

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Bydureon 2 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu, we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (pen) zawiera 2 mg eksenatydu. Po uzyskaniu zawiesiny, każdy wstrzykiwacz dostarcza dawkę 2 mg w 0,65 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań o przedłużonym uwalnianiu.

Proszek: biały lub białawy proszek.

Rozpuszczalnik: przezroczysty, bezbarwny, jasnożółty lub jasnobrązowy roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Bydureon przeznaczony jest do stosowania u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzeniu z innymi lekami obniżającymi stężenie glukozy, w tym insuliną bazową, kiedy aktualne leczenie wraz z dietą i ćwiczeniami nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii.

Wyniki badań odnoszące się do terapii skojarzonych, wpływu na kontrolę glikemii i zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz analizowane populacje, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 2 mg eksenatydu raz na tydzień.

U pacjentów, którzy stosowali produkt o natychmiastowym uwalnianiu (Byetta) po zmianie terapii na eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (Bydureon lub Bydureon BCise), może wystąpić tymczasowe zwiększenie stężenia glukozy we krwi, które zazwyczaj mija w ciągu pierwszych dwóch tygodni po rozpoczęciu terapii. Pacjenci zmieniający leczenie pomiędzy produktami zawierającymi eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (Bydureon lub Bydureon BCise) mogą to zrobić i nie przewiduje się istotnego wpływu tej zmiany na stężenie glukozy we krwi.

W przypadku dodania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu do aktualnie stosowanego leczenia metforminą i (lub) tiazolidynodionami, można kontynuować podawanie metforminy i (lub) tiazolidynodionu w dotychczasowych dawkach. W przypadku dodania do aktualnie stosowanego leczenia pochodną sulfonilomocznika, należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu należy podawać raz w tygodniu, tego samego dnia w każdym tygodniu. Dzień podania produktu można w razie konieczności zmienić, pod warunkiem, że ostatnia

dawka została podana przynajmniej trzy doby wcześniej. Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu można podawać o każdej porze dnia, niezależnie od posiłków.

Jeżeli pominięto dawkę, należy ją podać tak szybko jak jest to możliwe, o ile kolejna zaplanowana dawka wypada za 3 dni lub później. Następnie pacjenci mogą wznowić swój zwykły harmonogram przyjmowania leku raz na tydzień.

Jeśli pominięto dawkę, a kolejna zaplanowana dawka wypada za 1 lub 2 dni, nie należy przyjmować pominiętej dawki, ale wznowić przyjmowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w kolejnym zaplanowanym dniu przyjęcia leku.

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu nie wymaga dodatkowej samokontroli. Sprawdzanie stężenia glukozy we krwi może być konieczne w celu dostosowania dawki pochodnej sulfonylomocznika.

W przypadku rozpoczęcia przyjmowania innych leków zmniejszających stężenie glukozy po przerwaniu stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, należy wziąć pod uwagę przedłużone uwalnianie produktu (patrz punkt 5.2).

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na wiek. Jednak ze względu na to, że czynność nerek osłabia się wraz z wiekiem, należy wziąć pod uwagę wydolność nerek pacjenta (patrz *Zaburzenia czynności nerek*) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny: od 50 do 80 ml/min). Doświadczenie kliniczne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 50 ml/min) jest ograniczone (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w tej grupie pacjentów.

Nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.2, jednak brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Podanie podskórne

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu jest przeznaczony do samodzielnego stosowania przez pacjenta. Każdy pen może być tylko stosowany przez jedną osobę i jest przeznaczony do jednorazowego użytku.

Przed wdrożeniem leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu zdecydowanie zaleca się, aby pacjenci oraz osoby sprawujące opiekę nad nimi zostali przeszkoleni przez fachowego pracownika służby zdrowia. Należy uważnie przestrzegać „Instrukcji użytkownika” dołączonej do opakowania produktu.

Każdą dawkę należy podać we wstrzyknięciu podskórnym w brzuch, udo lub tylną część ramienia, natychmiast po uzyskaniu zawiesiny proszku w rozpuszczalniku.

W przypadku stosowania z insuliną, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i insulina muszą być podawane w dwóch osobnych wstrzyknięciach.

Instrukcja dotycząca sporządzenia zawiesiny produktu leczniczego przed podaniem patrz punkt 6.6 oraz „Instrukcja użytkowania”.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie należy stosować eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z cukrzycą typu 1, ani w leczeniu kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy.

Eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu nie można podawać we wstrzyknięciach dożylnych lub domięśniowych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek poddawanych dializie podanie pojedynczej dawki eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu powodowało zwiększenie częstości występowania oraz nasilenie działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego; dlatego nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). Doświadczenie kliniczne u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone i nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu.

Podczas stosowania eksenatydu odnotowano niezbyt częste przypadki zmian dotyczących czynności nerek, w tym zwiększeniu stężenia kreatyniny w surowicy krwi, zaburzeniach czynności nerek, pogorszeniu przebiegu przewlekłej niewydolności nerek i ostrej niewydolności nerek, czasem wymagających zastosowania hemodializy. Część tych zgłoszeń dotyczyła pacjentów, u których występowały dolegliwości mogące wpływać na stopień nawodnienia, w tym nudności, wymioty i (lub) biegunka, i (lub) pacjentów przyjmujących produkty lecznicze wpływające na czynność nerek lub stopień nawodnienia. Do jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych należały: inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne i leki moczopędne. Po zastosowaniu leczenia wspomagającego i odstawieniu produktów leczniczych, w tym eksenatydu, będących potencjalną przyczyną, obserwowano przywrócenie czynności nerek.

Ciężkie choroby układu pokarmowego

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego, w tym z gastroparzą. Stosowanie produktu często powoduje działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, w tym nudności, wymioty i biegunkę. Dlatego nie zaleca się stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów z ciężkimi chorobami układu pokarmowego.

Ostre zapalenie trzustki

Ze stosowaniem agonistów receptora GLP-1 związane jest ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. W badaniach klinicznych z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu ostre zapalenie trzustki wystąpiło u 0,3% pacjentów. Odnotowano spontaniczne zgłoszenia o występowaniu ostrego zapalenia trzustki podczas stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu. Obserwowano ustępowanie

zapalenia trzustki w wyniku stosowania leczenia podtrzymującego, lecz zgłaszano również bardzo rzadkie przypadki martwiczego lub krwotocznego zapalenia trzustki i (lub) zgonów. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznym objawie ostrego zapalenia trzustki: utrzymującym się silnym bólu brzucha. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki, należy odstawić eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu; w przypadku potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki nie należy wznawiać leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych

Jednoczesne stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu z pochodnymi D-fenyloalaniny (meglitynidami), inhibitorami alfa-glukozydazy, inhibitorami dipeptydylopeptydazy-4 i innymi agonistami receptora GLP-1 nie było badane. Jednoczesne stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i o natychmiastowym uwalnianiu nie było badane i nie jest zalecane.

Interakcje z warfaryną

Podczas jednoczesnego stosowania warfaryny i eksenatydu odnotowano spontaniczne zgłoszenia przypadków zwiększenia wartości współczynnika INR (ang. International Normalized Ratio - Międzynarodowy wskaźnik znormalizowany), niekiedy z towarzyszącym krwawieniem (patrz punkt 4.5).

