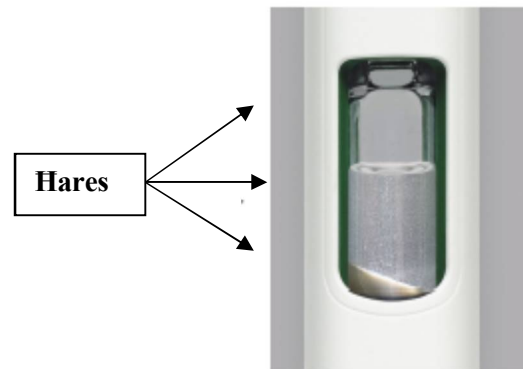


**Figura D**

**PASS 2: Hallat il-medicina**

**A. Hares fit-tieqa.**

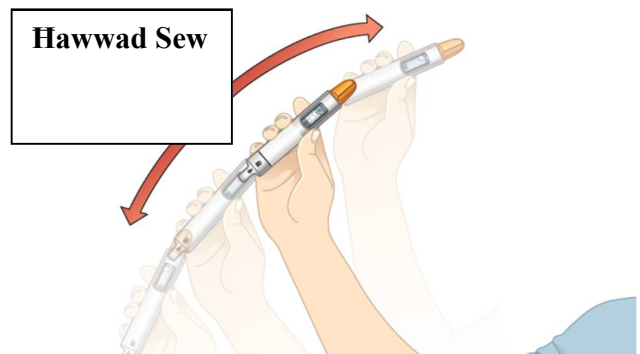
Jaf tara medicina bajda mal-ġnub, fil-qiegħ jew fuq. Dan ifisser li l-medicina mhijiex imhallta kollha.



**Figura E**

**B. Hawwad il-pinna sew,**

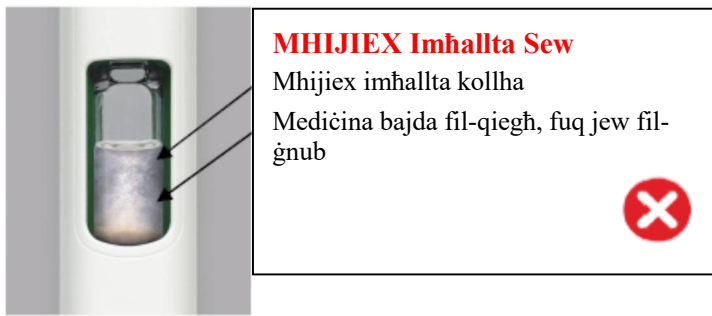
f' movement 'il fuq u 'l isfel, sakemm il-medicina tkun imhallta kollha u ma tarax xi medicina bajda fil-ġnub, fil-qiegħ jew fuq. Hawwad għal tal-inqas 15-il sekonda.



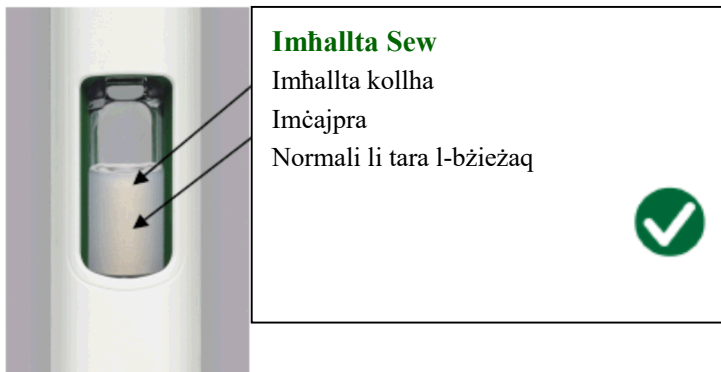
**Figura F**

**C. Iċċekkja t-tahlita.**

Żomm il-pinna taħt id-dawl u hares miż-żewġ naħat u fil-qiegħ tat-tieqa. Jekk mhijiex imhallta sew, irrepeti Pass 2 u erga' ċċekkja.



**Figura G**



**Figura H**



**Tmurx għall-pass li jmiss sakemm il-mediċina tkun imħallta sew.** Sabiex tiegħi doża sħiħa, il-mediċina għandha tkun imħallta sew u tidher imċajpra.

Jekk mhijiex imħallta sew, kompli hawwad.

