ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 2 mg exenatide.

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terħi 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. TAGĦRIF 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 gliċemiku flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukożju li jinkludu insulina bażi meta t-terapija użata, flimkien ma' dieta u eżerċizzju, ma tipprovdix kontroll gliċemiku adegwat.

Għal riżultati tal-istudju fir-rigward tal-kombinazzjonijiet, effetti fuq il-kontroll gliċemiku 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 jerħi l-mediċina b'mod immedjat (Byetta) għal exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod (Bydureon jew Bydureon BCise), jistgħu jkollhom żidiet momentanji fil-konċentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demm, li ħafna drabi jitjiebu fl-ewwel ġimagħtejn 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-demm.

Meta exenatide li jerħi 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' ipogliċemija (ara sezzjoni 4.4). Terapija kkombinata ma' thiazolidinedione ġiet studjata biss f'pazjenti adulti.

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

Jekk titlef 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.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Jekk titlef 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 jżidx 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 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, 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 mhuwiex 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 jitħarrġu 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 bħala 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 bħala żewġ injezzjonijiet separati.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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 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, dożi uniċi ta' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat żiedu 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 żieda 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 whud 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-diuretiċi. 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 iinkluż l-gastropareżi. 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 seħħet f'0.3% tal-pazjenti. B'mod spontanju, ġew irrapportati 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 irrapportati każijiet rari ħafna ta' pankreatite nekrotizzanti jew emorraġika u/jew mewt. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sintomu karatteristiku ta' pankreatite akuta: uġigħ 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 jerġa' 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 ogħla ta' antikorpi jista' jkollhom rispons tal-HbA_{1c} attenwat.

Prodott mediċinali li mġandux awtorizzat

L-ebda ttestjar kummerċjali ta' antikorpi kontra d-droga ma huwa disponibbli, iżda jekk il-kontroll gliċemiku 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 ħin ta' warfarin u exenatide (ara sezzjoni 4.5).

Ipogliċemija
Fl-istudji kliniċi, ir-riskju ta' ipogliċemija 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 żieda fl-inċidenza ta' ipogliċemija meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. Sabiex tnaqqas ir-riskju ta' ipogliċemija 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-ġimgħa 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 ġimgħat. 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.

Aspirazzjoni f'assoċjazzjoni ma' anestezija ġenerali jew sedazzjoni fil-fond
Ġew irrapportati każijiet ta' aspirazzjoni pulmonari f'pazjenti li kienu qed jingħataw agonisti tar-riċettur GLP-1 li kienu qed jingħataw anestezija ġenerali jew sedazzjoni fil-fond. Għalhekk, iż-żieda fir-riskju ta' kontenut gastriku residwu minħabba tbattil gastriku ttardjat (ara s-sezzjoni 4.8) għandu jiġi kkunsidrat qabel it-twettiq tal-proċeduri b'anestezija ġenerali jew sedazzjoni profonda.

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-żieda fir-riskju ta' ipogliċemija 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 jiżvojta l-istonku jagħtu indikazzjoni li l-effett ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod li jnaqqas ir-rata tal-iżvojtar 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' aġġustamenti fid-doża għal prodotti mediċinali li huma affettwati minn dewmien fl-iżvojtar tal-istonku.

Meta pilloli ta' 1000 mg paracetamol ġew mogħtija, jew mal-ikel jew fuq stonku vojt, wara 14-il ġimgħa 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-t_{max} żdied minn kważi siegħa fil-perijodu ta' kontroll għal 1.4 sigħat (fuq stonku vojt) u 1.3 sigħat (wara l-ikel).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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 sagħtejn fit-t_{max} meta warfarin ingħata 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 ingħata flimkien ma' doża waħda ta' lovastatin (40 mg) meta mqabbel mat-teħid ta' lovastatin waħdu. Fi studji kliniċi ta' 30 ġimgħa kkontrollati bi plaċebo 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-profili 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-profili 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-għoti 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-għoti 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-iżvojtar 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 treddigħ

Nisa li jistgħu jinqabdu tqal
Minħabba li exanatide 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'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.

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

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem 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-ipogliċemija waqt is-sewqan u t-tħaddim 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-ipogliċemija (b'sulphonylurea) u l-uġigħ 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 mniżżla 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, taħlita ta' prodotti mediċinali 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 ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥ 1/1000 sa <1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1000) rari ħafna (<1/10,000) u mhux magħruf (ma tistax titħejjed stima mid-data disponibbli).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod identifikati minn studji kliniċi u rapporti spontanji fl-adulti

Sistema tal-klassifika tal-organi /termini ta' reazzjonijiet avversi	**Frekwenza tal-okkorrenza**					
	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika						
Trombożitopenja ikkaġunata mill-mediċina						X[4]
Disturbi tal-fwied u tal-marrara						
Kolećistite			X[6]			
Kolelitjażi			X[6]			
Disturbi fis-sistema immuni						
Reazzjoni anafilattika				X[1]		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni						
Ipogliċemija (b'sulphonylurea)	X[1]					
Ipogliċemija (bl-insulina)		X[2,3]				
Tnaqqis fl-aptit		X[1]				
Deidrazzjoni			X[1]			
Disturbi fis-sistema nervuża						
Uġigħ ta' ras		X[1]				
Sturdament		X[1]				
Disgweżja			X[1]			
Ngħas			X[1]			
Disturbi gastro-intestinali						
Sadd tal-imsaren			X[1]			
Pankreatite akuta (ara sezzjoni 4.4)			X[1]			[4]
Tqalligħ	X[1]					
Rimettar		X[1]				
Dijarea	X[1]					
Dispepsja		X[1]				
Uġigħ addominali		X[1]				
Marda ta' rifluss gastroesofaġeali		X[1]				
Distensjoni addominali		X[1]				
Tifwiq			X[1]			
Stitikezza		X[1]				
Gass		X[1]				
Dewmien fl-iżvojtar tal-istonku			X[5]			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda						
Raxx makulari jew papulari						X[4]
Ħakk, u/jew urtikarja		X[1]				
Edima anġjonewrotika						X[4]

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Axxessi u ċellulite fis-sit tal-injezzjoni						X[4]
Iperidrożi			X[1]			
Alopeċja			X[1]			
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja						
Tibdil fil-funzjoni renali, inkluż insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali kronika li tmur għall-agħar, indeboliment renali, żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum (ara sezzjoni 4.4).			X[1]			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata						
Ħakk fis-sit tal-injezzjoni		X[1]				
Għejja		X[1]				
Eritema fis-sit tal-injezzjoni		X[1]				
Raxx fis-sit tal-injezzjoni			X[1]			
Astenja		X[1]				
Tħossok nervuż/a				X[1]		
Investigazzjonijiet						
Żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (ara sezzjoni 4.4)				X[4]		X[4]

[1] Rata bbażata fuq tnax-il studju tal-effikaċja u tas-sigurtà fit-tul ikkompletati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod. n= 2868 total, (pazjenti fuq sulphonylurea n= 1002).
[2] Ibbażat fuq avvenimenti ipogliċemiċi li 1. Jirriżultaw f'telf ta' koxjenza, aċċessjonijiet jew koma li tirrisolvi wara l-għoti ta' glucagon jew glukosju JEW 2. Jeħtieġu assistenza minn parti terza biex jiġu riżolti minħabba indeboliment fil-koxjenza jew fl-imġiba u għandu valur ta' glukożju ta' <54 mg/dL (3 mmol/L) JEW 3. Jirriżultaw f'sintomi konsistenti ma' ipogliċemija b'glukożju konkomitanti <54 mg/dL (3 mmol/L) qabel il-kura.
[3] Frekwenza rrappurtata mill-perjodu ta' kura kkontrollat ta' 28 ġimgħa ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod bħala żieda mal-istudju tal-insulin glargine (N=231).
[4] Rata bbażata fuq dejta minn rapporti spontanji b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod (denominatur mhux magħruf).
[5] Rata bbażata fuq sittax-il studju tal-effikaċja u tas-sigurtà mtawwla kkompletati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod n = 4086 total.
[6] 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

Trombocitopenja ikkaġunata mill-mediċina

Trombocitopenja ikkaġunata mill-mediċina (DITP, drug-induced thrombocytopenia) b'antikorpi kontra l-plejtlits dipendenti fuq exenatide ġiet 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-ipogliċemija

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-modkien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' episodji ta' ipogliċemija 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' ipogliċemija kienu ħfief u marru bit-teħid ta' karboidrat minn gol-ħalq. Ġie rrapportat pazjent wieħed li kellu ipogliċemija 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 ipogliċemiċi meta mqabbla mal-insulina. Ma kien hemm l-ebda episodju ta' ipogliċemija 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. F'pazjenti kkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, b'mod ġenerali 20% rrapportaw mill-anqas episodju wieħed ta' tqalligħ meta mqabbel mal-34% tal-pazjenti fuq exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat. Il-parti l-kbira tal-episodji ta' tqalligħ kienu ħfief għal moderati. Bit-tkomplija tal-kura, il-frekwenza naqset f'ħafna mill-pazjenti li fil-bidu kellhom it-tqalligħ.

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-tqalligħ u r-rimettar. Kemm it-tqalligħ u kemm ir-rimettar kienu l-każun 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 marġni 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 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-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-parteċipazzjoni fl-istudju u marru wara 4 sa 8 ġimgħat.

Immunoġeniċità
Konsistenti mal-fatt li l-proteini u l-farmaċewtiċi peptidi għandhom il-potenzjal li jkunu immunoġeniċi, 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 gliċemiku 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 gliċemiku (HbA_{1c}) kien simili għal dak osservat f'dawk li ma kellhomx l-antikorpi. Bħala medja, fl-

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

istudji ta' fażi 3, 12% tal-pazjenti kellhom livelli ogħla ta' antikorpi. F'numru minn dawn, ir-rispons gliċemiku għal exenatide li jerħi l-mediċina bil-modkien nieqes fl-aħħar tal-perijodu kkontrollat tal-istudji; 2.6% tal-pazjenti ma wrew ebda titjib fil-glukożju b'ammonti ogħla ta' antikorpi billi 1.6% ma wrew ebda titjib fil-glukożju waqt li kienu negattivi għall-presenza tal-antikorpi.

Ħafna drabi, pazjenti li jiżviluppaw antikorpi kontra exenatide jkollhom iżjed reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (pereżempju: ħmura 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 jerħi l-mediċina bil-mod, l-inċidenza tar-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni li potenzjalment huma immunoġeniċi (l-iżjed komuni ħakk b'eritema jew mingħajrha) waqt l-istudju tat-30 ġimgħa u 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 ogħla f'dawk li għandhom livelli ogħla 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 jerħi l-mediċina bil-mod kellhom għallinqas perijodu wieħed 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/ġimgħa).

Rata aktar mgħaġġla tat-taħbit tal-qalb
Ġiet osservata żieda medja fir-rata tat-taħbit tal-qalb (HR) ta' 2.6 taħbita fil-minuta (bpm) mil-linja bażi (74 bpm) fi studji kliniċi b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod miġburin flimkien fl-adulti. Ħmistax fil-mija tal-pazjenti kkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kellhom żidiet medji fl-HR ta' ≥ 10 bpm; madwar 5% sa 10% tal-individwi fi ħdan il-gruppi ta' kura l-oħra kellhom żidiet medji fl-HR ta' ≥ 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' ipoġliċemija.

Matul il-perjodu ta' 24 ġimgħa ta' trattament double-blind, pazjent wieħed (1.7 %) fil-grupp ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u pazjent wieħed (4.3 %) fil-grupp tal-plaċebo kellhom ipoġliċemija minuri (definit bħala avveniment ta' ipoġliċemija mhux kbir li kellu sintomi konsistenti ma' ipogliċemija 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' ipogliċemija, episodji li ma ssodisfawx la kriterji kbar u lanqas żgħar, ġew irrappurtati mill-investigatur fi 8 pazjenti (13.6 %) u f'pazjent wieħed (4.3 %) fil-gruppi ta' exenatide u plaċebo b'rilaxx fit-tul, rispettivament. Minn dawn, 6 pazjenti fil-grupp ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u pazjent wieħed fil-grupp tal-plaċebo rċevew l-insulina bħala terapija fl-isfond.

Fl-istudju pedjatriku, il-livell massimu ta' antikorpi miksub fi kwalunkwe ħin matul l-istudju kien baxx (< 625) għal madwar 29.3% tal-pazjenti u għoli (≥ 625) għal madwar 63.8% tal-pazjenti. Il-perċentwal ta' pazjenti b'livelli pożittivi tal-antikorpi laħaq il-quċċata bejn wieħed u ieħor f'Ġimgħa 12. Hekk kif l-istudju kompla sa Ġimgħa 52, il-perċentwal ta' pazjenti b'livelli għoljin kien naqas (30.4%) u l-perċentwali tal-pazjenti b'livelli baxxi (41.3%) żdied. Pazjenti b'livell ogħla ta' antikorpi jista' jkollhom rispons tal-HbA_{1c} attenwat (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

Prodott mediċinali li mgħadux awtorizzat

mediċinali. 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' dożi eċċessivi ta' exenatide (ibbażati fuq studji kliniċi ta' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat) kienu jinkludu tqalligħ sever, rimettar sever u konċentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demm li jonqsu malajr. F'każ ta' doża eċċessiva, għandha tinbeda kura xierqa ta' sostenimenti skont is-sinjali u s-sintomi tal-pazjent.

5. TAGĦRIF 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 petide-1 (GLP-1) u għandu ħafna mill-azzjonijiet kontra l-ipergliċemija li għandu glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Is-sekwenza tal-aminoaċidi 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 intraċellulari.

Exenatide jżid, b'mod dipendenti fuq il-glukożju, is-sekrezzjoni tal-insulina miċ-ċelluli beta tal-frixa. Kif il-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm jonqsu, tonqos is-sekrezzjoni tal-insulina. Meta exenatide ntuża flimkien ma' metformin u/jew xi thiazolidinedione biss, ma ġiet osservata l-ebda żieda fl-inċidenza ta' ipogliċemija aktar minn dik ta' plaċebo flimkien ma' metformin u/jew xi thiazolidinedione li jista' jkun minħabba 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. Konċentrazzjonijiet 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-ipogliċemija.

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

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

Effetti farmakodinamiċi
Exenatide jtejjeb il-kontroll gliċemiku permezz tal-effetti sostnuti fuq il-konċentrazzjonijiet tal-ġlukożju 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-mediċina bil-mod fil-bniedem jippermetti li jingħata darba fil-ġimgħa.

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

Kontroll gliċemiku

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-mod2 mg darba fil-ġimgħa, għal 7 snin oħra (n= 258). Fiż-żewġ studji, it-tnaqqis fl-HbA_{1c} kien evidenti fiż-żewġ gruppi ta' kura sa mill-ewwel teħid tal-valuri tal-HbA_{1c} wara li bdiet il-kura (Ġimgħat 4 jew 6).

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ġab tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA_{1c} meta mqabbel ma' pazjenti li rċevew exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat (Tabella 2).

Fiż-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_{1c} irrispettivament minn x'kienu qed jieħdu bħala kura bażilari kontra d-dijabete.

Fiż-żewġ studji, kemm klinikament u kemm statistikament kien hemm b'mod sinifikanti iżjed pazjenti fuq exenatide li jerħi l-mediċina bil-modmeta mqabbel ma' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat darbtejn kuljum li kellhom tnaqqis fl-HbA_{1c} ta' $\leq 7\%$ jew $< 7\%$ ($p < 0.05$ u $p \leq 0.0001$ 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_{1c} ta' -2.0% wara 52 ġimgħa meta mqabbel mal-linja bażi l-istess bħall-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_{1c} 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.

Prodott mediċinali li mhuwiex awtorizzat

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

Studju ta' 24 Ġimgħa	**Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod 2 mg**	**Exenatide 10 mcg li jerħi l-mediċina b'mod immedjat darbtejn kuljum**
N	129	123
Medja ta' HbA_{1c} (%)		
Linja bażi	8.5	8.4
Tibdil mil-linja bażi (± SE)	-1.6 (±0.1)**	-0.9 (±0.1)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)	-0.67 (-0.94, -0.39)**	
Il-pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} < 7%	58	30
It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wieħed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)	-1.4 (±0.2)	-0.3 (±0.2)
Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi	97	94
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-2.3 (±0.4)	-1.4 (± 0.4)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)	-0.95 (-1.91, 0.01)	
Studju ta' 30 Ġimgħa		
N	148	147
Medja ta' HbA_{1c} (%)		
Linja bażi	8.3	8.3
Tibdil mil-linja bażi (± SE)	-1.9 (±0.1)*	-1.5 (±0.1)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)	-0.33 (-0.54, -0.12)*	
Il-pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} ≤ 7%	73	57
It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wieħed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)	-2.3 (±0.2)	-1.4(±0.2)
Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi	102	102
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-3.7 (±0.5)	-3.6 (±0.5)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)	-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_{1c} 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_{1c}, ġab tnaqqis sinifikanti fil-piż medju tal-ġisem u kien assoċjat ma' inqas avvenimenti ipogliċemiċi (Tabella 3).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

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

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

[1] 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 gliċemiku 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' dożi 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_{1c} 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_{1c}.

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).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

	Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod	**Sitagliptin 100 mg**	**Pioglitazone 45 mg**
N	160	166	165
Medja ta' HbA_{1c} (%)			
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)*
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra sitagliptin	-0.63 (, -0.89, -0.37)**		
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra pioglitazone	-0.32 (-0.57, -0.06,)*		
Il-pazjenti (%) li kisbu $HbA_{1c} \leq 7\%$	62	36	49
It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wieħed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)	-1.8 (± 0.2)	-0.9 (± 0.2)	-1.5 (± 0.2)
Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)			
Linja bażi	89	87	88
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-2.3 (± 0.3)	-0.8 (± 0.3)	+2.8 (± 0.3)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra sitagliptin	-1.54 (-2.35, -0.72)*		
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra pioglitazone	-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_{1c} meta mqabbla mal-linja bażi. Il-grupp ta' kura b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin wera tnaqqis superjuri fl-HbA_{1c} 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' wieħed mill-prodotti mediċinali waħdu (Tabella 5).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

	Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod QW + Dapagliflozin 10 mg QD	**Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod QW + Placebo QD**	**Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW**
N	**228**	**227**	**230**
HbA_{1c} medja (%)			
Linja bażi	9.3	9.3	9.3
Tibdil mil-linja bażi (±SE)[a]	-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)
Pazjenti (%) li jilħqu HbA_{1c} < 7%	45	27	19
Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju meta wieħed ikun sajjem (mmol/L) (±SE)[a]	-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)
Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju fil-plażma sagħtejn wara l-ikel (mmol/L) (±SE) [a]	-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)
Medja ta' piż tal-ġisem (kg)			
Linja bażi	92	89	91
Tibdil mil-linja bażi (±SE)[a]	-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.

[a]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'kejliet ripetuti (MMRM) inklużi l-kura, ir-reġjun, l-istrat HbA1c 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 kejliet wara t-terapija ta' salvataġġ u wara twaqqif prematur tal-mediċina tal-istudju.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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' plaċebo 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 plaċebo fit-tnaqqis ta' HbA_{1c} mil-linja bażi sal-Ġimgħa 28 (Tabella 6).

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

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

	Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod + Insulina glargine[a]	**Plaċebo + Insulina glargine**[a]
N	230	228
HbA_{1c} medja (%)		
Linja bażi	8.5	8.5
Tibdil mil-linja bażi (±SE)[b]	-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)	
Pazjenti (%) li jilħqu $HbA_{1c} \leq 7\%$[c]	33*	7
Medja ta' piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi	94	94
Tibdil mil-linja bażi (±SE)[b]	-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)	
Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju fil-plażma sagħtejn wara l-ikel (mmol/L) (± SE)[b,d]	-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).

a. 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-plaċebo.

b. 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_{1c} 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.

c. Il-pazjenti kollha b'dejta ta' punt aħħari nieqsa huma attribwiti bħala li ma rrispondewx għall-kura.

d. Wara test ta' tolleranza ta' ikla normali.

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

Evalwazzjoni kardjovaskulari

EXSCEL kien studju tar-riżultat 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 plaċebo, 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' plaċebo rispettivament. L-età medja fid-dħul għall-istudju kienet 62 sena (bi 8.5% tal-pazjenti ≥ 75 sena). Bejn wieħed u ieħor 62% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-BMI medju kien 32.7 kg/m^2 u t-tul medju tad-dijabete kien ta' 13.1 sena. L-HbA_{1c} medja kienet 8.1%. Bejn wieħed u ieħor 49.3% kellhom indeboliment

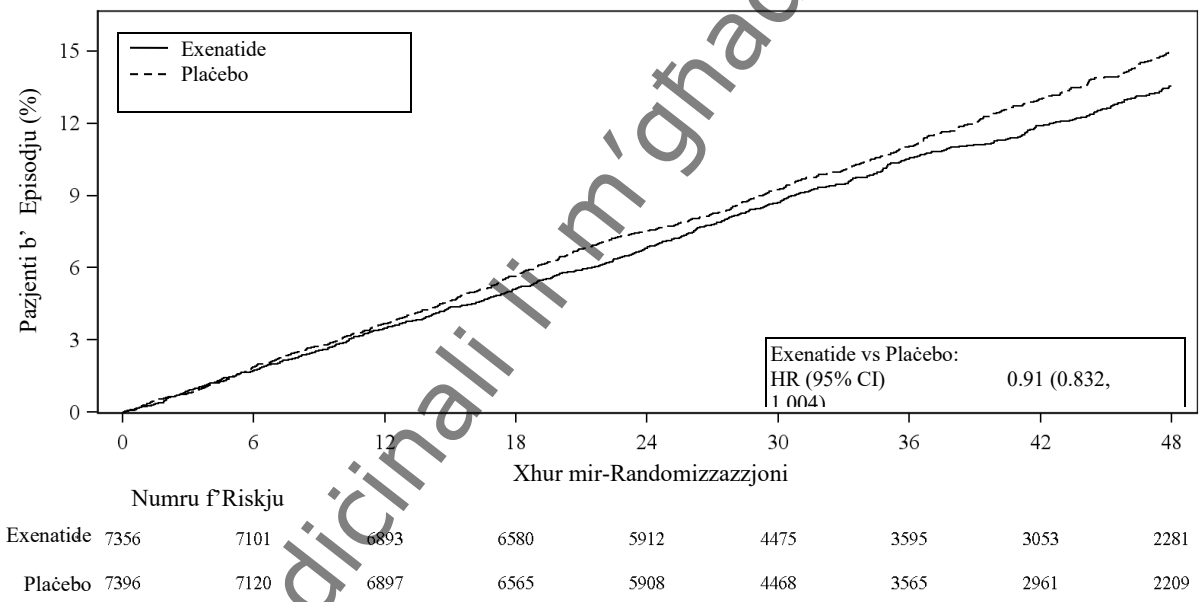
Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

renali ħafif (rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata [eGFR] ≥ 60 sa ≤ 89 mL/min/1.73 m^2) u 21.6% kellhom indeboliment renali moderat (eGFR ≥ 30 sa ≤ 59 mL/min/1.73 m^2). B'kollox, 26.9% tal-pazjenti ma kellhom ebda episodju CV preċedenti, 73.1% kellhom għallinqas episodju CV preċedenti wieħed.

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 żiedx ir-riskju kardjovaskulari fil-pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 meta mqabbel ma' plaċebo 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'analiżi 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^2 u 1.01 (95% CI: 0.86–1.19) f'pazjenti b'eGFR fil-linja bażi ta' < 60 mL/min/1.73 m^2. Ir-riżultati tal-punti ta' tmiem kardjovaskulari komposti primarji u sekondarji huma murija fil-Figura 2.