Hipoglikemia

Ryzyko hipoglikemii było większe, gdy eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu stosowano jednocześnie z pochodną sulfonylomocznika w badaniach klinicznych. Ponadto w badaniach klinicznych u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, u których stosowano leczenie skojarzone z pochodną sulfonylomocznika stwierdzono większą częstość występowania hipoglikemii niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. W celu ograniczenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii spowodowanej stosowaniem pochodnej sulfonylomocznika należy rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika.

Nagła utrata masy ciała

U pacjentów leczonych eksenatydem zgłaszano nagłą utratę masy ciała, w tempie > 1,5 kg w ciągu tygodnia. Utrata masy ciała w tym tempie może mieć szkodliwe skutki. Pacjenci, u których następuje szybka utrata masy ciała powinni być pod obserwacją czy nie występują u nich oznaki i objawy kamicy żółciowej.

Przerwanie leczenia

Po przerwaniu leczenia, działanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu może się utrzymywać, ponieważ stężenie eksenatydu w osoczu zmniejsza się przez 10 tygodni. Dobierając rodzaj i dawkę innych produktów leczniczych należy brać pod uwagę, że do czasu spadku stężenia eksenatydu, jego działanie i reakcje niepożądane mogą przynajmniej częściowo się utrzymywać.

Substancje pomocnicze

Zawartość sodu: niniejszy produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. jest zasadniczo bezsodowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Pochodne sulfonylomocznika

Dostosowanie dawki pochodnej sulfonylomocznika może być konieczne z powodu zwiększonego ryzyka hipoglikemii podczas stosowania leku z tej grupy (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Opróżnianie żołądka

Wyniki badania, w którym stosowano paracetamol jako wskaźnik tempa opróżniania żołądka wskazują, że wpływ eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu na spowolnienie opróżniania żołądka jest znikomy. Nie należy spodziewać się by opóźnienie opróżniania żołądka wynikające ze stosowania

tego produktu mogło spowodować istotne klinicznie zmiany w tempie i zakresie wchłaniania jednocześnie stosowanych doustnych produktów leczniczych. Dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki produktów leczniczych wrażliwych na opóźnione opróżnianie żołądka.

Gdy po 14 tygodniach stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu podano 1000 mg paracetamolu w postaci tabletek, niezależnie od posiłku, nie obserwowano istotnych zmian w polu pod krzywą (AUC) paracetamolu w porównaniu z okresem kontrolnym. C_{max} paracetamolu zmniejszyło się o 16% (na czczo) i o 5% (po posiłku), a t_{max} wzrósł z około 1 godziny w okresie kontrolnym do odpowiednio 1,4 godziny (na czczo) i 1,3 godziny (po posiłku).

Poniższe badania interakcji zostały przeprowadzone z zastosowaniem 10 µg eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu, a nie z użyciem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu.

Warfaryna

W przypadku podania warfaryny po 35 minutach od podania eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu obserwowano opóźnienie t_{max} o około 2 godziny. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na C_{max} czy pole pod krzywą (AUC). Podczas jednoczesnego stosowania warfaryny oraz eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu odnotowano spontaniczne zgłoszenia przypadków zwiększenia INR. Należy kontrolować INR podczas rozpoczynania leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu u pacjentów przyjmujących warfarynę i (lub) pochodne kumarolu (patrz punkty 4.4 oraz 4.8).

Inhibitory reduktazy HMG CoA (hydroksymetyloglutarylokoenzymu A)

W przypadku podania eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu jednocześnie z lowastatyną w dawce jednorazowej (40 mg) pole pod krzywą (AUC) oraz C_{max} lowastatyny zmniejszyły się odpowiednio o około 40% i 28%, natomiast t_{max} był krótszy o około 4 godziny w porównaniu z wartościami uzyskanymi po podaniu samej lowastatyny. W trwających 30 tygodni badaniach klinicznych kontrolowanych placebo jednoczesne stosowanie eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu i inhibitorów reduktazy HMG CoA nie powodowało wyraźnej zmiany profilu lipidów (patrz punkt 5.1). Chociaż nie jest wymagane dostosowywanie ustalonej wcześniej dawki, należy odpowiednio kontrolować profil lipidów.

Digoksylna i lizynopryl

W badaniach interakcji eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu i digoksylny oraz lizynoprylu nie występował istotny klinicznie wpływ na C_{max} lub pole pod krzywą AUC. Obserwowano natomiast wydłużenie t_{max} o około 2 godziny.

Etynyloestradiol i lewonorgestrel

Przyjęcie złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (30 µg etynyloestradiolu i 150 µg lewonorgestrelu) godzinę przed podaniem eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu nie powodowało zmian w wartościach pola pod krzywą AUC, C_{max} lub C_{min} etynyloestradiolu oraz lewonorgestrelu. Przyjęcie środków antykoncepcyjnych 35 minut po podaniu eksenatydu nie wpływało na pole pod krzywą AUC, ale powodowało zmniejszenie wartości C_{max} etynyloestradiolu o 45% i C_{max} lewonorgestrelu o 27-41%, oraz wydłużenie t_{max} o 2-4 godziny w wyniku hamowania opróżniania żołądka. Zmniejszenie C_{max} ma ograniczone znaczenie kliniczne. Nie jest konieczna zmiana dawkowania środków antykoncepcyjnych.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji lekowych przeprowadzono jedynie u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Ze względu na długi okres usuwania z organizmu eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, kobiety w wieku rozrodczym, muszą stosować antykoncepcję w trakcie leczenia eksenatydem o przedłużonym

uwalnianiu. Należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego co najmniej 3 miesiące przed planowaną ciążą.

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Nie należy stosować eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu podczas ciąży, w tym okresie zaleca się stosowanie insuliny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy eksenatyd przenika do mleka kobiecego. Nie należy stosować eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. W przypadku jednoczesnego stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i pochodnych sulfonilomocznika należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Większość najczęściej występujących działań niepożądanych dotyczyła zaburzeń żołądkowo-jelitowych (nudności, które były najczęściej zgłaszaną reakcją związaną z rozpoczęciem leczenia i mijały z czasem, oraz biegunka). Ponadto występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (świąd, guzki, zaczerwienienie), hipoglikemia (podczas skojarzonego leczenia z pochodnymi sulfonilomocznika) i bóle głowy. Większość działań niepożądanych w czasie leczenia eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1 poniżej przedstawiono działania niepożądane eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, które zostały zidentyfikowane podczas badań klinicznych oraz zgłoszeń spontanicznych (nieobserwowane w badaniach klinicznych, częstość nieznana).

W badaniach klinicznych z eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu towarzyszące leczenie obejmowało: dietę i ćwiczenia fizyczne, metforminę, pochodne sulfonilomocznika, tiazolidynodiony lub skojarzone stosowanie doustnych produktów leczniczych zmniejszających stężenie glukozy we krwi lub insulinę bazową.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgodnie z terminologią MedDRA według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu obserwowane podczas badań klinicznych oraz uzyskane z raportów spontanicznych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA - baza danych	Częstość występowania					
	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznan a
Zaburzenia układu immunologicznego						
Reakcja anafilaktyczna				X ¹		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Hipoglikemia (leczenie skojarzone z pochodnymi sulfonylomocznika)	X ¹					
Hipoglikemia (leczenie skojarzone z insuliną)		X ^{2,3}				
Zmniejszenie apetytu		X ¹				
Odwodnienie			X ¹			
Zaburzenia układu nerwowego						
Ból głowy		X ¹				
Zawroty głowy		X ¹				
Zaburzenia smaku			X ¹			
Senność			X ¹			
Zaburzenia żołądka i jelit						
Niedrożność jelit			X ¹			
Ostre zapalenie trzustki (patrz punkt 4.4)			X ¹			
Nudności	X ¹					
Wymioty		X ¹				
Biegunka	X ¹					
Niestrawność		X ¹				
Ból brzucha		X ¹				
Refluks żołądkowo przełykowy		X ¹				
Rozdęcie brzucha		X ¹				
Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu			X ¹			
Zaparcia		X ¹				
Wzdęcie z oddawaniem wiatrów		X ¹				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						
Wysypka plamkowa lub grudkowata						X ⁴
Świąd i (lub) pokrzywka		X ¹				
Obrzęk angioneurotyczny						X ⁴