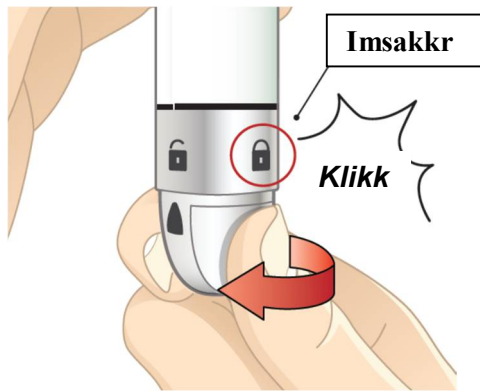
**PASS 3: Ipprepara l-Pinna**

**Importanti:** Wara li l-mediċina tkun imħallta kollha, għandek tkompli l-passi tal-preparazzjoni **minnufih**, u tinjetta d-doża sħiħa. Thallihix biex tużaha aktar tard.

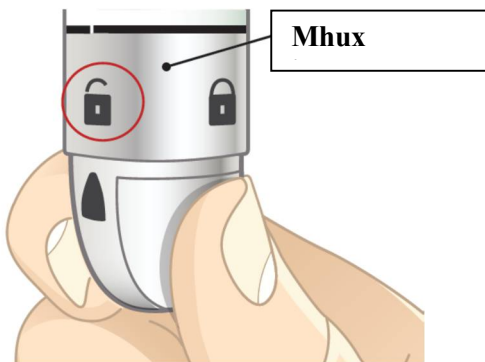
Nehhi l-pinna mill-pożizzjoni msakkra biss meta tkun lest biex tinjetta.

**A. Nehhi l-pinna mill-pożizzjoni msakkra.**

Żomm il-pinna wieqfa bl-għatu orangjo jħares lejn is-saqaf. Dawwar il-pum mill-pożizzjoni Msakkra għal Mhux imsakkra sakemm tisma' klikk.



**Figura I**



**Figura J**

**B. Filwaqt li żzomm il-pinna wieqfa, holl sew l-għatu orangġjo.**

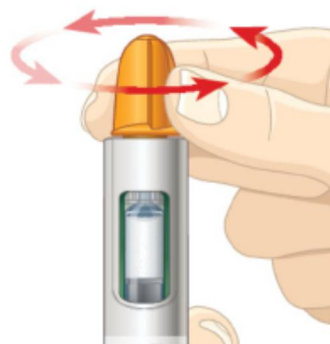
- Jaf ikollok bżonn iddawwar l-għatu f'it drabi qabel jinħall (jekk tisma' kklikkjar, tkun qed iddawwar fid-direzzjoni l-ħażina).
- Komplij żomm il-pinna wieqfa sabiex tipprevjeni milli toħroġ il-medicina bi żball.
- Se tidher kappja ħadra wara li jitneħħa l-għatu. Il-kappja ħadra tgħatti l-labra. Huwa normali li tara f'it qtar ta' likwidu ġol-għatu. **Tergax** tpoġġi l-għatu fuq il-pinna.

Armi l-għatu.