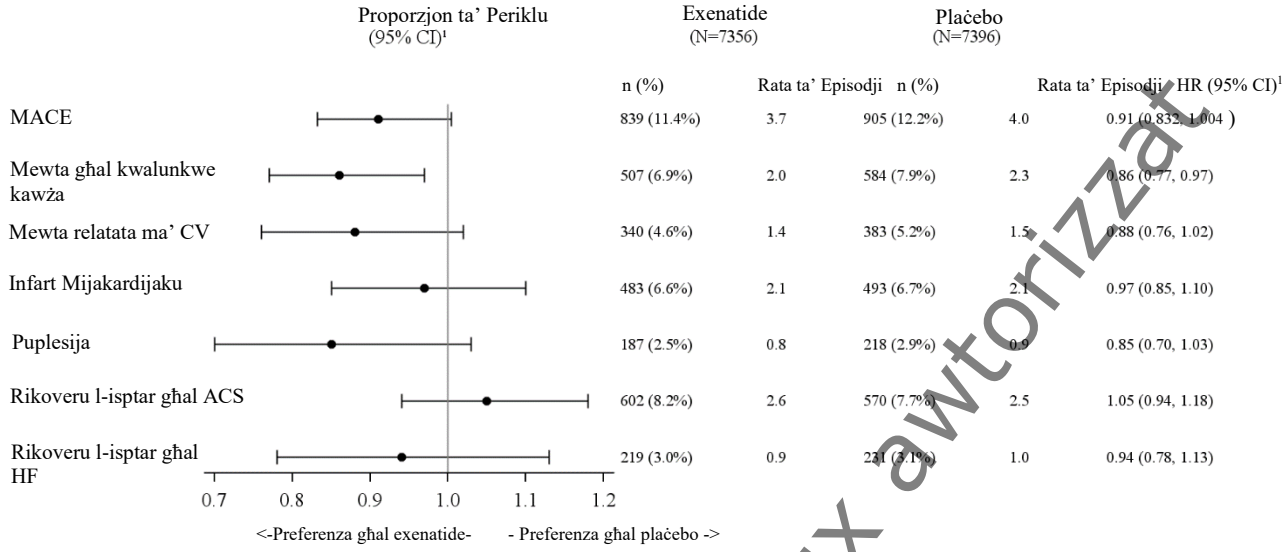
Figura 1: Ħin għall-Ewwel MACE aġġudikat (intenzjoni li jiġu kkurati l-pazjenti)



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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Figura 2: Plott Forest: Analiżi 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.

[1] 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 bħala varjabbli ta' spjegazzjoni.

Il-ħtieġa għal medikazzjoni anti-ipergliċemika 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_{1c} ġie osservat tul il-kors tal-prova b'differenza fil-kura ġenerali ta' -0.53% (exenatide b'rilaxx prolongat vs. plaċebo).

<u>Piż tal-ġisem</u>
Meta mqabbel mal-linja bażi, ġie osservat tnaqqis fil-piż tal-ġisem fl-istudji kollha ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod.
Fl-4 studji kkontrollati b'komparatur dan it-tnaqqis fil-piż tal-ġisem deher fil-pazjenti mogħtija exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod irrispettivament jekk kellhomx it-tqalligħ għalkemm it-tnaqqis kien ikbar fil-grupp li kellhom it-tqalligħ (medja ta' tnaqqis ta' -2.9 kg sa -5.2 kg bit-tqalligħ kontra -2.2 kg sa -2.9 kg mingħajr tqalligħ).

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

<u>Il-glukożju fil-plażma/serum</u>
Il-kura b'exenatide li jerħi l-mediċina 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-mediċina 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 il-52 ġimgħa.

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

Il-pressjoni tad-demm
Fl-4 studji ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ikkontrollati bil-plaċebo ġie osservat tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demm (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-demm 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-demm 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.
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-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 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'adolexxenti 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-HbA1c wara 24 ġimgħa (Tabella 7).

Tabella 7: Riżultati ta' studju wieħed 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)

	Exenatide b'rilaxx fit-tul ta' 2 mg QW	**Plaċebo QW**
Intenzjoni li jiġi Kkurat il-Poplu (N)	58	24
Medja HbA_{1c} (%)		
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)[a]	-0.85 (-1.51, -0.19)*	
Medja tal-glukożju fil-plażma waqt is-sawm (mmol/L)		
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)[b]	-1.2 (-2.72, 0.32)	
Medja tal-piż tal-ġisem(kg)		
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)[b]	-1.22 (-3.59, 1.15)	
Proporzjon li kisbu HbA_{1c} ta' <7.0%	31.0%	8.3%
Proporzjon li kisbu HbA_{1c} ta' <6.5%	19.0%	4.2%
Proporzjon li kisbu HbA_{1c} ta' <6.5%	19.0%	4.2%

*p=0.012

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

[a] 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 bħala effetti fissi, bl-użu ta' matriċi ta' kovarjanza mhux strutturata.
[b] 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_{1c} (< 9.0% jew ≥ 9.0%), u l-valur tal-linja bażi mill-interazzjoni taż-żjara bħala effetti fissi, bl-użu ta' matriċi ta' kovarjanza mhux strutturata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-mod kif jiġi assorbit exenatide jirrifletti l-mod kif il-formulazzjoni ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod terħi l-mediċina 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 doża ta' kull ġimgħa ta' 2 mg exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, il-konċentrazzjonijiet medji ta' exenatide jaqbżu l-konċentrazzjonijiet minimi ta' effikaċja (~ 50 pg/mL) f'ġimagħtejn b'żieda gradwali fil-konċentrazzjoni medja ta' exenatide fil-plażma fuq 6 sa 7 ġimgħat. Wara, il-konċentrazzjonijiet ta' exenatide baqgħu sostnuti fuq livell ta' madwar 151-265 pg/mL li jindika li jkun ntlaħaq l-istat fiss. Matul l-intervall ta' ġimgħa bejn doża u oħra, il-konċentrazzjonijiet fl-istat fiss jibqgħu miżmuma b'ċaqliq minimu bejn l-ogħla u l-inqas livelli minn din il-konċentrazzjoni terapewtika medja.

Distribuzzjoni
Wara t-teħid 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 jerħi l-mediċina bil-mod, il-konċentrazzjonijiet 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 jerħi l-mediċina 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 saru studji farmakokinetiċi f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika. Exenatide huwa primarjament imneħħi mill-kilwa; u għalhekk, id-disfunzjoni tal-fwied mhux mistennija li taffettwa l-konċentrazzjonijiet 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 relevanti 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.

Prodott mediċinali li m'ghadux awtorizzat

Fi studju farmakokinetiku ta' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat f'pazjenti bid-dijabete ta' tip 2, l-għoti 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-għoti 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 doża 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-karċinoġeniċità 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'doża ≥ 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 perikoluż diretti ta' exenatide fuq il-fertilità; doża għoljin ta' exenatide kellhom effett fuq l-iżvilupp tal-iskeletru u naqqsu t-tkabbir tal-fetu u tat-tarbija tat-twelid.

6. TAGĦRIF 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 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat 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-taħlita tat-trab mas-solvent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 ºC - 8 ºC).
Tagħmlux fil-friża.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

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

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna 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-ġomma.

Kull sett għal doża waħda fih kunjett wieħed ta' 2 mg exenatide, siringa waħda mimlija għal-lest ta' 0.65 mL, konnekter wieħed 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 jkunu fis-suq.

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

Il-pazjent għandu jiġi mgħarraf biex joqgħod attent kif jarmi s-siringa, bil-labra tibqa' mwaħħla 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-tanlita għandha jintuża biss jekk tkun bajda għal abjad fl-isfar jew fil-griż u opak.

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

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod li jkun ġie ffriżat 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-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terħi 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. TAGĦRIF 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 gliċemiku flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukożju meta t-terapija użata li jinkludu insulina bażi, flimkien ma' dieta u eżerċizzju, ma tipprovdix kontroll gliċemiku adegwat.

Għal riżultati tal-istudju fir-rigward tal-kombinazzjonijiet, effetti fuq il-kontroll gliċemiku 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 mim exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat (Byetta) għal exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod (Bydureon jew Bydureon BCise)jistgħu jkollhom żidiet momentanji fil-konċentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demm, li ħafna drabi jitjiebu fl-ewwel ġimagħtejn li tkun bdiet it-terapija. Pazjenti li jaqbilbu bejn prodotti ta' exenatide li jerħu l-mediċina bil-mod (Bydureon jew Bydureon BCise) jistgħu jagħmlu dan, mingħajr ebda effett rilevanti fuq il-konċentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demm.

Meta exenatide li jerħi 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' ipogliċemija (ara sezzjoni 4.4). Terapija kkombinata ma' thiazolidinedione kienet studjata biss f'pazjenti adulti.

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Jekk titlef 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 titlef 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 jżidx 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 minħabba l-età. Madankollu, minħabba 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 mhuwiex 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-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 mħarrġa 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 bħala 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 bħala żewġ injezzjonijiet separati.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed 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 bħala injezzjoni minn gol-vini jew minn ġol-muskoli.

Indeboliment renali
F'pazjenti b'mard renali tal-aħħar stadju u li qegħdin jirċievu d-dijalisi, dożi uniċi ta' exenatide li jerħu l-mediċina b'mod immedjat żiedu 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 żieda 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 sterojdi u d-dijuretiċi. Ġie osservat li t-tibdil fil-funzjoni renali huwa riversibbli b'kura ta' sostenniment 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 iinkluż l-gastropareżi. 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. Ġie osservat li b'kura ta' sostenn, il-pankreatite tirriżolva ruħha iżda ġew irrapportati każijiet rari ħafna ta' pankreatite nekrotizzanti jew emorraġika u/jew mewt. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sintomu karatteristiku ta' pankreatite akuta: uġigħ addominali sever u persistenti. Jekk tkun 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 jerġa' 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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Pazjenti pedjatriċi huma possibbilment aktar suxxettibbli li jiżviluppaw livelli għoljin ta' ADA mill-adulti (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'livell ogħla ta' antikorpi jista' jkollhom rispons tal-HbA_{1c} attenwat.

L-ebda ttestjar kummerċjali ta' antikorpi kontra d-droga ma huwa disponibbli, iżda jekk il-kontroll gliċemiku 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 ħin ta' warfarin u exenatide (ara sezzjoni 4.5).

Ipogliċemija
Fl-istudji kliniċi, ir-riskju ta' ipogliċemija 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 żieda fl-inċidenza ta' ipogliċemija meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. Sabiex tnaqqas ir-riskju ta' ipogliċemija 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-ġimgħa 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 ġimgħat. 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.

Aspirazzjoni f'assoċjazzjoni ma' anestezija ġenerali jew sedazzjoni fil-fond
Ġew irrapportati każijiet ta' aspirazzjoni pulmonari f'pazjenti li kienu qed jingħataw agonisti tar-riċettur GLP-1 li kienu qed jingħataw anestezija ġenerali jew sedazzjoni fil-fond. Għalhekk, iż-żieda fir-riskju ta' kontenut gastriku residwu minħabba tbattil gastriku ttardjat (ara s-sezzjoni 4.8) għandu jiġi kkunsidrat qabel it-twettiq tal-proċeduri b'anestezija ġenerali jew sedazzjoni profonda.

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-żieda fir-riskju ta' ipogliċemija 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 jiżvojta l-istonku jagħtu indikazzjoni li l-effett ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod li jnaqqas ir-rata tal-iżvojtar 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' aġġustamenti fid-doża għal prodotti mediċinali li huma affettwati minn dewmien fl-iżvojtar tal-istonku.

Meta pilloli ta' 1000 mg paracetamol ġew mogħtija, jew mal-ikel jew fuq stonku vojt, wara 14-il ġimgħa 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%

Prodott mediċinali li mhuwiex awtorizzat

(fuq stonku vojt)) u b'5% (wara l-ikel) u t-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 darbtejn kuljum iżda mhux b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod:

Warfarin
Ġie osservat dewmien ta' kważi sagħtejn fit-t_{max} meta warfarin ingħata 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 ingħata flimkien ma' doża waħda ta' lovastatin (40 mg) meta mqabbel mat-teħid ta' lovastatin waħdu. Fi studji kliniċi ta' 30 ġimgħa kkontrollati bi plaċebo 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-profili 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-profili 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-għoti ta' kontraċettiv 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-għoti 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-iżvojtar 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 treddigħ

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'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.

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

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Exenatide ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem 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-ipogliċemija waqt is-sewqan u t-tħaddim 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-ipogliċemija (b'sulphonylurea) u l-uġigħ 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 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-mediċina 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 mediċinali 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 ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥ 1/1000 sa <1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1000), rari ħafna (<1/10,000) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

Sistema tal-klassifika tal-organi /termini ta' reazzjonijiet avversi	**Frekwenza tal-okkorrenza**					
	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika						
Trombożitopenja ikkaġunata mill-mediċina						X[4]
Disturbi tal-fwied u tal-marrara						
Koleċistite			X[6]			
Kolelitjażi			X[6]			
Disturbi fis-sistema immuni						
Reazzjoni anafilattika				X[1]		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni						
Ipogliċemija (b'sulphonylurea)	X[1]					
Ipogliċemija (bl-insulina)		X[2,3]				
Tnaqqis fl-aptit		X[1]				
Deidrazzjoni			X[1]			
Disturbi fis-sistema nervuża						
Uġigħ ta' ras		X[1]				
Sturdament		X[1]				
Disgweżja			X[1]			
Ngħas			X[1]			
Disturbi gastro-intestinali						
Sadd tal-imsaren			X[1]			
Pankreatite akuta (ara sezzjoni 4.4)			X[1]			
Tqalligħ	X[1]					
Rimettar		X[1]				
Dijarea	X[1]					
Dispepsja		X[1]				
Uġigħ addominali		X[1]				
Marda ta' rifluss gastroesofaġeali		X[1]				
Distensjoni addominali		X[1]				
Tifwiq			X[1]			
Stitikezza		X[1]				
Gass		X[1]				
Dewmien fl-iżvojtar tal-istonku			X[5]			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda						
Raxx makulari jew papulari						X[4]
Ħakk, u/jew urtikarja		X[1]				
Edima anġjonewrotika						X[4]

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Axxessi u ċellulite fis-sit tal-injezzjoni						X[4]
Iperidrożi			X[1]			
Alopeċja			X[1]			
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja						
Tibdil fil-funzjoni renali, inkluż insuffiċjenza renali akuta, insuffiċjenza renali kronika li tmur għall-agħar, indeboliment renali, żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum (ara sezzjoni 4.4).			X[1]			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata						
Ħakk fis-sit tal-injezzjoni		X[1]				
Għejja		X[1]				
Eritema fis-sit tal-injezzjoni		X[1]				
Raxx fis-sit tal-injezzjoni			X[1]			
Astenja		X[1]				
Tħossok nervuż/a				X[1]		
Investigazzjonijiet						
Żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali (ara sezzjoni 4.4)						X[4]

[1] Rata bbażata fuq tnax-il studju tal-effikaċja u tas-sigurtà fit-tul ikkompletati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod. n = 2868 total, (pazjenti fuq sulphonylurea n= 1002).
[2] Ibbażat fuq avvenimenti ipogliċemiċi li l. Jirriżultaw f'telf ta' koxjenza, aċċessjonijiet jew koma li tirrisolvi wara l-għoti ta' glucagon jew glukosju JEW 2. Jeħtieġu assistenza minn parti terza biex jiġu riżolti minħabba indeboliment fil-koxjenza jew fl-imġiba u għandu valur ta' glukożju ta' <54 mg/dL (3 mmol/L) JEW 3. Jirriżultaw f'sintomi konsistenti ma' ipogliċemija b'glukożju konkomitanti <54 mg/dL (3 mmol/L) qabel il-kura.
[3] Frekwenza rrappurtata mill-perjodu ta' kura kkontrollat ta' 28 ġimgħa ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod bħala żieda mal-istudju tal-insulin glargine (N=231).
[4] Rata bbażata fuq dejta minn rapporti spontanji b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod (denominatur mhux magħruf).
[5] Rata bbażata fuq sittax-il studju tal-effikaċja u tas-sigurtà mtawwla kkompletati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod n = 4086 total.
[6] 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

Trombocitopenja ikkaġunata mill-mediċina

Trombocitopenja ikkaġunata mill-mediċina (DITP, drug-induced thrombocytopenia) b'antikorpi kontra l-plejtlits dipendenti fuq exenatide ġiet 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-ipogliċemija

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-inċidenza ta' episodji ta' ipogliċemija 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' ipogliċemija kienu ħfief u marru bit-teħid ta' karboidrat minn gol-ħalq. Ġie rrapportat pazjent wieħed li kellu ipogliċemija 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 ipogliċemiċi meta mqabbla mal-insulina. Ma kien hemm l-ebda episodju ta' ipogliċemija 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. F'pazjenti kkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, b'mod ġenerali 20% rrapportaw mill-anqas episodju wieħed ta' tqalligħ meta mqabbel mal-34% tal-pazjenti fuq exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat. Il-parti l-kbira tal-episodji ta' tqalligħ kienu ħfief għal moderati. Bit-tkomplija tal-kura, il-frekwenza naqset f'ħafna mill-pazjenti li fil-bidu kellhom it-tqalligħ.

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-tqalligħ u r-rimettar. Kemm it-tqalligħ u kemm ir-rimettar kienu l-każun 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 marġni 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 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-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-parteċipazzjoni fl-istudju u marru wara 4 sa 8 ġimgħat.

Immunoġeniċità
Konsistenti mal-fatt li l-proteini u l-farmaċewtiċi peptidi għandhom il-potenzjal li jkunu immunoġeniċi, 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 gliċemiku 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 għallanti-korpi kien simili fl-istudji kliniċi kollha. In ġenerali, il-livell tal-kontroll gliċemiku (HbA_{1c}) kien simili għal dak osservat f'dawk li ma kellhomx l-antikorpi. Bħala medja, fl-

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

istudji ta' fażi 3, 12% tal-pazjenti kellhom livelli ogħla ta' antikorpi. F'numru minn dawn, ir-rispons gliċemiku għal exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kien nieqes fl-aħħar tal-perijodu kkontrollat tal-istudji; 2.6% tal-pazjenti ma wrew ebda titjib fil-glukożju b'ammonti ogħla ta' antikorpi waqt li 1.6% ma wrew ebda titjib fil-glukożju bil li kienu negattivi għall-presenza tal-antikorpi.

Ħafna drabi, pazjenti li jiżviluppaw antikorpi kontra exenatide jkollhom iżjed reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (pereżempju: ħmura 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 jerħi l-mediċina bil-mod, l-inċidenza tar-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni li potenzjalment huma immunoġeniċi (l-iżjed komuni ħakk b'eritema jew mingħajrha) waqt l-istudju tat-30 ġimgħau 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 ogħla f'dawk li għandhom livelli ogħla 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 jerħi l-mediċina bil-mod kellhom għallinqas perijodu wieħed 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/ġimgħa).

Rata aktar mgħaġġla tat-taħbit tal-qalb
Ġiet osservata żieda medja fir-rata tat-taħbit tal-qalb (HR) ta' 2.6 taħbita fil-minuta (bpm) mil-linja bażi (74 bpm) fi studji kliniċi b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod miġburin flimkien fl-adulti. Ħmistax fil-mija tal-pazjenti kkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kellhom żidiet medji fl-HR ta' ≥10 bpm; madwar 5% sa 10% tal-individwi fi ħdan il-gruppi ta' kura l-oħra kellhom żidiet medji fl-HR ta' ≥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' ipoġliċemija.

Matul il-perjodu ta' 24 ġimgħa ta' trattament double-blind, pazjent wieħed (1.7 %) fil-grupp ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u pazjent wieħed (4.3 %) fil-grupp tal-plaċebo kellhom ipoġliċemija minuri (definit bħala avveniment ta' ipoġliċemija mhux kbir li kellu sintomi konsistenti ma' ipogliċemija 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' ipogliċemija, episodji li ma ssodisfawx la kriterji kbar u lanqas żgħar, ġew irrappurtati mill-investigatur fi 8 pazjenti (13.6 %) u f'pazjent wieħed (4.3 %) fil-gruppi ta' exenatide u plaċebo b'rilaxx fit-tul, rispettivament. Minn dawn, 6 pazjenti fil-grupp ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u pazjent wieħed fil-grupp tal-plaċebo rċevew l-insulina bħala terapija fl-isfond.

Fl-istudju pedjatriku, il-livell massimu ta' antikorpi miksub fi kwalunkwe ħin matul l-istudju kien baxx (<625) għal madwar 29.3% tal-pazjenti u għoli (≥625) għal madwar 63.8% tal-pazjenti. Il-perċentwal ta' pazjenti b'livelli pożittivi tal-antikorpi laħaq il-quċċata bejn wieħed u ieħor f'Ġimgħa 12. Hekk kif l-istudju kompla sa Ġimgħa 52, il-perċentwal ta' pazjenti b'livelli għoljin kien naqas (30.4%) u l-perċentwali tal-pazjenti b'livelli baxxi (41.3%) żdied. Pazjenti b'livell ogħla ta' antikorpi jista' jkollhom rispons tal- HbA_{1c} attenwat (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

mediċinali. 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' dożi eċċessivi ta' exenatide (ibbażati fuq studji kliniċi ta' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat) kienu jinkludu tqalligħ sever, rimettar sever u konċentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demm li jonqsu malajr. F'każ ta' doża eċċessiva, għandha tinbeda kura xierqa ta' sostenimenti skont is-sinjali u s-sintomi tal-pazjent.

5. TAGĦRIF 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 petide-1 (GLP-1) u għandu ħafna mill-azzjonijiet kontra l-ipergliċemija li għandu glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Is-sekwenza tal-aminoaċidi 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 intraċellulari.

Exenatide jżid, b'mod dipendenti fuq il-glukożju, is-sekrezzjoni tal-insulina miċ-ċelluli beta tal-frixa. Kif il-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm jonqsu, tonqos is-sekrezzjoni tal-insulina. Meta exenatide ntuża flimkien ma' metformin u/jew xi thiazolidinedione biss, ma ġiet osservata l-ebda żieda fl-inċidenza ta' ipogliċemija aktar minn dik ta' plaċebo flimkien ma' metformin u/jew xi thiazolidinedione li jista' jkun minħabba 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. Konċentrazzjonijiet 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-ipogliċemija.

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

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

Effetti farmakodinamiċi
Exenatide jtejjeb il-kontroll gliċemiku permezz tal-effetti sostnuti fuq il-konċentrazzjonijiet tal-ġlukożju 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-mediċina bil-mod fil-bniedem jippermetti li jingħata darba fil-ġimgħa.

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-mediċina bil-modhuma murija hawn taħt, dawn l-istudji kienu jikkonsistu minn 1356 individwu adult ikkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, 52% irġiel u 48% nisa; 230 individwu (17%) kellhom ≥ 65 sena.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

Kontroll gliċemiku

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). Fiż-żewġ studji, it-tnaqqis fl-HbA_{1c} kien evidenti fiż-żewġ gruppi ta' kura sa mill-ewwel teħid tal-valuri tal-HbA_{1c} wara li bdiet il-kura (Ġimgħat 4 jew 6).

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ġab tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA_{1c} meta mqabbel ma' pazjenti li rċevew exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat (Tabella 2).

Fiż-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_{1c} irrispettivament minn x'kienu qed jieħdu bħala kura bażilari kontra d-dijabete.

Fiż-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_{1c} ta' $\leq 7\%$ jew $< 7\%$ ($p < 0.05$ u $p \leq 0.0001$ 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 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_{1c} ta' -2.0% wara 52 ġimgħa meta mqabbel mal-linja bażi l-istess bħall-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-faża ta' estensjoni), l-HbA_{1c} 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.