Ropnie i zapalenie tkanki łącznej podskórnej w miejscu wstrzyknięcia						X ⁴
Nadmierne pocenie się			X ¹			
Łysienie			X ¹			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Zaburzenia czynności nerek, w tym ostra niewydolność nerek, pogorszenie przewlekłej niewydolności nerek, niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (patrz punkt 4.4)			X ¹			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						
Świąd w miejscu wstrzyknięcia		X ¹				
Uczucie przemęczenia		X ¹				
Rumień w miejscu wstrzyknięcia		X ¹				
Wysypka w miejscu wstrzyknięcia			X ¹			
Oslabienie		X ¹				
Uczucie roztrzęsienia				X ¹		
Badania						
Zwiększenie współczynnika INR (patrz punkt 4.4)						X ⁴

¹ Działania niepożądane eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu na podstawie dwunastu zakończonych długoterminowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego n=2868 całkowita liczba pacjentów (pacjenci stosujący pochodne sulfonylomocznika n=1002).

² Na podstawie zdarzeń hipoglikemii, które 1. Powodują utratę przytomności, drgawki lub śpiączkę, ustępujące po podaniu glukagonu lub glukozy LUB 2. Które wymagają pomocy osób trzecich z powodu zaburzeń świadomości lub zachowania i które przebiegają ze stężeniem glukozy <54 mg/dl (3 mmol/l) LUB 3. Powodują objawy odpowiadające hipoglikemii przy jednoczesnym stężeniu glukozy <54 mg/dl (3 mmol/l) przed przyjęciem leku.

³ Częstość występowania zgłaszana w 28-tygodniowym okresie leczenia kontrolowanego w badaniu z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu jako terapii uzupełniającej do insuliny glargine (N=232).

⁴ Działania niepożądane eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu otrzymane ze zgłoszeń spontanicznych (nieznany mianownik).

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii była większa w przypadku jednoczesnego stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu z pochodną sulfonylomocznika (24,0% w porównaniu z 5,4%) (patrz punkt 4.4). Aby zmniejszyć ryzyko hipoglikemii związanej ze stosowaniem pochodnych sulfonylomocznika, można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Częstość występowania hipoglikemii u pacjentów stosujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu była istotnie mniejsza niż u pacjentów, którzy stosowali insulinę bazową, jednocześnie z metforminą (3% vs. 19%) lub jednocześnie z metforminą i pochodną sulfonilomocznika (20% vs. 42%).

W 12 badaniach klinicznych eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu większość przypadków hipoglikemii (99,9%, n=649) miała łagodne nasilenie i ustępowała po doustnym podaniu węglowodanów. U jednego pacjenta wystąpiła ciężka hipoglikemia, gdy stężenie glukozy we krwi było małe i wynosiło 2,2 mmol/l. Wymagała ona doustnego podania węglowodanów na życzenie pacjenta, po którym ustąpiła.

Gdy eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu był dodawany do insuliny bazowej, dostosowanie początkowej dawki insuliny nie było wymagane. Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z insuliną bazową wykazywał brak klinicznie istotnych różnic w częstości występowania epizodów hipoglikemii w porównaniu z insuliną. Nie stwierdzono epizodów ciężkiej hipoglikemii w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z insuliną.

Nudności

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym były nudności. Wśród pacjentów otrzymujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu ogółem 20% pacjentów zgłosiło wystąpienie nudności co najmniej raz, w porównaniu z 34% pacjentów, którzy stosowali eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu. W większości przypadków nudności miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. U większości pacjentów, u których nudności wystąpiły w początkowym okresie leczenia, częstość objawów zmniejszała się w miarę kontynuowania terapii.

Częstość rezygnacji z udziału w kontrolowanych badaniach trwających 30 tygodni z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosiła: 6% wśród pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu, 5% wśród pacjentów stosujących eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu. Działania niepożądane, które były najczęstszą przyczyną rezygnacji w obu grupach to: nudności i wymioty. Po < 1% pacjentów otrzymujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i 1% pacjentów stosujących eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu zrezygnowało z powodu nudności lub wymiotów.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Podczas sześciomiesięcznej kontrolowanej fazy badań, reakcje w miejscu wstrzyknięcia obserwowano częściej u pacjentów stosujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu niż u pacjentów otrzymujących komparator (16% w porównaniu z zakresem 2-7%). Reakcje w miejscu podania były zazwyczaj łagodne i nie stanowiły powodu do rezygnacji z udziału w badaniu. Pacjenci mogą otrzymywać leki w celu złagodzenia objawów, kontynuując dotychczasową terapię. Kolejne wstrzyknięcie w następnym tygodniu należy wykonać w inne miejsce. W badaniach po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego, zgłaszano przypadki ropni i zapalenia tkanki łącznej podskórnej w miejscu wstrzyknięcia.

W czasie badań klinicznych bardzo często obserwowano małe guzki na skórze w miejscu wstrzyknięcia, co było następstwem znanych właściwości postaci mikrosferycznych poli (D,L-laktydo-ko-glikolidu) polimeru. Większość przypadków, w których wystąpiły guzki przebiegało bezobjawowo, ich wystąpienie nie wpływało na udział w badaniu i ustępowało w czasie od 4 do 8 tygodni.

Immunogenność

Zgodnie z potencjalnie immunogennymi właściwościami produktów farmaceutycznych zawierających białka i peptydy, u pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu mogą wytworzyć się przeciwciała skierowane przeciwko eksenatydom. U większości pacjentów, u których doszło do wytworzenia przeciwciał, ich miano zmniejsza się z czasem.

Obecność przeciwciał (wysokiego lub niskiego miana) nie jest czynnikiem predykcyjnym dla kontroli glikemii pacjenta.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, w punkcie końcowym badania u około 45% pacjentów oznaczono niskie miano przeciwciał skierowanych przeciwko eksenatydowi. Ogółem odsetek pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał był stały w badaniach klinicznych. Zazwyczaj stopień kontroli glikemii (HbA_{1c}) u pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał był porównywalny do obserwowanego wśród pacjentów, u których miano przeciwciał było nieoznaczalne. W badaniach klinicznych trzeciej fazy, średnio u 12% pacjentów oznaczono wyższe miano przeciwciał. W końcowej fazie kontrolowanego okresu badania, u części tych pacjentów nie obserwowano odpowiedzi na leczenie eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu. Nie stwierdzono poprawy glikemii u 2,6% pacjentów z wysokim mianem przeciwciał, podczas gdy nie stwierdzono jej u 1,6% pacjentów, u których poziom przeciwciał był nieoznaczalny.

Pacjenci, u których doszło do wytworzenia przeciwciał skierowanych przeciwko eksenatydowi, mogą mieć większą skłonność do wystąpienia reakcji w miejscu podania (na przykład: zaczerwienienia skóry i świądu), ale jednocześnie częstość występowania i rodzaj występujących u nich działań niepożądanych były podobne jak u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał.

U pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu, częstość występowania reakcji immunologicznych w miejscu podania (najczęściej występujące: świąd z zaczerwienieniem lub bez zaczerwienienia skóry) podczas 30 tygodniowego i dwóch 26 tygodniowych badań wynosiła 9%. Reakcje te były rzadziej obserwowane u pacjentów z ujemnym mianem przeciwciał (4%), niż u pacjentów z dodatnim mianem przeciwciał (13%). Częstość tych działań niepożądanych była większa u pacjentów z wyższym mianem przeciwciał.

Ocena próbek z dodatnim mianem przeciwciał nie ujawniła istotnej reaktywności krzyżowej z podobnymi peptydami endogennymi (glukagon lub GLP-1).

Nagła utrata masy ciała

W 30 tygodniowym badaniu, u około 3% pacjentów (n=4/148) leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu przynajmniej raz wystąpił okres nagłej utraty masy ciała (odnotowana utrata masy pomiędzy dwoma kolejnymi wizytami większy niż 1,5 kg w ciągu tygodnia).

Zwiększenie częstości akcji serca

Na podstawie połączonych danych z badań klinicznych eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu stwierdzono zwiększenie średniej częstości akcji serca (ang. heart rate, HR) o 2,6 uderzeń na minutę względem wartości wyjściowej (74 uderzeń na minutę). U 15% spośród pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu stwierdzono średnie zwiększenie częstości akcji serca wynoszące ≥ 10 uderzeń na minutę; w innych grupach terapeutycznych średnie zwiększenie częstości akcji serca wynoszące ≥ 10 uderzeń na minutę zaobserwowano u około 5% do 10% pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Do objawów przedawkowania eksenatydu (na podstawie badań klinicznych, w których stosowano eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu) należą: nudności i wymioty o ciężkim przebiegu oraz gwałtowne zmniejszenie stężenia glukozy we krwi. W przypadku przedawkowania należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące w zależności od występujących u pacjenta objawów podmiotowych i przedmiotowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1), kod ATC: A10BJ01.

Mechanizm działania

Eksenatyd jest agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Wykazuje on szereg właściwości przeciwhiperglykemicznych glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1). Sekwencja aminokwasów w łańcuchu eksenatydu częściowo pokrywa się z sekwencją ludzkiego GLP-1. Wykazano w warunkach *in vitro*, że eksenatyd wiąże się z receptorem ludzkiego GLP-1 i aktywuje go; w jego mechanizmie działania pośredniczy cykliczny AMP i (lub) inne szlaki sygnalizacji wewnątrzkomórkowej.

Eksenatyd zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki beta trzustki w sposób zależny od stężenia glukozy. Kiedy stężenie glukozy zmniejsza się, wydzielanie insuliny jest hamowane. Podczas jednoczesnego stosowania eksenatydu z metforminą i (lub) tiazolidynodionami nie obserwowano zwiększenia częstości występowania hipoglikemii w porównaniu z jednoczesnym stosowaniem placebo i metforminy i (lub) tiazolidynodionów. Może to wynikać z zależnego od poziomu glukozy insulinotropowego mechanizmu działania leku (patrz punkt 4.4).

Eksenatyd hamuje wydzielanie glukagonu, które w cukrzycy typu 2 jest zwiększone w sposób nieprawidłowy. Niższe stężenie glukagonu powoduje zmniejszenie uwalniania glukozy przez wątrobę. Eksenatyd nie zaburza jednak prawidłowej odpowiedzi glukagonu i innych hormonów na hipoglikemię.

Eksenatyd hamuje opróżnianie żołądka i w ten sposób wpływa na zmniejszenie szybkości, z jaką glukoza pochodząca z pokarmu przenika do krwiobiegu.

Wykazano, że stosowanie eksenatydu powodowało ograniczenie przyjmowania pokarmów w następstwie zmniejszenia apetytu i nasilenia uczucia sytości.

Działanie farmakodynamiczne

Eksenatyd poprawia kontrolę glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 poprzez stałe obniżanie stężenia cukru po jedzeniu i na czczo. W przeciwieństwie do naturalnego GLP-1, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu ma profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny dostosowany do podawania raz w tygodniu.

Badanie farmakodynamiczne z zastosowaniem eksenatydu u pacjentów z cukrzycą typu 2 (n=13), wykazało przywrócenie pierwszej fazy wydzielania insuliny oraz poprawę drugiej fazy wydzielania insuliny w odpowiedzi na dożylny (bolus) podanie glukozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Poniżej przedstawiono wyniki długotrwałych badań klinicznych z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu. W badaniach wzięło udział 1356 pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu, 52 % mężczyzn i 48 % kobiet; 230 osób (17 %) w wieku ≥ 65 lat.

Ponadto, do badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanego placebo, dotyczącego wpływu leczenia na układ sercowo-naczyniowy (badanie EXSCEL) włączono 14 752 pacjentów z cukrzycą typu 2 i dowolnym poziomem ryzyka sercowo-naczyniowego; w tym badaniu leczenie badane było dołączane do zwykłej, bieżącej terapii stosowanej przez pacjentów.

Kontrola glikemii

W dwóch badaniach klinicznych porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień z eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 5 μg dwa razy na dobę przez cztery tygodnie, a następnie w dawce 10 μg dwa razy na dobę. Pierwsze badanie trwało 24 tygodnie ($n=252$), drugie 30 tygodni ($n=295$) i następnie zostało przedłużone. Podczas otwartego rozszerzenia badania wszyscy pacjenci otrzymywali eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz w tygodniu przez kolejne 7 lat ($n=258$). W obu badaniach, zmniejszenie HbA_{1c} było widoczne w obu leczonych grupach już po pierwszym pomiarze HbA_{1c} (w 4 lub 6 tygodniu).

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu spowodowało u pacjentów statystycznie istotne zmniejszenie HbA_{1c} w porównaniu z pacjentami otrzymującymi eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu (Tabela 2).

W obu badaniach bez względu na rodzaj towarzyszącej terapii przeciw cukrzycowej, zarówno u leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu jak i eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu, obserwowano istotny klinicznie wpływ na HbA_{1c} .

W obu badaniach klinicznie i istotnie statystycznie więcej pacjentów stosujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu uzyskało redukcję HbA_{1c} do $\leq 7\%$ lub $< 7\%$ (odpowiednio $p < 0,05$ i $p \leq 0,0001$) w porównaniu z pacjentami stosującymi eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu.

W obu grupach, tj. u leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu i eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu, pacjenci uzyskali spadek masy ciała w porównaniu z wartościami wyjściowymi, chociaż różnica pomiędzy dwiema grupami nie była istotna.

W fazie przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji, u pacjentów, u których po 30 tygodniu trwania badania zamieniono eksenatyd o natychmiastowym uwalnianiu na eksenatyd stosowany raz w tygodniu ($n=121$), uzyskano w 52 tygodniu taką samą poprawę wartości HbA_{1c} o $-2,0\%$ w porównaniu z wartościami wyjściowymi, jak u pacjentów leczonych od początku badania za pomocą eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu.

U wszystkich pacjentów, którzy ukończyli udział w fazie przedłużonej, niekontrolowanej obserwacji trwającej 7 lat ($n=122$ z 258 pacjentów włączonych do fazy przedłużonej obserwacji), wartość HbA_{1c} stopniowo zwiększała się od 52 tygodnia, ale była ciągle niższa po 7 latach w porównaniu do wartości wyjściowych ($-1,5\%$). Utrata masy ciała utrzymywała się u tych pacjentów przez 7 lat.