Żommha dritta u holl sew

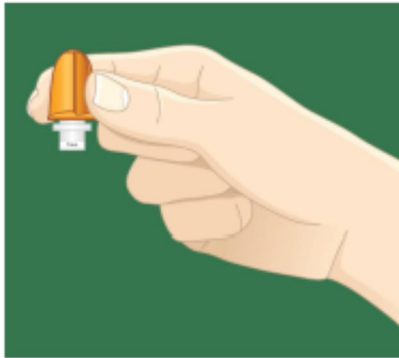


**Figura K**



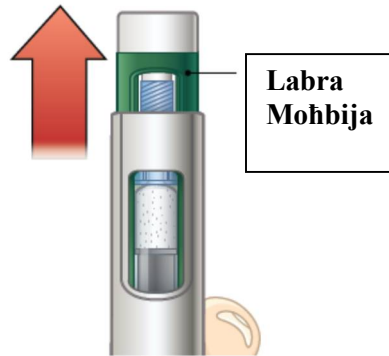
**Figura L**

**Ghatu Mnehhi**



**Figura M**

**Tidher kappa hadra**

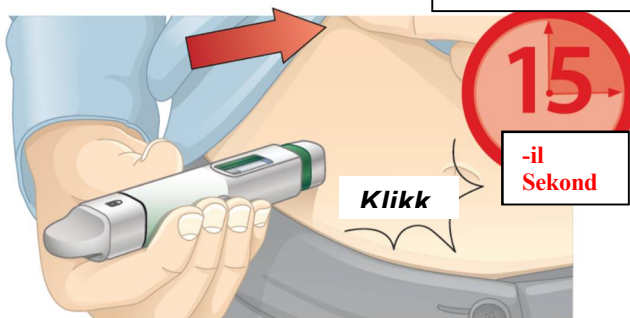


**Figura N**

#### **PASS 4: Injetta d-Doża**

##### **A. Injetta u żomm:**

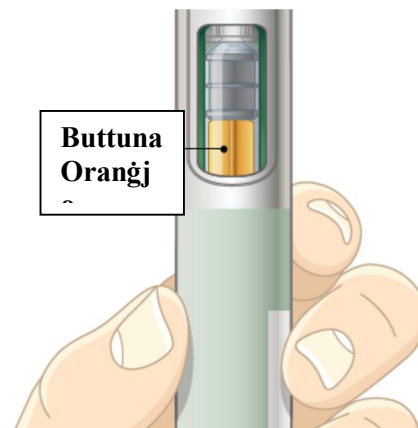
- Daħhal il-pinna ġol-ġilda tiegħek. Ser tisma' "klikk" meta tibda l-injezzjoni.
- Kompli żomm il-pinna mal-ġilda **DAHHAL U ŻOMM** a. Dan sabiex tiżgura li tiegħu d-doża shiha.



**Figura O**

##### **B. Kun ċert li rċievejt id-doża shiha.**

Wara li tirċievi l-injezzjoni, ser tara buttuna orangjo fit-tieqa. Wara li tneħhi l-pinna mill-ġilda tiegħek, il-kappa hadra ser terġa' timxi lura biex issakkar il-labra. Ara l-Mistoqsijiet u Twegibiet Komuni dwar x'għandek tagħmel jekk ma tarax il-buttuna orangjo fit-tieqa wara l-injezzjoni.



## Figura P

### C. Rimi.

**Armi kif xieraq il-pinna tieghek minnufih wara l-użu**, skont l-istruzzjonijiet tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tad-dijabete tieghek.

Ser tkun tehtieg reċipjent li jiflaħ għat-titqib li:

- huwa kbir biżżejjed biex toqgħod il-pinna fih,
- għandu għatu,
- ma jnixxix,
- huwa ttikkettjat kif xieraq beix iwissi li hemm skart perikoluż gor-reċipjent.

Tista' tuża reċipjent tal-bijoperiklu, reċipjent iehor ta' plastik iebes, jew reċipjent tal-metall.

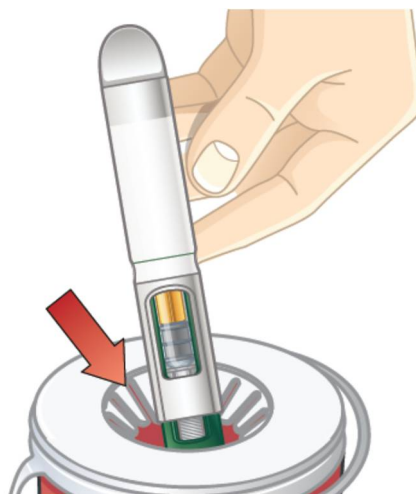


Figura Q

## Mistoqsijiet Komuni u Twegibiet

### 1. Fejn hi l-labra?

Il-labra hija mwahhla mal-pinna u mgħottija bl-għatu orangjo.

Meta tholl l-għatu orangjo, il-kappa hadra żzomm il-labra mgħottija sakemm tinjetta.

Għal aktar informazzjoni, jekk jogħġbok ara Figura N f'Pass 3B fl-Istruzzjonijiet għall-Utent.

### 2. Kif inkun naf li l-medicina hija mħallta sew?

Wara li thawwad il-pinna, hares fiż-żewġ naħat tat-tieqa. M'għandekx tara medicina bajda fil-qiegh, fuq jew fil-għub. Jekk tara medicina bajda, ma tkunx imħallta. Biex thallatha, hawwad il-pinna sew sakemm il-medicina bajda ma tibqax tidher fil-qiegh, fuq jew fil-għub. Il-medicina għandha tidher mifruxa sew kollha (ara l-istampi f'Figura G u Figura H, Pass 2C).

### 3. Ghaliex għandi nżomm il-pinna wieqfa waqt li nneħhi l-għatu orangjo?

Meta żzomm il-pinna bl-għatu orangjo wieqfa, dan jgħin biex jipprevjeni milli jkun hemm tnixxija tal-medicina. Huwa normali li tara ftit qtar tal-medicina ġol-għatu orangjo wara li thollu.

### 4. Ghaliex għandi ninjetta l-medicina minnufih wara li nhallatha?

Jekk ma tinjettax il-medicina minnufih wara li thallatha, il-medicina tista' tissepura, u ma tiħux id-doża shiħa tieghek. Tista' terġa' thallat il-medicina tieghek jekk il-pinna tieghek tkun fil-pożizzjoni msakkra. Madankollu, wara li tneħhiha mill-pożizzjoni msakkra, għandek tkompli l-passi tal-preparazzjoni minnufih u tinjetta d-doża shiħa. Ma tistax thalliha biex tużaha aktar tard.

### 5. Kif inkun naf li tajt lili nnifsi d-doża shiħa tal-medicina?

Biex tkun ċert li tieħu d-doża shiħa, aghfas u żomm il-pinna mal-ġilda tieghek.

Ser thoss il-labra diehla ġol-ġilda tieghek. Żomm il-labra mal-ġilda tieghek għal 15-il sekonda. Dan ser jippermetti biżżejjed hin biex il-medicina kollha timxi mill-pinna għal taħt il-ġilda tieghek. Wara li tneħhi l-labra, ara tarax il-buttuna orangjo fit-tieqa bhala mod biex tkun taf li d-doża ngħatat. Jekk ma

tidhirx il-buttuna oranġji, ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (ara sezzjoni 6 tal-Fuljett ta' tagħrif għal lista ta' kuntatti skont il-pajjiż).

#### **6. Għaliex għandi nahžen il-pinna tiegħi ċatta fil-frigġ?**

Pinen li jinħażnu b'mod vertikali (bil-labra 'l fuq jew 'l isfel) huma aktar diffiċli biex thawwadhom. Il-medicina xorta tista' tkun imħallta kollha iżda ser tkun teħtieġ thawwadha aktar u tiegħu aktar hin.

#### **7. Kif narmi l-pinna ta' Bydureon BCise tiegħi?**

**Tarmix** il-pinna fl-iskart domestiku tiegħek. Ser tkun teħtieġ reċipjent li jiflaħ għat-titqib li jkun kbir biżżejjed biex toqgħod il-pinna kollha fih. Kun ċert li r-reċipjent ikollu għatu. Int tista' tuża reċipjent tal-bijiperiklu, reċipjent ieħor ta' plastik iebes, jew reċipjent tal-metall. M'hemmx inkluż reċipjent fil-kartua.

Tirriċiklax ir-reċipjent bil-pinen użati. Staqsi lill-ispizjar tiegħek kif għandek tarmih b'mod sigur. Tarmix ir-reċipjent fl-iskart domestiku tiegħek.

#### **8. X'nagħmel jekk l-apparat ma jaħdimx tajjeb u ma nistax inneħħih mill-pożizzjoni msakkra?**

Erga' ara Pass 3 tal-Istruzzjonijiet għall-Utent biex tikkonferma l-ordni tat-tħaddim, imbagħad ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni (ara sezzjoni 6 tal-Fuljett ta' tagħrif għal lista ta' kuntatti skont il-pajjiż). Tippruvax tneħħi l-pinna mill-pożizzjoni sakkra b'forza eċċessiva jew billi tuża l-għodda.

#### **9. X'nagħmel jekk l-apparat ma jaħdimx tajjeb u ma nistax inneħħi l-għatu oranġjo?**

Erga' ara Pass 3 tal-Istruzzjonijiet għall-Utent biex tikkonferma l-ordni tat-tħaddim, ikkonferma wkoll li l-pum jinsab kollu fil-pożizzjoni msakkra, imbagħad ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni (ara sezzjoni 6 tal-Fuljett ta' tagħrif għal lista ta' kuntatti skont il-pajjiż). Tużax għodda jew tippruvax tisforza biex tneħħi l-għatu.

#### **10. Fejn issir taf aktar dwar il-pinna ta' Bydureon BCise**

- **Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek**
- **Aqra sew il-Fuljett ta' Tagħrif.**

#### **Kif Tahžen il-pinna ta' Bydureon BCise**

- Aħžen ċatta fil-frigġ f'temperatura bejn 2 °C sa 8 °C.
- Kull pina tista' tinżamm f'temperatura ambjentali li ma taqbiżx 30 °C għal mhux aktar minn total ta' 4 ġimgħat, jekk meħtieġ.
- Aħžen fl-imballaġġ ipprovdut sabiex tilqa' mid-dawl sakemm tkun lest biex tipprepara u tuża d-doża.
- Tużax wara d-data ta' skadenza. Id-data ta' skadenza hija ttikkettjata JIS.
- Żomm il-pinna nadifa u 'l bogħod minn tixrid.