Prodott mediċinali li mġhadux awtorizzat

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

Studju ta' 24 Ġimgħa	**Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod**	**Exenatide 10 mcg li jerħi l-mediċina b'mod immedjat darbtejn kuljum**
N	129	123
Medja ta' HbA_{1c} (%)		
Linja bażi	8.5	8.4
Tibdil mil-linja bażi (± SE)	-1.6 (±0.1)**	-0.9 (±0.1)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)	-0.67 (-0.94, -0.39)**	
Il-pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} < 7%	58	30
It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wieħed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)	-1.4 (±0.2)	-0.3 (±0.2)
Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi	97	94
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-2.3 (±0.4)	-1.4 (± 0.4)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)	-0.95 (-1.91, 0.01)	
Studju ta' 30 Ġimgħa		
N	148	147
Medja ta' HbA_{1c} (%)		
Linja bażi	8.3	8.3
Tibdil mil-linja bażi (± SE)	-1.9 (±0.1)*	-1.5 (±0.1)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)	-0.33 (-0.54, -0.12)*	
Il-pazjenti (%) li kisbu HbA_{1c} ≤ 7%	73	57
It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wieħed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)	-2.3 (±0.2)	-1.4(±0.2)
Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi	102	102
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-3.7 (±0.5)	-3.6 (±0.5)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI)	-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. Meta mqabbel ma' kura b'insulin glargine, exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod wera tibdil superjuri f' HbA_{1c}, baxxa b'mod sinifikanti l-piż medju tal-ġisem u kienet assoċjata ma' inqas avvenimenti ipogliċemiċi (Tabella 3).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

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

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

[1] 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 gliċemiku 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' doži 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_{1c} 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_{1c}.

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).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

	exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod	**Sitagliptin 100 mg**	**Pioglitazone 45 mg**
N	160	166	165
Medja ta' HbA_{1c} (%)			
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)*
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra sitagliptin	-0.63 (, -0.89, -0.37)**		
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra pioglitazone	-0.32 (-0.57, -0.06,)*		
Il-pazjenti (%) li kisbu $HbA_{1c} \leq 7\%$	62	36	49
It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wieħed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)	-1.8 (± 0.2)	-0.9 (± 0.2)	-1.5 (± 0.2)
Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)			
Linja bażi	89	87	88
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-2.3 (± 0.3)	-0.8 (± 0.3)	+2.8 (± 0.3)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra sitagliptin	-1.54 (-2.35, -0.72)*		
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra pioglitazone	-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_{1c} meta mqabbla mal-linja bażi. Il-grupp ta' kura b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin wera tnaqqis superjuri fl-HbA_{1c} 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' wieħed mill-prodotti mediċinali waħdu (Tabella 5).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

	Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod QW + Dapagliflozin 10 mg QD	**Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod QW + Placebo QD**	**Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW**
N	**228**	**227**	**230**
HbA_{1c} medja (%)			
Linja bażi	9.3	9.3	9.3
Tibdil mil-linja bażi (±SE)[a]	-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)
Pazjenti (%) li jilħqu HbA_{1c} < 7%	45	27	19
Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju meta wieħed ikun sajjem (mmol/L) (±SE)[a]	-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)
Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju fil-plażma sagħtejn wara l-ikel (mmol/L) (±SE) [a]	-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)
Medja ta' piż tal-ġisem (kg)			
Linja bażi	92	89	91
Tibdil mil-linja bażi (±SE)[a]	-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.

[a]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'kejliet ripetuti (MMRM) inklużi l-kura, ir-reġjun, l-istrat HbA_{1c} 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 kejliet wara t-terapija ta' salvataġġ u wara twaqqif prematur tal-mediċina tal-istudju.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Fi studju double blind ta' 28 ġimgħa fl-adulti, exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod miżjud mal-insulina glargine waħdu jew ma' metformin tqabbel ma' plaċebo 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 plaċebo fit-tnaqqis ta' HbA_{1c} mil-linja bażi sal-Ġimgħa 28 (Tabella 6).

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

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

	Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod + Insulina glargine[a]	**Plaċebo + Insulina glargine**[a]
N	230	228
HbA_{1c} medja (%)		
Linja bażi	8.5	8.5
Tibdil mil-linja bażi (±SE)[b]	-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)	
Pazjenti (%) li jilħqu HbA_{1c} < 7%[c]	33*	7
Medja ta' piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi	94	94
Tibdil mil-linja bażi (±SE)[b]	-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)	
Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju fil-plażma sagħtejn wara l-ikel (mmol/L) (± SE)[b,d]	-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).

a. 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-plaċebo.

b. 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_{1c} 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.

c. Il-pazjenti kollha b'dejta ta' punt aħħari nieqsa huma attribwiti bħala li ma rrispondewx għall-kura.

d. Wara test ta' tolleranza ta' ikla 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-riżultat 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 plaċebo, 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' plaċebo rispettivament. L-età medja fid-dħul għall-istudju kienet 62 sena (bi 8.5% tal-pazjenti ≥ 75 sena). Bejn wieħed u ieħor 62% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-BMI medju kien 32.7 kg/m^2 u t-tul medju tad-dijabete kien ta' 13.1 sena. L-HbA_{1c} medja kienet 8.1%. Bejn wieħed u ieħor 49.3% kellhom indeboliment

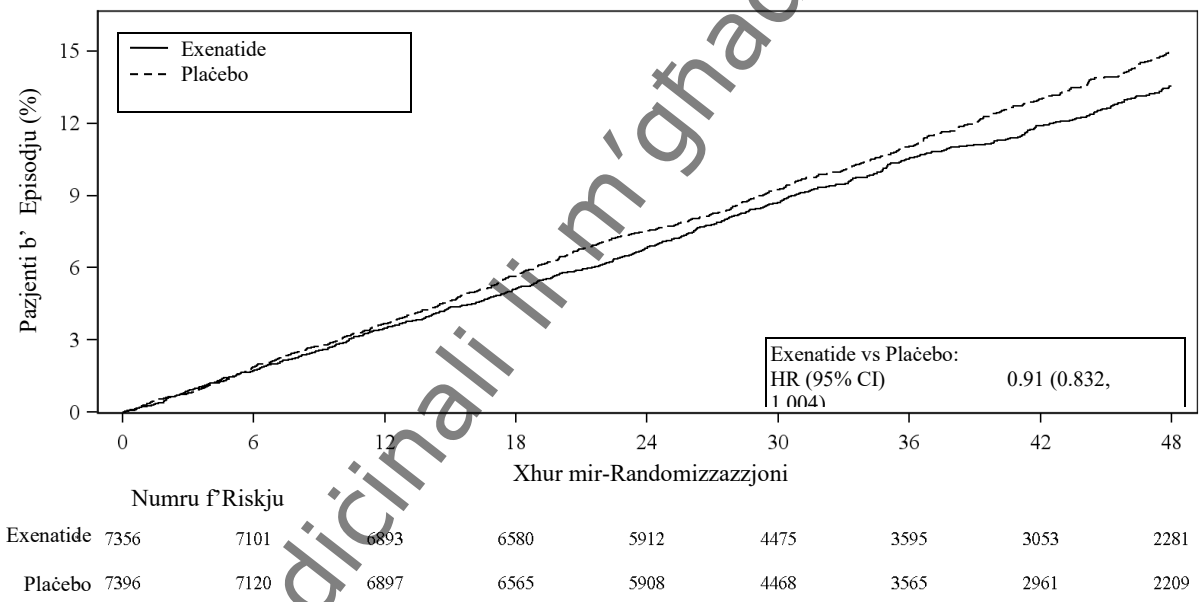
Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

renali ħafif (rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata [eGFR] ≥ 60 sa ≤ 89 mL/min/1.73 m^2) u 21.6% kellhom indeboliment renali moderat (eGFR ≥ 30 sa ≤ 59 mL/min/1.73 m^2). B'kollox, 26.9% tal-pazjenti ma kellhom ebda episodju CV preċedenti, 73.1% kellhom għallinqas episodju CV preċedenti wieħed.

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 żiedx ir-riskju kardjovaskulari fil-pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 meta mqabbel ma' plaċebo 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'analiżi 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^2 u 1.01 (95% CI: 0.86–1.19) f'pazjenti b'eGFR fil-linja bażi ta' < 60 mL/min/1.73 m^2. Ir-riżultati tal-punti ta' tmiem kardjovaskulari komposti primarji u sekondarji huma murija fil-Figura 2.

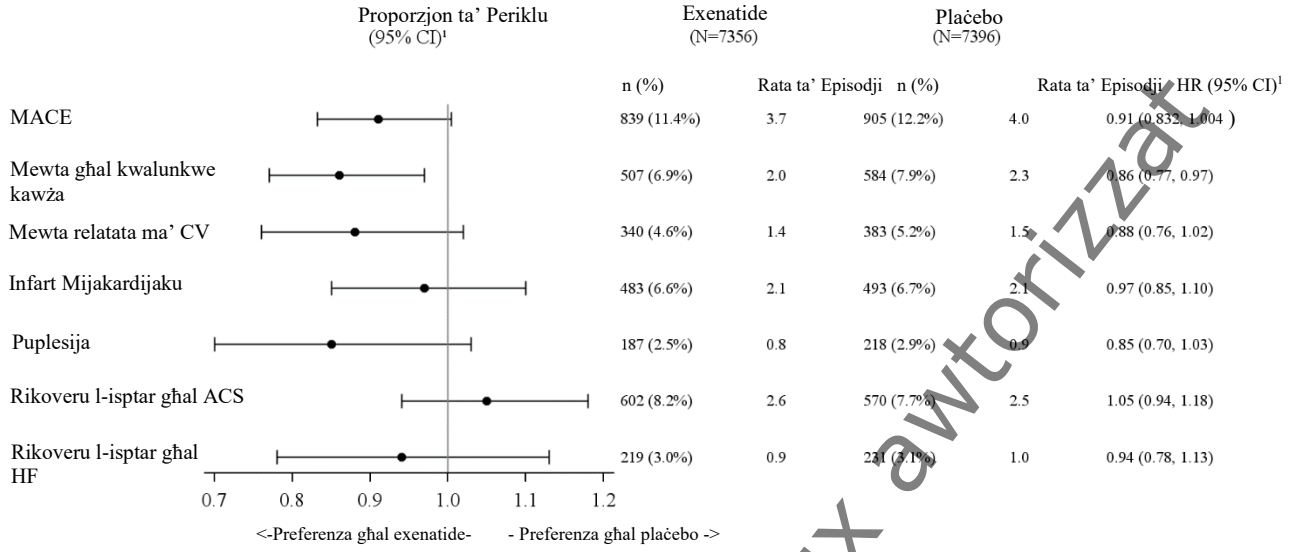
Figura 1: Ħin għall-Ewwel MACE aġġudikat (intenzjoni li jiġu kkurati l-pazjenti)



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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Figura 2: Plott Forest: Analiżi 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.

[1] 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 bħala varjabbli ta' spjegazzjoni.

Il-ħtieġa għal medikazzjoni anti-ipergliċemika 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_{1c} ġie osservat tul il-kors tal-prova b'differenza fil-kura ġenerali ta' -0.53% (exenatide b'rilaxx prolongat vs. plaċebo).

<u>Piż tal-ġisem</u>
Meta mqabbel mal-linja bażi, ġie osservat tnaqqis fil-piż tal-ġisem fl-istudji kollha ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod.
Fl-4 studji kkontrollati b'komparatur dan it-tnaqqis fil-piż tal-ġisem deher fil-pazjenti mogħtija exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod irrispettivament jekk kellhomx it-tqalligħ għalkemm it-tnaqqis kien ikbar fil-grupp li kellhom it-tqalligħ (medja ta' tnaqqis ta' -2.9 kg sa -5.2 kg bit-tqalligħ kontra -2.2 kg sa -2.9 kg mingħajr tqalligħ).

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

<u>Il-glukożju fil-plażma/serum</u>
Il-kura b'exenatide li jerħi l-mediċina 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-mediċina 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.

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

Il-pressjoni tad-demm
Fl-4 studji ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ikkontrollati bil-plaċebo ġie osservat tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demm (2.9 mmHg sa -4.7 mmHg). Fl-istudju ta' 30 ġimgħa b'exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat bħala 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-demm 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-demm 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.
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-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'adolexxenti 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-HbA1c wara 24 ġimgħa (Tabella 7).

Tabella 7: Riżultati ta' studju wieħed 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)

	Exenatide b'rilaxx fit-tul ta' 2 mg QW	**Plaċebo QW**
Intenzjoni li jiġi kkurat il-poplu (N)	58	24
Medja HbA_{1c} (%)		
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)[a]	-0.85 (-1.51, -0.19)*	
Medja tal-glukożju fil-plażma waqt is-sawm (mmol/L)		
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)[b]	-1.2 (-2.72, 0.32)	
Medja tal-piż tal-ġisem(kg)		
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)[b]	-1.22 (-3.59, 1.15)	
Proporzjon li kisbu HbA_{1c} ta' <7.0%	31.0%	8.3%
Proporzjon li kisbu HbA_{1c} ta' <6.5%	19.0%	4.2%
Proporzjon li kisbu HbA_{1c} ta' <6.5%	19.0%	4.2%

*p=0.012

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

[a] 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 bħala effetti fissi, bl-użu ta' matriċi ta' kovarjanza mhux strutturata.
[b] 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 ≥ 9.0%), u l-valur tal-linja bażi mill-interazzjoni taż-żjara bħala effetti fissi, bl-użu ta' matriċi ta' kovarjanza mhux strutturata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-mod kif jiġi assorbit exenatide jirrifletti l-mod kif il-formulazzjoni ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod terħi l-mediċina 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 doża ta' kull ġimgħa ta' 2 mg exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, il-konċentrazzjonijiet medji ta' exenatide jaqbżu l-konċentrazzjonijiet minimi ta' effikaċja (~ 50 pg/mL) f'ġimagħtejn b'żieda gradwali fil-konċentrazzjoni medja ta' exenatide fil-plażma fuq 6 sa 7 ġimgħat. Wara, il-konċentrazzjonijiet ta' exenatide baqgħu sostnuti fuq livell ta' madwar 151-265 pg/mL li jindika li jkun ntlaħaq l-istat fiss. Matul l-intervall ta' ġimgħa bejn doża u oħra, il-konċentrazzjonijiet fl-istat fiss jibqgħu miżmuma b'ċaqliq minimu bejn l-ogħla u l-inqas livelli minn din il-konċentrazzjoni terapewtika medja.

Distribuzzjoni
Wara t-teħid 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 jerħi l-mediċina bil-mod, il-konċentrazzjonijiet 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 exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina 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 saru studji farmakokinetiċi f'pazjenti b'insuffiċjenza epatika. Exenatide huwa primarjament imneħħi mill-kilwa; u għalhekk, id-disfunzjoni tal-fwied mhux mistennija li taffettwa l-konċentrazzjonijiet 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 relevanti 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.

Prodott mediċinali li m'ghadux awtorizzat

Fi studju farmakokinetiku ta' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat f'pazjenti bid-dijabete ta' tip 2, l-għoti 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-għoti 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 doża 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-karċinoġeniċità 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'doża ≥ 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 perikoluży diretti ta' exenatide fuq il-fertilità; doża għoljin ta' exenatide kellhom effett fuq l-iżvilupp tal-iskeletru u naqqsu t-tkabbir tal-fetu u tat-tarbija tat-twelid.

6. TAGĦRIF 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 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat 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-taħlita tat-trab mas-solvent.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 ºC – 8 ºC).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tagħmlux fil-friża.
Qabel ma jintuża, il-pinen għandhom jinżammu sa 4 ġimgħat f'temperatura taħt 30 ºC . Fi tmiem dan il-perjodu l-pinen għandhom jintużaw jew jintremew.

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

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna 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-ħġieġ ta' Tip 1 issiġillat minn tarf minnhom b'tapp tal-gomma tal-chlorobutyl u b'siġill tal-aluminju, u fit-tarf l-ieħor 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 fornuti 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-friġġ għal tal-inqas 15-il minuta qabel l-injezzjoni. It-trab f'kompartiment wieħed għandu jitħallat mas-solvent fil-kompartiment l-ieħor 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-taħlita tkun bajda għal abjad fl-isfar jew fil-griż u opak. Jekk jogħġbok ara l-fuljett ta' tagħrif u l-"Istruzzjonijiet għall-Utent" għal informazzjoni addizzjonali dwar is-sospensjoni u l-għoti.

Uża biss il-labar fornuti apposta mal-pinna.

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

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

Il-pazjent għandu jiġi istruwit li jarmi l-pinna b'mod sikur, bil-labra tkun għadha mwaħħla, 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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/696/003-004

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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-Mediċini http://www.ema.europa.eu/..

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GĦAMLA 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

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

Suspensjoni bajda għal bajda tagħti fl-isfar ċar.

4. TAGĦRIF 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 gliċemiku flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jbaxxu l-glukożju meta t-terapija użata li jinkludu insulina baži, flimkien ma' dieta u eżerċizzju, ma tipprovdix kontroll gliċemiku adegwat.

Għal riżultati tal-istudju fir-rigward tal-kombinazzjonijiet, effetti fuq il-kontroll gliċemiku 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 jerħi l-mediċina b'mod immedjat (Byetta) għal exenatide (Bydureon jew Bydureon BCise) jistgħu jkollhom żidiet momentanji fil-konċentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demm, li ħafna drabi jitjiebu fl-ewwel ġimagħtejn li tkun bdiet it-terapija. Pazjenti li jaqbilbu bejn il-prodotti ta' exenatide li jerħu l-mediċina bil-mod (Bydureon jew Bydureon BCise) jistgħu jagħmlu dan, mingħajr ebda effett rilevanti mistenni fuq il-konċentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demm.

Meta exenatide li jerħi 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' ipogliċemija (ara sezzjoni 4.4). Terapija kkombinata ma' thiazolidinedione ġiet studjata biss f'pazjenti adulti.

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

Jekk titlef 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.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Jekk titlef 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 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 jżidx 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 minħabba l-età. Madankollu, minħabba 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 mhuwiex 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 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 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 mħarrġa 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 bħala 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 bħala 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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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 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, dożi uniċi ta' exenatide li jerħu l-mediċina b'mod immedjat żiedu 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 żieda 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 whud 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 iinkluż l-gastropareżi. Ħafna 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 irrapportati 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 irrapportati każijiet rari ħafna ta' pankreatite nekrotizzanti jew emorraġika u/jew mewt. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa dwar is-sintomu karatteristiku ta' pankreatite akuta: uġigħ 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 jerġa' 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 ogħla ta' antikorpi jista' jkollhom rispons tal-HbA_{1c} attenwat.

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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 ħin ta’ warfarin u exenatide (ara sezzjoni 4.5).

Ipogliċemija
Fl-istudji kliniċi, ir-riskju ta’ ipogliċemija 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 żieda fl-inċidenza ta’ ipogliċemija meta mqabbla ma’ pazjenti b’funzjoni renali normali. Sabiex tnaqqas ir-riskju ta’ ipogliċemija 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-ġimgħa 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 ġimgħat. 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.

Aspirazzjoni f’assoċjazzjoni ma’ anesteżija ġenerali jew sedazzjoni fil-fond
Ġew irrapportati każijiet ta’ aspirazzjoni pulmonari f’pazjenti li kienu qed jingħataw agonisti tar-riċettur GLP-1 li kienu qed jingħataw anesteżija ġenerali jew sedazzjoni fil-fond. Għalhekk, iż-żieda fir-riskju ta’ kontenut gastriku residwu minħabba tbattil gastriku ttardjat (ara s-sezzjoni 4.8) għandu jiġi kkunsidrat qabel it-twettiq tal-proċeduri b’anesteżija ġenerali jew sedazzjoni profonda.

4.5 Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni

Sulphonylureas
Id-doża ta’ sulphonylurea jaf tkun teħtieġ aġġustament minħabba ż-żieda fir-riskju ta’ ipogliċemija 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 jiżvojta l-istonku jagħtu indikazzjoni li l-effett ta’ exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod li jnaqqas ir-rata tal-iżvojtar 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’ aġġustamenti fid-doża għal prodotti mediċinali li huma affettwati minn dewmien fl-iżvojtar tal-istonku.

Meta pilloli ta’ 1000 mg paracetamol ġew mogħtija, jew mal-ikel jew fuq stonku vojt, wara 14-il ġimgħa 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-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 darbtejn kuljum iżda mhux b’exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod:

Warfarin
Ġie osservat dewmien ta’ kważi sagħtejn fit-t_{max} meta warfarin ingħata 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-

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat

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 ingħata flimkien ma' doża waħda ta' lovastatin (40 mg) meta mqabbel mat-teħid ta' lovastatin waħdu. Fi studji kliniċi ta' 30 ġimgħa kkontrollati bi plaċebo 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-profili 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-profili 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-għoti ta' kontraċettiv 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-għoti 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-iżvojtar 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 treddigħ

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'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.

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

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Exenatide ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem 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-ipogliċemija waqt is-sewqan u t-tħaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Sommarju tal-profil tas-sigurtà
L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti tal-mediċina waqt l-istudji kliniċi fl-adulti kienu dawk gastrointestinali (l-aktar tqalligħ (8%), li kellha tendenza li titnaqqas b'kura kontinwa), uġigħ 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 ipogliċemija 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 mniżżla f'forma mqassra 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-ġabra. 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 jerħi 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 jerħi 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 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 ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥ 1/1,000 sa <1/100), rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000), rari ħafna (<1/10,000) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed 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 ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Mhux magħruf
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika						
Trombożitopenja ikkaġunata mill-mediċina[9]						X
Disturbi tal-fwied u tal-marrara						
Kolećistite[11]			X			
Kolelitjaži			X			
Disturbi fis-sistema immuni						
Reazzjoni anafilattika[2]				X[1]		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni						
Ipogliċemija (b'sulphonylurea)[5,6,7]	X					
Ipogliċemija (mingħajr sulphonylurea)[5,6,7]			X			
Ipogliċemija (bl-insulina)[3,4,5]		X				
Tnaqqis fl-aptit			X			
Deidrazzjoni			X			
Disturbi fis-sistema nervuża						

Prodott mediċinali li mhuwiex awtorizzat

Uġigħ ta' ras		X				
Sturdament		X				
Disgweżja			X			
Ngħas[2]			X			
Disturbi gastro-intestinali						
Tqalligħ[5]		X				
Dijarea		X				
Rimettar		X				
Stitikezza		X				
Dispepsja		X				
Marda ta' rifluss gastroesofaġeali		X				
Distensjoni addominali		X				
Uġigħ addominali		X				
Gass			X			
Pankreatite akuta (ara sezzjoni 4.4)			X			
Tifwiq[2]			X			
Sadd tal-imsaren[2]			X			
Dewmien fl-iżvojtar tal-istonku[10]			X			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda						
Urtikarja			X			
Iperidrożi			X			
Raxx makulari jew papulari			X			
Ħakk			X			
Alopeċja[2]			X			
Anġjoedema[9]						X
Axxessi u ċellulite fis-sit tal-injezzjoni[9]						X
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja						
Tibdil fil-funzjoni renali[8]			X			
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata						
Ħakk fis-sit tal-injezzjoni[5]		X				
Eritema fis-sit tal-injezzjoni[5]		X				
Għeja		X				
Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni[5]			X			
Astenja			X			
Raxx fis-sit tal-injezzjoni[5]			X			
Thossok nervuż/a[2]				X		
Investigazzjonijiet						
Żieda fil-proporzjon normalizzat internazzjonali[9] (ara sezzjoni 4.4)						X

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

[1] 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.
[2] Rata bbażata fuq tnax-il studju tal-effikaċja u tas-sigurtà fit-tul ikkompletata b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod n = 2868 total.
[3] Ibbażat fuq avvenimenti ipogliċemiċi li 1. Jirriżultaw f'telf ta' koxjenza, aċċessjonijiet jew koma li tirrisolvi wara l-għoti ta' glucagon jew glukosju JEW 2. Jeħtieġu assistenza minn parti terza biex jiġu riżolti minħabba indeboliment fil-koxjenza jew fl-imġiba u għandu valur ta' glukożju ta' <54 mg/dL (3 mmol/L) JEW 3. Jirriżultaw f'sintomi konsistenti ma' ipogliċemija b'glukożju konkomitanti <54 mg/dL (3 mmol/L) qabel il-kura.
[4] Frekwenza rrappurtata mill-perjodu ta' kura kkontrollat ta' 28 ġimgħa ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod bħala żieda mal-istudju tal-insulin glargine (N=231).
[5] Ara Deskrizzjni ta' reazzjonijiet avversi partikulari, hawn taħt.
[6] Frekwenzi rrappurtati f'data miġbura mill-perjodi kkontrollati taż-żewġ studji kliniċi ta' fażi 3 (n = 410).
[7] Ibbażat fuq avvenimenti ipogliċemiċi li għandhom sintomi konsistenti ma' ipogliċemija b'valur tal-glukożju konkomitanti ta' <54 mg/dL (3 mmol/L) qabel il-kura.
[8] Tinkluldi insuffiċjenza akuta tal-kliew, insuffiċjenza tal-kliewi kronika aggravata, indeboliment tal-kliewi, żieda fil-kreatinina fis-seru. Ara sezzjoni 4.4.
[9] Rata bbażata fuq dejta minn rapporti spontanji b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod (denominatur mhux magħruf).
[10] Rata bbażata fuq sittax-il studju tal-effikaċja u tas-sigurtà mtawwla kkompletati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod n = 4086 total.
[11.] 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

Trombożitopenja ikkaġunata mill-mediċina

Trombożitopenja ikkaġunata mill-mediċina (DITP, drug-induced thrombocytopenia) b'antikorpi kontra l-plejtlits dipendenti fuq exenatide ġiet 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-ipogliċemija

Ma kien hemm l-ebda avveniment ta' ipogliċemija maġġuri b'Bydureon BCise fi studji kliniċi fl-adulti. L-inċidenza gloobali ta' ipogliċemija 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-ipogliċemija assoċjata mal-użu ta' sulphonylurea, wieħed jista' jikkonsidra jnaqqas id-doża tas-sulphonylurea (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Meta exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod żdied mal-isulina bażi, ma kien meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża inizjali tal-insulina. Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod flimkien mal-insulina bażi ma wera l-ebda diferenza klinikament sinifikanti fl-inċidenza ta' episodji ipogliċemiċi meta mqabbel mal-insulina. Ma kien hemm l-ebda episodju ta' ipogliċemija 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 imedjat, it-tqalligħ ġie rrappurtat 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'Byrudeon 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 ħafna 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.