Tabela 2: Zestawienie wyników dwóch badań, w których porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z eksenatydem o natychmiastowym uwalnianiu, w połączeniu z samą dietą i ćwiczeniami fizycznymi, metforminą i (lub) pochodnymi sulfonilomocznika oraz metforminą i (lub) tiazolidynodionami (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

Badanie trwające 24 tygodnie	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg	Eksenatyd o natychmiastowym
------------------------------	--	-----------------------------

		uwalnianiu 10 µg 2 razy na dobę
N	129	123
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,5	8,4
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,67 (-0,94; -0,39) **	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA_{1c} < 7%	58	30
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (±SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	97	94
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
Badanie trwające 30 tygodni		
N	148	147
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,3	8,3
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,33 (-0,54; -0,12) *	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA_{1c} ≤7%	73	57
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (±SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4(±0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	102	102
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE = błąd standardowy, CI = przedział ufności, * p < 0,05; **p < 0,0001

Przeprowadzono trwające 26 tygodni badanie, w którym porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg z insuliną glargine raz na dobę. W porównaniu z insuliną glargine eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu wykazywał bardziej korzystną zmianę HbA_{1c}, znaczące zmniejszenie średniej masy ciała i mniejszą ilość incydentów hipoglikemicznych (Tabela 3).

Tabela 3: Zestawienie wyników 26 tygodniowego badania, w którym porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z insuliną glargine, w skojarzeniu z samą metforminą lub z metforminą i pochodnymi sulfonilomocznika (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg	Insulina glargine¹
N	233	223
Średnia wartość HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa	8,3	8,3
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Średnia różnica pomiędzy dwoma metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA_{1c} ≤ 7%	62	54
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Średnia masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa	91	91
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI)	-4,05 (-4,57; -3,52) *	

SE = błąd standardowy, CI = przedział ufności, * p < 0,05

¹ Insulina glargine była podawana do czasu uzyskania stężenia glukozy od 4,0 do 5,5 mmol/l (72-100 mg/dl). U pacjentów leczonych insuliną glargine, średnia dawka tej insuliny na początku leczenia, wynosiła od 10,1 j.m. na dobę do 31,1 j.m. na dobę.

Wyniki uzyskane po 156 tygodniach były spójne z wynikami opublikowanymi wcześniej w raporcie pośrednim po 26 tygodniach. Leczenie eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu niezmiennie istotnie polepszało kontrolę glikemii oraz kontrolę masy ciała w porównaniu z leczeniem insuliną glargine. Również dane i obserwacje dotyczące bezpieczeństwa dostępne po 156 tygodniach leczenia były zgodne z tymi opublikowanymi po 26 tygodniach leczenia.

W trwającym 26 tygodni podwójnie zaślepionym badaniu, eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu porównywano z maksymalnymi dawkami sitagliptyny i pioglitazonu u pacjentów przyjmujących metforminę. We wszystkich leczonych grupach uzyskano znaczącą redukcję HbA_{1c} względem wartości wyjściowych. Wykazano przewagę eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu nad sitagliptyną i pioglitazonem w odniesieniu do zmiany HbA_{1c} względem wartości wyjściowych.

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu powodował istotnie większą redukcję masy ciała u pacjentów w porównaniu z sitagliptyną. U pacjentów leczonych pioglitazonem obserwowano zwiększenie masy ciała (Tabela 4).

Tabela 4: Wyniki 26 tygodniowego badania, w którym porównywano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z sitagliptyną oraz pioglitazonem w skojarzeniu z metforminą (analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg	Sitagliptyna 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
Średnia wartość HbA_{1c} (%)			
Wartość wyjściowa	8,6	8,5	8,5
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) w porównaniu z sitagliptyną	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) w porównaniu z pioglitazonem	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Odsetek pacjentów (%), u których uzyskano wartości HbA_{1c} ≤ 7%	62	36	49
Zmiana wartości glikemii na czczo (mmol/l) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Średnia masa ciała (kg)			
Wartość wyjściowa	89	87	88
Zmiana względem wartości wyjściowej (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) w porównaniu z sitagliptyną	-1,54 (-2,35; -0,72)*;		
Średnia różnica pomiędzy metodami leczenia względem wartości wyjściowej (95% CI) w porównaniu z pioglitazonem	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SE = błąd standardowy, CI = przedział ufności, * p < 0,05; **p < 0,0001

W 28 tygodniowym podwójnie zaślepionym badaniu porównano zastosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu łącznie z dapagliflozyną do zastosowania samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i samej dapagliflozyny u osób leczonych metforminą. We wszystkich grupach poddanych leczeniu zaobserwowano zmniejszenie stężenia HbA_{1c} w porównaniu do wartości wyjściowej. Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i dapagliflozyny powodowało

większą redukcję stężenia HbA_{1c} od wartości wyjściowych w porównaniu z samym eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu i samą dapagliflozyną (Tabela 5).

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z dapagliflozyną powodowało znacząco większą redukcję masy ciała w porównaniu do każdego produktu leczniczego stosowanego osobno (Tabela 5).

Tabela 5: Wyniki jednego 28-tygodniowego badania mającego na celu porównanie efektów dodania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i dapagliflozyny do leczenia metforminą z dodaniem samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu lub samej dapagliflozyny do leczenia metforminą (analiza zgodna z intencją leczenia)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Dapagliflozyna 10 mg QD	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Placebo QD	Dapagliflozyna 10 mg QD + Placebo QW
N	228	227	230
Średnia HbA_{1c} (%)			
Wartości wyjściowe	9,3	9,3	9,3
Zmiany od wartości wyjściowych (±SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym aktywnym produktem leczniczym (95% CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Uczestnicy (%) osiągający HbA_{1c} < 7%	45	27	19
Średnia różnica względem wartości wyjściowej w stężeniu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) (±SE)^a	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym aktywnym produktem leczniczym (95% CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej w stężeniu glukozy w ciągu 2 godzin po posiłku (mmol/l) (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym aktywnym produktem leczniczym (95% CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Dapagliflozyna 10 mg QD	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg QW + Placebo QD	Dapagliflozyna 10 mg QD + Placebo QW
Średnia masa ciała (kg)			
Wartości wyjściowe	92	89	91
Zmiany od wartości wyjściowych (\pm SE) ^a	-3,6 (\pm 0,3)	-1,6 (\pm 0,3)	-2,2 (\pm 0,3)
Średnia różnica względem wartości wyjściowej, pomiędzy terapią skojarzoną a pojedynczym aktywnym produktem leczniczym (95% CI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=raz w tygodniu, QD=raz na dobę, SE= błąd standardowy, CI=przedział ufności, N= liczba pacjentów,

^a Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) i różnice pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych w 28 tygodniu są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem leczenia, regionu, wyjściowej wartości HbA_{1c} (<9,0% lub \geq 9,0%), tygodnia i zależności leczenia od tygodnia określanych jako czynniki stałe, a wartość bazowa jako współzmienna.

*p<0.01, **p<0.001.

Wartości p są wszystkimi wartościami p skorygowanymi względem wielokrotnych porównań.

Analiza nie obejmuje pomiarów po zastosowaniu doraźnej terapii ratunkowej i po przedwczesnym przerwaniu leczenia badanym produktem leczniczym.