Prodott mediċinali li mhuwiex awtorizzat

F'esperjenzi ta' wara t-tqegħid fis-suq b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, 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, konsisteni mal-karatteristiċi magħrufa tal-formulazzjonijiet magħmula minn mikrosferi polimeriċi poly (D,L-lactide co-glycolide). Ħafna mill-għoqod individwali ma kellhomx effett fuq il-parteċipazzjoni fl-istudju u marru maż-żmien.

Immunoġeniċità
Konsistenti mal-fatt li l-proteini u l-farmaċewtiċi peptidi għandhom il-potenzjal li jkunu immunoġeniċi, wara t-trattament b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod il-pazjenti jistgħu jiżviluppaw antikorpi kontra exenatide.

Madwar 42% tal-pazjenti żviluppaw livell baxx ta' antikorpi għal exenatide u 32% tal-pazjenti żviluppaw livell għoli ta' antikorpi fi kwalunkwe ħin waqt l-istudji fl-adulti. Il-persentaġġ tal' dawn l-individwi, b'livelli pożittivi ta' antikorpi, laħaq il-qofol tiegħu madwar ġimgħat 8 sa 16 tad-dożaġġ imbagħad naqas maż-żmien. Fil-punt aħħar tal-istudju, mamdwar 43% tal-pazjenti kellhom livell baxx ta' antikorpi għal exenatide u 14% tal-pazjenti kellhom livell għoli ta' antikorpi. B'mod ġenerali, il-livell tal-kontroll gliċemiku (HbA_{1c}) f'pazjenti kkurati b'Bydureon BCise b'livell baxx ta' antikorpi fl-aħħar vista (-1.1% sa -1.5%) kien komparabbli għal dak osservat f'dawk mingħajr livelli ta' antikorpi (-1.1% sa -1.4%). Filwaqt li pazjenti b'livelli għoljin ta' antikorpi fl-aħħar vista kellhom rispons għal HbA_{1c} attenwat, it-tnaqqis fl-HbA_{1c} 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 immunoġeniċi (l-iżjed komuni għoqda fis-sit tal-injezzjoni) waqt iż-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 għoli ta' anitkorpi (27%).

Tnaqqis ta' malajr fil-piż
Fi studju ta' 30 ġimgħa, madwar 3% (n=4/148) tal-pazjenti adulti kkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kellhom għallinqas perijodu wieħed 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/ġimgħa).

Rata aktar mgħaġġla tat-taħbit tal-qalb
Ġiet osservata żieda medja fir-rata tat-taħbit tal-qalb (HR) ta' 2.6 taħbita fil-minuta (bpm) mil-linja bażi (74 bpm) fil-perjodu kkontrollat tal-istudji kliniċi ta' Bydureon BCise fl-adulti. Ħmistax fil-mija tal-pazjenti kkurati b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kellhom żidiet medji fl-HR ta' ≥10 bpm; madwar 5% sa 10% tal-individwi fi ħdan il-gruppi ta' kura l-oħra kellhom żidiet medji fl-HR ta' ≥ 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' ipoġliċemija.

Matul il-perjodu ta' 24 ġimgħa ta' trattament double-blind, pazjent wieħed (1.7 %) fil-grupp ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u pazjent wieħed (4.3 %) fil-grupp tal-plaċebo kellhom ipoġliċemija minuri (definit bħala avveniment ta' ipoġliċemija mhux kbir li kellu sintomi konsistenti ma' ipogliċemija 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' ipogliċemija, episodji li ma ssodisfawx la kriterji kbar u lanqas żgħar, ġew irrappurtati mill-investigatur fi 8 pazjenti (13.6 %) u f'pazjent wieħed (4.3 %) fil-gruppi ta' exenatide u plaċebo b'rilaxx fit-tul, rispettivament. Minn dawn, 6 pazjenti fil-grupp ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u pazjent wieħed fil-grupp tal-plaċebo rċevew l-insulina bħala terapija fl-isfond.

Prodott mediċinali li mhuwiex awtorizzat

Fl-istudju pedjatriku, it-titru massimu ta' antikorpi miksub fi kwalunkwe ħin matul l-istudju kien baxx (<625) għal madwar 29.3% tal-pazjenti u għoli (≥625) għal madwar 63.8% tal-pazjenti. Il-perċentwal ta' pazjenti b'livelli pożittivi tal-antikorpi laħaq il-quċċata bejn wieħed u ieħor f'Ġimgħa 12. Hekk kif l-istudju kompla sa Ġimgħa 52, il-perċentwal ta' pazjenti b'livelli għoljin kien naqas (30.4%) u l-perċentwali tal-pazjenti b'livelli baxxi (41.3%) żdied. Pazjenti b'livelli ogħla ta' antikorpi jista' jkollhom rispons tal-HbA_{1c} attenwat (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati
Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

L-effetti ta' dożi eċċessivi ta' exenatide (ibbażati fuq studji kliniċi ta' exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat) kienu jinkludu tqalligħ sever, rimettar sever u konċentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demm 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 petide-1 (GLP-1) u għandu ħafna mill-azzjonijiet kontra l-ipergliċemija li għandu glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Is-sekwenza tal-aminoaċidi 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 intraċellulari.

Exenatide jżid, b'mod dipendenti fuq il-glukożju, is-sekrezzjoni tal-insulina miċ-ċelluli beta tal-frixa. Kif il-konċentrazzjonijiet tal-glucose fid-demm jonqsu, tonqos is-sekrezzjoni tal-insulina. Meta exenatide ntuża flimkien ma' metformin u/jew xi thiazolidinedione biss, ma ġiet osservata l-ebda żieda fl-inċidenza ta' ipogliċemija aktar minn dik ta' plaċebo flimkien ma' metformin u/jew xi thiazolidinedione li jista' jkun minħabba 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. Konċentrazzjonijiet 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-ipogliċemija.

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

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

Effetti farmakodinamiċi
Exenatide jtejjeb il-kontroll gliċemiku permezz tal-effetti sostnuti fuq il-konċentrazzjonijiet tal-ġlukożju 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-mediċina bil-mod fil-bniedem jippermetti li jingħata darba fil-ġimgħa.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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 jerħi l-mediċina 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 ≥ 65 sena.

Barra minn hekk, studju tar-riżultat kardjo-vaskulari double-blind, ikkontrollat bi plaċebo (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 jerħi l-mediċina 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_{1c} meta mqabbel mal-linja bażi. Bydureon BCise wera superjorità għal exenatide li jerħi l-mediċina b’mod immedjat fit-tnaqqis ta’ HbA_{1c} 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 irċivew kura b’dan il-prodott mediċinali. L-effett fuq HbA_{1c} 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 jerħi l-mediċina 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.

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat

Tabella 2: Ir-riżultati ta' studju wieħed ta' 28 ġimgħa ta' Bydureon BCise kontra exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat flimkien ma' dieta u eżerċizzju waħidhom jew ma' reġimen stabbli ta' prodotti mediċinali orali li jbaxxu l-glukożju (pazjenti b'intenzjoni ta' kura modifikati[1])

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

QW = darba fil-ġimgħa, BID = darbtejn kuljum, N = numru ta' pazjenti f'kull grupp ta' kura,
SE = 'devjazzjoni standard, CI = intervall ta' kunfidenza
*valur $p < 0.01$.
[1] Il-pazjenti randomizzati kollha li rċivew tal-inqas doża waħda tal-medikazzjoni tal-istudju.
[2] Medja tal-inqas kwadrati.
[3] L-Aħħar Osservazzjoni Mressqa Quddiem (LOCF).
.

Fi studju open-label ta' 28 ġimgħa (medikazzjoni orali blinded), Bydureon BCise tqabbel ma' sitagliptin u plaċebo f'individwi li kienu qed jużaw ukoll metformin ≥ 1,500 mg kuljum. Bydureon BCise wera superjorità għal kemm sitagliptin kif ukoll plaċebo fit-tnaqqis ta' HbA_{1c} mil-linja bażi għal Ġimgħa 28 (Tabella 3).

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tabella 3: Ir-riżultati ta' studju wieħed ta' 28 ġimgħa ta' Bydureon BCise kontra sitagliptin u plaċebo flimkien ma' metmorfin (pazjenti b'intenzjoni ta' kura modifikata[1])

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

QW = darba fil-ġimgħa, 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.
[1] Il-pazjenti randomizzati kollha li rċivew tal-inqas doża waħda tal-medikazzjoni tal-istudju.
[2] Medja tal-inqas kwadrati.
[3] L-Aħħar Osservazzjoni Mressqa Quddiem (LOCF).

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod
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 mcg li jingħata darbtejn kuljum għal 4 ġimgħat segwit minn exenatide 10 mcg 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). Fiż-żewġ studji, it-tnaqqis fl-HbA_{1c} kien evidenti fiż-żewġ gruppi ta' kura sa mill-ewwel teħid tal-valuri tal-HbA_{1c} wara li bdiet il-kura (Ġimgħat 4 jew 6).

Exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ġab tnaqqis statistikament sinifikanti fl-HbA_{1c} meta mqabbel ma' pazjenti li rċevew exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat (Tabella 4).

Fiż-żewġ studji, f'individwi 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_{1c} irrispettivament minn x'kienu qed jieħdu bħala kura bażilari kontra d-dijabete.

Fiż-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 kisbu tnaqqis fl-HbA_{1c} ta' ≤ 7% jew < 7% (p < 0.05 u p=< 0.0001 rispettivament).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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_{1c} ta' -2.0% wara 52 Ġimgħa meta mqabbel mal-linja bażi l-istess bħall-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_{1c} 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 jerħi l-mediċina bil-mod kontra exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat flimkien ma' dieta u eżerċizzju waħidhom, metformin u/jew sulphonylurea u metformin u/jew thiazolidinedione (pazjenti b'intenzjoni ta' kura)

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

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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_{1c} 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_{1c}, ġab tnaqqis sinifikanti fil-piż medju tal-ġisem u kien assoċjat ma' inqas avvenimenti ipogliċemiċi (Tabella 5).

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

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

(SE = devjazzjoni standard, CI= intervall ta' kunfidenza), * $p < 0.05$
[1] 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 gliċemiku 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' doži 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_{1c} 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_{1c}.

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).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tabella 6: Ir-riżultati ta' studju wieħed ta' 26 ġimgħa ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod kontra sitagliptin u kontra pioglitazone flimkien ma' metformin (pazjenti b'intenzjoni ta' kura)

	Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod	**Sitagliptin 100 mg**	**Pioglitazone 45 mg**
N	160	166	165
Medja ta' HbA_{1c} (%)			
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)*
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra sitagliptin	-0.63 (, -0.89, -0.37)**		
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra pioglitazone	-0.32 (-0.57, -0.06,)*		
Il-pazjenti (%) li kisbu $HbA_{1c} \leq 7\%$	62	36	49
It-tibdil fil-livell tal-glukożju fil-plażma meta wieħed ikun sajjem (mmol/L) (± SE)	-1.8 (± 0.2)	-0.9 (± 0.2)	-1.5 (± 0.2)
Il-medja tal-piż tal-ġisem (kg)			
Linja bażi	89	87	88
It-tibdil mil-linja bażi (± SE)	-2.3 (± 0.3)	-0.8 (± 0.3)	+2.8 (± 0.3)
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra sitagliptin	-1.54 (-2.35, -0.72)*		
Il-medja tad-differenza fit-tibdil mil-linja bażi bejn iż-żewġ kuri (95% CI) kontra pioglitazone	-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 ġimgħa fl-adulti, 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_{1c} meta mqabbla mal-linja bażi. Il-grupp ta' kura b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin wera tnaqqis superjuri fl-HbA_{1c} mil-linja bażi meta mqabbel ma' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod waħdu u dapagliflozin waħdu (Tabella 7).

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tabella 7: Riżultati ta' studju wieħed ta' 28 ġimgħa ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod u dapagliflozin kontra exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod waħdu u dapagliflozin waħdu u, f'kombinazzjoni ma' metformin (intenzjoni li jikkura l-pazjenti)

	Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod QW + Dapagliflozin 10 mg QD	**Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod QW + Plaċebo QD**	**Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW**
N	**228**	**227**	**230**
HbA_{1c} medja (%)			
Linja bażi	9.3	9.3	9.3
Tibdil mil-linja bażi (±SE)[a]	-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)
Pazjenti (%) li jilħqu HbA_{1c} < 7%	45	27	19
Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju meta wieħed ikun sajjem (mmol/L) (±SE)[a]	-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)
Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju fil-plażma sagħtejn wara l-ikel (mmol/L) (±SE) [a]	-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)
Medja ta' piż tal-ġisem (kg)			
Linja bażi	92	89	91
Tibdil mil-linja bażi (±SE)[a]	-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.

[a]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'kejliet ripetuti (MMRM) inklużi l-kura, ir-reġjun, l-istrat HbA1c 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.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

	Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod QW + Dapagliflozin 10 mg QD	Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod QW + Plaċebo QD	Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW

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

Fi studju double blind ta' 28 ġimgħa fl-adulti, exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod miżjud mal-insulina glargine waħdu jew ma' metformin tqabbel ma' plaċebo 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 plaċebo fit-tnaqqis ta' HbA_{1c} mil-linja bażi sal-Ġimgħa 28 (Tabella 8).

Exanatide li jerħi l-mediċina bil-mod kien superjuri għal plaċebo fit-tnaqqis tal-piż tal-ġisem wara 28 Ġimgħa (Tabella 8).

Tabella 8: Riżultati ta' studju wieħed ta' 28 ġimgħa ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod meta mqabbel ma' plaċebo f'kombinazzjoni mal-insulina glargine waħdu jew mal-metformin (pazjenti fil-grupp bl-intenzjoni tal-kura)

	Exenatide 2 mg li jerħi l-mediċina bil-mod + Insulina glargine[a]	Plaċebo + Insulina glargine[a]
N	230	228
HbA_{1c} medja (%)		
Linja bażi	8.5	8.5
Tibdil mil-linja bażi (±SE)[b]	-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)	
Pazjenti (%) li jilħqu HbA_{1c} < 7%[c]	33*	7
Medja ta' piż tal-ġisem (kg)		
Linja bażi	94	94
Tibdil mil-linja bażi (±SE)[b]	-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)	
Il-medja tat-tibdil mil-linja bażi fil-glukożju fil-plażma sagħtejn wara l-ikel (mmol/L) (± SE)[b,d]	-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).

a. 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-plaċebo.

b. 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_{1c} 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.

c. Il-pazjenti kollha b'dejta ta' punt aħħari nieqsa huma attribwiti bħala li ma rrispondewx għall-kura.

d. Wara test ta' tolleranza ta' ikla normali.

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

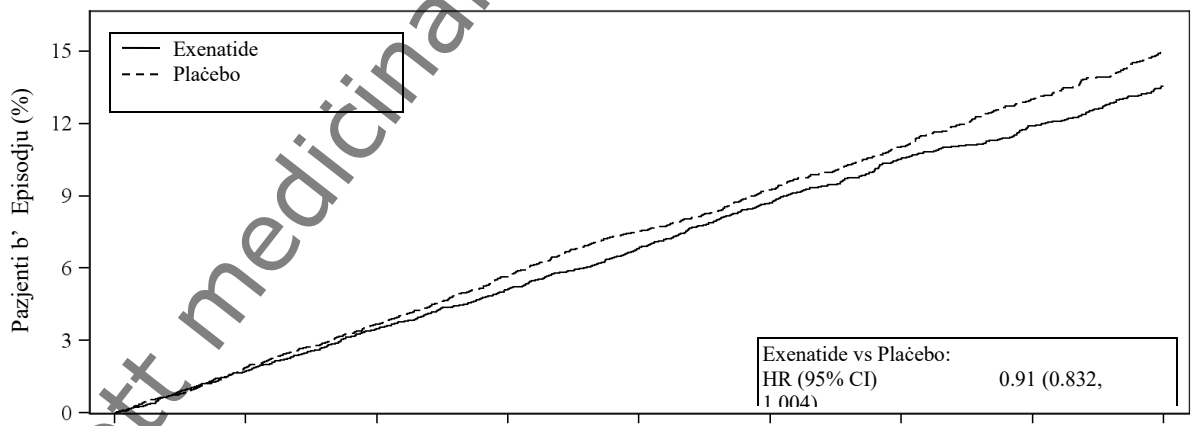
Evalwazzjoni kardjovaskulari

EXSCEL kien studju tar-riżultat 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 plaċebo, 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' plaċebo rispettivament. L-età medja fid-dħul għall-istudju kienet 62 sena (bi 8.5% tal-pazjenti ≥ 75 sena). Bejn wieħed u ieħor 62% tal-pazjenti kienu rġiel. Il-BMI medju kien 32.7 kg/m^2 u t-tul medju tad-dijabete kien ta' 13.1 sena. L-HbA_{1c} medja kienet 8.1%. Bejn wieħed u ieħor 49.3% kellhom indeboliment renali ħafif (rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata [eGFR] ≥ 60 sa ≤ 89 mL/min/1.73 m^2) u 21.6% kellhom indeboliment renali moderat (eGFR ≥ 30 sa ≤ 59 mL/min/1.73 m^2). B'kollox, 26.9% tal-pazjenti ma kellhom ebda episodju CV preċedenti, 73.1% kellhom għallinqas episodju CV preċedenti wieħed.

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 żiedx ir-riskju kardjovaskulari fil-pazjenti b'dijabete mellitus tip 2 meta mqabbel ma' plaċebo 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'analiżi 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^2 u 1.01 (95% CI: 0.86–1.19) f'pazjenti b'eGFR fil-linja bażi ta' < 60 mL/min/1.73 m^2. Ir-riżultati tal-punti ta' tmiem kardjovaskulari komposti primarji u sekondarji huma murija fil-Figura 2.

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



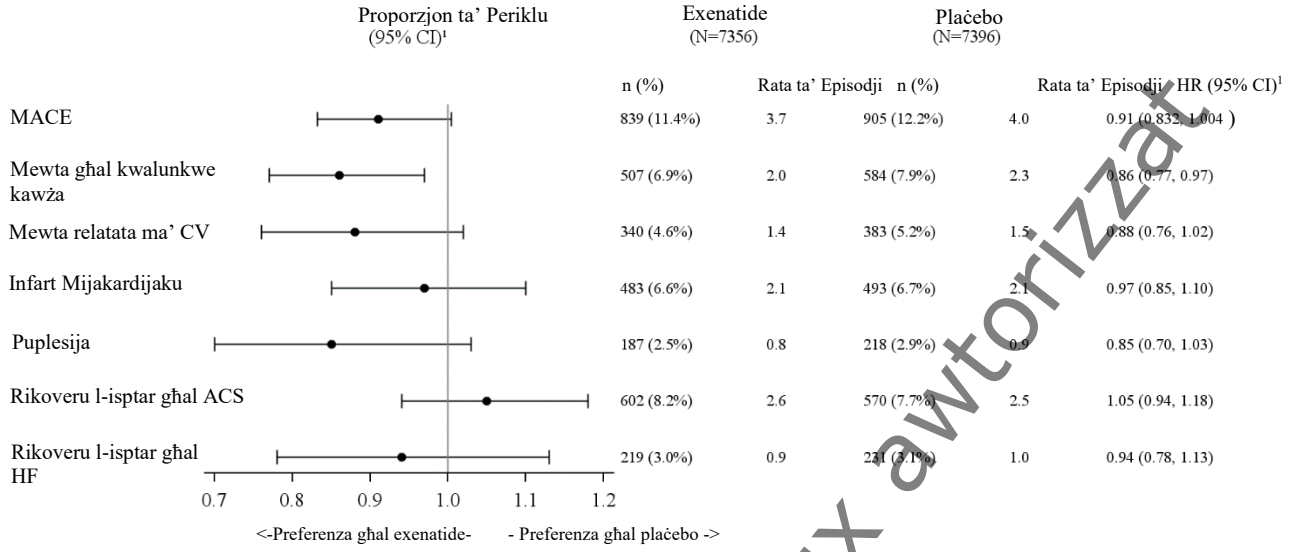
Numru f'Riskju

Exenatide	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
Plaċebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Figura 2: Plott Forest: Analiżi 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.

[1] 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-ħtieġa għal medikazzjoni anti-ipergliċemika 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_{1c} 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 b'formulazzjonijiet ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod. Dan it-tnaqqis fil-piż tal-ġisem deher irrispettivament mill-okkorrenza ta' tqalligħ għalkemm it-tnaqqis kien ikbar fil-grupp li kellhom it-tqalligħ (medja ta' tnaqqis ta' -2.9 kg sa -5.2 kg bit-tqalligħ kontra -2.2 kg sa -2.9 kg mingħajr tqalligħ).

Il-glukożju fil-plażma/serum

Il-kura b'exenatide li jerħi l-mediċina 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-mediċina bil-mod u -0.1 mmol/L għall-grupp ta' placebo.
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-mediċina bil-mod indikaw titjib fil-funzjoni taċ-ċellula beta, bl-użu ta' miżuri bħall-assessjar tal-mudell tal-omeostaži (HOMA-B). L-effett fuq il-funzjoni taċ-ċellula beta nżamm tul it-52 ġimgħa.

Il-pressjoni tad-demm

Fl-istudji ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod ikkontrollati bil-placebo ġie osservat tnaqqis fil-pressjoni sistolika tad-demm (0.8 mmHg sa 4.7 mmHg). Fl-istudju komparatur ta' 30 ġimgħa b'exenatide li jerħi l-mediċina b'mod immedjat, 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-demm 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-demm 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'adolexxenti 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' exrnatide kien superjuri għal plaċebo fit-tnaqqis tal-HbA1c wara 24 ġimgħa (Tabella 9).

Tabella 9: Riżultati ta' studju wieħed 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)

	Exenatide b'rilaxx fit-tul ta' 2 mg QW	**Plaċebo QW**
Intenzjoni li tiġi Kkurata l-Popolazzjoni (N)	58	24
Medja HbA_{1c} (%)		
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)[a]	-0.85 (-1.51, -0.19)*	
Medja tal-glukożju fil-plażma waqt is-sawm (mmol/L)		
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)[b]	-1.2 (-2.72, 0.32)	
Medja tal-piż tal-ġisem(kg)		
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)[b]	-1.22 (-3.59, 1.15)	
Proporzjon li kisbu HbA_{1c} ta' <7.0%	31.0%	8.3%
Proporzjon li kisbu HbA_{1c} ta' <6.5%	19.0%	4.2%
Proporzjon li kisbu HbA_{1c} ta' <6.5%	19.0%	4.2%

*p=0.012

[a] 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_{1c} u linja bażi tal-HbA_{1c} permezz ta' interazzjoni ta' żjara bħala effetti fissi, bl-użu ta' matriċi ta' kovarjanza mhux strutturata.

[b] 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

Prodott mediċinali li mhuwiex awtorizzat

b'interazzjoni ta' żjara, valur ta' linja bażi, skrinjar tal-HbA_{1c} (< 9.0% jew ≥ 9.0%), u l-valur tal-linja bażi mill-interazzjoni taż-żjara bħala effetti fissi, bl-użu ta' matriċi ta' kovarjanza mhux strutturata.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-mod kif jiġi assorbit exenatide jirrifletti l-mod kif il-formulazzjoni ta' exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod terħi l-mediċina 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 dożi ta' kull ġimgħa ta' 2 mg Bydureon BCise, il-konċentrazzjonijiet medji ta' exenatide jaqbżu l-konċentrazzjonijiet minimi ta' effikaċja (~ 50 pg/mL) f'ġimagħtejn b'żieda gradwali fil-konċentrazzjoni medja ta' exenatide fil-plażma fuq Ġimgħa 8. Wara, il-konċentrazzjonijiet ta' exenatide baqgħu sostnuti fuq livell ta' madwar 153-208 pg/mL, li jindika li jkun intlaħaq l-istat fiss. Matul l-intervall ta' ġimgħa bejn doża u oħra, il-konċentrazzjonijiet fl-istat fiss jibqgħu miżmuma b'ċaqliq minimu bejn l-ogħla u l-inqas livelli minn din il-konċentrazzjoni terapewtika medja.

Distribuzzjoni
Wara t-teħid 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 jerħi l-mediċina bil-mod, il-konċentrazzjonijiet medji ta' exenatide fil-plażma jaqgħu taħt il-livelli minimi li jkunu jistgħu jinstabu.

Popolazzjonijiet speċjali
Indeboliment renali
Ma ġiet osservata l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' exenatide fi stat fiss jew it-tolerabilità f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif sa moderat (eGFR 30 sa 89 mL/min/1.73m^2) li rċivew Bydureon BCise, meta mqabbel ma' dawk 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-konċentrazzjonijiet 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 relevanti 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-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'adolexxenti 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 jerħi l-mediċina bil-mod (2 mg) irriżulta f'espożizzjoni simili għal dik osservata fl-adulti.

Prodott mediċinali li mhuwiex awtorizzat

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

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doża 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-karċinoġeniċità fil-firien b'exenatide li jerħi l-mediċina bil-mod, ġiet osservata żieda fl-inċidenza ta' adenomi fiċ-ċellula Ċ u fil-karinċomi fiċ-ċellula Ċ b'doża ≥ darbtejn l-espożizzjoni sistemika tal-bniedem abbażi l-AUC. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet attwalment mhijiex magħrufa.

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

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

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

Veikolu
Trigliċeridi b'katina medja

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 ºC – 8 ºC).
Il-pinen jistgħu jinżammu sa 4 ġimgħat f'temperatura taħt 30^0C 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, issiġillat f'tarf wieħed b'kombinazzjoni (combiseal), ta' siġill/tapp tal-gomma (bromobutyl), u fit-tarf l-ieħor bi planġer 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 jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Il-pazjenti u dawk li jieħdu ħsiebhom għandhom ikunu mħarrġa mill-professjonist tal-kura tas-saħħa tagħhom.

Il-pinna ta'BCise għandha titneħħa mill-friġġ u titħalla ċatta għal tal-inqas 15-il minuta qabel l-injezzjoni. Is-sospensjoni għandha titħallat billi tħawwadha sew għal tal-inqas 15-il sekonda. Is-sospsensjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment qabel l-użu. Is-sospensjoni għandha tintuża biss jekk tkun imħallta b'mod indaqs, tkun bajda għal bajda tagħti fl-isfar u mċajpra, bl-ebda mediċina li tidher fil-ġenb, fin-naħa t'isfel jew ta' fuq tat-tieqa tal-pinna. Wara li s-sospensjoni titħallat sew, għandhom jitkomplew il-passi tal-preparazzjoni immedjatament u s-sospensjoni għandha tiġi injettata taħt il-ġilda. Jekk jogħġbok ara l-fuljett ta' tagħrif u l-"Istruzzjonijiet għall-Utent" għal informazzjoni addizzjonali dwar is-sospensjoni u l-għoti.

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

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

7. DETENTUR TA'L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TA'L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/11/696/005-006

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' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu/

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS II

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ 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-ħruġ 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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati 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 ppubblikat 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 ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTAR

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA - 4 settijiet ta' doża waħda

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bydureon 2 mg trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terħi 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terħi l-mediċina bil-mod.
Kull kartuna fiha 4 settijiet ta' doża waħda:
Kull sett ta' doża waħda 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 JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Segwi l-Istruzzjonijiet għall-Utent sabiex tħejji 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 GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Qabel ma jintuża, is-sett jista' jinżamm sa 4 ġimgħat f'temperatura taħt 30 ºC.
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 JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

PC
SN
NN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU 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 terħi 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terħi 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 JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Segwi l-Istruzzjonijiet għall-Utent sabiex tħejji 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 SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Qabel ma jintuża, is-sett jista' jinżamm sa 4 ġimgħat f'temperatura taħt 30 ºC.
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/1/11/696/002

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU 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 terħi 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terħi 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 JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Segwi l-Istruzzjonijiet għall-Utent sabiex tħejji 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 SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Qabel ma jintuża, is-sett jista' jinżamm sa 4 ġimgħat f'temperatura taħt 30 ºC.
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/1/11/696/002

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

PC
SN
NN

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Bydureon 2 mg trab għall-injezzjoni
exenatide
SC

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

2 mg

6. OĦRAJN

AstraZeneca AB

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAS-SOLVENT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Solvent għal Bydureon

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

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. OĦRAJN

AstraZeneca AB

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Bydureon 2 mg trab u solvent għal 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 fiha 2 mg exenatide. Wara s-sospensjoni, 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terħi l-mediċina bil-mod.
4 pinen mimlija għal-lest ta' doża waħda
1 labra tal-injezzjoni addizzjonali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Il-pinna mimlija għal-lest għandha tinżamm sa 4 ġimgħat f'temperatura taħt 30 ºC.
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/1/11/696/003

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.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

PC
SN
NN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU 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 terħi 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-sospensjoni, 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Il-pinna mimlija għal-lest tista' tinżamm sa 4 ġimgħat f'temperatura taħt it-30 ºC 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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU 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 terħi 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-sospensjoni, 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab u solvent għal suspensjoni għall-injezzjoni li terħi l-mediċina bil-mod.
Pakkett multiplu: 12 (3 pakketti ta' 3)-il pinna mimlijin għal-lest ta' doża waħda.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

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

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Il-pinna mimlija għal-lest tista' tinżamm sa 4 ġimgħat f'temperatura taħt 30ºC.
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.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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

PC
SN
NN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-QABDA TAL-PINNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

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

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

2 mg

6. OĦRAJN

AstraZeneca AB

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (PAKKETT TA' 4 PINEN MIMLIJN GĦAL-LEST TA' DOŻA WAĦDA)

1. ISEM TAL-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
Trigliċeridi b'katina medja (MCT)

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Suspensjoni għall-injezzjoni li terħi l-mediċina bil-mod.
4 pinen mimlijin għal-lest ta' doża waħda (BCise)
BCise

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Segwi l-istruzzjonijiet għall-utent sabiex tħejji u tinjetta d-doża tiegħek.
Għal użu ta' darba biss
Darba fil-ġimgħa
Ħawwad sew qabel l-użu.
Bydureon għandu jiġi injettat minnufih wara li jitħallat u jiġi ppreparat.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Il-pinna mimlija għal-lest tista' tinżamm sa 4 ġimgħat f'temperatura taħt 30 ºC qabel l-użu.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Il-pinna mimlija għal-lest għandha tinħażen 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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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:

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU

KARTUNA TA' ĠEWWA PAKKETT MULTIPLU TA' 3 X (4 PINEN MIMLIJIN GĦAL-LEST TA' DOŻA WAĦDA) – MINGĦAJR EBDA KAXXA 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
Trigliċeridi b'katina medja (MCT)

4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Suspensjoni għall-injezzjoni li terħi l-mediċina bil-mod.
4 pinen mimlijin għal-lest ta' doża waħda (BCise). Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.
BCise

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Segwi l-istruzzjonijiet għall-utent sabiex tħejji u tinjetta d-doża tiegħek.
Għal użu ta' darba biss
Darba fil-ġimgħa
Ħawwad sew qabel l-użu.
Bydureon għandu jiġi injettat minnufih wara li jitħallat u jiġi ppreparat.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Il-pinna mimlija għal-lest tista' tinżamm sa 4 ġimgħat f'temperatura taħt 30 ºC qabel l-użu.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Il-pinna mimlija għal-lest għandha tinħażen 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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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

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

Prodott mediċinali li mġħadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA PAKKETT MULTIPLU TA' 3X (4 PINEN MIMLIJIN GĦAL-LEST TA' DOŻA WAĦDA) - 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
Trigliċeridi b'katina medja (MCT)

4. GĦAMLA 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 JINGĦATA

Segwi l-istruzzjonijiet għall-utent sabiex tħejji u tinjetta d-doża tiegħek.
Għal użu ta' darba biss
Darba fil-ġimgħa
Ħawwad sew qabel l-użu.
Bydureon għandu jiġi injettat minnufih wara li jitħallat u jiġi ppreparat.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal taħt il-ġilda

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Il-pinna mimlija għal-lest tista' tinżamm sa 4 ġimgħat f'temperatura taħt 30 ºC qabel l-użu.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Il-pinna mimlija għal-lest għandha tinħażen 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 GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID 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 inkluż.

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

PC
SN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

NN

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat

TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN

TIKKETTA TAL-PINNA MIMLIJA GĦAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA

Bydureon 2 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terħi l-mediċina bil-mod
exenatide
SC
BCise

2. METODU TA' KIF GĦANDU JINGĦATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

2 mg

6. OĦRAJN

AstraZeneca AB

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGĦRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tad-dijabete tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek. Dan jinkludi xi effett 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 mediċina li tiġi injettata u jintuża sabiex itejjeb il-kontroll taz-zokkor fid-demm fl-adulti, l-adoloxxenti u t-tfal ta' 10 snin jew aktar b'dijabete mellitus tat-tip 2.

Din il-mediċina tintuża flimkien ma' dawn il-mediċini 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-mediċina bħala mediċina addizzjonali li tgħinek tikkontrolla aħjar iz-zokkor fid-demm 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-demm jew mhux kapaċi juża l-insulina sew. Din il-mediċina tgħin lil ġismek iżid il-produzzjoni tal-insulina meta l-livell taz-zokkor fid-demm tiegħek ikun għoli.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Bydureon

Tużax Bydureon

- jekk inti allerġiku/a għal exenatide jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek qabel tuża Bydureon dwar dawn li ġejjin:
- Meta tuża din il-mediċina flimkien ma' sulphonylurea, peress li jista' jitbaxxa z-zokkor fid-demm (ipogliċemija). Iċċekkja l-livelli tal-glucose fid-demm regolarment. Staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek jekk m'intix ċert jekk xi mediċina oħra li għandek fihiex sulphonylurea.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

- Jekk għandek dijabete tat-tip 1 jew ketoaċidosi 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) kellem 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.
- Jekk taf li inti ser ikollok operazzjoni fejn ser tkun taħt anesteżija (irqad), jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek li qed tieħu Bydureon.

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-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu 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-teħid ta' dawn il-mediċini ma' Bydureon mhuwiex irrakkomandat.
- mediċini li jintużaw biex iraqqu d-demm (antikoagulanti), eż. Warfarin, peress li ser tkun teħtieġ monitoraġġ addizzjonali tat-tibdil fl-INR (kejl tal-irquqija tad-demm) matul il-bidu tat-terapija b'din il-mediċina.
- mediċina li fiha sulphonylurea, peress li jista' jseħħ zokkor baxx fid-demm (ipogliċemija) 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 jirrakkomandalek li timmonitorja z-zokkor fid-demm tiegħek aktar spiss, sabiex tevita l-ipergliċemija (zokkor għoli fid-demm) u l-ketoaċidożi dijabetika (kumplikazzjoni tad-dijabete li sseħħ meta l-ġisem ma jkunx jista' jkisser il-glukożju peress li ma jkunx hemm biżżejjed insulina).

Tqala u treddigħ

Mhuwiex magħruf jekk din il-mediċina tistax tagħmel ħsara lit-tarbija mhix imwielda 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 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-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Għandek tuża kontraċezzjoni jekk potenzjalment tista' tinqabad tqila waqt il-kura b'din il-mediċina.

Sewqan u tħaddim ta' magni

Jekk tuża din il-mediċina ma' sulphonylurea, jista' jitbaxxa z-zokkor fid-demm (ipogliċemija). L-ipogliċemija tista' tnaqqaslek l-abbiltà li tikkonċentra. Jekk jogħġbok, żomm dil-problema possibbli

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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-mediċina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

Bydureon fih polysorbates
Din il-mediċina fiha 0.63 mg ta' polysorbate 20 (E432) mogħtija lill-pazjent għal kull doża. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom xi allerġiji magħrufa.

3. Kif għandek tuża Bydureon

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew tal-infermier tad-dijabete tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tad-dijabete tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għandek tinjetta din il-mediċina darba fil-ġimgħa, fi kwalunkwe ħin tal-ġurnata, mal-ikel jew le.

Għandek tinjetta din il-mediċina jiġi injettat fil-ġilda (injezzjoni taħt il-ġilda) tal-erja tal-istonku (addome), tal-parti ta' fuq ta' riġlejk (koxxa), jew fuq wara tal-parti ta' fuq ta' dirgħajk. Tinjettax f'vina jew ġo muskolu.

Tista' tuża l-istess erja ta' ġismek kull ġimgħa.Ara li tuża sit tal-injezzjoni differenti f'dik l-erja.

Qatt m'għandek tħallat 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 ħdejn xulxin.

Iċċekkja regolarment il-livelli ta' glucose fid-demm. 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-mediċina qabel ma tużah l-ewwel darba.

Iċċekkja li l-likwidu fis-siringa huwa ċar u bla frak qabel ma tibda. Wara t-taħlit, uża s-suspensjoni biss jekk it-taħlita hija bajda għal bajda fil-griż u mċajpra. Jekk tara xi boċċi ta' trab xott mal-ġnub jew fil-qiegħ tal-kunjett, il-mediċina MHIJIEX imħallta sew. Erġa' ħawwad bis-saħħa sakemm titħallat sew.

Għandek tinjetta din il-mediċina għandu jiġi injettat minnufih wara li t-trab u s-solvent jitħalltu.

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.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Jekk tuża Bydureon aktar milli suppost

Jekk tuża wisq minn din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkonsulta mat-tabib tiegħel l-ewwel peress li jista' jkollok bżonn ta' kura medika. Wisq minn din il-mediċina jista' jikkawża tqalligħ, rimettar, sturdament, jew sintomi ta' zokkor baxx fid-demm (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, ħu 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 wieħed jew jumejn sakemm imissek id-doża li jmiss, aqbeż id-doża maqbuża u ħu dik li jmiss bħas-soltu, fil-jum li jmissha.Tista' wkoll tibdel il-ġurnata magħżula għall-injezzjoni. sakemm l-aħħar doża tiegħek ingħatat 3 ijiem jew aktar qabel.

Tiħux żewġ dożi ta' Byrudeon fi żmien 3 ijiem minn xulxin.

Jekk m'intix ċert ħadtx id-doża sħiħa ta' Bydureon
Jekk m'intix ċert ħadtx id-doża kollha, tinjettax doża oħra ta' din il-mediċina, iżda ħudha l-ġimgħa ta' wara kif ippjanat.

Jekk tieqaf tuża Bydureon
Jekk tħoss 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-demm tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Reazzjonijiet allerġiċi 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
- Nefħa tal-wiċċ, ilsien jew gerżuma (anġjoedema)
- Sensittività eċċessiva (raxxijiet, ħakk u nefħa rapida tat-tessut tal-għonq, wiċċ, ħalq jew griżmejn)
- Diffikultà biex tibla'
- 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-mediċina. Il-pankreatite tista' tkun kundizzjoni medika serja u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk xi darba kellek pankreatite, ġebel fil-marrara, alkoħoliżmu jew livelli għoljin ħafna ta' trigliċeridi. Dawn il-kundizzjonijiet mediċi jistgħu jżidulek ir-riskju li taqbdek pankreatite, jew li terġa' taqbdek, kemm jekk tieħu din il-mediċina jew le.
- TIBQAX TIEĦU din il-mediċina u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza uġigħ **qawwi u persistenti** fl-istonku, bl-irrimettar jew mingħajru, għaliex jista' jkollok frixa infjammata (pankreatite).

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10)

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

- tqalligħ (it-tqalligħ komuni l-aktar fil-bidu tal-użu ta' din il-mediċina, iżda jonqos biż-żmien f'ħafna pazjenti)
- dijarea
- ipogliċemija (zokkor baxx fid-demm) meta jittieħed ma' mediċina li fiha **sulphonylurea.**

Meta din il-mediċina tintuża ma' mediċina li fiha **sulphonylurea**, jistgħu jseħħu episodji ta' zokkor baxx fid-demm (ipogliċemija, ġeneralment ħafifa għal moderata). Jista' jkun hemm il-ħtieġa li titnaqqas id-doża tal-mediċina b'sulphonylurea waqt li tuża din il-mediċina. Is-sinjali u s-sintomi taz-zokkor baxx fid-demm jistgħu jinkludu uġigħ ta' ras, ngħas, debbolizza, sturdament, konfużjoni, irritabbilità, ġuħ, taħbit mgħaġġel tal-qalb, għaraq, u tħossok nervuż. It-tabib tiegħek għandu jgħidlek kif tikkura z-zokkor baxx fid-demm.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)
- ipogliċemija (zokkor baxx fid-demm) meta jittieħed ma' insulina
- sturdament
- uġigħ ta' ras
- rimettar
- nuqqas ta' enerġija jew saħħa
- għeja (bla saħħa)
- stitikezza
- uġigħ fl-erja tal-istonku
- stonku minfuħ bil-gass
- indiġestjoni
- gass
- ħruq ta' stonku
- tnaqqis fl-aptit

Din il-mediċina jista' jnaqqaslek l-aptit, l-ammont ta' ikel li tiekol, u l-piż.
Jekk titlef 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 ħaġa li ttaffi dawn is-sinjali jew sintomi. Tista' tara jew tħoss boċċa żgħira taħt il-ġilda wara l-injezzjoni; din għandha tinżel 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
- togħma mhux tas-soltu fil-ħalq
- żieda fl-għaraq
- telf ta' xagħar
- ngħas
- dewmien fl-iżvojtar tal-istonku
- marrara infjammata
- ġebla fil-marrara

Effetti sekondarji rari
- tħossok nervuż

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed 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 jirqaq id-demm) ġie rrapportat meta ntuża flimkien ma' warfarin

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

- 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 sensittiva (ċellulite).

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-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 imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Bydureon

Żomm din il-mediċina fejn ma tintlaħaqx u ma tidhirx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina 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.

Aħżen fi friġġ (2°C sa 8°C).. Tagħmlux ġo friża.
Il-kitt jista' jinżamm għal mhux aktar minn 4 ġimgħat f'temperatura taħt 30 ºC qabel l-użu.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Armi kull kitt ta' Bydureon li jkun iffriżat.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

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 terħi l-mediċina bil-mod.

It-trab huwa abjad għal abjad fil-griż u l-isfar u s-solvent huwa soluzzjoni ċara, bla kulur għal safra ċara għal kannella ċara.

Kull kitt b'doża waħda fih kunjett wieħed b'2 mg trab ta' exenatide, siringa waħda mimlija għal-lest b'0.65 mL ta' solvent, konnekter wieħed tal-kunjett, u żewġ labriet tal-injezzjonijiet. Labra minnhom hija sperimentali.

Din il-mediċina 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-Tqegħid fis-Suq
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Isvezja

Manifattur
AstraZeneca UK Limited

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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-mediċina, 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

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

Ísland
Vistor hf.

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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

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

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +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-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu/

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek. Dan jinkludi xi effett 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 mediċina li tiġi injettata u jintuża sabiex itejjeb il-kontroll taz-zokkor fid-demm fl-adulti, l-adoloxxenti u t-tfal ta’ 10 snin jew aktar b’dijabete mellitus tat-tip 2.

Din il-mediċina tintuża flimkien ma’ dawn il-mediċini 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-mediċina bħala mediċina addizzjonali li tgħinek tikkontrolla aħjar iz-zokkor fid-demm 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-demm jew mhux kapaċi juża l-insulina sew. Din il-mediċina tgħin lil ġismek iżid il-produzzjoni tal-insulina meta l-livell taz-zokkor fid-demm tiegħek ikun għoli.

2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża Bydureon

Tużax Bydureon
- jekk inti allerġiku/a għal exenatide jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek qabel tuża Bydureon dwar dawn li ġejjin:

- Meta tuża din il-mediċina flimkien ma' sulphonylurea, peress li jista' jitbaxxa z-zokkor fid-demm (ipogliċemija). Iċċekkja l-livelli tal-glucose fid-demm regolarment. Staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek jekk m'intix ċert jekk xi mediċina oħra li għandek fihiex sulphonylurea.
- Jekk għandek dijabete tat-tip 1 jew ketoaċidosi dijabetika, peress li din il-mediċina ma għandhiex tintuża.
- Dwar kif għandek tinjetta din il-mediċina. Din għandha tiġi injettata fil-ġilda u mhux go 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) 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.
- Jekk taf li inti ser ikollok operazzjoni fejn ser tkun taħt anestezija (irqad), jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek li qed tieħu Bydureon.

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-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina 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-demm (antikoagulanti), eż. Warfarin, peress li ser tkun teħtieġ monitoraġġ addizzjonali tat-tibdil fl-INR (kejl tal-irquqija tad-demm) matul il-bidu tat-terapija b'din il-mediċina.
- mediċina li fiha sulphonylurea, peress li jista' jseħħ zokkor baxx fid-demm (ipogliċemija) meta tiġi kkombinata ma' Bydureon.
- jekk qed tuża l-insulina, it-tabib tiegħek se jgħidlek kif tnaqqas id-doża tal-insulina u jirrakkomandalek li timmonitorja z-zokkor fid-demm tiegħek aktar spiss, sabiex tevita l-ipergliċemija (zokkor għoli fid-demm) u l-ketoaċidożi dijabetika (kumplikazzjoni tad-dijabete li sseħħ meta l-ġisem ma jkunx jista' jkisser il-glukożju peress li ma jkunx hemm biżżejjed insulina).

Tqala u treddigħ
Mhuwiex magħruf jekk din il-mediċina tistax tagħmel ħsara lit-tarbija mhix imwielda 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 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-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Għandek tuża kontraċezzjoni jekk potenzjalment tista' tinqabad tqila waqt il-kura b'din il-mediċina.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Sewqan u tħaddim ta' magni
Jekk tuża din il-mediċina ma' sulphonylurea, jista' jitbaxxa z-zokkor fid-demm (ipogliċemija). L-ipogliċemija tista' tnaqqaslek l-abbiltà li tikkonċentra. 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).

Tagħrif importanti dwar xi wħud mis-sustanzi ta' Bydureon
Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

Bydureon fih polysorbates
Din il-mediċina fiha 0.63 mg ta' polysorbate 20 (E432) mogħtija lill-pazjent għal kull doża. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla tiegħek għandkom xi allerġiji magħrufa.

3. Kif għandek tuża Bydureon

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispiżjar jew tal-infermier tad-dijabete tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tad-dijabete tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għandek tinjetta din il-mediċina darba fil-ġimgħa, fi kwalunkwe ħin tal-ġurnata, mal-ikel jew le.

Għandek tinjetta din il-mediċina (injezzjoni taħt il-ġilda) 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 ġimgħa. Ara li tuża sit tal-injezzjoni differenti f'dik l-erja.