W 28-tygodniowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu dodany do samej insuliny glargine lub w skojarzeniu z metforminą był porównywany z placebo dodanego do samej insuliny glargine lub w skojarzeniu z metforminą. Insulina glargine była podawana do czasu uzyskania stężenia glukozy w osoczu na czczo w przedziale od 4,0 do 5,5 mmol/l (72 do 99 mg/dl). Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu wykazywał przewagę nad placebo w zakresie zmniejszania stężenia HbA_{1c} od wartości początkowych do tygodnia 28. (Tabela 6).

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu miał przewagę nad placebo w zmniejszaniu masy ciała w tygodniu 28. (Tabela 6).

Tabela 6: Wyniki jednego 28-tygodniowego badania porównującego eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu z placebo w skojarzeniu z insuliną glargine stosowaną w monoterapii lub z metforminą (analiza zgodna z intencją leczenia)

	Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu 2 mg + insulina glargine^a	Placebo + insulina glargine^a
N	231	230
Średnia HbA_{1c} (%)		
Wartości wyjściowe	8,5	8,5
Zmiana od wartości wyjściowych (± SE) ^b	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Średnia różnica w zmianie względem wartości wyjściowej pomiędzy grupami terapeutycznymi (95% CI)	-0,73* (-0,93, -0,53)	
Pacjenci (%), którzy uzyskali HbA_{1c} ≤7%^c	33*	7
Średnia masa ciała (kg)		
Wartości wyjściowe	94	94
Zmiana od wartości wyjściowych (± SE) ^b	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowej pomiędzy grupami terapeutycznymi (95% CI)	-1,50* (-2,17, -0,84)	
Średnia różnica względem wartości wyjściowej w stężeniu glukozy po 2 godzinach po posiłku (mmol/l) (± SE)^{b,d}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Średnia różnica w zmianie od wartości wyjściowej pomiędzy grupami terapeutycznymi (95% CI)	-1,52* (-2,15, -0,90)	

N=liczba pacjentów w każdej grupie terapeutycznej, SE = błąd standardowy, CI= przedział ufności, *wartość p <0,001 (skorygowana względem wielokrotnych porównań).

^a. Średnia zmiana obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) w średniej dobowej dawce insuliny wyniosła 1,6 jednostki w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i 3,6 jednostki w grupie placebo.

^b. Skorygowana średnia obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LS Means) i różnica(e) pomiędzy grupami w zakresie zmian od wartości wyjściowych w 28 tygodniu są modelowane na podstawie analizy kowariancji powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym (MMRM), z uwzględnieniem leczenia, regionu, wyjściowej wartości HbA_{1c} (<9,0% lub ≥ 9,0%), wyjściowego stosowania pochodnych sulfonilomocznika (tak lub nie), tygodnia i zależności leczenia od tygodnia określanych jako czynniki stałe, a wartość bazowa jako współzmienna. Bezwzględna zmiana w stężeniu glukozy po 2 godzinach po posiłku w tygodniu 28. jest modelowana podobnie za pomocą analizy ANCOVA.

^c. Wszystkich pacjentów z brakującymi danymi dotyczącymi punktu końcowego uznaje się za osoby bez odpowiedzi na leczenie.

^d. Po przeprowadzeniu standardowego testu tolerancji posiłku.

Analiza nie obejmuje pomiarów po zastosowaniu doraźnej terapii ratunkowej i po przedwczesnym przerwaniu leczenia lekiem badanym.

Ocena układu sercowo-naczyniowego

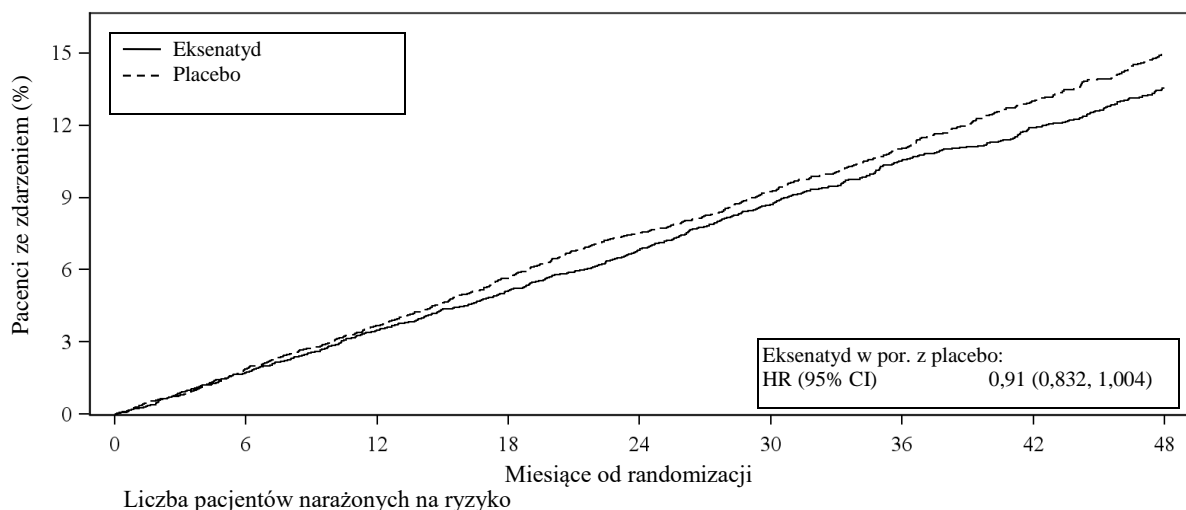
Badanie EXSCEL było pragmatycznym badaniem z sercowo-naczyniowymi (CV) punktami końcowymi u pacjentów z cukrzycą typu 2 i dowolnym poziomem ryzyka CV. Łącznie 14 752 pacjentów zostało losowo przydzielonych w stosunku 1:1 do grupy przyjmującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień lub placebo; badane leczenie było dołączone do terapii obecnie stosowanej przez pacjenta, która mogła obejmować inhibitory SGLT2. Obserwację pacjentów prowadzono w ramach rutynowej praktyki klinicznej przez medianę 38,7 miesiąca, a

mediana czasu trwania leczenia wyniosła 27,8 miesiąca. Informacja o tym, czy pacjent nadal żyje pod koniec badania była dostępna w odniesieniu do 98,9% i 98,8% pacjentów odpowiednio z grupy leczonej eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu i placebo. Średni wiek pacjentów w chwili rozpoczęcia badania wynosił 62 lata (8,5% pacjentów było w wieku ≥ 75 lat). Około 62% pacjentów stanowili mężczyźni. Średnia wartość BMI wyniosła 32,7 kg/m² pc., a średni czas trwania cukrzycy wyniósł 13,1 roku. Średnia wartość HbA_{1c} wyniosła 8,1%. U około 49,3% występowały łagodne zaburzenia czynności nerek (wyliczony wskaźnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] ≥ 60 do ≤ 89 ml/min/1,73m² pc.), a u 21,6% pacjentów występowały zaburzenia czynności nerek w stopniu umiarkowanym (eGFR ≥ 30 do ≤ 59 ml/min/1,73 m² pc.). Ogółem u 26,9% pacjentów nie występowało wcześniej żadne zdarzenie w obrębie układu sercowo-naczyniowego, a u 73,1% występowało wcześniej przynajmniej jedno zdarzenie w obrębie układu sercowo-naczyniowego.

W badaniu EXSCCEL pierwszorzędownym punktem końcowym oceny bezpieczeństwa (interwencja daje nie gorsze wyniki) i skuteczności (interwencja daje lepsze wyniki) był czas do wystąpienia pierwszego potwierdzonego poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego serca (MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (CV), zawał mięśnia sercowego (MI) niepowodujący zgonu lub udar niepowodujący zgonu. Śmiertelność z każdej przyczyny była drugorzędowym punktem końcowym ocenianym jako pierwszy.