Qatt m'għandek tħallat 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 ħdejn xulxin.

Iċċekkja regolarment il-livelli ta' glucose fid-demm. 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 tuża din il-mediċina qabel ma tużah l-ewwel darba.

Oħroġ pinna waħda mill-friġġ u ħalliha toqgħod f'temperatura ambjentali għal tal-inqas 15-il minuta. Iċċekkja li l-likwidu fil-pinna huwa ċar u bla frak qabel ma tibda. Wara li l-likwidu jitħallat mat-trab, uża s-suspensjoni biss jekk it-taħlita hija bajda għal bajda fil-griż u mċajpra. Jekk tara xi boċċi ta' trab xott mal-ġnub tal-pinna, il-mediċina MHIJIEX imħallta sew. Erġa' ħawwad bis-saħħa sakemm titħallat sew.

Għandek tinjetta din il-mediċina minnufih wara li t-trab u s-solvent jitħalltu.

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.

Prodott mediċinali li mġhadux awtorizzat

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 tqalligħ, rimettar, sturdament, jew sintomi ta' zokkor baxx fid-demm (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 tieħu 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 wieħed jew jumejn sakemm imissek id-doża li jmiss, aqbeż id-doża mabquża u ħu dik li jmiss bħas-soltu, fil-jum li jmissha.
Tista' wkoll tibdel il-ġurnata magħżula għall-injezzjoni, sakemm l-aħħar doża tiegħek ingħatat 3 ijiem jew aktar qabel.

Tiħux żewġ dożi ta' Byrudeon fi żmien 3 ijiem minn xulxin.

Jekk m'intix ċert ħadtx id-doża sħiħa ta' Bydureon
Jekk m'intix ċert ħadtx id-doża kollha, tinjettax doża oħra ta' din il-mediċina, iżda ħudha l-ġimgħa ta' wara kif ippjanat.

Jekk tieqaf tuża Bydureon
Jekk tħoss 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-demm tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Reazzjonijiet allerġiċi 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
- Nefħa tal-wiċċ, ilsien jew gerżuma (anġjoedema)
- Sensittività eċċessiva (raxxijiet, ħakk u nefħa rapida tat-tessut tal-għonq, wiċċ, ħalq jew griżmejn)
- Diffikultà biex tibla'
- 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-mediċina. Il-pankreatite tista' tkun kundizzjoni medika serja u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk xi darba kellek pankreatite, ġebel fil-marrara, alkoħoliżmu jew livelli għoljin ħafna ta' trigliċeridi. Dawn il-kundizzjonijiet mediċi jistgħu jżidulek ir-riskju li taqbdek pankreatite, jew li terġa' taqbdek, kemm jekk tieħu din il-mediċina jew le.

- TIBQAX TIEĦU din il-mediċina u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza uġigħ **qawwi u persistenti** fl-istonku, bl-irrimettar jew mingħajru, għaliex jista' jkollok frixa infjammata (pankreatite).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- tqalligħ (it-tqalligħ komuni l-aktar fil-bidu ta' din il-mediċina, iżda jonqos biż-żmien f'ħafna pazjenti)
- dijarea
- ipogliċemija (zokkor baxx fid-demm) meta jittieħed ma' mediċina li fiha **sulphonylurea**

Meta din l-mediċina tintuża ma' mediċina li fiha **sulphonylurea**, jistgħu jseħħu episodji ta' zokkor baxx fid-demm (ipogliċemija, ġeneralment ħafifa għal moderata). Jista' jkun hemm il-ħtieġa li titnaqqas id-doża tal-mediċina b'sulphonylurea waqt li tuża din il-mediċina. Is-sinjali u s-sintomi taz-zokkor baxx fid-demm jistgħu jinkludu uġigħ ta' ras, ngħas, debbolizza, sturdament, konfużjoni, irritabbilità, ġuħ, taħbit mgħaġġel tal-qalb, għaraq, u tħossok nervuż. It-tabib tiegħek għandu jgħidlek kif tikkura z-zokkor baxx fid-demm.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- ipogliċemija (zokkor baxx fid-demm) meta jittieħed ma'insulina
- sturdament
- uġigħ ta' ras
- rimettar
- nuqqas ta' enerġija jew saħħa
- għeja (bla saħħa)
- stitikezza
- uġigħ fl-erja tal-istonku
- stonku minfuħ bil-gass
- indiġestjoni
- gass
- ħruq ta' stonku
- tnaqqis fl-aptit

Din il-mediċina tista' tnaqqaslek l-aptit, l-ammont ta' ikel li tiekol, u l-piż.
Jekk titlef il-piż malajr wisq (aktar minn 1.5 kg fil-ġimgħa) kellem 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 ħaġa li ttaffi dawn is-sinjali jew sintomi. Tista' tara jew tħoss boċċa żgħira taħt il-ġilda wara l-injezzjoni; din għandha tinżel 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
- togħma mhux tas-soltu fil-ħalq
- żieda fl-għaraq
- telf ta' xagħar
- ngħas
- dewmien fl-iżvojtar tal-istonku
- marrara infjammata
- ġebla fil-marrara

Effetti sekondarji rari

- tħossok nervuż

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed 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 jirqaq 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 sensittiva (ċellulite).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-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 imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħżen Bydureon

Żomm din il-mediċina fejn ma tintlaħaqx u ma tidhirx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina 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.

Aħżen fi friġġ (2°C sa 8°C). Tagħmlux ġo friża.
Il-pinna jista' jinżamm għal mhux aktar minn 4 ġimgħat f'temperatura taħt 30 °C qabel l-użu.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Armi kull kitt ta' Bydureon li jkun iffriżat.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri 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-sospensjoni, 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-mediċina hija pprovduta bħala trab u solvent (likwidu) għal suspensjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest. It-trab (2 mg) f'kompartiment wieħed, huwa abjad għal abjad fil-griż u l-isfar u s-solvent (0.65 mL) fil-kompartiment l-ieħor 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-mediċina 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 jkunu 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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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-mediċina, 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

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 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Prodott mediċinali li m'ġiex awtorizzat

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-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu/

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent

Bydureon 2 mg suspensjoni għall-injezzjoni li terħi l-mediċina bil-mod f’pinna mimlija għal-lestexenatide

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.
- Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek. Dan jinkludi xi effett 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 mediċina li tiġi injettata u jintuża sabiex itejjeb il-kontroll taz-zokkor fid-demm fl-adulti, l-adoloxxenti u t-tfal ta’ 10 snin jew aktar b’dijabete mellitus tat-tip 2.

Din il-mediċina tintuża flimkien ma’ dawn il-mediċini 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-mediċina bħala mediċina addizzjonali li tgħinek tikkontrolla aħjar iz-zokkor fid-demm 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-demm jew mhux kapaċi juża l-insulina sew. Din il-mediċina tgħin lil ġismek iżid il-produzzjoni tal-insulina meta l-livell taz-zokkor fid-demm tiegħek ikun għoli.

2. X’għandek tkun taf qabel ma tuża Bydureon

Tużax Bydureon:
- jekk inti allerġiku/a għal exenatide jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet
Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek qabel tuża Bydureon dwar dawn li ġejjin:
- Meta tuża din il-mediċina flimkien ma’ sulphonylurea, peress li jista’ jitbaxxa z-zokkor fid-demm (ipogliċemija). Iċċekkja l-livelli tal-glucose fid-demm regolarment. Staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek jekk m’intix ċert jekk xi mediċina oħra li għandek fihiex sulphonylurea.
- Jekk għandek dijabete tat-tip 1 jew ketoaċidosi dijabetika, peress li din il-mediċina ma għandhiex tintuża.

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat

- 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) 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.
- Jekk taf li inti ser ikollok operazzjoni fejn ser tkun taħt anesteżija (irqad), jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek li qed tieħu Bydureon.

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-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu 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-demm (antikoagulanti), eż. Warfarin, peress li ser tkun teħtieġ monitoraġġ addizzjonali tat-tibdil fl-INR (kejl tal-irquqija tad-demm) matul il-bidu tat-terapija b'din il-mediċina.
- mediċina li fiha sulphonylurea, peress li jista' jseħħ zokkor baxx fid-demm (ipogliċemija) meta tiġi kkombinata ma' Bydureon.
- jekk qed tuża l-insulina, it-tabib tiegħek se jgħidlek kif tnaqqas id-doża tal-insulina u jirrakkomandalek li timmonitorja z-zokkor fid-demm tiegħek aktar spiss, sabiex tevita l-ipergliċemija (zokkor għoli fid-demm) u l-ketoaċidożi dijabetika (kumplikazzjoni tad-dijabete li sseħħ meta l-ġisem ma jkunx jista' jkisser il-glukożju peress li ma jkunx hemm biżżejjed insulina).

Tqala u treddigħ

Mhuwiex magħruf jekk din il-mediċina tistax tagħmel ħsara lit-tarbija mhix imwielda 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 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-ispiżjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Għandek tuża kontraċezzjoni jekk potenzjalment tista' tinqabad tqila waqt il-kura b'din il-mediċina.

Sewqan u tħaddim ta' magni

Jekk tuża din il-mediċina ma' sulphonylurea, jista' jitbaxxa z-zokkor fid-demm (ipogliċemija). L-ipogliċemija tista' tnaqqaslek l-abbiltà li tikkonċentra. 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).

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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-ispiżjar jew tal-infermier tad-dijabete tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispiżjar jew mal-infermier tad-dijabete tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għandek tinjetta din il-mediċina darba fil-ġimgħa, fi kwalunkwe ħin tal-ġurnata, mal-ikel jew le.

Għandek tinjetta din il-mediċina (injezzjoni taħt il-ġilda) 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 ġimgħa. Ara li tuża sit tal-injezzjoni differenti f'dik l-erja.

Iċċekkja regolarment il-livelli ta' glucose fid-demm. Huwa partikolarment importanti li tagħmel dan jekk qed tieħu 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.

Neħħi pinna waħda mill-friġġ u ħalliha ċatta għal tal-inqas 15-il minuta. Ħallat is-suspensjoni billi tħawwadha sew għal tal-inqas 15-il sekonda .Uża s-suspensjoni biss jekk it-taħlita hija mħallta sew, bajda għal bajda fil-griż u mċajpra. Jekk tara mediċina bajda mal-ġnub, mal-qiegħ jew ma' fuq tat-tieqa tal-pinna, il-mediċina MHIJIEX imħallta sew. Erġa' ħawwad bis-saħħa sakemm titħallat sew.

Għandek tinjetta din il-mediċina minnufih wara li t-trab u s-solvent jitħalltu.

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 tqalligħ, rimettar, sturdament, jew sintomi ta' zokkor baxx fid-demm (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 tieħu 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 wieħed jew jumejn sakemm imissek id-doża li jmiss, aqbeż id-doża mabquża u ħu dik li jmiss bħas-soltu, fil-jum li jmissha.
Tista' wkoll tibdel il-ġurnata magħżula għall-injezzjoni, sakemm l-aħħar doża tiegħek ingħatat 3 ijiem jew aktar qabel.

Tiħux żewġ dożi ta' Byrudeon fi żmien 3 ijiem minn xulxin.

Jekk m'intix ċert ħadtx id-doża sħiħa ta' Bydureon
Jekk m'intix ċert ħadtx id-doża kollha, tinjettax doża oħra ta' din il-mediċina, iżda ħudha l-ġimgħa ta' wara kif ippjanat.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Jekk tieqaf tuża Bydureon
Jekk tħoss 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-demm tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulħadd.

Reazzjonijiet allerġiċi 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
- Nefħa tal-wiċċ, ilsien jew gerżuma (anġjoedema)
- Sensittività eċċessiva (raxxijiet, ħakk u nefħa rapida tat-tessut tal-għonq, wiċċ, ħalq jew griżmejn)
- Diffikultà biex tibla'
- 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-mediċina. Il-pankreatite tista' tkun kundizzjoni medika serja u potenzjalment ta' periklu għall-ħajja.

- Għid lit-tabib tiegħek jekk xi darba kellek pankreatite, ġebel fil-marrara, alkoħoliżmu jew livelli għoljin ħafna ta' trigliċeridi. Dawn il-kundizzjonijiet mediċi jistgħu jżidulek ir-riskju li taqbdek pankreatite, jew li terġa' taqbdek, kemm jekk tieħu din il-mediċina jew le.

- TIBQAX TIEĦU din il-mediċina u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza uġigħ **qawwi u persistenti** fl-istonku, bl-irrimettar jew mingħajru, għaliex jista' jkollok frixa infjammata (pankreatite).

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw lil aktar minn persuna 1 minn kull 10)
- ipogliċemija (zokkor baxx fid-demm) meta jittieħed ma' mediċina li fiha **sulphonylurea**

Meta din il-mediċina tintuża ma' mediċina li fiha **sulphonylurea**, jistgħu jseħħu episodji ta' zokkor baxx fid-demm (ipogliċemija, ġeneralment ħafifa għal moderata). Jista' jkun hemm il-ħtieġa li titnaqqas id-doża tal-mediċina b'sulphonylurea waqt li tuża din il-mediċina. Is-sinjali u s-sintomi taz-zokkor baxx fid-demm jistgħu jinkludu uġigħ ta' ras, ngħas, debbolizza, sturdament, konfużjoni, irritabbilità, ġuħ, taħbit mgħaġġel tal-qalb, għaraq, u tħossok nervuż. It-tabib tiegħek għandu jgħidlek kif tikkura z-zokkor baxx fid-demm.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)
- ipogliċemija (zokkor baxx fid-demm) meta jittieħed ma'insulina
- uġigħ ta' ras
- sturdament
- tqalligħ (it-tqalligħ huwa l-aktar komuni meta tibda din il-mediċina, iżda jonqos maż-żmien f'ħafna mill-pazjenti)
- dijarea
- rimettar
- stitikezza
- indiġestjoni
- ħruq ta' stonku
- stonku minfuħ bil-gass

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

- uġigħ fl-erja tal-istonku
- ħakk jew ħmura fis-sit tal-injezzjoni
- nuqqas ta' enerġija jew saħħa
- għeja (bla saħħa)

Effetti sekondarji mhux komuni
- ipogliċemija (zokkor baxx fid-demm) meta din il-mediċina tintuża ma' mediċina li ma filhiex **sulphonylurea**
- tnaqqis fl-aptit

Din il-mediċina tista' tnaqqaslek l-aptit, l-ammont ta' ikel li tiekol, u l-piż.
Jekk titlef il-piż malajr wisq (aktar minn 1.5 kg fil-ġimgħa) kellem lit-tabib tiegħek billi dan jista' jikkawża problemi bħal ġebel fil-marrara.
- deidratazzjoni
- togħma mhux tas-soltu fil-ħalq
- ngħas
- flatulenza (gass)
- tifwiq
- imblokk intestinali (sadd tal-imsaren)
- ħorriqija
- żieda 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 ħaġa 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 ġimgħat. M'għandekx bżonn twaqqaf il-kura.
- nuqqas ta' enerġija u saħħa
- dewmien fl-iżvojtar tal-istonku
- ġebla fil-marrara
- marrara infjammata

Effetti sekondarji rari
- tħossok nervuż

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed 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 sensittiva (ċellulite).
- tibdil fl-INR (kejl ta' kemm jirqaq id-demm) ġie rrapportat meta ntuża flimkien ma' warfarin.

Rappurtar tal-effetti sekondarji
Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar 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-mediċina.

5. Kif taħżen Bydureon

Żomm din il-mediċina fejn ma tintlaħaqx u ma tidhirx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina 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.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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 ºC qabel l-użu.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Il-pinna għandha tinħażen ċatta.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

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-oħra huma: poly (D, L-lactide-co-glycolide), sucrose u trigliċeridi b'katina medja.

Kif jidher Bydureon u l-kontenut tal-pakkett

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

Suspensjoni bajda għal bajda fil-griż.

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-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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, 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

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini http://www.ema.europa.eu/

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ISTRUZZJONIJIET GĦALL-UTENT

Gwida pass pass

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

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tieħu Bydureon

- Irreferi għall-**Mistoqsijiet komuni u tweġibiet**

Suġġerimenti siewja

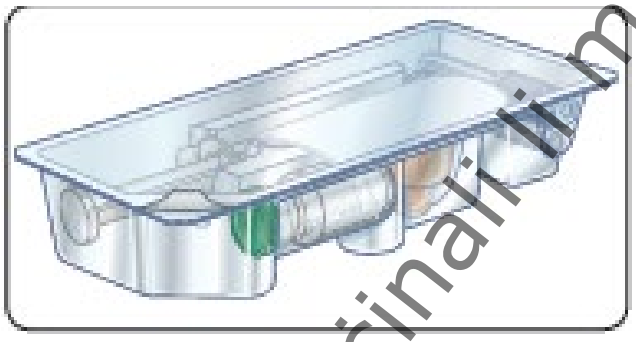
- Tgħaġġilx.
- Segwi dawn l-istruzzjonijiet pass pass.
- Ser ikollok bżonn ħin biżżejjed biex tlesti l-passi kollha bla ma tieqaf.
- Huwa probabbli li meta tidra tieħu l-injezzjonijiet iddum anqas.

IMPORTANTI:

Aqra u segwi sew kull pass li hemm f'dawn l-istruzzjonijiet *kull darba* li tieħu Bydureon. Taqbiżx xi pass. Aqra wkoll il-*Fuljett ta' Tagħrif* li hemm fil-kaxxa tiegħek.

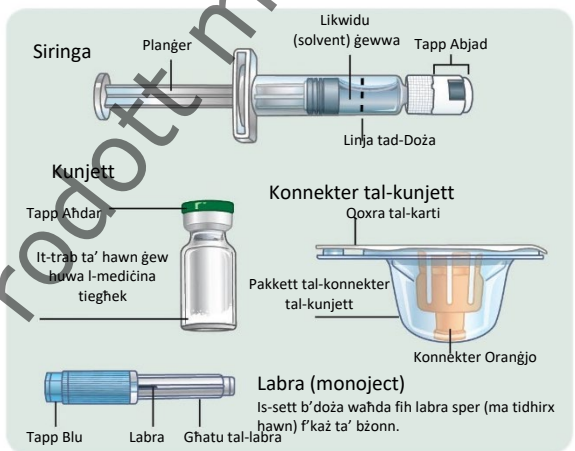
Gwida tal-partijiet

Sett b'doża waħda



Iftaħ hawn biex tara l-partijiet aħjar

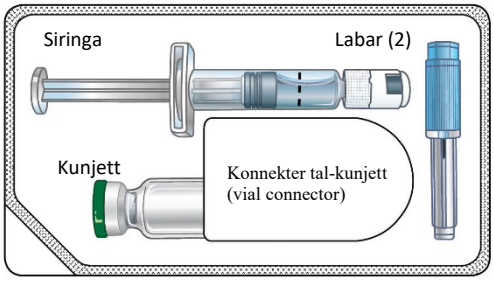
Żomm din il-perpura miftuħa biex tkun tista' tirreferi għaliha inti u ssegwi l-passi



Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Gwida tal-partijiet

Kitt b'doża waħda



X'hemm ġewwa

Biex tieħu d-doża l-korretta, aqra kull sezzjoni biex tagħmel kull pass fl-ordni.

Din il-gwida maqsuma f'sezzjonijiet:

1 Biex tibda
2 Twaħħil tal-partijiet
3 Taħlit tal-mediċina u mili tas-siringa
4 Injezzjoni tal-mediċina

Mistoqsijiet komuni u tweġibiet

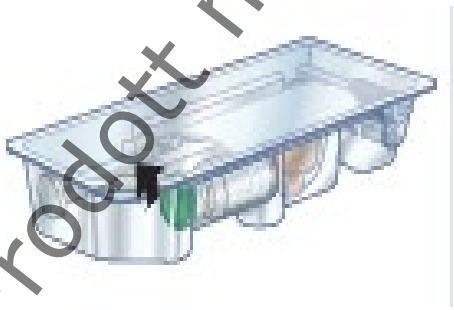
1. Biex Tibda

1a Oħroġ kitt b'doża waħda mill-friġġ.

Ippreparа fejn tarmi labar u siringi użati b'mod sikur. Lesti dak li teħtieġ biex tarmi labar u siringi użati b'mod sikur.

1b Aħsel idejk.

1ċ



Qaxxar il-qoxra tal-karti biex tiftaħ.

Oħroġ is-siringa. Il-likwidu fis-siringa għandu jkun ċar u mingħajr frak. Ma jimpurtax jekk ikun hemm bżieżaq tal-arja.

Poġġi l-labra, il-pakkett tal-konnekter tal-kunjett, il-kunjett, u s-siringa fuq wiċċ nadif u ċatt.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Aqbad il-labra u <u>ilwi t-tapp</u> il-blu biex tiftħu.

Neħħi 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.

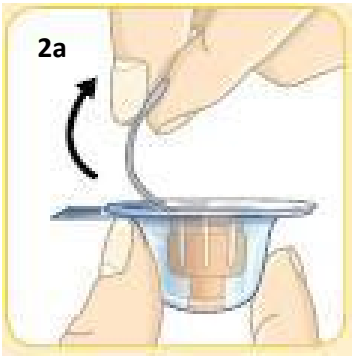
Taptap il-kunjett ħafna drabi ma’ wiċċ iebes biex tħoll it-trab.

Uża sebgħek il-kbir biex tneħħi t-tapp l-aħdar.

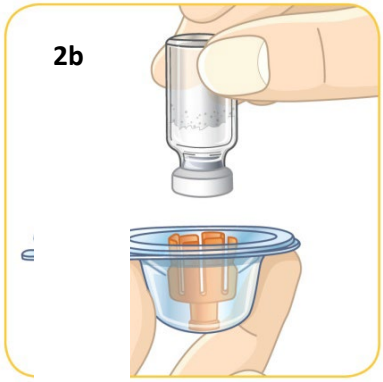
Neħħi l-kunjett minn idejk.

2. Twaħħil tal-partijiet

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat



Aqbad il-pakkett tal-konnekter tal-kunjett u qaxxar il-qoxra tal-karti. Tmissx il-konnekter oranġjo 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 oranġjo.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

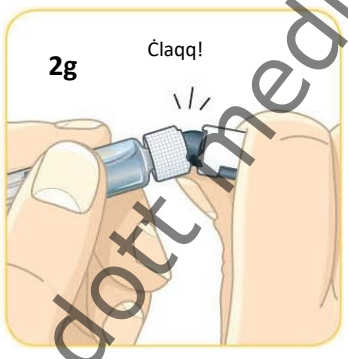
Oħroġ il-kunjett mill-pakkett, bil-konnekter oranġjo mwaħħal.

Il-kunjett issa għandu jidher hekk.

Neħħih minn idejk biex tużah aktar ’il quddiem.

Aqbad is-siringa.

B’idek l-oħra, żomm sew iż-żewġ kaxxxi l-griżi fuq it-tapp abjad.



<u>Qaċċat it-tapp.</u>

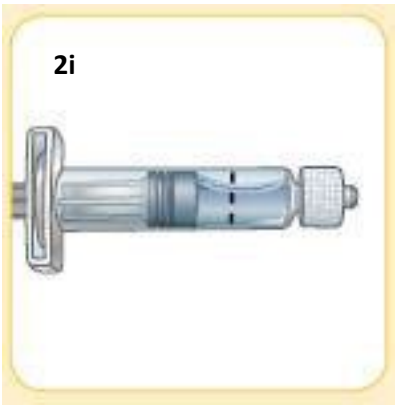
Ara li ma tagħfasx il-planġer.

Qed tqaċċat it-tapp bħalma kieku taqsam zokk.

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat

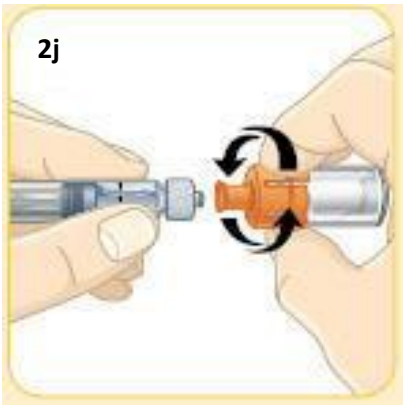
It-tapp imqaċċat jidher hekk.