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu nie zwiększył ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z placebo, gdy leczenie dołączano do zwykłej bieżącej terapii pacjentów (HR: 0,91; 95% CI: 0,832, 1,004; p<0,001 dla badania wykazującego, że interwencja daje nie gorsze wyniki), patrz Rycina 1. Wyniki pierwszorzędownego złożonego i drugorzędowego punktu końcowego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego zostały przedstawione na Rycinie 2.

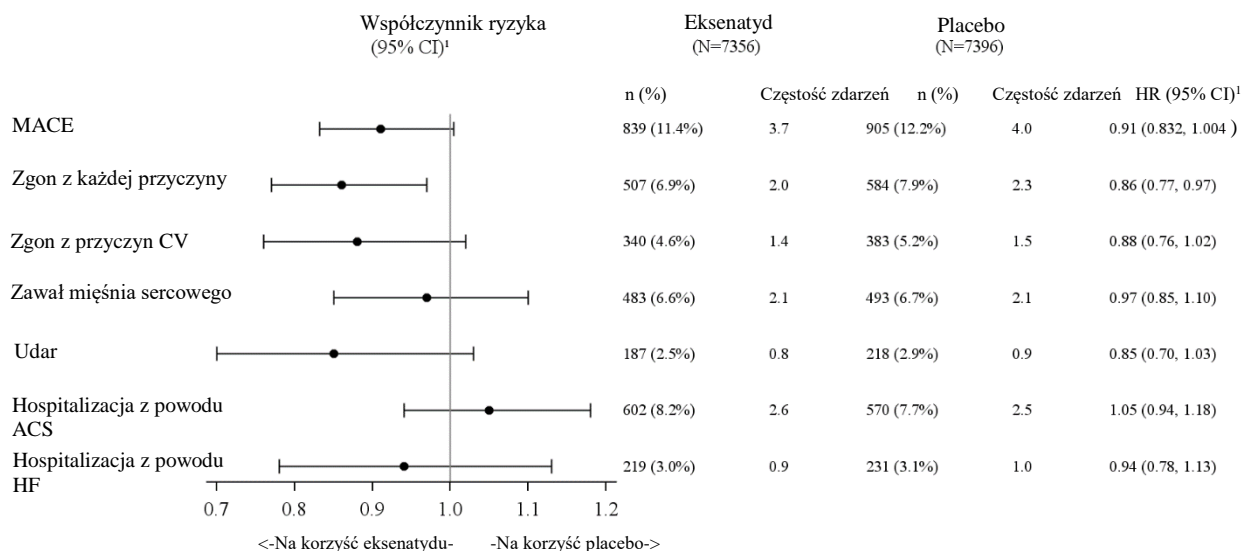
Rycina 1: Czas do pierwszego potwierdzonego MACE (pacjenci z populacji zgodnej z zamiarem leczenia)



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

HR=współczynnik ryzyka, CI=przedział ufności

Rycina 2: Wykres typu forest plot: Analiza pierwszorzędownych i drugorzędowych punktów końcowych (pacjenci z populacji zgodnej z zamiarem leczenia)



ACS=ostry zespół wieńcowy; CI=przedział ufności; CV-sercowo-naczyniowy; HF=niewydolność serca; HR=współczynnik ryzyka; MACE=poważne zdarzenie niepożądane dotyczące serca; MI=zawał mięśnia sercowego; n=liczba pacjentów ze zdarzeniem; N=liczba pacjentów w grupie terapeutycznej.

¹HR (aktywne leczenie/placebo) i CI zostały obliczone na podstawie modelu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa, ze stratyfikacją względem wcześniej występującego zdarzenia CV, w którym tylko grupa terapeutyczna była zmienną objaśniającą.

Potrzeba przyjmowania dodatkowych leków antyhiperglikemicznych była zmniejszona o 33% w grupie przyjmującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu (częstość występowania skorygowana względem ekspozycji wyniosła 10,5 na 100 pacjento-lat) w porównaniu z grupą placebo (częstość występowania skorygowana względem ekspozycji wyniosła 15,7 na 100 pacjento-lat). W trakcie badania obserwowano zmniejszenie stężenia HbA_{1c}, przy czym całkowita różnica pomiędzy grupami leczenia wyniosła -0,53% (eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w por. z placebo).

Masa ciała

Redukcja masy ciała względem wartości wyjściowych była obserwowana we wszystkich badaniach z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu. W 4 badaniach kontrolowanych substancją porównawczą redukcję tę obserwowano u pacjentów leczonych eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu niezależnie od występowania nudności, chociaż większą redukcję masy ciała odnotowano w grupie, u której występowały nudności (średnia redukcja masy ciała od -2,9 kg do -5,2 kg u pacjentów, u których wystąpiły nudności w porównaniu z -2,2 kg do -2,9 kg u pacjentów bez nudności).

W 4 badaniach kontrolowanych substancją porównawczą odsetek pacjentów, u których odnotowano redukcję masy ciała i poziomu HbA_{1c} wynosił od 70 do 79% (odsetek pacjentów ze zmniejszonym HbA_{1c} wynosił od 88 do 96%).

Stężenie glukozy w osoczu lub surowicy

Leczenie eksenatydem o przedłużonym uwalnianiu powodowało znaczące obniżenie stężenia glukozy w osoczu lub surowicy na czczo. W badaniu z insuliną glargine kontrolowanym placebo zmiana w stężeniu glukozy w osoczu na czczo od wartości początkowej do tygodnia 28. wyniosła -0,7 mmol/l w grupie otrzymującej eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu i -0,1 mmol/l w grupie placebo. Obniżenie to występowało już po 4 tygodniach. Obserwowano także dodatkowe obniżenie stężenia poposiłkowego. Poprawa stężenia glukozy w osoczu na czczo utrzymywała się przez 52 tygodnie.

Czynność komórek β

Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych z użyciem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu wskazują na poprawę czynności komórek β trzustki w oparciu o wykorzystanie takich środków jak

ocena czynności komórek w modelu homeostazy (ang. homeostasis model assessment for beta-cell function, HOMA-B). Wpływ na komórki β utrzymywał się przez 52 tygodnie.

Ciśnienie krwi

Podczas 4 badań klinicznych kontrolowanych substancją porównawczą z zastosowaniem eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu obserwowano zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi (od 2,9 mmHg do 4,7 mmHg). W trwającym 30 tygodni badaniu z zastosowaniem eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu jako komparatora, zarówno eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu jak i eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu w sposób istotny obniżały skurczowe ciśnienie krwi względem wartości wyjściowych (odpowiednio $4,7 \pm 1,1$ mmHg i $3,4 \pm 1,1$ mmHg); różnica pomiędzy grupami leczenia nie była istotna. Poprawa wartości ciśnienia krwi utrzymywała się przez 52 tygodnie.

W badaniu kontrolowanym placebo z insuliną glargine zmiana w skurczowym ciśnieniu krwi od wartości wyjściowych do tygodnia 28. wyniosła $-2,6$ mmHg w grupie otrzymującej eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu i $-0,7$ mmHg w grupie placebo.

Stosowanie eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w skojarzeniu z dapagliflozyną powodowało znacząco większą średnią redukcję ciśnienia skurczowego w 28 tygodniu ($-4,3 \pm 0,8$ mmHg) w porównaniu do samego eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu: $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) lub samej dapagliflozyny: $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$).

Poziom lipidów na czczo

Wykazano, że eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu nie wpływa negatywnie na parametry lipidowe.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymuje obowiązek dołączania wyników badań eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie eksenatydu wynika z formulacji eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu powodującej przedłużenie uwalniania eksenatydu. Po przeniknięciu do krwioobiegu, eksenatydu jest dystrybuowany i wydalany zgodnie ze znanymi właściwościami farmakokinetycznymi (jak opisano w tym punkcie).

Wchłanianie

Podczas podawania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg raz na tydzień, średnie stężenie eksenatydu przekroczyło minimalne efektywne stężenie (~ 50 pg/ml) po 2 tygodniach, a średnie stężenie eksenatydu w osoczu zwiększało się stopniowo przez ponad 6 do 7 tygodni. W rezultacie, stężenie eksenatydu około 151-265 pg/ml utrzymywało się, co wskazywało na osiągnięcie stanu stacjonarnego. Stężenie eksenatydu w stanie stacjonarnym utrzymywało się podczas tygodniowej przerwy pomiędzy podaniem dawek, z minimalnym odchyleniem od średniego stężenia terapeutycznego.

Dystrybucja

Średnia pozorna objętość dystrybucji eksenatydu po podskórnym podaniu jednorazowej dawki wynosi 28 l.

Biotransformacja i wydalanie

W badaniach nieklinicznych wykazano, że eksenatydu wydalany jest głównie w wyniku filtracji kłębkowej, a następnie rozkładu proteolitycznego. W badaniach klinicznych średni pozorny klirens eksenatydu wynosił 9 l/h. Takie właściwości farmakokinetyczne eksenatydu nie są zależne od dawki. Około 10 tygodni po zaprzestaniu stosowania eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, średnie stężenie eksenatydu w osoczu spadło poniżej minimalnego wykrywalnego stężenia.

Szczególne populacje

Osoby z zaburzeniami czynności nerek

Analiza farmakokinetyki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 mg wskazuje, że u pacjentów z umiarkowanymi (N=10) i łagodnymi (N=56) zaburzeniami czynności nerek możliwy jest wzrost ekspozycji systemowej o około 74% i 23% (przewidywana mediana w każdej z grup) w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (N=84).

Osoby z niewydolnością wątroby

Nie badano farmakokinetyki u pacjentów z niewydolnością wątroby. Eksenatyd jest wydalany głównie przez nerki, dlatego nie należy oczekiwać, by zaburzenia czynności wątroby miały wpływ na stężenie eksenatydu we krwi.

Płeć, rasa i masa ciała

Płeć, rasa i masa ciała pacjentów nie wpływają w istotny klinicznie sposób na farmakokinetykę eksenatydu.

Osoby w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania u osób w podeszłym wieku są ograniczone, ale wskazują, że nie ma znaczących zmian w ekspozycji na eksenatyd wraz ze wzrostem wieku do około 75 lat.

W badaniach oceniających farmakokinetykę eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu u pacjentów z cukrzycą typu 2, podawanie eksenatydu (10 µg) spowodowało średnie zwiększenie pola pod krzywą AUC eksenatydu o 36% u 15 pacjentów w podeszłym wieku od 75 do 85 lat, w porównaniu z 15 pacjentami w wieku od 45 do 65 lat. Prawdopodobnie jest to związane ze zmniejszoną czynnością nerek w starszej grupie wiekowej (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym z pojedynczą dawką eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu, oceniającym farmakokinetykę produktu u 13 pacjentów, w wieku od 12 do 16 lat, z cukrzycą typu 2 podawanie eksenatydu (5 µg) powodowało nieznacznie zmniejszenie średniego pola pod krzywą AUC (16% mniejsze) i wartości C_{max} (25% mniejsze) w porównaniu z wartościami obserwowanymi u dorosłych pacjentów. Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po wielokrotnym podaniu, lub genotoksyczności przeprowadzone z zastosowaniem eksenatydu o natychmiastowym uwalnianiu lub o przedłużonym uwalnianiu nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Po podaniu długo działających agonistów receptora GLP-1 u szczurów i myszy obserwowano guzy tarczycy. W 2-letnim badaniu działania rakotwórczego przeprowadzonym na szczurach, którym podawano eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu obserwowano zwiększoną zapadalność na gruczolaka z komórek C i raka z komórek C po zastosowaniu dawek stanowiących ≥ 2 -krotność ekspozycji układowej u ludzi, na podstawie AUC. Znaczenie kliniczne tych wyników jest obecnie nieznane.

Wyniki badań z zastosowaniem eksenatydu u zwierząt nie wskazują na bezpośrednie szkodliwe działanie na płodność. Podawanie dużych dawek eksenatydu wpływało na tworzenie układu szkieletowego oraz powodowało zahamowanie wzrostu płodu oraz potomstwa.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek

poli (D,L-laktydo-ko-glikolid)
sacharoza

Rozpuszczalnik

karmeloza sodowa
sodu chlorek
polisorbat 20
sodu diwodorofosforan, jednowodny
disodu fosforan, siedmiowodny
woda do wstrzykiwań
sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po uzyskaniu zawiesiny

Zawiesinę należy wstrzyknąć natychmiast po wymieszaniu proszku i rozpuszczalnika.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.

Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacz (pen) można przechowywać do 4 tygodni w temperaturze poniżej 30°C. Pod koniec tego okresu peny powinny zostać zużyte lub zutylizowane.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W celu uzyskania informacji na temat warunków przechowywania po wymieszaniu produktu leczniczego patrz punkt 6.3

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każdy dwukomorowy wstrzykiwacz (pen) zawiera eksenatyd w postaci proszku oraz rozpuszczalnik w strzykawce ze szkła typu 1, zamkniętej gumowym korkiem (z chromobutyli) i aluminiowym kapslem i gumowym tłokiem (z chromobutyli). Dwie komory są oddzielone drugim gumowym tłokiem (z chromobutyli). Do wstrzykiwacza dołączona jest jedna igła. Każdy kartonik zawiera również jedną igłą zapasową. Należy używać jedynie igieł dostarczonych wraz ze wstrzykiwaczem.

Opakowanie zawiera 4 jednodawkowe, fabrycznie napełnione wstrzykiwacze (peny) a opakowanie zbiorcze zawiera 12 (3 paczki po 4) jednodawkowych, fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy (penów).

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Napełniony fabrycznie wstrzykiwacz jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Proszek w pierwszej komorze musi zostać wymieszany z rozpuszczalnikiem w drugiej komorze fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza. Należy obejrzeć rozpuszczalnik przed użyciem. Rozpuszczalnika można użyć tylko wtedy, gdy jest przezroczysty i nie zawiera cząstek stałych. Po sporządzeniu, zawiesiny, można ją użyć tylko wtedy, gdy jest biała lub biaława i ma mleczny wygląd. W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących zawiesiny i sposobu podawania, proszę zapoznać się z Ulotką dołączoną do opakowania i Instrukcją użytkownika.

Należy używać jedynie igieł dostarczanych wraz z wstrzykiwaczem.

Eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu należy wystrzyknąć podskórnie natychmiast po wymieszaniu proszku i rozpuszczalnika.

Nie wolno używać eksenatydu o przedłużonym uwalnianiu, który uległ zamrożeniu.

Należy przekazać pacjentowi instrukcje dotyczące bezpiecznego usuwania strzykawki z przymocowaną igłą po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/696/003-004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 17 czerwca 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lutego 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20 września 2018

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>