It-tapp m’għandekx bżonnu aktar u tista’ tarmih.



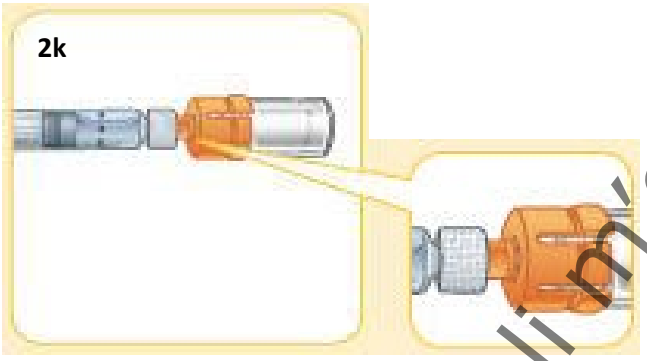
Is-siringa issa għandha tidher hekk.

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat



Issa, aqbad il-kunjett bil-konnekter oranġjo mwaħħal.

<u>Dawwar</u> il-<u>konnekter oranġjo</u> mas-siringa sakemm jissikka. Inti u ddawwar, qis li żżomm il-konnekter oranġjo. Tissikkax iżżejjed. Ara li ma tagħfasx il-planġer.



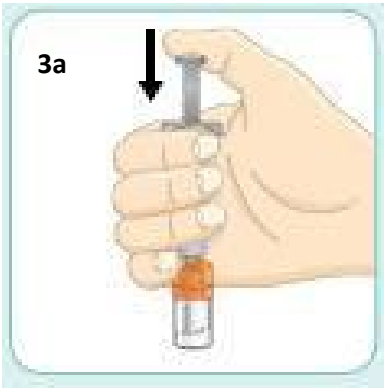
Il-partijiet issa għandhom jidhru hekk wara li jkunu mqabbdin.

3. Taħlit tal-mediċina u mili tas-siringa

IMPORTANTI:

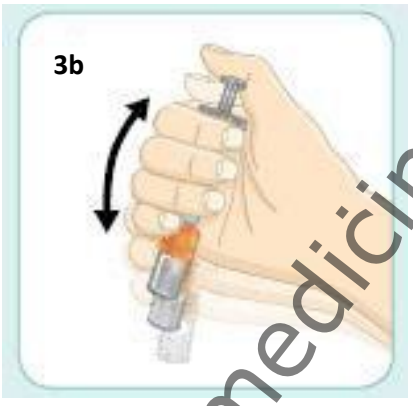
F’dawn il-passi li jmiss ser tkun qed tħallat il-mediċina u timla s-siringa. Ladarba tħallat il-mediċina, trid tinjettaha minnufih. <u>M’għandekx terfa’ l-mediċina mħallta biex tinjettaha f’ħin ieħor.</u>

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat



B’sebgħek il-kbir, agħfas il-planġer sakemm jieqaf u ibqa’ żommu.

Tista’ tħoss il-planġer qisu ser jerġa’ jitla’ lura xi ftit.



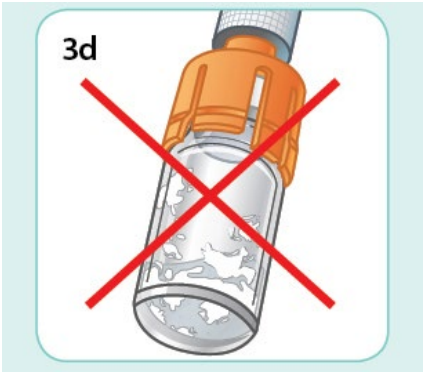
Ibqa’ agħfas il-planġer ’l isfel b’sebgħek il-kbir u <u>ħawwad bis-saħħa</u>. Ibqa’ ħawwad sakemm il-likwidu u t-trab jitħalltu sew.

Tinkwetax li jista’ jinqala’ l-kunjett. Il-konnekter oranġjo jzommu mwaħħal mas-siringa.

<u>Ħawwad bis-saħħa</u> bħalma tħawwad flixkun żejt bil-ħall għal fuq l-insalata.

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat

Meta l-mediċina titħallat sew, għandha tidher imċajpra.



Jekk tara xi ċapep ta' trab xott mal-ġnub jew fil-qiegħ tal-kunjett, il-mediċina MHIJIEX imħallta sew.

Erġa' ħawwad bis-saħħa sakemm titħallat sew.

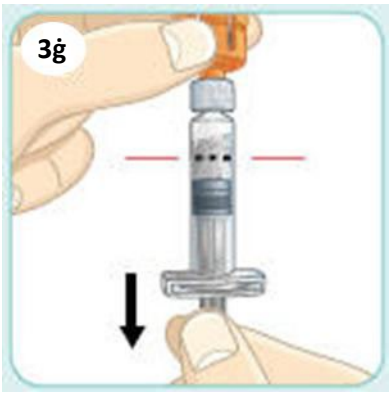
Ibqa' agħfas il-planġer b'sebgħek il-kbir int u ħawwad.

Issa, żomm il-kunjett b'tali mod li s-siringa tipponta 'l fuq. Ibqa' agħfas il-planġer b'sebgħek il-kbir sakemm jieqaf, u ibqa' żommu.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Taptap il-kunjett bil-mod b’idek l-oħra. Ibqa’ agħfas il-planġer b’sebgħek il-kbir biex iżżommu f’postu.

It-taptip jgħin lill-mediċina ċċarċar mal-ġnub tal-kunjett. Ma jimpurtax jekk ikun hemm bżieżaq tal-arja.



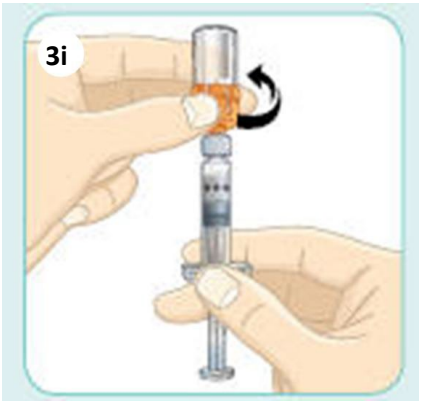
Iġbed il-planġer ’l isfel u aqbeż il-Linja tad-Doża sewda ttikkjata.

Hekk tiġbed il-mediċina mill-kunjett għal ġos-siringa. Tista’ tara l-bżieżaq tal-arja. Dan normali.

Xi ftit likwidu jista’ jibqa’ mwaħħal mal-ġnub tal-kunjett. Dan ukoll normali.

B’id waħda, żomm il-planġer f’postu biex ma jiċċaqlaqx.

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat



B’idek l-oħra, <u>dawwar</u> il-<u>konnekter oranġjo</u> biex taqalgħu.

Wara li taqla’ l-konnekter ara li ma tagħfasx il-planġer.

Is-siringa issa għandha tidher hekk.

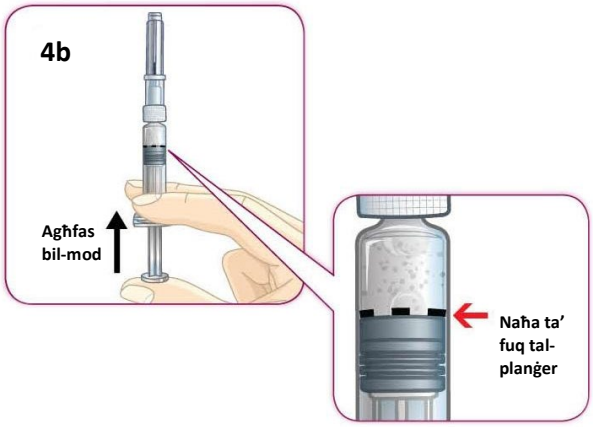
4. Injezzjoni tal-mediċina

IMPORTANTI:

Aqra sew il-passi li ġejjin u ħares lejn l-istampi sew.
Dan jgħinek tieħu d-doża korretta ta’ mediċina.

<u>Dawwar</u> il-labra mas-siringa sakemm tissikka. Taqlax l-għatu tal-labra għalissa.
Ara li ma tagħfasx il-planġer.

Prodott mediċinali li m’għadux awtorizzat



<u>Bil-mod</u>, agħfas il-planġer sakemm in-naħa ta' fuq tal-planġer tiġi bi dritt il-Linja tad-Doża ttikkjata sewda.
Imbagħad, neħħi sebgħek il-kbir minn fuq il-planġer.

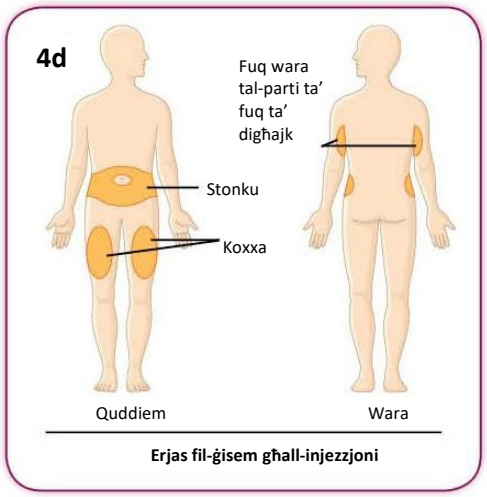
<u>Importanti li issa tieqaf tagħfas il-planġer, inkella taħli l-mediċina u ma tiħux id-doża korretta.</u>

In-naħa ta' fuq tal-planġer trid tibqa' bi dritt il-Linja tad-Doża ttikkjata sewda waqt li ssegwi l-passi li ġejjin. Dan jgħinek tieħu d-doża korretta tal-mediċina.

IMPORTANTI:

Huwa normali li tara ftit bżieżaq tal-arja fit-taħlita.
Il-bżieżaq tal-arja mhux ser jagħmlulek ħsara jew jaffettwawlek id-doża.

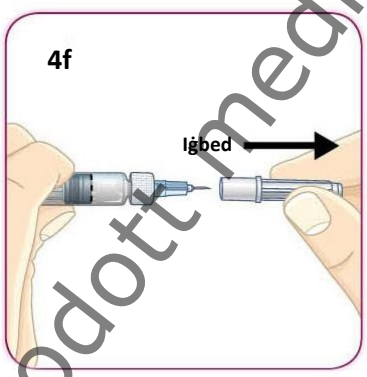
Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat



Tista' tinjetta kull doża tal-mediċina fl-erja tal-istonku (addome) tiegħek, f'koxxtok, jew fuq wara tal-parti ta' fuq ta' dirgħajk.

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.

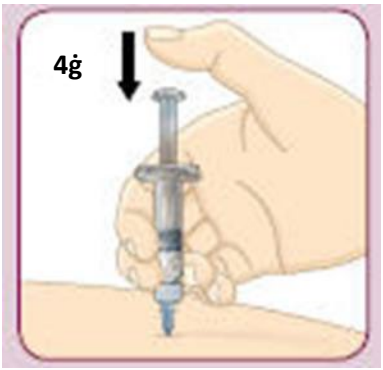


<u>Iġbed u aqla' l-għatu tal-labra.</u>
Iddawrux.

Ara li ma tagħfasx il-planġer.

Meta tneħħi l-għatu, tista' tara qatra jew tnejn ta' likwidu. Dan normali.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat



Qis li tuża t-teknika tal-injezzjoni li rrakkomandalek it-tabib jew l-infermier tad-dijabete tiegħek. Ftakar: Trid tieħu l-injezzjoni ta' **Bydureon** immedjatament wara li tħallatha.

Daħħal il-labra fil-ġilda tiegħek (taħt il-ġilda). Biex tinjetta d-doża sħiħa, agħfas il-planġer 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 ħadtx id-doża kollha.

4ħ. Erġa' poġġi l-għatu fuq il-labra. Armi s-siringa bil-labra mgħottija mwaħħla skont l-istruzzjonijiet li tak it-tabib jew l-infermier tad-dijabete tiegħek. TIPPROVAX tgħatti jew tuża l-labra.
M'għandek għalfejn terfa' l-ebda parti. Kull kitt b'doża waħda fih kull ma teħtieġ għad-doża tiegħek ta' kull ġimgħa ta' Bydureon.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar 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, erġa' ibda minn pass 1.

Mistoqsijiet komuni u tweġibiet

Jekk il-mistoqsija tiegħek hija dwar:	*Ara mistoqsija numru:*
Kemm għandek tinjetta malajr wara t-taħlit	**1**
It-taħlit tal-mediċina	**2**
Bżieżaq tal-arja fis-siringa	**3**
It-twaħħil tal-labra	**4**
Il-qlugħ tal-għatu tal-labra	**5**
Il-planġer mhux bi dritt il-Linja tad-Doża ttikkjata sewda	**6**
Mhux jirnexxilek tagħfas 'l isfel il-planġer meta tinjetta	**7**

Mistoqsijiet komuni u tweġibiet

1. Wara li nħallat il-mediċina, kemm nista' ndum biex nieħu l-injezzjoni?

Trid tieħu l-injezzjoni ta' Bydureon immedjatament wara li tħallatha. Jekk ma tinjettax Bydureon minnufih, il-mediċina tibda tifforma boċċi żgħar fis-siringa. Dawn il-boċċi jistgħu jsoddu l-labra meta tieħu l-injezzjoni (ara mistoqsija 7).

Prodott mediċinali li ma ġiex awtorizzat

2. Kif inkun naf li l-mediċina tħalltet sew?

Meta l-mediċina titħallat sew għandha tkun tidher imċajpra. M'għandux ikun hemm xi trab xott mal-ġnub jew fil-qiegħ tal-kunjett. Jekk tara xi trab xott, ħawwad bis-saħħa filwaqt li tibqa' tagħfas il-planġer '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-bżieżaq tal-arja fis-siringa?

Huwa normali li jkun hemm il-bżieżaq tal-arja fis-siringa. Il-bżieżaq tal-arja mhux ser jagħmlulek ħsara jew jaffettwawlek id-doża. Bydureon jiġi injettat fil-ġilda (taħt il-ġilda). Il-bżieżaq tal-arja mhumiex problema f'din it-tip ta' injezzjoni.

4. X'għandi nagħmel jekk il-labra tħabbatni biex inwaħħalha?

L-ewwel nett, ara li neħħejt it-tapp il-blu. Imbagħad, dawwar il-labra fuq is-siringa sakemm tissikka. Biex tevita telf ta' mediċina, tagħfasx il-planġer int u twaħħal il-labra. Għal aktar tagħrif dwar it-tekniċi 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 jħabbatni biex naqalgħu?

B'id waħda, żomm is-siringa minn fejn il-Linja tad-Doża ttikkjata sewda. B'idek l-oħra, żomm l-għatu tal-labra. Iġbed u aqla' l-għatu tal-labra. Iddawrux. (Din il-mistoqsija hija relatata ma' pass 4f.)

6. Wasalt f'pass 4ċ. X'għandi nagħmel jekk qbiżt in-naħa ta' fuq tal-planġer wara l-Linja tad-Doża ttikkjata sewda?

Il-Linja tad-Doża ttikkjata sewda turik id-doża korretta. Jekk qbiżt in-naħa ta' fuq tal-planġer wara din il-linja, għandek tkompli minn pass 4d u tieħu l-injezzjoni. Qabel l-injezzjoni tal-ġimgħa li jmiss, erġa' ara sew l-istruzzjonijiet għal passi 3a sa 4ħ.

7. Waqt l-injezzjoni, x'għandi nagħmel jekk ma nkunx nista' nagħfas il-planġer sa isfel?

Dan ifisser li l-labra nstaddet. Neħħi l-labra u waħħal il-labra sper mill-kitt. Imbagħad agħżel sit differenti għall-injezzjoni u kompli bl-injezzjoni kollha.

Sabiex terġa' tara kif:
- Taqla' t-tapp il-blu tal-labra, ara pass 1d
- Twaħħal il-labra, ara pass 4a
- Taqla' l-għatu tal-labra u tieħu l-injezzjoni, ara passi 4e sa 4ġ

Jekk xorta ma tistax tagħfas il-planġer 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 ħawwad il-mediċina sewwa ħafna, u injettaha kif tħawwadha minnufih.

Bydureon jittieħed darba fil-ġimgħa biss.

Hu nota li llum ħadt Bydureon u mmarka l-kalendarju meta jmissek tieħu l-injezzjoni li jmiss.

Fejn titgħallem aktar dwar Bydureon

- **Tkellem mat-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tad-dijabete tiegħek**
- **Aqra sew il-Fuljett ta' Tagħrif**

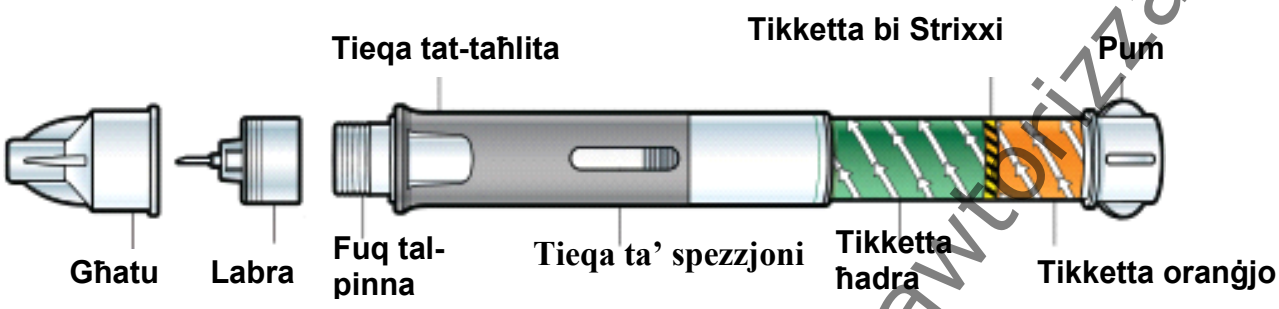
STRUZZJONIJIET GĦALL-UTENT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

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 mħarreġ/imħarrġa minntabib jew infermier tad-dijabete dwar l-użu xieraq tagħha.

Sakemm persuna mħarrġa ma tkunx tista' tgħinek biex tinjetta din il-mediċina, mhijiex rakkomandata għal nies li jkunu għomja jew li ma jistgħux jaraw tajjeb.

Pass 1: Ħejji l-pinna tiegħek

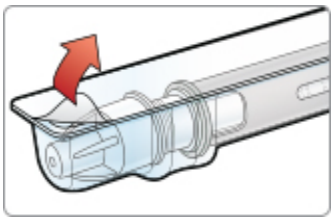
A. Ħalli l-pinna tiegħek tiswa.

Neħħi pinna waħda mill-friġġ u ħalliha toqgħod f'temperatura ambjentali għal mill-inqas 15-il minuta. **TUŻAX** pinna wara d-data ta' skadenza.

Aħsel idejk meta l-pinna tkun qed tiswa.

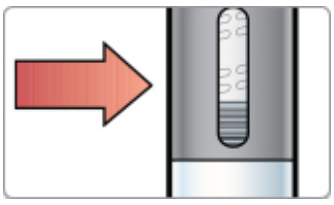
B. Iftaħ it-trej,

billi tiġbed it-tab tar-rokna. Imbagħad neħħi l-pinna u l-labra. **TUŻAX** il-pinna jew il-labra tiegħek jekk ikun hemm xi parti miksura jew nieqsa.



C. Iċċekkja l-likwidu,

ġewwa t-tieqa tal-ispezzjoni. Għandu jkun ċar u bla frak. Huwa normali jekk tara xi bżieżaq tal-arja fil-likwidu.



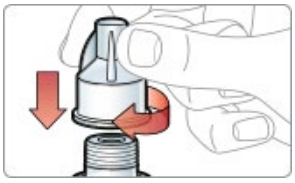
D. Qaxxar it-tab tal-karti,

mill-għatu tal-labra.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

E. Waħħal il-labra mal-pinna,

billi timbotta u tinvitha mal-parti ta' fuq tal-pinna sakemm tkun issikata. **TNEĦĦIX** l-għatu tal-labra għalissa.



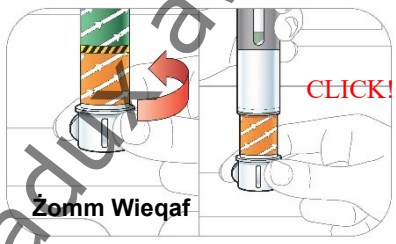
STOP

TIPPROĊEDIX sakemm il-labra tkun imwaħħla

Pass 2: Ħallat id-doża tiegħek

A. Ikkombina l-mediċina.

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.



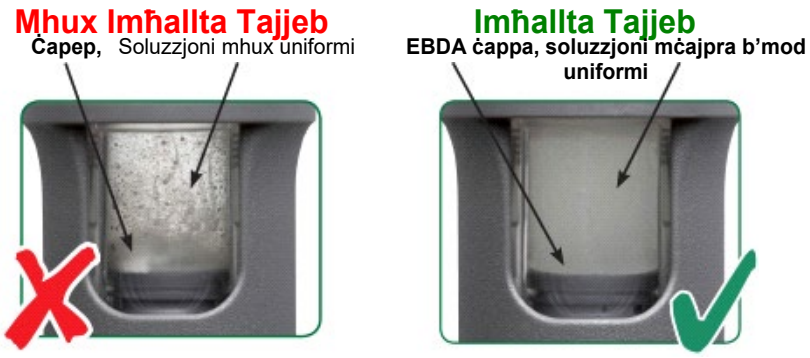
B. Taptap b'mod sod il-pinna biex tħallat.

- Żomm il-pinna mit-tarf bit-tikketta l-oranġjo u **taptap il-pinna b'mod sod kontra l-wiċċ ta' idejk.**
- **MINGĦAJR** ma tgħawweġ il-pum, **DAWWAR** il-pinna ma' kull ftit taptip.
- Taptap il-pinna mimlija għal-lest b'mod sod sakemm tinkiseb sospensjoni mdardra b'mod uniformi mingħajr ċapep fiha.
- Jista' jkollok bżonn li ttaptap 80 darba jew aktar.

C. Iċċekkja s-sospensjoni.

Żomm il-pinna 'l fuq lejn id-dawl u ħares lejn iż-żewġ naħat tat-tieqa tat-tikketta. Is-soluzzjoni ma għandu jkollha **EBDA ĊAPPA** u għandha tkun imdardra b'mod uniformi.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat



Biex tikseb id-doża sħiħa tiegħek, il-mediċina għandha tkun imħallta sew.

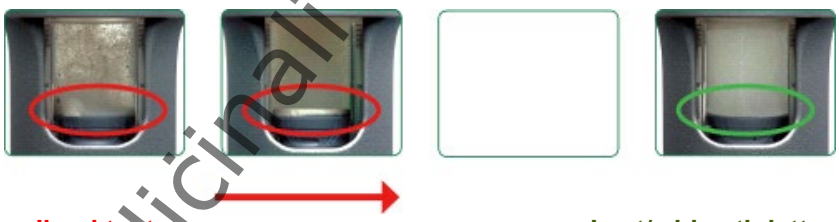
Jekk ma tkunx imħallta sew, taptap għal ħin itwal u b'mod aktar sod.

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 bżieżaq tal-arja fil-likwidu, u ma huma se jikkawżaw ebda ħsara.

D. Qabbel iż-żewġ naħat tat-tieqa tat-taħlit mar-ritratti t'hawn taħt,

billi żżomm il-pinna kontra l-paġna. Oqgħod attent/a għall-**wiċċ tal-qiegħ.** Jekk **ma tara ebda ċappa**, inti lest/a biex tinjetta.

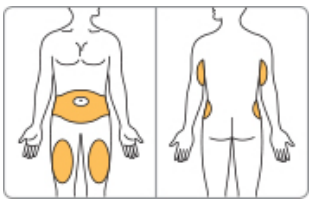


Pass 3: Injetta d-doża tiegħek

IMPORTANTI Ladarba l-mediċina tkun imħallta sew, għandek tinjetta d-doża minnufih. Ma tistax iżżommha għal użu aktar tard.

A. Agħżel is-sit tal-injezzjoni tiegħek,

jew fl-istonku, fil-koxxa jew fuq wara tad-dirgħajn tiegħek. Kull ġimgħa, tista' tuża l-istess erja tal-ġisem tiegħek iżda agħżel sit ta' injezzjoni differenti f'dik l-erja. **Bil-mod**

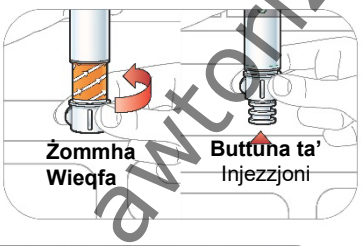


Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

naddaf l-erja bis-sapun u l-ilma jew swab tal-alkoħol.

B. Għawweġ il-pum biex terħi 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 tintreħa. **TIMBUTTAX** il-buttuna tal-injezzjoni għalissa.



C. Neħħi l-għatu tal-labra,

billi tiġbed direttament 'il barra. **TGĦAWWIĠX**. Tista' tara xi ftit qtar tal-likwidu fuq il-labra jew fl-għatu.

D. Injetta l-mediċina.

Daħħal il-labra fil-ġilda tiegħek (taħt il-ġilda). Agħfas il-buttuna tal-injezzjoni bil-behem sakemm tisma' klikk. **Żomm għal 10 sekondi** biex tagħmel ċert li tkun qed tieħu d-doża kollha.

E. Armi l-pinna tiegħek b'mod xieraq,

bil-labra mwaħħla, f'reċipjent li jiflaħ għat-titqib. **TERĠAX** tipprova tpoġġi l-għatu jew terġa' tuża l-labra.

Mistoqsijiet Komuni u Tweġibiet

1. Kif inkun naf li l-mediċina hija mħawwda sew?

Il-mediċina hija mħawwda sew meta l-likwidu jkun jidher imsaħħab miż-żewġ naħat tat-tieqa. Ma għandekx tara ċapep fil-likwidu. Tista' tkun ta' għajnuna 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 titħallat.

2. Qed ikolli problema nħallat id-doża tiegħi. X'għandi nagħmel?

Ftakar, qabel tħejji d-doża tiegħek, li għandek tħalli l-pinna barra mill-friġġ għal mill-inqas 15-il minuta. Dan iħalli lill-pinna tiegħek tibred għal temperatura ambjentali. Ikun aktar faċli li tħallat il-mediċina jekk il-pinna tkun f'temperatura ambjentali.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Agħmel ċert li tkun qed iżżomm il-pinna mit-tarf bil-pum u t-tikketta l-oranġjo. Dan jgħinek biex ikollok qabda aħjar tal-pinna u biex tkun tista' ttaptapha b'mod aktar sod kontra l-wiċċ ta' idejk.

Jista' jgħin ukoll li ttaptap fuq it-tieqa tat-taħlit fuq iż-żewġ naħat kontra l-wiċċ ta' idejk. Jekk tara xi ċapep, ibqa' taptap.

3. Wara li nħallat il-mediċina, kemm nista' ndum qabel nieħu l-injezzjoni?

Għandek tinjetta d-doża tiegħek eżattament wara li tħallatha. Jekk ma tħallatx id-doża tiegħek minnufih, jistgħu jiffurmaw għaqid żgħar tal-mediċina fil-pinna u jista' jkun li inti ma tiħux id-doża sħiħa.

4. Lest biex ninjetta d-doża tiegħi. X'irrid nagħmel jekk nara bżieżaq tal-arja fil-pinna?

Huwa normali li jkun hemm bżieżaq tal-arja fil-pinna. Il-mediċina tiġi injettata fil-ġilda tiegħek (taħt il-ġilda). Il-bżieżaq tal-arja mhumiex se jagħmlulek ħsara u mhumiex sejrin jaffettwaw id-doża tiegħek b'din it-tip ta' injezzjoni.

5. X'irrid nagħmel jekk ma nkunx nista' nimbotta l-buttuna tal-injezzjoni kollha 'il ġewwa meta nipprova ninjetta d-doża tiegħi?

Ara li tkun invitajt il-labra tal-pinna għal kollox. Agħmel ċert/a wkoll li tkun ilwejt il-pum sakemm jieqaf, it-tikketta oranġjo sparixxiet, u tidher il-buttuna tal-injezzjoni.

Jekk ma tistax timbotta l-buttuna 'il ġewwa, dan jista' jfisser li l-labra hija mblukkata. Neħħi l-labra minn mal-ġilda tiegħek u ssostitwixxiha bil-labra addizzjonali mill-kartuna. Erġa' ara kif twaħħal il-labra. Imbagħad agħżel sit tal-injezzjoni differenti u temm it-teħid tal-injezzjoni.

Jekk xorta ma tistax timbotta l-buttuna 'il ġewwa kollha kemm hi, neħħi l-labra minn mal-ġilda tiegħek. Uża reċipjent li jiflaħ għat-titqib sabiex tarmi l-pinna meta l-labra tkun għadha mwaħħla.

6. Kif inkun naf li injettajt id-doża kollha tiegħi?

Biex tkun ċert li tieħu d-doża kollha tiegħek, agħfas il-buttuna tal-injezzjoni bil-behem sakemm tisma' klikk. Wara l-klikk, kompli żomm il-labra fil-ġilda tiegħek għal 10 sekondi. Dan jagħtik biżżejjed żmien sabiex il-mediċina kollha tmur mill-pinna għal taħt il-ġilda tiegħek.

7. Kif narmi l-pinna ta' Bydureon tiegħi?

Ikollok bżonn ta' reċipjent li jiflaħ għat-titqib li jkun kbir biżżejjed sabiex iżomm il-pinna kollha b'labra użata mwaħħla. Kun żgur li r-reċipjent għandu għatu. Tista' tuża reċipjent tal-bioperiklu, reċipjent tal-plastik iebes ieħor, jew reċipjent tal-metall. Reċipjent mhuwiex inkluż fil-kartuna.

Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif tarmi r-reċipjent mingħajr periklu bil-pinen u l-labar użati. Tarmix ir-reċipjent fl-iskart domestiku tiegħek.

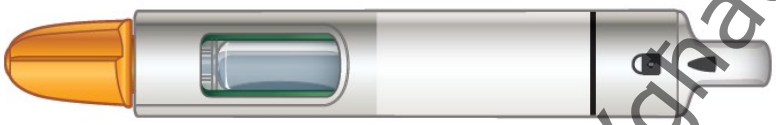
Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ISTRUZZJONIJIET GĦALL-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 terħi l-mediċina bil-mod f'pinna mimlija għal-lest exenatide

Darba fil-ġimgħa
Għal użu għal taħt il-ġilda 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

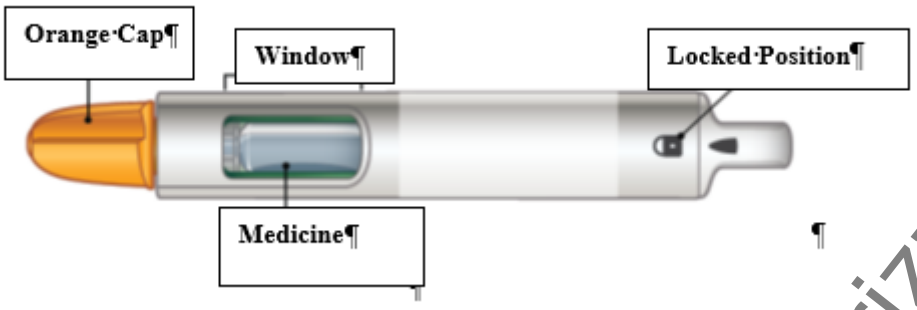
Il-pinna ta' Bydureon BCise:
- Hija pinna li tintuża darba, ta' doża fissa li awtomatikament tinjetta l-mediċina tiegħek.
- Tiġi f'pożizzjoni msakkra qabel tużaha. Tneħħix il-pinna mill-pożizzjoni msakkra sakemm tkun lest biex tinjettaha.
- Il-labra hija moħbija. M'għandekx għalfejn taraha qabel, waqt jew wara li tuża l-pinna.

- **Tużax** il-pinna jekk xi partijiet jidhru mkissra jew bi ħsara.
- Aħżen ċatta fil-friġġ 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' tgħin persuna oħra mħarrġa biex tuża dan l-apparat.
- Żomm il-pinna, u l-mediċini kollha, fejn ma jintlaħqux 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.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat



Orange Cap	Għatu Oranġjo
Window	Tieqa
Locked Position	Pożizzjoni Msakkra
Medicine	Mediċina

Figura A

Provvisti meħtieġa 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. **Ħalli l-pinna tiegħe toqgħod f'temperatura ambjentali.** Neħħi pinna 1 mill-friġġ u ħalliha ċatta għal 15-il minuta. Il-pinna ta' Bydureon BCise tista' tinżamm f'temperatura ambjentali sa 4 ġimgħat.

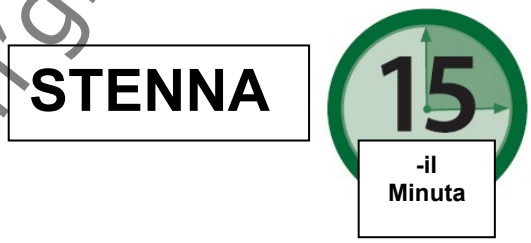


Figura B

B. **Iċċekkja d-data ta' skadenza (ittikkettata JIS) stampata fuq it-tikketta tal-pinna.** Tużax il-pinna jekk għaddiet id-data ta' skadenza.

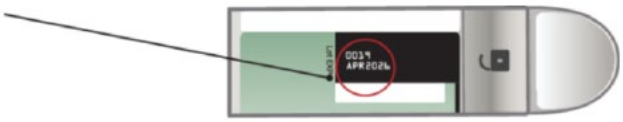


Figura Ċ

C. **Aħsel idejk.**

D. **Agħżel 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 agħżel sit ta' injezzjoni differenti f'dik il-parti tal-ġisem tiegħek.

Naddaf il-parti bi swab tal-alkoħol.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

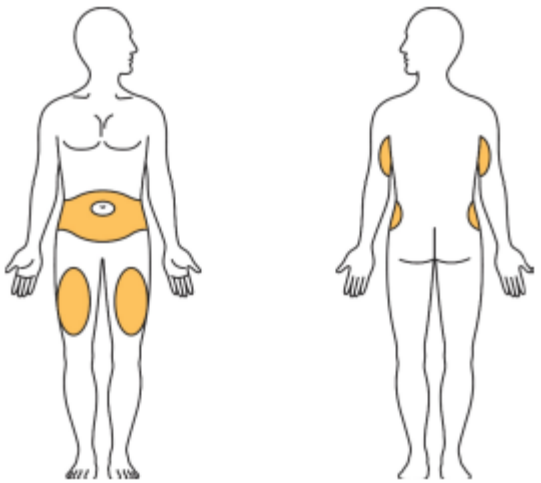


Figura D

PASS 2: Ħallat il-mediċina

A. Ħares fit-tieqa.

Jaf tara mediċina bajda mal-ġnub, fil-qiegħ jew fuq. Dan ifisser li l-mediċina mhiijiex imħallta kollha.

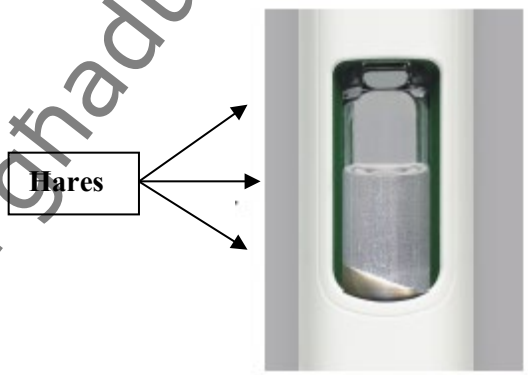


Figura E

B. Ħawwad il-pinna sew,

f'moviment 'il fuq u 'l isfel, sakemm il-mediċina tkun imħallta kollha u ma tarax xi mediċina bajda fil-ġnub, fil-qiegħ jew fuq. Ħawwad għal tal-inqas 15-il sekonda.

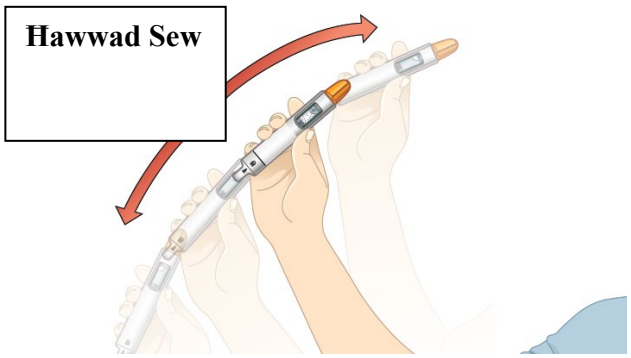


Figura F

C. Iċċekkja t-taħlita.

Żomm il-pinna taħt id-dawl u ħares miż-żewġ naħat u fil-qiegħ tat-tieqa. Jekk mhijiex imħallta sew, irrepeti Pass 2 u erġa' iċċekkja.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

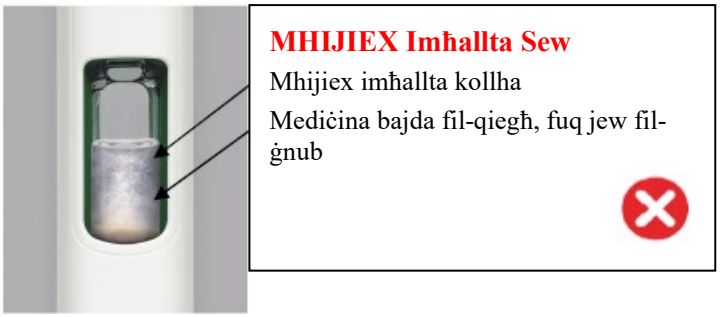


Figura G

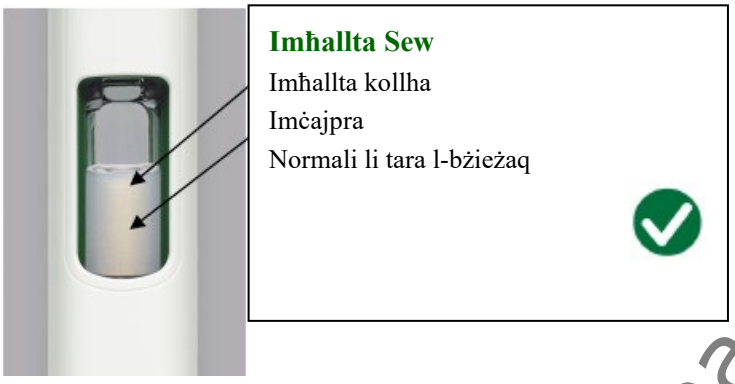


Figura H

Tmurx għall-pass li jmiss sakemm il-mediċina tkun imħallta sew. Sabiex tieħu doża sħiħa, il-mediċina għandha tkun imħallta sew u tidher imċajpra.

Jekk mhijiex imħallta sew, kompli ħawwad.

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. Tħallihiex biex tużaha aktar tard.

Neħħi l-pinna mill-pożizzjoni msakkra biss meta tkun lest biex tinjetta.

A. Neħħi l-pinna mill-pożizzjoni msakkra.

Żomm il-pinna wieqfa bl-għatu oranġjo jħares lejn is-saqaf. Dawwar il-pum mill-pożizzjoni Msakkra għal Mhux imsakkra sakemm tisma' klikk.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

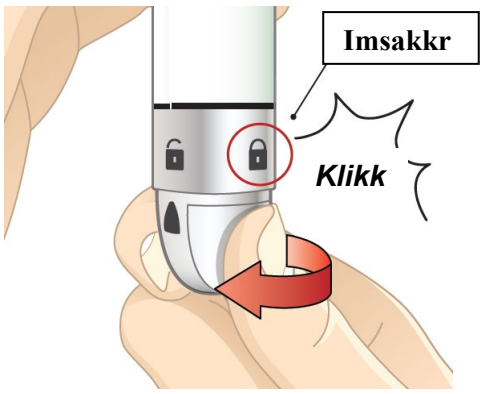


Figura I

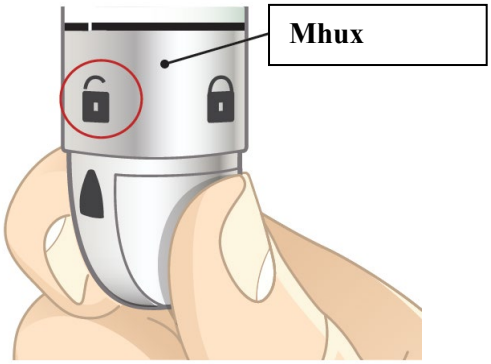


Figura J

B. Filwaqt li żżomm il-pinna wieqfa, ħoll sew l-għatu oranġjo.

- Jaf ikollok bżonn iddawwar l-għatu ftit drabi qabel jinħall (jekk tisma' kklikkjar, tkun qed iddawwar fid-direzzjoni l-ħażina).
- Kompli żomm il-pinna wieqfa sabiex tipprevjeni milli toħroġ il-mediċina bi żball.
- Se tidher kappa ħadra wara li jitneħħa l-għatu. Il-kappa ħadra tgħatti l-labra.

Huwa normali li tara ftit qtar ta' likwidu ġol-għatu. **Terġax** tpoġġi l-għatu fuq il-pinna.

Armi l-għatu.

Żommha **dritta** u **ħoll** sew

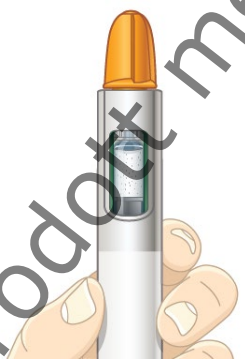


Figura K **Figura L**

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Figura M

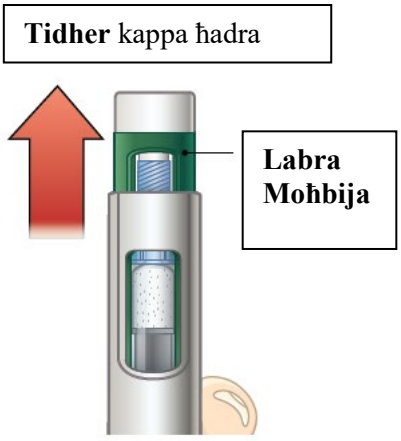


Figura N

PASS 4: Injetta d-Doża

A. Injetta u żomm:

- Daħħal il-pinna ġol-ġilda tiegħek. Ser tisma' "klikk" meta tibda l-injezzjoni.
- Kompli żomm il-pinna mal-ġild[illegible]a. Dan sabiex tiżgura li tieħu d-doża sħiħa.

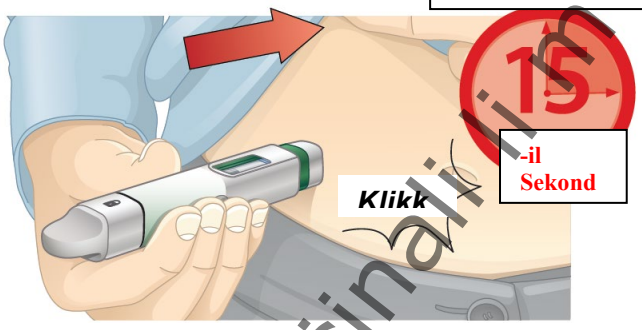


Figura O

B. Kun ċert li rċivejt id-doża sħiħa.

Wara li tirċievi l-injezzjoni, ser tara buttuna oranġjo fit-tieqa. Wara li tneħħi l-pinna mill-ġilda tiegħek, il-kappa ħadra ser terga' timxi lura biex issakkar il-labra. Ara l-Mistoqsijiet u Tweġibiet Komuni dwar x'għandek tagħmel jekk ma tarax il-buttuna oranġjo fit-tieqa wara l-injezzjoni.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Figura P

C. Rimi.

Armi kif xieraq il-pinna tiegħek minnufih wara l-użu, skont l-istruzzjonijiet tat-tabib, tal-ispiżjar jew tal-infermier tad-dijabete tiegħek.
Ser tkun teħtieġ 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 ġor-reċipjent.

Tista' tuża reċipjent tal-bijoperiklu, reċipjent ieħor ta' plastik iebes, jew reċipjent tal-metall.

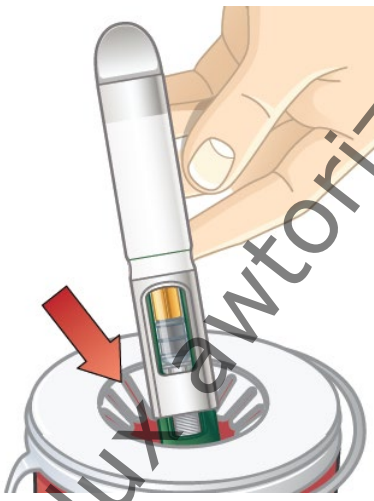


Figura Q

Mistoqsijiet Komuni u Tweġibiet

1. Fejn hi l-labra?

Il-labra hija mwaħħla mal-pinna u mgħottija bl-għatu oranġjo.
Meta tħoll l-għatu oranġjo, il-kappa ħadra żżomm 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-mediċina hija mħallta sew?

Wara li tħawwad il-pinna, ħares fiż-żewġ naħat tat-tieqa. M'għandekx tara mediċina bajda fil-qiegħ, fuq jew fil-ġnub. Jekk tara mediċina bajda, ma tkunx imħallta. Biex tħallatha, ħawwad il-pinna sew sakemm il-mediċina bajda ma tibqax tidher fil-qiegħ, fuq jew fil-ġnub. Il-mediċina għandha tidher mifruxa sew kollha (ara l-istampi f'Figura G u Figura H, Pass 2C).

3. Għaliex għandi nżomm il-pinna wieqfa waqt li nneħħi l-għatu oranġjo?

Meta żżomm il-pinna bl-għatu oranġjo wieqfa, dan jgħin biex jipprevjeni milli jkun hemm tnixxija tal-mediċina. Huwa normali li tara ftit qtar tal-mediċina ġol-għatu oranġjo wara li tħollu.

4. Għaliex għandi ninjetta l-mediċina minnufih wara li nħallatha?

Jekk ma tinjettax il-mediċina minnufih wara li tħallatha, il-mediċina tista' tissepara, u ma tiħux id-doża sħiħa tiegħek. Tista' terġa' tħallat il-mediċina tiegħek jekk il-pinna tiegħek tkun fil-pożizzjoni msakkra. Madankollu, wara li tneħħiha milll-pożizzjoni msakkra, għandek tkompli l-passi tal-preparazzjoni minnufih u tinjetta d-doża sħiħa. Ma tistax tħalliha biex tużaha aktar tard.

5. Kif inkun naf li tajt lili nnifsi d-doża sħiħa tal-mediċina?

Biex tkun ċert li tieħu d-doża sħiħa, agħfas u żomm il-pinna mal-ġilda tiegħek.
Ser tħoss il-labra dieħla ġol-ġilda tiegħek. Żomm il-labra mal-ġilda tiegħek għal 15-il sekonda. Dan ser jippermetti biżżejjed ħin biex il-mediċina kollha timxi mill-pinna għal taħt il-ġilda tiegħek. Wara li tneħħi l-labra, ara tarax il-buttuna oranġjo fit-tieqa bħala mod biex tkun taf li d-doża ngħatat. Jekk ma

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

tidhirx il-buttuna oranġji, ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (ara sezzjoni 6 tal-Fuljett ta' tagħrif għal lista ta' kuntatti skont il-pajjiż).

6. Għaliex għandi naħżen il-pinna tiegħi ċatta fil-friġġ?

Pinen li jinħażnu b'mod vertikali (bil-labra 'l fuq jew 'l isfel) huma aktar diffiċli biex tħawwadhom. Il-mediċina xorta tista' tkun imħallta kollha iżda ser tkun teħtieġ tħawwadha aktar u tieħu aktar ħin.

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-ispiżjar 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?

Erġa' 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?

Erġa' 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-ispiżjar jew lill-infermier tad-dijabete tiegħek**
- **Aqra sew il-Fuljett ta' Tagħrif.**

Kif Taħżen il-pinna ta' Bydureon BCise

- Aħżen ċatta fil-friġġ 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.
- Aħżen 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.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat