

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BYDUREON 2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă cu eliberare prelungită.

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 2 mg de exenatidă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Pulbere: pulbere albă până la pulbere albă-cenușie.

Solvent: soluție limpede, incoloră, până la galben pal și maro pal.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

BYDUREON este indicat în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 în asociere cu

- Metformină
- Derivați de sulfoniluree
- Tiazolidindione
- Metformină și derivați de sulfoniluree
- Metformină și tiazolidindione

la adulții care nu au realizat control glicemic adecvat cu dozele maxime tolerate ale acestor tratamente orale.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

Doza recomandată este de 2 mg exenatidă o dată pe săptămână.

Pacienții care trec de pe tratamentul cu exenatidă cu administrare de două ori pe zi (BYETTA) pe tratament cu BYDUREON pot prezenta creșteri tranzitorii ale concentrației de glucoză în sânge, care în general se îmbunătățesc în primele două săptămâni de la inițierea terapiei.

Atunci când BYDUREON se adaugă la terapia existentă cu metformină și/sau tiazolidindione, doza curentă de metformină și/sau tiazolidindione poate fi continuată. Când BYDUREON se adaugă la tratamentul cu sulfoniluree trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct.4.4).

BYDUREON trebuie administrat o dată pe săptămână în aceeași zi a fiecărei săptămâni. Ziua administrării săptămânale poate fi schimbată dacă este necesar, atâta timp cât următoarea doză este administrată cel puțin cu o zi (24 de ore) mai târziu. BYDUREON poate fi administrat în orice moment al zilei indiferent de orarul meselor.

Dacă o doză este omisă, următoarea trebuie să fie administrată cât mai curând posibil. După aceea pacienții pot relua programul lor săptămânal de dozare. Nu trebuie administrate două injecții în aceeași zi.

Utilizarea BYDUREON nu necesită auto-monitorizări adiționale ale glicemiei. Cu toate acestea auto-monitorizarea poate deveni necesară pentru ajustarea dozelor sulfonilureelor.

Dacă după întreruperea tratamentului cu BYDUREON se inițiază un tratament antidiabetic diferit, trebuie luată în considerare eliberarea prelungită a BYDUREON (vezi pct.5.2).

### Grupe specifice de pacienți

#### *Vârstnici*

Ajustarea dozelor în funcție de vârstă nu este necesară. Totuși, deoarece funcția renală scade în general cu vârsta, trebuie acordată atenție specială funcției renale a pacientului (vezi pacienții cu insuficiență renală). Experiența clinică la pacienții > 75 ani este foarte limitată (vezi pct.5.2).

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară nu este necesară (clearance al creatininei 50 – 80 ml/min). Experiența clinică la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei 30 – 50 ml/min) este foarte limitată (vezi pct.5.2). BYDUREON nu se recomandă acestor pacienți.

BYDUREON nu se recomandă pacienților cu nefropatii în stadiul terminal sau cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30) (vezi pct.4.4).

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară (vezi pct.5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea BYDUREON la copii și adolescenți sub 18 ani nu au fost stabilite (vezi pct.5.2). Nu există date disponibile.

### Mod de administrare

BYDUREON se autoadministrează de către pacient. Fiecare dispozitiv ar trebui utilizat de o singură persoană și este pentru o singură utilizare.

Se recomandă programe educaționale pentru nespecialiștii în domeniu medical care vor administra produsul. Pacientul trebuie să citească cu atenție “Instrucțiunile pentru utilizator” care se găsesc în cutie.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecție subcutanată în abdomen, coapsă sau partea superioară posterioară a brațului, imediat după reconstituirea pulberii în solvent.

Pentru instrucțiunile de preparare ale medicamentului înainte de administrare, vezi pct.6.6 și “Instrucțiuni pentru utilizator”.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

BYDUREON nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

BYDUREON nu trebuie administrat în injecție intravenoasă sau intramusculară.

Acest medicament conține mai puțin de 1mmol de sodiu (23 mg) pe doză, fiind practic “fără sodiu”.

### Insuficiența renală

La pacienții cu nefropatii în stadiul terminal care fac dializă, dozele unice de exenatidă de două ori pe zi au crescut frecvența și severitatea reacțiilor adverse gastro-intestinale, de aceea BYDUREON nu se

recomandă pacienților cu nefropatii terminale sau insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min). Experiența clinică la pacienții cu insuficiență renală moderată este foarte limitată și de aceea utilizarea BYDUREON nu este recomandată.

Rar, au existat evenimente raportate spontan, de alterare a funcției renale cu exenatidă, incluzând creatinină serică crescută, afectare renală, agravarea insuficienței renale cronice și insuficiență renală acută, ce uneori a necesitat dializă. Unele dintre aceste evenimente au apărut la pacienți ce prezentau evenimente ce pot afecta hidratarea, incluzând greața, vărsături și/sau diaree și/sau cărora li se administrau agenți farmacologici cu efecte cunoscute de alterare a funcției renale/sau stării de hidratare. Agenții farmacologici utilizați concomitent au inclus inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniștii angiotensinei II, medicamente antiinflamatorii nesteroidiene și diuretice. La administrarea tratamentului de susținere și întreruperea agenților potențiali de cauzalitate, incluzând exenatida, a fost observată reversibilitatea alterării funcției renale.

#### Boli gastro-intestinale severe

BYDUREON nu a fost studiat la pacienți cu boli gastro-intestinale severe, incluzând pareza gastrică. Utilizarea sa se asociază frecvent cu reacții gastro-intestinale, incluzând greața, vărsături și diaree. Ca atare, utilizarea BYDUREON nu este recomandată la pacienți cu boli gastro-intestinale severe.

#### Pancreatita acută

Au existat rare rapoarte spontane de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați asupra caracteristicilor simptomatologiei de pancreatită acută: durere abdominală severă, persistentă. Sub tratament de susținere s-a observat recuperarea pacienților cu pancreatită dar au fost raportate cazuri foarte rare de pancreatită necrozantă sau hemoragică și/sau deces. Dacă se suspectează pancreatita, BYDUREON și orice alte medicamente potențial suspecte vor trebui întrerupte. Tratamentul cu BYDUREON nu trebuie reluat după ce diagnosticul de pancreatită a fost stabilit.

#### Utilizarea concomitentă a agenților farmacologici

Utilizarea concomitentă a BYDUREON cu insulină, derivați de D-fenilalanină (meglitinide), inhibitori ai alfa-glucozidazei, inhibitori ai 4-dipeptidil peptidazei sau alți agoniști ai receptorilor GLP-1 nu a fost studiată. Utilizarea concomitentă de BYDUREON și exenatidă de două ori pe zi (BYETTA) nu a fost studiată și nu este recomandată.

#### Hipoglicemia

În studiile clinice, atunci când BYDUREON a fost utilizat în asociere cu o sulfoniluree, riscul de hipoglicemie a fost crescut. Mai mult în studiile clinice, pacienții cu insuficiență renală ușoară aflați în tratament asociat cu o sulfoniluree, au avut incidență crescută a hipoglicemiei comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Pentru reducerea riscului de hipoglicemie asociat cu utilizarea unei sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree.

#### Scădere ponderală rapidă

Scăderi ponderale rapide de peste 1,5 kg pe săptămână au fost raportate la pacienți tratați cu exenatidă. Scăderea ponderală în acest ritm poate avea consecințe dăunătoare.

#### Interacțiunea cu warfarina

În cursul utilizării concomitente de warfarină și exenatidă au fost raportate unele cazuri de creștere a INR (Raportul Internațional Normalizat) uneori asociate cu sângerare (vezi pct.4.5).

#### Întreruperea tratamentului

După întreruperea tratamentului, efectul BYDUREON poate să persiste, deoarece concentrația plasmatică de exenatidă scade pe parcursul a 10 săptămâni. Alegerea altor medicamente și ajustarea dozelor trebuie să fie considerate în consecință, deoarece reacții adverse mai pot apărea și eficacitatea poate persista, cel puțin parțial, până când valorile de exenatidă scad.

### **4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Rezultatul unui studiu care utilizează paracetamolul ca medicament model în evaluarea efectului golirii gastrice a arătat că efectul BYDUREON asupra încetirii golirii gastrice este minim și nu este

de așteptat să apară reduceri relevante clinic ale ratei și gradului de absorbție a medicamentelor orale administrate concomitent. De aceea nu este necesară ajustarea dozelor de medicamente influențate de golirea gastrică întârziată.

Atunci când s-au administrat comprimate de paracetamol de 1000 mg, indiferent de orarul meselor, după 14 săptămâni de tratament cu BYDUREON, nu s-au observat modificări semnificative ale ASC în comparație cu perioada de control.  $C_{max}$  a paracetamolului a scăzut cu 16% (în condiții de repaus alimentar) și 5% (postprandial) și  $t_{max}$  a fost crescut de la aproximativ 1 oră în perioada de control la 1,4 ore (în condiții de repaus alimentar) și 1,3 ore (postprandial).

#### Derivați de sulfoniluree

Dozele de sulfoniluree pot necesita ajustări datorită riscului crescut de hipoglicemie asociat cu tratamentul cu sulfoniluree (vezi pct.4.2 și pct.4.4).

S-au efectuat următoarele studii de interacțiune medicamentoasă în care s-a utilizat exentidă 10 μg de două ori pe zi, dar nu și exenatidă o dată pe săptămână:

Studii de interacțiune medicamentoasă cu exenatidă s-au efectuat numai la adulți.

#### Inhibitorii de Hidroxi Metil Glutaril Coenzima A reductază

ASC și  $C_{max}$  ale lovastatinei au scăzut cu aproximativ 40%, respectiv, 28% iar  $t_{max}$  a fost întârziat cu aproximativ 4 ore când exenatida de două ori pe zi s-a administrat concomitent cu o doză unică de lovastatină (40 mg), comparativ cu administrarea lovastatinei în monoterapie. În studiile clinice placebo-controlate cu durata de 30 zile, utilizarea concomitentă a exenatidei și a inhibitorilor de HMG CoA reductazei nu s-a asociat cu modificări marcate ale profilelor lipidice (vezi pct.5.1). Cu toate că nu este necesară o ajustare predeterminată a dozei, totuși monitorizarea profilelor lipidice trebuie făcută regulat.

#### Warfarina

S-a observat întârzierea lui  $t_{max}$  cu aproximativ 2 ore atunci când warfarina a fost administrată la 35 de minute după exenatidă de 2 ori pe zi. Nu s-au observat efecte relevante clinic asupra  $C_{max}$  sau ASC. S-a raportat creșterea INR-ului în cursul utilizării concomitente de warfarină și exenatidă de două ori pe zi. INR trebuie monitorizat în cursul inițierii tratamentului cu BYDUREON la pacienții sub tratament cu warfarină și /sau derivați de cumarol (vezi pct 4.8).

#### Digoxina și lisinoprilul

În studiile de interacțiune ale efectului exenatidei cu administrare de două ori pe zi asupra digoxinei și lisinoprilului nu s-au observat efecte relevante clinic asupra  $C_{max}$  sau ASC, totuși s-a observat o întârziere de 2 ore a lui  $t_{max}$ .

#### Etinil estradiolul și levonorgestrelul

Administrarea de contraceptive orale combinate (30 μg de etinil estradiolul și 150 μg levonorgestrel ) cu o oră înainte de exenatidă cu administrare de două ori pe zi nu a modificat ASC,  $C_{max}$  sau  $C_{min}$  ale etinil estradiolului sau levonorgestrelului. Administrarea contraceptivului oral la 35 de minute după exenatidă nu a modificat ASC, dar a determinat o scădere cu 45 % a  $C_{max}$  a etinil estradiolului și o scădere cu 27- 41 % a  $C_{max}$  a levonorgestrelului și o întârziere a  $t_{max}$  cu 2-4 ore datorită unei goliri gastrice întârziate. Scăderea  $C_{max}$  are o relevanță clinic redusă și nu necesită ajustarea dozelor de contraceptive orale.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârstă fertilă

Din cauza perioadei lungi de eliminare a BYDUREON, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție pe perioada tratamentului cu BYDUREON. Tratamentul cu BYDUREON trebuie întrerupt cu cel puțin 3 luni înaintea unei sarcini planificate.

### Sarcina

Nu există date adecvate rezultate din utilizarea BYDUREON la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct.5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut. BYDUREON nu trebuie utilizat în cursul sarcinii, fiind recomandată utilizarea insulinei.

### Alăptarea

Nu se știe dacă exenatida se excretă în laptele uman. BYDUREON nu trebuie utilizat în cursul alăptării.

### Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii asupra fertilității la oameni.

## **4.7 Efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Atunci când BYDUREON se utilizează în asociere cu o sulfoniluree, pacienților trebuie să li se recomande să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 5\%$  pacienți tratați cu BYDUREON) au fost în principal legate de funcția gastro-intestinală (greață, vărsături, diaree și constipație). Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost greața care a fost asociată cu inițierea tratamentului și a scăzut în decursul timpului. În afară de aceasta au apărut reacții la locul injectării (prurit, noduli, eritem), hipoglicemie (cu o sulfoniluree) și cefalee. Cele mai multe reacții adverse asociate tratamentului cu BYDUREON au fost de intensitate ușoară până la moderată.

Pancreatita acută și insuficiența renală acută au fost raportate relativ rar de la punerea pe piață a exenatidei cu administrare de două ori pe zi (vezi pct. 4.4).

### Tabel recapitulativ al reacțiilor adverse

Frecvența reacțiilor adverse la BYDUREON cu o incidență  $\geq 1\%$  sunt rezumate în Tabelul 1 de mai jos.

Sursa de date cuprinde două studii controlate cu placebo (de 10 și 15 săptămâni) și 3 studii care compară BYDUREON fie cu exenatida cu administrare de două ori pe zi (un studiu de 30 săptămâni), sitagliptină și pioglitazonă (un studiu de 26 săptămâni) și insulina glargin (un studiu de 26 săptămâni). Terapiile concomitente au inclus dietă și exerciții fizice, metformină, o sulfoniluree, o tiazolidindionă, sau o combinație de medicamente antidiabetice orale.

Reacțiile adverse observate după punerea pe piață și din experiența din studiile clinice cu exenatidă cu administrare de două ori pe zi care nu au fost observate cu BYDUREON cu o incidență  $\geq 1\%$  sunt listate în Tabelul 2 de mai jos.

Reacțiile sunt enumerate folosind termenii preferați de MedDRA, pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvențele absolute. Frecvențele la pacienți sunt definite ca: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ ) și foarte rare ( $< 1/10000$ ).

În cadrul fiecărei grupe de frecvențe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a severității.

Tabel 1: Frecvența reacțiilor adverse la BYDUREON cu o incidență  $\geq 1\%$  în studiile clinice. n = 592 total (pacienți pe sulfoniluree n = 135)

<b>Foarte Frecvente</b>	<b>Frecvente</b>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Hipoglicemie (cu o sulfoniluree) <sup>1</sup>	Scăderea apetitului alimentar <sup>1</sup>
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
	Amețeli <sup>1</sup>
	Cefalee <sup>1</sup>
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Constipație	Distensie abdominală
Diaree <sup>1</sup>	Durere abdominală <sup>1</sup>
Greață <sup>1</sup>	Dispepsie <sup>1</sup>
Vărsături <sup>1</sup>	Eructații
	Flatulență <sup>1</sup>
	Reflux gastro-esofagian <sup>1</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Prurit la locul injecției	Fatigabilitate <sup>1</sup>
	Eritem la locul injecției
	Erupție cutanată tranzitorie la locul injecției
	Somnolență

<sup>1</sup> Frecvența reacțiilor a fost aceeași în grupul de tratament cu exenatidă de două ori pe zi.

Tabelul 2: Reacții adverse observate după punerea pe piață și din experiența din studiile clinice cu exenatidă cu administrare de două ori pe zi care nu au fost observate cu BYDUREON cu o incidență  $\geq 1$  % sunt listate mai jos:

Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			
			Reacție anafilactică <sup>2</sup>
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			
		Deshidratare, asociată în general cu greață, vărsături și/sau diaree. <sup>2</sup>	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>			
	Disgeuzie <sup>2</sup>		
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>			
	Pancreatită acută (vezi pct.4.4). <sup>13</sup>		
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>			
Hiperhidroză <sup>1</sup>		Erupecie cutanată tranzitorie maculară sau papulară. <sup>2</sup>	
		Prurit și/sau urticarie <sup>2</sup>	
		Edem angioneurotic <sup>2</sup>	
		Alopecie <sup>2</sup>	
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>			
		Funcție renală alterată inclusiv insuficiență renală acută, agravarea insuficienței renale cronice, afectare renală, creșterea creatininei serice <sup>2</sup> (vezi pct.4.4).	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de injecție</b>			
Astenie <sup>1</sup>			
Senzație de nervozitate <sup>1</sup>			
<b>Investigații diagnostice</b>			
		INR-ul a crescut în cazul administrării concomitente cu warfarină, unele rapoarte fiind asociate cu hemoragii (vezi pct.4.4). <sup>2</sup>	

<sup>1</sup> Rata bazată pe datele din trialurile clinice cu exenatidă de două ori pe zi.

<sup>2</sup> Rata bazată pe date spontane cu exenatidă cu administrare de două ori pe zi.

<sup>3</sup> Evenimentele au fost mai puțin frecvente în toate grupurile de tratament.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

##### *Hipoglicemie*

Incidența hipoglicemiei a fost crescută când BYDUREON a fost utilizat în asociere cu o sulfoniluree (15,9 % față de 2,2 %) (vezi pct. 4.4). Pentru reducerea riscului de hipoglicemie asociat cu utilizarea unei sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree (vezi pct. 4.2 și 4.4).

BYDUREON a fost asociat cu o incidență semnificativ scăzută a episoadelor de hipoglicemie față de insulina glargin la pacienții care au primit și tratament cu metformină (3 % versus 19 %) și la pacienții tratați cu metformină și o sulfoniluree (20 % față de 42 %).



În toate studiile, cele mai multe episoade (96,8 % n= 32) de hipoglicemie au fost minore și s-au rezolvat prin administrare orală de carbohidrați. La un pacient, a fost raportat un episod sever de hipoglicemie pentru că a avut valori scăzute ale glucozei în sânge (2,2 mmol/l) și a necesitat asistență cu administrare orală de carbohidrați care a rezolvat evenimentul.

#### *Greață*

Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost greața. Dintre pacienții tratați cu BYDUREON în general, 20% au raportat cel puțin un episod de greață în comparație cu 34% dintre pacienții tratați cu exenatidă cu administrare de două ori pe zi. Cele mai multe episoade de greață au fost ușoare până la moderate. Odată cu continuarea tratamentului, frecvența a scăzut la majoritatea pacienților care au prezentat inițial greață.

Incidența întreruperii tratamentului din cauza evenimentelor adverse în decursul unui studiu clinic controlat cu durata de 30 săptămâni a fost de 6% pentru pacienții tratați cu BYDUREON și 5% la pacienții tratați cu exenatidă de două ori pe zi. Evenimentele adverse care au dus cel mai frecvent la întreruperea tratamentului au fost greața și vărsăturile, în fiecare dintre grupurile de tratament. Întreruperea tratamentului fie din cauza grețurilor, fie a vărsăturilor a avut loc în < 1 % pentru pacienții tratați cu BYDUREON și 1% pentru pacienții tratați cu exenatidă de două ori pe zi.

#### *Reacții la locul injectării*

Reacțiile la locul injectării au fost observate mai frecvent la pacienții tratați cu BYDUREON față de pacienții aflați în tratament cu un comparator (16 % față de intervalul 2-7 %) în faza de studiu controlat cu durata de 6 luni. Aceste reacții la locul injectării au fost în general ușoare și de obicei nu au determinat întreruperea tratamentului. Pacienții pot fi tratați pentru ameliorarea simptomelor, în timp ce-și continuă tratamentul. Injecția ulterioară trebuie să utilizeze un alt loc de injectare în fiecare săptămână.

Noduli subcutanați mici au fost observați foarte frecvent la locul injectării în studiile clinice, în concordanță cu proprietățile microsferelor de poli D,L lactic co-glicolidă. Majoritatea nodulilor individuali au fost asimptomatici, nu au interferat cu participarea la studiu și s-au rezolvat în 4 până la 8 săptămâni.

#### *Imunogenicitate*

În concordanță cu proprietățile imunogene potențiale ale medicamentelor proteice și peptidice, pacienții pot dezvolta anticorpi la exenatidă în urma tratamentului cu BYDUREON. La cei mai mulți pacienți care dezvoltă anticorpi, titrurile diminuează cu timpul.

Prezența anticorpilor (titru mare sau mic) nu este un predictor pentru controlul glicemic al unui pacient individual.

În studiile clinice cu BYDUREON, aproximativ 45% dintre pacienți au avut titru mic al anticorpilor la exenatidă la finalul studiului. Global, procentul de pacienți pozitivi pentru anticorpi a fost concordant în studiile clinice. Global, nivelul controlului glicemic (HbA<sub>1c</sub>) a fost comparabil cu cel observat la cei fără titruri de anticorpi. În studiile clinice de fază 3, o medie 12% dintre pacienți au avut anticorpi cu titru mai mare. Într-o proporție dintre acestea răspunsul glicemic la BYDUREON la fost absent la sfârșitul perioadei controlate a studiilor; 2,6 % dintre pacienți nu au avut răspuns glicemic cu titru mai mare de anticorpi în timp ce 1,6 % nu au avut răspuns glicemic fără titruri de anticorpi.

Pacienții care au dezvoltat anticorpi la exenatidă tind să prezinte mai multe reacții la locul injectării (de exemplu: roșeața pielii și prurit), dar altfel ratele și tipurile de reacții adverse sunt comparabile cu cele ale celor care nu au avut anticorpi anti-exenatidă.

Pentru pacienții tratați cu BYDUREON, incidența potențialului imunogenic de reacții la locul de injectare (cel mai frecvent prurit cu sau fără eritem) în timpul studiilor cu durata de 30 săptămâni și a celor două studii cu durata de 26 săptămâni a fost de 9%. Aceste reacții au fost mai puțin frecvente la pacienții fără titruri (4 %) în comparație cu pacienții cu titruri pozitive (13 %), cu o incidență mai mare la cei cu titruri mai mari de anticorpi anti-exenatidă.

Examinarea probelor anticorpi- pozitive nu a evidențiat reactivitate încrucișată semnificativă cu alte peptide endogene similare (glucagon sau GLP-1).

#### *Reducerea rapidă a greutateii corporale*

Într-un studiu cu durata de 30 săptămâni, aproximativ 3% (n=4/148) dintre pacienții tratați cu BYDUREON au prezentat cel puțin o perioadă de timp scădere ponderală rapidă (scăderea greutateii corporale înregistrată între două vizite consecutive a fost mai mare de 1,5 kg pe săptămână).

## **4.9 Supradozajul**

Efectele supradozajului cu exenatidă (pe baza studiilor clinice cu exenatidă cu administrare de două ori pe zi) includ grețuri severe, vărsături severe și scăderi rapide ale glicemiei. În caz de supradozaj, trebuie inițiat tratamentul de susținere corespunzător, în funcție de simptomele și semnele clinice ale pacientului.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică : Medicamente utilizate în tratamentul diabetului, alte antidiabetice orale, exclusiv insuline, codul ATC: A10BX04.

#### Mecanism de acțiune

Exenatida este un agonist al receptorilor peptidului 1 asemănător glucagonului (GLP-1) care manifestă câteva acțiuni antihiperglicemice ale peptidului 1 asemănător glucagonului (GLP-1). Secvența de aminoacizi a exenatidei se suprapune parțial cu cea a GLP-1 uman. S-a arătat că exenatida se leagă de și activează *in vitro* receptorul uman GLP-1 cunoscut, mecanismul de acțiune fiind mediat de AMP ciclic și/sau de alte căi intracelulare de semnalizare.

Exenatida crește, în mod dependent de glucoză, secreția de insulină din celulele pancreatice beta. Pe măsură ce concentrațiile sanguine ale glucozei scad, secreția de insulină se reduce. Atunci când exenatida a fost utilizată în asociere numai cu metformina și/sau cu o tiazolidindionă nu s-a observat creșterea incidenței hipoglicemiei față de asocierea placebo cu metformină și/sau cu o tiazolidindionă ceea ce s-ar putea datora acestui mecanism insulinotrop dependent de glucoză (vezi pct. 4.4).

Exenatida suprimă secreția de glucagon, despre care se știe că este inadecvat crescută în diabetul zaharat tip 2. Concentrațiile de glucagon mai mici duc la scăderea producției hepatice de glucoză. Cu toate acestea, exenatida nu alterează răspunsul glucagonic normal și alte răspunsuri hormonale la hipoglicemie. Exenatida încetinește golirea stomacului, reducând astfel, rata cu care apare în circulație glucoza derivată din alimentele ingerate.

S-a arătat că administrarea exenatidei reduce aportul alimentar, datorită scăderii apetitului și creșterii senzației de sațietate.

#### Efecte farmacodinamice

Exenatida îmbunătățește controlul glicemic prin efecte imediate și susținute de reducere a concentrațiilor de glucoză atât postprandiale, cât și în condiții de repaus alimentar, la pacienții cu diabet zaharat tip 2. Spre deosebire de GLP-1 endogen, BYDUREON are un profil farmacocinetic și farmacodinamic care îl face adecvat administrării săptămânale la subiecții umani.

Un studiu farmacodinamic cu exenatidă la pacienți cu diabet zaharat tip 2 (n=13) a demonstrat restaurarea primei faze a secreției de insulină și secreția îmbunătățită a insulinei în faza a doua, ca răspuns la un bolus intravenos de glucoză.

#### Eficacitate clinică

Rezultatele studiilor clinice pe termen lung cu BYDUREON sunt prezentate mai jos, aceste studii incluzând 1628 de subiecți (dintre care 804 tratați cu BYDUREON), 54% bărbați și 46% femei, 281 de subiecți (din care 141 tratați cu BYDUREON) fiind cu vârste  $\geq$  de 65 de ani.

### Controlul glicemic

În două studii BYDUREON 2 mg o dată pe săptămână a fost comparat cu exenatidă de două ori pe zi 5 µg, timp de 4 săptămâni, urmată de exenatidă de două ori pe zi 10 µg. Unul din studii a avut o durată de 24 de săptămâni (n= 252) iar celălalt o durată de 30 de săptămâni (n=295), urmate de o extensie deschisă în care toți pacienții au fost tratați cu BYDUREON 2 mg o dată pe săptămână pentru alte 22 de săptămâni (n=243). În ambele studii, scăderi ale HbA<sub>1c</sub> au fost evidențiate în ambele grupuri de tratament chiar de la prima evaluare post-tratament a HbA<sub>1c</sub> (săptămânile 4 sau 6).

BYDUREON a determinat o reducere semnificativă statistic a HbA<sub>1c</sub>, comparativ cu pacienții care au primit exenatidă de două ori pe zi (Tabelul 3).

Un efect clinic relevant asupra HbA<sub>1c</sub>, a fost observat atât la subiecții tratați cu BYDUREON, cât și la cei tratați cu exenatidă de două ori pe zi, indiferent de terapia antidiabetică de bază, în ambele studii.

Clinic și semnificativ statistic mai mulți subiecți tratați cu BYDUREON, comparativ cu exenatidă de două ori pe zi au obținut o reducere a HbA<sub>1c</sub> de ≤7% sau < 7% în cele două studii (p <0,05 și respectiv p≤0,0001).

Atât pacienții tratați cu BYDUREON, cât și cei tratați cu exenatidă cu administrare de două ori pe zi au obținut o reducere a greutateii corporale față de momentul inițial, deși diferența între cele două grupuri de tratament nu a fost semnificativă.

Reduceri ulterioare ale HbA<sub>1c</sub> și scădere susținută în greutate au fost observate pentru cel puțin 52 de săptămâni la pacienții care au încheiat atât studiul controlat de 30 de săptămâni, cât și extensia necontrolată a studiului. Pacienții evaluabili care au trecut de pe exenatidă de două ori pe zi la BYDUREON (n=121) au obținut aceeași îmbunătățire în HbA<sub>1c</sub> de -2.0%, la sfârșitul extensiei de 22 de săptămâni, comparativ cu momentul inițial, ca și pacienții tratați cu BYDUREON timp de 52 de săptămâni.

Tabelul 3: Rezultatele a două studii cu BYDUREON comparativ cu exenatidă de două ori pe zi în combinație cu dietă și exerciții fizice, metformin și/sau sulfoniluree și metformin și/sau tiazolidindione (pacienți în intenție de tratament)

<b>Studiu de 24 de săptămâni</b>	<b>BYDUREON 2 mg</b>	<b>Exenatidă 10 µg de două ori pe zi</b>
N	129	123
<b>HbA<sub>1c</sub> medie (%)</b>		
Valoarea inițială	8,5	8,4
Modificarea față de valoarea inițială ( ± ES)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
<b>Diferența modificării medii față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 %IC)</b>	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
<b>Proporția pacienților (%) care au realizat HbA<sub>1c</sub> ≤7%</b>	58	30
<b>Modificarea concentrației plasmatice a glucozei în condiții de repaus alimentar (mmol/l) ( ± ES)</b>	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
<b>Greutatea medie (kg)</b>		
Valoarea inițială	97	94
Modificarea față de valoarea inițială ( ± ES)	-2,3 (±0,4)	-1,4 ( ± 0,4)
<b>Diferența modificării medii față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament. (95 % IC)</b>	-0,95 (-1,91, 0,01)	
<b>Studiu de 30 de săptămâni</b>		
N	148	147
<b>HbA<sub>1c</sub> medie (%)</b>		
Valoarea inițială	8,3	8,3
Modificarea față de valoarea inițială ( ± ES)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
<b>Diferența modificării medii față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % IC)</b>	-0,33 (-0,54, -0,12) *	
<b>Proporția pacienților (%) care au realizat HbA<sub>1c</sub> ≤7%</b>	73	57
<b>Modificarea concentrației plasmatice a glucozei în condiții de repaus alimentar (mmol/l) ( ± ES)</b>	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
<b>Greutatea medie (kg)</b>		
Valoarea inițială	102	102
Modificarea față de valoarea inițială ( ± ES)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
<b>Diferența modificării medii față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % IC)</b>	-0,08 (-1,29, 1,12)	

ES= eroarea standard , IC= intervalul de încredință , \* p< 0,05, \*\*p< 0,0001

A fost realizat un studiu cu durata de 26 de săptămâni, în care BYDUREON 2 mg a fost comparat cu insulina glargin cu administrare o dată pe zi. BYDUREON a demonstrat o reducere superioară a HbA<sub>1c</sub> comparativ cu insulina glargin. Comparativ cu tratamentul cu insulină glargin, BYDUREON a determinat o reducere semnificativă a greutateii corporale și a fost asociat cu mai puține episoade de hipoglicemie (Tabelul 4).

Tabelul 4: Rezultatele unui studiu de 26 de săptămâni cu BYDUREON comparativ cu insulină glargin, în combinație cu metformină și/sau sulfoniluree (pacienți în intenție de tratament).

	<b>BYDUREON 2 mg</b>	<b>Insulină glargin<sup>1</sup></b>
N	233	223
<b>HbA<sub>1c</sub> medie (%)</b>		
Valoarea inițială	8,3	8,3
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
<b>Diferența modificării medii față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % IC)</b>	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
<b>Proporția pacienților (%) care au realizat HbA<sub>1c</sub> ≤7%</b>	62	54
<b>Modificarea concentrației plasmatice a glucozei în condiții de repaus alimentar (mmol/l) (± ES)</b>	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
<b>Greutatea medie (kg)</b>		
Valoarea inițială	91	91
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
<b>Diferența modificării medii față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % IC)</b>	-4,05 (-4,57, -3,52) *	

ES= eroarea standard, IC= intervalul de confidență, \* p<0.05, \*\*p<0.0001

<sup>1</sup> Insulina glargin a fost dozată pentru o concentrație țintă a glucozei de 4,0 până la 5,5 mmol/l (72 până la 100 mg/dl). Doza medie de insulină glargin la inițierea tratamentului a fost de 10,1 UI/zi, crescând până la 31,1 UI/zi pentru pacienții tratați cu insulină.

Într-un studiu dublu-orb de 26 de săptămâni, BYDUREON a fost comparat cu dozele zilnice maxime de sitagliptină și pioglitazonă, la subiecți care erau deja tratați cu metformină. Toate grupurile de tratament au avut o reducere semnificativă a HbA<sub>1c</sub> față de momentul inițial. BYDUREON a demonstrat superioritate față de sitagliptină și pioglitazonă în ceea ce privește reducerea HbA<sub>1c</sub> față de momentul inițial.

BYDUREON a demonstrat o reducere semnificativ superioară a greutateii comparativ cu sitagliptina. Pacienții tratați cu pioglitazonă au crescut în greutate (Tabelul 5).

Tabelul 5: Rezultatele unui studiu de 26 de săptămâni cu BYDUREON comparativ cu sitagliptină și comparativ cu pioglitazonă, în combinație cu metformină (pacienți în intenție de tratament).

	<b>BYDUREON 2 mg</b>	<b>Sitagliptină 100 mg</b>	<b>Pioglitazonă 45 mg</b>
N	160	166	165
<b>HbA<sub>1c</sub> medie (%)</b>			
Valoarea inițială	8,6	8,5	8,5
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-1,4 (± 0,1)*	-0,8 (± 0,1)*	-1,1 (± 0,1)*
<b>Diferența modificării medii față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % IC), comparativ cu sitagliptina</b>	-0,63 (, -0,89, -0,37)**		
<b>Diferența modificării medii față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % IC), comparativ cu pioglitazona</b>	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
<b>Proporția pacienților (%) care au realizat HbA<sub>1c</sub> ≤7%</b>	62	36	49
<b>Modificarea concentrației plasmatice a glucozei în condiții de repaus alimentar (mmol/l) (± ES)</b>	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
<b>Greutatea medie (kg)</b>			
Valoarea inițială	89	87	88
Modificarea față de valoarea inițială (± ES)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
<b>Diferența modificării medii față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament (95 % IC), comparativ cu sitagliptina</b>	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
<b>Diferența modificării medii față de momentul inițial între cele două grupuri de tratament(95 % IC) , comparativ cu pioglitazona</b>	-5,10 (-5,91 , -4,28)**		

ES= eroarea standard, IC= intervalul de confidență, \* p< 0,05, \*\*p< 0,0001

#### Greutatea corporală

O reducere a greutateii corporale comparativ cu momentul inițial a fost observată în toate studiile cu BYDUREON. Această reducere a greutateii corporale a fost observată la pacienții tratați cu BYDUREON, independent de apariția simptomelor de greutate, deși reducerea a fost mai mare în grupul care a prezentat greutate (reducerea medie -2,9 kg până la -5,2 kg la pacienții care au prezentat greutate, față de -2,2 kg până la -2,9 kg la cei fără greutate).

Proporția pacienților care au obținut atât reducerea greutateii, cât și a HbA<sub>1c</sub> s-a situat în intervalul 70 până la 79% (proporția pacienților care au obținut reducerea HbA<sub>1c</sub> s-a situat în intervalul 88 până la 96%).

#### Glucoza plasmatică/serică

Tratamentul cu BYDUREON a determinat reduceri semnificative ale concentrației glucozei plasmatice/serice în condiții de repaus alimentar , aceste reduceri fiind observate cel mai devreme

după 4 săptămâni. Reduceri suplimentare ale concentrațiilor postprandiale au fost de asemenea observate. Ameliorarea concentrațiilor plasmatice ale glucozei în condiții de repaus alimentar s-a menținut pe durata a 52 de săptămâni.

#### Funcția beta-celulară

Studiile clinice cu BYDUREON au indicat o îmbunătățire a funcției beta-celulare, folosind măsuri cum ar fi modelul homeostatic al evaluării funcției celulelor beta (HOMA-B). Durabilitatea efectului asupra funcției beta-celulare s-a menținut pe parcursul a 52 de săptămâni.

#### Tensiunea arterială

O reducere a tensiunii arteriale sistolice a fost observată în studiile cu BYDUREON (2,9 mmHg până la 4,7 mmHg). În studiul comparativ de 30 de săptămâni cu exenatidă de două ori pe zi, atât BYDUREON, cât și exenatida de două ori pe zi au redus semnificativ tensiunea arterială sistolică comparativ cu valoare inițială ( $4,7 \pm 1,1$  mmHg și respectiv  $3,4 \pm 1,1$  mmHg) diferența între grupurile de tratament nefiind semnificativă. Ameliorarea tensiunii sistolice s-a menținut pe parcursul a 52 de săptămâni.

#### Parametrii lipidici

BYDUREON nu a prezentat efecte adverse asupra parametrilor lipidici.

#### Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de a se depune rezultatele studiilor efectuate cu BYETTA la toate subgrupele de copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Proprietățile de absorbție ale exenatidei reflectă proprietățile de eliberare prelungită ale formei farmaceutice de BYDUREON. Odată absorbită în circulație, exenatida este distribuită și eliminată conform proprietăților ei farmacocinetice cunoscute (așa cum sunt descrise în această secțiune).

#### Absorbție

După administrarea săptămânală a 2 mg de BYDUREON, concentrațiile medii de exenatidă depășesc concentrațiile minime eficiente (~50 pg/ml) în 2 săptămâni, cu o creștere progresivă în concentrațiile plasmatice medii de exenatidă pe parcursul a 6 până la 7 săptămâni. Ulterior, concentrații de exenatidă de aproximativ 300 pg/ml au fost menținute, indicând că s-a obținut starea de echilibru. Concentrațiile de echilibru de exenatidă sunt menținute pe parcursul intervalului de o săptămână dintre doze, cu fluctuații minimale față de această concentrație terapeutică medie.

#### Distribuție

Volumul mediu aparent de distribuție al exenatidei după administrarea subcutanată a unei doze unice de exenatidă este 28 l.

#### Metabolizare și eliminare

Studiile nonclinice au arătat că exenatida se elimină predominant prin filtrare glomerulară, cu degradare proteolitică ulterioară. Clearance-ul aparent mediu al exenatidei este 9 l/oră. Aceste caracteristici farmacocinetice ale exenatidei sunt independente de doză. La aproximativ 10 săptămâni după întreruperea terapiei cu BYDUREON, concentrațiile medii plasmatice de exenatidă au scăzut sub concentrațiile minime detectabile.

#### Grupe speciale de populație

##### *Pacienți cu insuficiență renală*

Analiza farmacocinetică la pacienții cu insuficiență renală care au fost tratați cu BYDUREON a indicat că poate să apară o creștere a expunerii sistemice de aproximativ 74% și 23% (predicția medie în fiecare grup) la pacienții cu insuficiență moderată (N=10) și ușoară (N=56), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (N=84).

### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică. Exenatida este eliminată în principal prin rinichi, ca atare nu se anticipează ca insuficiența hepatică să afecteze concentrațiile sanguine ale exenatidei.

### *Sexul, originea etnică și greutatea corporală*

Sexul, originea etnică și greutatea corporală nu au influență relevantă clinic asupra farmacocineticii exenatidei.

### *Vârstnici*

La vârstnici, datele obținute din studii controlate, pe termen lung sunt limitate, dar nu sugerează modificări importante ale expunerii la exenatidă odată cu înaintarea în vârstă până la aproximativ 75 ani.

Într-un studiu de farmacocinetică la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, administrarea exenatidei (10 µg) a determinat o creștere medie a ASC pentru exenatidă cu 36% la 15 subiecți cu vârste cuprinse între 75 și 85 de ani comparativ cu ASC obținută în cazul a 15 subiecți cu vârste cuprinse între 45 și 65 de ani, posibil având legătură cu o funcție renală scăzută în grupa de vârstă mai mare (vezi pct. 4.2).

### *Copii și adolescenți*

Într-un studiu de farmacocinetică cu doză unică efectuat la 13 pacienți cu diabet zaharat tip 2 cu vârsta între 12 și 16 ani, administrarea exenatidei (5 µg) a determinat scăderea ușoară a mediei ASC (cu 16%) și a C<sub>max</sub> (cu 25%) comparativ cu valorile observate la adulți. Nu au fost efectuate studii de farmacocinetică cu BYDUREON la copii și adolescenți.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau genotoxicitatea efectuate cu exenatidă de două ori pe zi sau cu BYDUREON.

Într-un studiu de 104 săptămâni asupra riscului cancerigen al BYDUREON s-a observat o creștere semnificativă statistic în incidența tumorilor tiroidiene cu celule C (adenoame și/sau carcinoame) la șobolani la toate dozele (1,4 până la 26 de ori mai mare decât expunerea clinică la om cu BYDUREON). Relevanța la om a acestor efecte este în prezent necunoscută.

Studiile la animale cu exenatidă nu au indicat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește fertilitatea ; dozele mari de exenatidă au produs efecte scheletice și reducerea creșterii fetale și neonatale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Pulbere*

poli (D,L lactid co-glicolidă)  
zahăr

#### *Solvent*

carmeloză de sodiu  
clorură de sodiu  
polisorbate 20  
fosfat de sodiu monobazic, monohidrat  
fosfat de sodiu dibazic, heptahidrat  
apă pentru preparate injectabile



## **6.2 Incompatibilități**

În lipsa studiilor de compatibilitate acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### După reconstituire

Suspensia trebuie injectată imediat.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

Dispozitivul poate fi păstrat până la 4 săptămâni sub 30°C înainte de utilizare.

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Pulberea este ambalată într-un flacon de sticlă tip I de 3 ml, sigilat cu un dop de cauciuc clorobutilic și un sigiliu de Al cu un capac de plastic detașabil.

Solventul este ambalat într-o seringă de sticlă tip 1 preumplută de 1,5 ml, sigilată cu un capac de cauciuc bromobutilic și un piston de cauciuc.

Fiecare dispozitiv de administrare unică conține un flacon de 2 mg de exenatidă, o seringă preumplută cu 0,65 ml de solvent, un adaptor pentru flacon și două ace pentru injecție (unul de rezervă).

Ambalaj cu 4 dispozitive de administrare unică și ambalaj multiplu conținând 3 x 4 dispozitive de administrare unică. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale și alte instrucțiuni de manipulare**

Pacientul trebuie instruit să arunce seringă cu acul atașat, după fiecare injecție. Pacientul trebuie să pună capacul acului. Nu este nevoie ca pacientul să păstreze nici una din părțile componente ale dispozitivului unic de administrare.

Solventul trebuie inspectat vizual înainte de utilizare. Solventul trebuie să fie utilizat numai dacă este limpede și fără particule în suspensie. După reconstituire, BYDUREON trebuie să fie administrat numai dacă amestecul este alb până la alb cenușiu și turbure.

BYDUREON trebuie administrat imediat după reconstituirea pulberii în solvent.

BYDUREON care a fost congelat, nu trebuie utilizat.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Olanda.

**8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/X/XX/XXX/XXX

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

DD month YYYY

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului [http:// www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

## **ANEXA II**

- A. DEȚINĂTORUL (II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL (I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

## **A. DEȚINĂTORUL (II) AUTORIZAȚIEI DE FABRICAȚIE RESPONSABIL (I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil (i) de eliberarea seriei

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co.Kg  
Teichweg 3  
35396 Giessen  
Germania

## **B. CONDIȚIILE EMITERII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA IMPUSE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală .

- **CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII**

Nu e cazul.

- **ALTE CONDIȚII**

### Sistemul de farmacovigilență

DAPP trebuie să se asigure că sistemul de farmacovigilență, în forma prezentată în modulul 1.8.1 al autorizației de punere pe piață, este implementat și funcțional înaintea și în timpul existenței medicamentului pe piață.

### Planul de management al riscului

DAPP se angajează să efectueze studiile și activitățile de farmacovigilență suplimentare detaliate în Planul de farmacovigilență conform celor stabilite în versiunea 15, revizuită cea de- a 14- a, a Planului de management al riscului (PMR) prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR aprobate de CHMP.

În ceea ce privește ghidurile CHMP privind Sistemele de management ale riscului pentru medicamentele de uz uman, orice versiune actualizată a PMR trebuie depusă în același timp cu următorul Raport periodic actualizat referitor la siguranță.

În plus versiunea actualizată a PMR trebuie depusă

- Când se primesc informații noi care pot avea impact asupra Specificației de siguranță actuale, Planului de farmacovigilență sau activităților de reducere la minimum a riscului
- În decurs de 60 de zile de la atingerea unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului)
- La cererea Agenției Europene a Medicamentului

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

## INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**CUTIE - 4 dispozitive de administrare unică**

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BYDUREON 2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă cu eliberare prelungită exenatidă

### 2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (LOR ) ACTIVĂ(E)

Fiecare flacon conține 2 mg de exenatidă

### 3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți:

#### **Pulbere**

poli (D, L lactid co-glicolidă)

zahăr

#### **Solvent**

carmeloză de sodiu

clorură de sodiu

polisorbat 20

fosfat de sodiu monobazic, monohidrat

fosfat de sodiu dibazic, heptahidrat

apă pentru preparate injectabile

### 4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă cu eliberare prelungită.

Fiecare cutie conține 4 dispozitive de administrare unică :

1 dispozitiv de administrare unică conține:

1 flacon cu 2 mg exenatidă

1 seringă preumplută cu 0,65 ml de solvent

1 adaptor pentru flacon

2 ace pentru injectare

### 5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul și manualul de utilizare înainte de folosire.

Administrare subcutanată.

BYDUREON trebuie injectat imediat după reconstituirea pulberii în solvent.

O dată pe săptămână

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ (E) ATENȚIONARE (ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE CAZUL**

Dacă cutia este ruptă înaintea primei utilizări, luați legătura cu farmacistul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Dispozitivul poate fi păstrat până la 4 săptămâni sub 30°C înainte de utilizare.

A se păstra în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eli Lilly Nederland B.V.

Grootslag 1-5, 3991 RA Houten

Olanda

**12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/X/XX/XXX/XXX

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**



**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

BYDUREON

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**

**CUTIE- 3 x (4 dispozitive de administrare unică) – fără chenar albastru**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

BYDUREON 2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă cu eliberare prelungită exenatidă

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (LOR) ACTIVĂ (E)**

Fiecare flacon conține 2 mg de exenatidă

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți:

#### **Pulbere**

poli (D, L lactid co-glicolidă)

zahăr

#### **Solvent**

carmeloză de sodiu

clorură de sodiu

polisorbat 20

fosfat de sodiu monobazic, monohidrat

fosfat de sodiu dibazic, heptahidrat

apă pentru preparate injectabile

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă cu eliberare prelungită.

Componentă a unui ambalaj multiplu 3 x (4 dispozitive de administrare unică). A nu se vinde separat.

Fiecare cutie conține 4 dispozitive de administrare unică:

1 dispozitiv de administrare unică:

1 flacon cu 2 mg exenatidă

1 seringă preumplută cu 0,65 ml de solvent

1 adaptor pentru seringă

2 ace pentru injectare

### **5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul și manualul de utilizare înainte de folosire.

Administrare subcutanată.

BYDUREON trebuie injectat imediat după reconstituirea pulberii în solvent.

O dată pe săptămână

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor .

**7. ALTĂ (E ) ATENȚIONARE (ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE CAZUL**

Dacă cutia este ruptă înaintea primei utilizări, luați legătura cu farmacistul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Dispozitivul poate fi păstrat până la 4 săptămâni sub 30°C înainte de utilizare .

A se păstra în în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Olanda

**12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/X/XX/XXX/XXX

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

BYDUREON

## **INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**Ambalaj secundar cu multiple cutii - 3 x (4 dispozitive de administrare unică) – inclusiv chenar albastru**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

BYDUREON 2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă cu eliberare prelungită exenatidă

### **2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (LOR) ACTIVĂ (E)**

Fiecare flacon conține 2 mg de exenatidă

### **3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți:

#### **Pulbere**

Poli (D, L lactid co-glicolidă)

zahăr

#### **Solvent**

carmeloză de sodiu

clorură de sodiu

polisorbat 20

fosfat de sodiu monobazic, monohidrat

fosfat de sodiu dibazic, heptahidrat

apă pentru preparate injectabile

### **4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă cu eliberare prelungită.

Ambalaj cu multiple cutii- 3 x (4 dispozitive de administrare unică). A nu se vinde separat.

### **5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul și manualul de utilizare înainte de folosire.

Administrare subcutanată.

BYDUREON trebuie injectat imediat după reconstituirea pulberii în solvent.

O dată pe săptămână

### **6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor .

**7. ALTĂ (E) ATENȚIONARE (ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE CAZUL**

Dacă cutia este ruptă înaintea primei utilizări, luați legătura cu farmacistul.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

Dispozitivul poate fi păstrat până la 4 săptămâni sub 30°C înainte de utilizare .

A se păstra în în ambalajul original pentru a se feri de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Olanda

**12. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/X/XX/XXX/XXX

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

BYDUREON

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

BYDUREON 2 mg pentru injecție  
exenatidă  
SC

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUT PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ**

2 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA SOLVENTULUI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Solvent pentru BYDUREON

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUT PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ**

0,65 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**



## **B. PROSPECTUL**

## PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

### BYDUREON 2 mg pulbere și solvent pentru soluție injectabilă cu eliberare prelungită exenatidă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte să utilizați acest medicament.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**În acest prospect găsiți:**

1. Ce este BYDUREON și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați BYDUREON
3. Cum să utilizați BYDUREON
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează BYDUREON
6. Informații suplimentare

#### **1. CE ESTE BYDUREON ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ**

BYDUREON este un medicament injectabil utilizat pentru a îmbunătăți controlul glicemiei la adulți cu diabet zaharat tip 2.

BYDUREON se utilizează cu alte medicamente antidiabetice, denumite metformină și/sau sulfoniluree și/sau tiazolidindione. Medicul dumneavoastră v-a prescris BYDUREON ca medicament suplimentar care să ajute la controlul glicemiei. Continuați să urmați planul dumneavoastră de alimentație și exerciții fizice.

Aveți diabet zaharat din cauză că organismul dumneavoastră nu produce suficientă insulină pentru a controla nivelul zahărului din sânge sau pentru că organismul dumneavoastră nu poate să utilizeze insulina în mod corespunzător când zahărul din sânge este crescut. BYDUREON ajută organismul dumneavoastră să crească producția de insulină când nivelul de zahăr din sânge este crescut.

#### **2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI BYDUREON**

**Nu utilizați BYDUREON**

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la exenatidă sau oricare dintre celelalte componente ale BYDUREON, enumerate la punctul 6.

**Aveți grijă deosebită când utilizați BYDUREON**

- Atunci când îl utilizați în asociere cu o sulfoniluree, deoarece se poate produce scăderea zahărului din sânge (hipoglicemie). Întrebați medicul sau farmacistul în cazul în care nu sunteți sigur dacă vreunul din celelalte medicamente pe care le luați conține o sulfoniluree.
- BYDUREON nu trebuie utilizat dacă aveți diabet zaharat tip 1 sau cetoacidoză diabetică.
- BYDUREON trebuie injectat în piele și nu în venă sau în mușchi.
- Dacă aveți probleme severe cu golirea stomacului (incluzând o paraliză gastrică) sau cu digestia alimentelor, utilizarea BYDUREON nu este recomandată. BYDUREON încetinește golirea stomacului, astfel că alimentele trec mai încet prin stomac.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată pancreatită (vezi pct.4).
- Dacă pierdeți rapid în greutate (mai mult de 1,5 kg pe săptămână) vorbiți cu medicul dumneavoastră, deoarece acest lucru poate să vă dăuneze.
- Experiența cu BYDUREON la pacienții cu probleme de rinichi este redusă. Utilizarea BYDUREON nu este recomandată dacă aveți o boală renală severă sau faceți dializă.
- Nu există experiență la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu BYDUREON, astfel că utilizarea BYDUREON la acest grup de vârstă nu este recomandată.

### **Utilizarea altor medicamente**

Vă rugăm spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv warfarină și inclusiv cele eliberate fără prescripție medicală.

Utilizarea BYDUREON cu insulină și alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 care acționează ca BYDUREON (de exemplu: liraglutida și Byetta [cu administrare de două ori pe zi]) nu este recomandată.

### **Utilizarea BYDUREON împreună cu alimente și băuturi**

Utilizați BYDUREON în orice moment al zilei, indiferent de orarul meselor.

### **Sarcina și alăptarea**

Femeile cu potențial de sarcină trebuie să utilizeze metode de contracepție pe durata tratamentului cu BYDUREON. Nu se știe dacă BYDUREON poate să dăuneze copilului nenăscut încă. Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți, credeți că sunteți sau plănuți să rămâneți gravidă deoarece BYDUREON nu trebuie utilizat în sarcină și cu cel puțin trei luni înainte de o sarcină.

Nu se știe dacă BYDUREON trece în lapte. BYDUREON nu trebuie utilizat de femeile care alăptează.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Dacă utilizați BYDUREON în asociere cu o sulfoniluree, poate să apară scăderea zahărului din sânge (hipoglicemie). Hipoglicemia poate reduce capacitatea de concentrare. Vă rugăm să aveți în vedere această problemă posibilă în toate situațiile în care v-ați putea expune riscului pe dumneavoastră sau pe alții (de exemplu: conducând mașina sau lucrând cu un utilaj).

### **Informații importante privind unele componente ale BYDUREON**

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23mg) pe doză fiind practic “fără sodiu”.

## **3. CUM SĂ UTILIZAȚI BYDUREON**

Utilizați întotdeauna BYDUREON exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau asistenta de diabetologie. Trebuie să verificați cu medicul dumneavoastră, asistenta de diabetologie sau farmacistul dacă nu sunteți sigur.

BYDUREON 2 mg trebuie injectat o dată pe săptămână, în orice moment al zilei, indiferent de orarul meselor.

BYDUREON se injectează în piele (injecție subcutanată), în zona stomacului (abdomen), în porțiunea superioară a piciorului (coapsă) sau în partea superioară posterioară a brațului.

În fiecare săptămână puteți utiliza aceeași zonă a corpului, dar asigurați-vă că alegeți un loc diferit pentru injecție în zona respectivă.

Controlați valorile zahărului din sânge cu regularitate, este important în mod deosebit dacă utilizați o sulfoniluree.

### **Urmați instrucțiunile pentru utilizator pentru a vă injecta BYDUREON**

Medicul sau asistenta dumneavoastră trebuie să vă învețe cum să vă injectați BYDUREON înainte de a-l utiliza prima oară.

Înainte de a începe, verificați că lichidul din seringă este limpede, fără particule. După omogenizare utilizați suspensia numai dacă amestecul este alb până la alb cenușiu și tulbure. Dacă observați pulbere uscată pe pereții sau la baza flaconului, medicamentul NU este amestecat bine. Agitați puternic până se omogenizează bine.

BYDUREON trebuie injectat imediat după amestecarea pulberii și a solventului.

Utilizați un ac de injecție nou pentru fiecare injecție și îndepărtați-l după fiecare utilizare.

### **Dacă nu sunteți sigur că ați utilizat toată doza de BYDUREON**

Dacă nu sunteți sigur că ați luat întreaga dumneavoastră doză, nu vă injectați altă doză de BYDUREON, luați doza săptămâna viitoare după cum era planificat.

### **Dacă utilizați BYDUREON mai mult decât trebuie**

Dacă utilizați BYDUREON mai mult decât trebuie s-ar putea să aveți nevoie de tratament medical. Prea mult BYDUREON poate provoca greață, vărsături, amețeli, sau simptome ale scăderii zahărului din sânge (vezi pct. 4).

### **Dacă uitați să utilizați BYDUREON**

Ar trebui să alegeți o zi în care să vă faceți întotdeauna injecția de BYDUREON. Dacă uitați să vă administrați injecția în acea zi, administrați-o cât de curând posibil după ce v-ați reamintit. Pentru următoarea administrare vă puteți reîntoarce la ziua aleasă anterior, atâta timp cât este la cel puțin o zi (24 de ore) mai târziu. De asemenea, puteți schimba ziua de administrare. Nu vă administrați două injecții în aceeași zi.

### **Dacă încetați să utilizați BYDUREON**

Dacă simțiți că ar trebui să opriți utilizarea BYDUREON, vă rugăm consultați mai întâi medicul dumneavoastră. Dacă opriți utilizarea BYDUREON aceasta poate afecta nivelul zahărului din sângele dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări suplimentare în legătură cu acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei de diabetologie, sau farmacistului.

## **4. REACȚII ADVERSE POSIBILE**

Ca toate medicamentele, BYDUREON poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvențele reacțiilor adverse observate sunt definite după cum urmează:

foarte frecvente: afectează mai mult de 1 din 10 utilizatori

frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 100

mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000

rare: afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000  
foarte rare: afectează mai puțin de 1 din 10000  
necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

**Reacții alergice severe** (anafilaxie) au fost raportate foarte rar la pacienți care au primit un medicament care are aceeași substanță activă ca și BYDUREON.

Adresați-vă medicului dumneavoastră imediat dacă prezentați simptome ca

- Umflarea feței, limbii sau gâtului
- Dificultăți de înghițire
- Urticarie și dificultăți de respirație

**Cazuri de inflamare a pancreasului (pancreatită)** au fost raportate rar la pacienții tratați cu un produs ce conține aceeași substanță activă ca și BYDUREON. Pancreatita poate fi o condiție medicală gravă, care pune viața în pericol.

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut pancreatită, pietre la vezica biliară, alcoolism sau trigliceridele foarte crescute. Aceste condiții medicale pot crește probabilitatea să faceți pancreatită sau să o faceți din nou, fie că utilizați fie că nu utilizați BYDUREON.
- Luați legătura cu medicul dumneavoastră dacă aveți dureri **severe și persistente** în zona stomacului, însoțite sau nu de vărsături, deoarece este posibil să aveți pancreatită.

**Reacții adverse foarte frecvente la tratamentul cu BYDUREON:**

- Greața (greața apare cel mai frecvent când se începe tratamentul cu BYDUREON, dar scade în timp la majoritatea pacienților)
- Vărsături
- Diaree sau constipație
- Reacții la locul de injectare

Dacă aveți o reacție la locul de injectare (roșeață, erupții cutanate sau mâncărime) puteți să vă adresați medicului pentru a vă recomanda ceva care să amelioreze simptomele. Puteți vedea sau simți un mic nodul sub piele după injecție; ar trebui să treacă după 4 până la 8 săptămâni. Nu e nevoie să opriți tratamentul.

- Hipoglicemia

Când BYDUREON este administrat împreună cu un medicament ce conține o **sulfoniluree**, pot să apară episoade de scădere a zahărului din sânge (hipoglicemie, în general ușoară până la moderată). Când utilizați BYDUREON, s-ar putea să fie necesară reducerea dozei medicamentului cu sulfoniluree pe care îl luați. Semnele și simptomele hipoglicemiei (scăderii zahărului din sânge) pot să includă dureri de cap, somnolență, slăbiciune, amețeală, confuzie, iritabilitate, senzație de foame, bătăi rapide ale inimii, transpirații și senzație de nervozitate. Medicul dumneavoastră vă va spune cum să vă tratați scăderea zahărului din sânge.

**Reacții adverse frecvente la administrarea BYDUREON :**

- Amețeală
- Durere de cap
- Oboseală (slăbiciune)
- Somnolență
- Durere în zona stomacului
- Balonare
- Indigestie
- Eructații (râgâieli)
- Flatulență (gaze)
- Arsuri în capul pieptului
- Scăderea poftei de mâncare

BYDUREON poate reduce pofta de mâncare (apetitul), cantitatea de mâncare pe care o ingerăți și greutatea.

Spuneți-i medicului dacă slăbiți prea repede (mai mult de 1,5 kg pe săptămână) deoarece acest lucru s-ar putea să vă dăuneze.

În plus, **alte reacții adverse** au fost raportate la pacienții care au fost tratați cu un medicament ce conține aceeași substanță activă ca și BYDUREON:

Frecvente:

- transpirații

Mai puțin frecvente:

- Gust neobișnuit în gură

Rare :

- Angioedem (umflarea feței și gâtului)
- Hipersensibilitate (erupții cutanate, mâncărime și umflarea rapidă a gâtului, feței, gurii sau faringelui)
- Reducerea funcției renale
- Deshidratare, câteodată cu reducere a funcției renale
- Căderea părului
- Modificări în INR (o măsură a coagulării sângelui) au fost raportate când BYDUREON a fost administrat împreună cu warfarina.

Dacă oricare din reacțiile adverse se agravează, sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 5. CUM SE PĂSTREAZĂ BYDUREON

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați BYDUREON după data de expirare, care este înscrisă pe etichetă și cutie după EXP.

A se păstra la frigider. A nu se congela.

Totuși, dispozitivul poate fi păstrat până la 4 săptămâni la o temperatură de sub 30 °C, înainte de utilizare.

Păstrați în ambalajul inițial pentru a fi protejat de lumină.

Aruncați orice dispozitiv BYDUREON care a fost congelat.

**Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.**

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

### Ce conține BYDUREON

- Substanța activă este exenatidă. Fiecare flacon conține 2 mg de exenatidă.
- Celelate ingrediente sunt:
  - În pulbere: poli D,L lactid co-glicolidă și zahăr.
  - În solvent : carmeloză de sodiu, clorură de sodiu, polisorbitat 20, fosfat de sodiu monobasic, monohidrat, fosfat de sodiu dibazic, heptahidrat și apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată BYDUREON și conținutul ambalajului:**

Pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.

Pulberea este albă până la albă cenușie și solventul este limpede, incolor pînă la galben pal sau maro pal.

Fiecare dispozitiv de administrare unică constă într-un flacon conținând 2 mg de exenatidă pulbere, o seringă preumplută conținând 0,65 ml de solvent, un adaptor pentru flacon și două ace pentru injectare. Un ac este de rezervă.

Se găsește în cutii cu 4 dispozitive unice de administrare sau 3 cutii cu 4 dispozitive de administrare unică. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață:**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Olanda.

**Fabricantul:**

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D - 35396 Giessen, Germania.

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.  
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.  
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Česká republika**

Eli Lilly ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 60 00

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +372 6 817 280

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H  
Tel: +43-(0) 1 711 780

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34 91 663 50 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 4126600

**France**

Lilly France SAS  
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Co. (Ireland) Limited,  
Tel: +353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39-055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250



**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: +44-(0) 1256 315000

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Acest prospect a fost aprobat în**

Informații detaliate cu privire la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>

## INSTRUCȚIUNI PENTRU UTILIZATOR

### Ghidul Dumneavoastră pas cu pas

**BYDUREON 2 mg pulbere și solvent pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită**

### Dacă aveți întrebări despre BYDUREON

- Consultați secțiunea **Întrebări frecvente și răspunsuri**

### Sfaturi utile

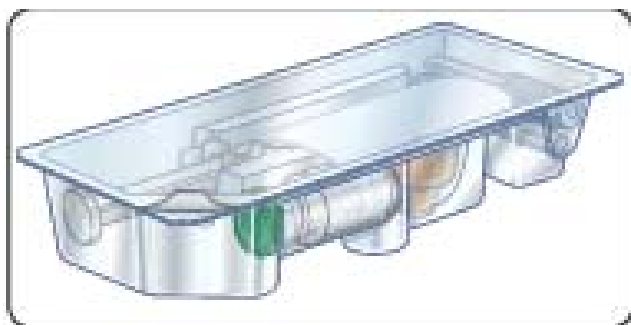
- Nu vă grăbiți.
- Urmăriți instrucțiunile pas cu pas.
- Aveți nevoie de timp suficient pentru a parcurge toți pașii fără întrerupere.
- Probabil că va dura mai puțin atunci când v-ați obișnuit deja cu administrarea injecțiilor.

### IMPORTANT:

**Citiți și parcurgeți fiecare pas din instrucțiuni cu atenție, de fiecare dată când vă administrați BYDUREON. Nu săriți peste nicio etapă. Citiți de asemenea și *Prospectul* din cutie.**

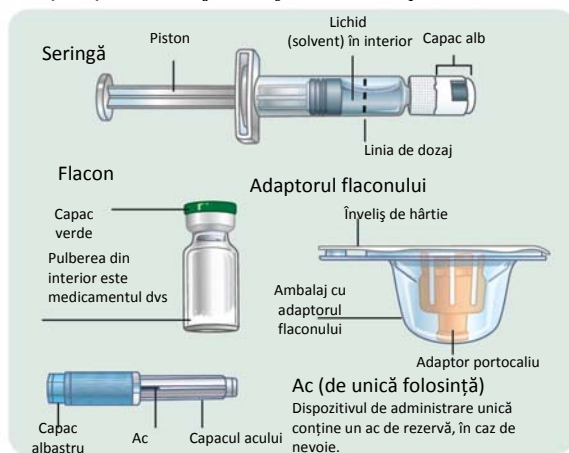
### Ghidul componentelor

- **Dispozitiv de administrare unică**



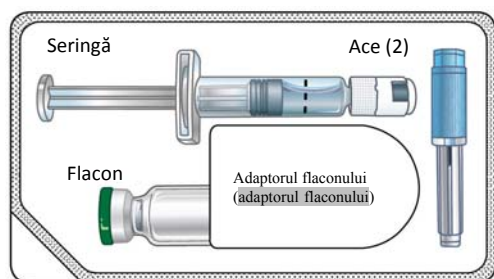
*Desprindeți folia pentru a observa componentele dispozitivului*

*Mențineți ambalajul astfel deschis pe măsură ce parcurgeți fiecare etapă*



## Ghidul componentelor

### Dispozitiv de administrare unică



### Ce se găsește în cutie

Pentru administrarea dozei corecte, citiți fiecare secțiune pentru a parcurge fiecare pas în ordinea indicată.

Acest ghid este împărțit în secțiuni:

- 1 Informații preliminare
  - 2 Asamblarea componentelor
  - 3 Amestecarea medicamentului și umplerea seringii
  - 4 Injectarea medicamentului
- Întrebări frecvente și răspunsuri.

#### 1. Informații preliminare

1a Scoateți dispozitivul de administrare unică din frigider.

Asigurați-vă că puteți arunca acele și seringile folosite în condiții de siguranță. Pregătiți-vă tot ce aveți nevoie pentru a arunca acele și seringile folosite în condiții de siguranță.

1b Spălați-vă pe mâini.

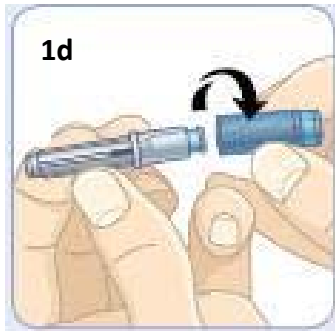
1c



Desprindeți învelișul pentru a deschide cutia.

Scoateți seringă. Lichidul din seringă trebuie să fie limpede, fără particule. În mod normal, pot fi prezente bule de aer.

Puneți acul, ambalajul cu adaptorul flaconului, flaconul și seringă pe o suprafață plană, curată.



**Luați acul și îndepărtați prin răsucire capacul albastru.**

Puneți deoparte acul. Acul este acum pregătit. Îl veți folosi mai târziu.

Aveți și un ac de rezervă, dacă veți avea nevoie.



**Luați flaconul.**

**Loviți ușor flaconul de câteva ori de o suprafață dură pentru a detașa pulberea de pe pereții flaconului.**



**Folosind degetul mare, îndepărtați capacul verde.**

Puneți flaconul deoparte.

## **2. Asamblarea componentelor**



**Luăți ambalajul cu adaptorul flaconului și detașați învelișul din hârtie. Nu atingeți adaptorul portocaliu din interior.**



**Țineți într-o mână ambalajul cu adaptorul flaconului.**

**În cealaltă mână țineți flaconul.**



**Împingeți ferm partea de sus a flaconului în adaptorul portocaliu.**



**Scoateți din ambalaj flaconul cu adaptorul portocaliu astfel atașat.**



**Așa trebuie să arate acum flaconul.**

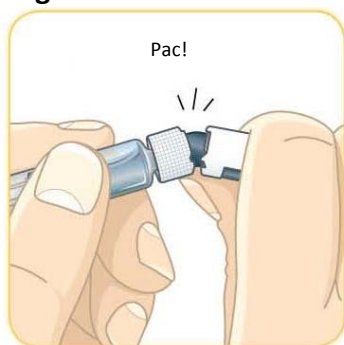
Puneți-l acum deoparte.



**Luați seringă.**

Cu cealaltă mână, prindeți bine cele 2 pătrate gri de pe capacul alb.

**2g**



**Rupeți capacul seringii.**

Aveți grijă să nu împingeți pistonul.

Rupeți capacul seringii, așa cum ați rupe un băț.

**2h**



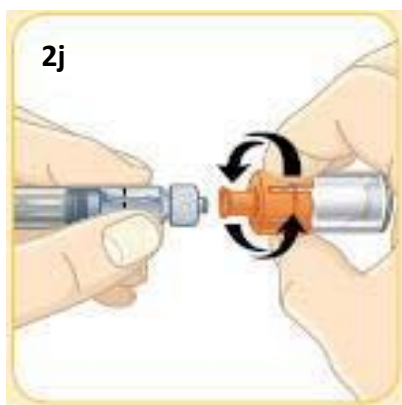
Așa arată capacul rupt al seringii.

Nu veți mai avea nevoie de capac, așa că îl puteți arunca.

**2i**

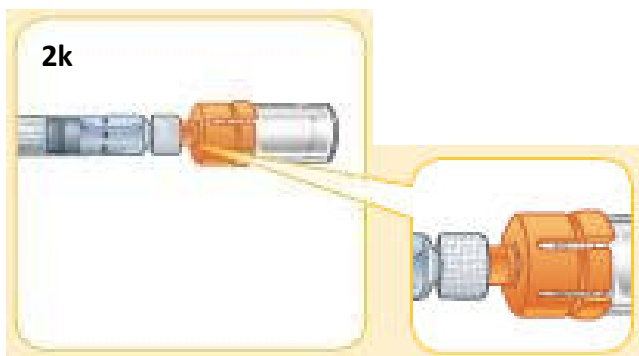


Așa trebuie să arate acum siringa.



Acum, luați flaconul cu adaptorul portocaliu atașat.

Atașați prin răsucire adaptorul portocaliu la seringă până când se fixează. Țineți de adaptorul portocaliu în timp ce răsuciți. Nu strângeți mai mult decât este necesar. Aveți grijă să nu apăsați pistonul.



Așa trebuie să arate acum componentele asamblate.

### 3. Amestecarea medicamentului și umplerea seringii

#### IMPORTANT:

În următorii pași, veți amesteca medicamentul și veți umple seringă. Injecțați medicamentul imediat după ce l-ați amestecat. Nu păstrați medicamentul astfel amestecat pentru a-l injecta ulterior.



Cu degetul mare, apăsați pistonul până se oprește și mențineți-l astfel apăsat.



Veți simți că pistonul este ușor împins înapoi datorită presiunii.



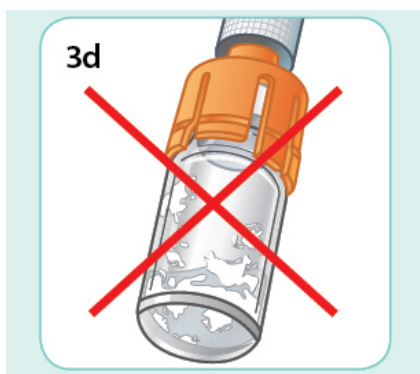
**Mențineți pistonul astfel apăsat cu degetul mare, și agitați puternic. Continuați să agitați până când lichidul și pulberea sunt bine amestecate.**

Nu vă faceți griji că flaconul s-ar putea desprinde. Adaptorul portocaliu îl va menține atașat la seringă.

**Agitați puternic așa cum ați agita o sticlă cu ulei și oțet pentru salată.**



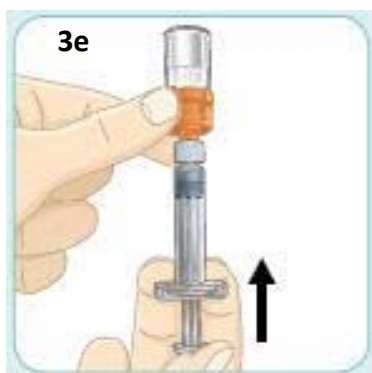
Când medicamentul este bine amestecat, va avea un aspect tulbure.



Dacă observați grunji de pulbere nedizolvată pe pereții sau baza flaconului, medicamentul NU este bine amestecat.

Agitați puternic din nou până când se amestecă.

Mențineți pistonul apăsat cu degetul mare în timp ce agitați.

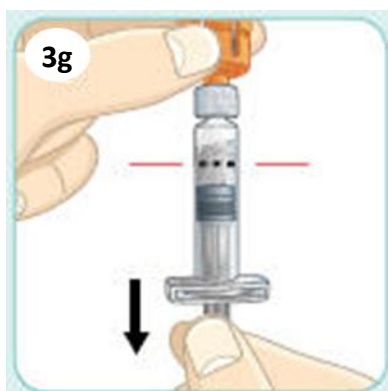


Acum, țineți flaconul astfel încât seringă să fie cu vârful în sus. Împingeți pistonul cu degetul mare până se oprește, și mențineți-l astfel.



**Loviți ușor flaconul cu cealaltă mână. Cu degetul mare, mențineți pistonul apăsat în această poziție.**

Prin lovirea ușoară este facilitată scurgerea medicamentului de pe pereții flaconului. În mod normal pot fi prezente bule de aer.



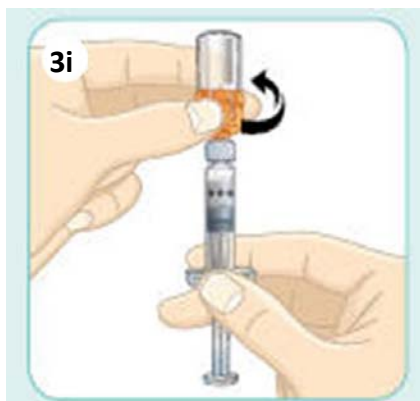
**Trageți de piston până dincolo de linia neagră punctată de dozaj.**

Astfel, medicamentul trece din flacon în seringă. Puteți observa bule de aer. Este normal.

Poate să rămână puțin lichid pe pereții flaconului. Este de asemeni normal.



**Cu o mână, mențineți pistonul fixat, astfel încât să nu se miște.**



Cu cealaltă mână, răsuciți adaptorul portocaliu pentru a-l îndepărta.

După îndepărtarea adaptorului, aveți grijă să nu apăsați pistonul.



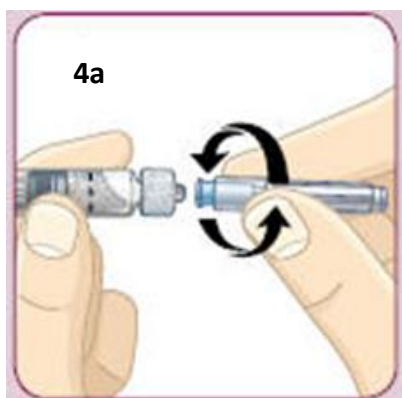
Așa trebuie să arate acum seringă.

#### 4. Injectarea medicamentului

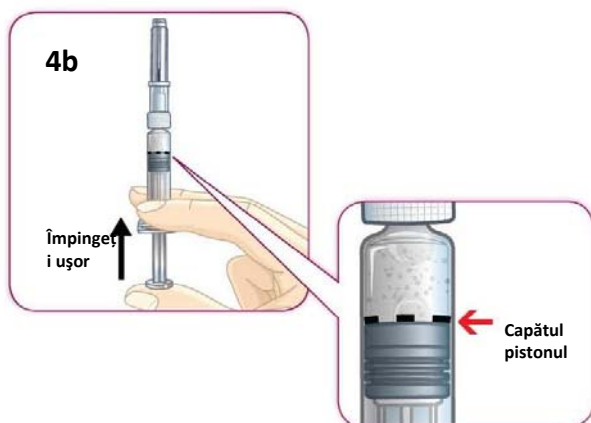
**IMPORTANT:**

Citiți următorii pași cu atenție și priviți imaginile.

Aceasta vă ajută să vă administrați doza corectă de medicament.



Atașați acul la seringă răsucindu-l până când se fixează. Nu îndepărtați capacul acului încă. Aveți grijă să nu apăsați pistonul.



**Încet**, apăsați pistonul astfel încât partea de sus a acestuia să ajungă la nivelul liniei negre punctate de dozaj. Apoi, luați degetul mare de pe piston.

Este important ca în acest moment să nu mai apăsați, altfel pierdeți din cantitatea de medicament și nu vă veți administra doza corectă.

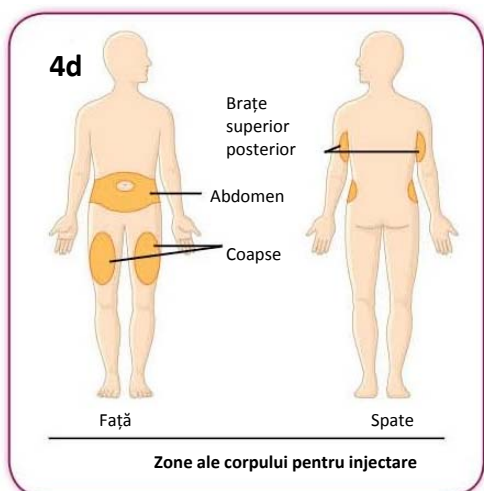


Partea de sus a pistonului trebuie să rămână aliniată la linia neagră de dozaj pe parcursul următorilor pași. Astfel, vă veți administra doza corectă de medicament.

**IMPORTANT:**

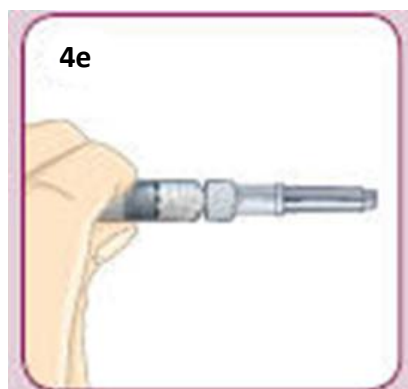
În mod normal, pot fi prezente bule de aer în amestec.

Bulele de aer nu vă afectează și nu influențează doza de medicament.

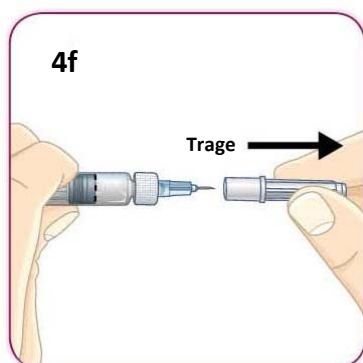


**Vă puteți injecta fiecare doză de medicament în zona stomacului (abdomenului), coapse, sau partea superioară posterioară a brațelor.**

În fiecare săptămână puteți utiliza aceeași zonă de injecție. Dar, aveți grijă să alegeți un alt loc de injecție în cadrul aceleiași zone.



**Prindeți seringă la nivelul zonei din apropierea liniei negre punctate de dozaj.**



**Trageți capacul acului și îndepărtați-l.**  
**Nu răsuciți.**

Aveți grijă să nu apăsați pistonul.

Când îndepărtați capacul, puteți observa 1-2 picături de lichid. Este normal.



Asigurați-vă că folosiți tehnica de injectare recomandată de personalul medical.  
Amintiți-vă: trebuie să vă administrați injecția de **BYDUREON** imediat după amestecarea medicamentului

**Introduceți acul în piele (subcutanat). Pentru administrarea dozei complete, apăsați pistonul cu degetul mare până se oprește.**

Extrageți acul.

Consultați prospectul din cutie (punctul 3) dacă nu sunteți sigur că v-ați administrat doza completă.

**4h. Reașezați capacul acului. Aruncați seringă cu acul atașat, acoperit, conform instrucțiunilor personalului sanitar.**

Nu trebuie să păstrați nicio componentă. Fiecare dispozitiv de administrare unică conține tot ce aveți nevoie pentru doza săptămânală de BYDUREON.

Medicamentele nu trebuie aruncate în apă sau pe calea reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului înconjurător.

**Când trebuie să vă administrați următoarea doză săptămânală, începeți de la pasul 1.**

### Întrebări frecvente și răspunsuri

*Dacă aveți întrebări despre:*

*Vedeți numărul întrebării:*

<b>Cât de repede după amestecarea medicamentului trebuie să mă injectez</b>	<b>1</b>
<b>Amestecarea medicamentului</b>	<b>2</b>
<b>Bule de aer în seringă</b>	<b>3</b>
<b>Atașarea acului</b>	<b>4</b>
<b>Îndepărtarea capacului acului</b>	<b>5</b>
<b>Pistonul nu este aliniat la linia neagră punctată de dozaj</b>	<b>6</b>
<b>Nu puteți împinge pistonul atunci când vă injectați</b>	<b>7</b>

### Întrebări frecvente și răspunsuri

#### 1. După ce prepar amestecul, cât timp pot să aștept înainte să îmi fac injecția?

Trebuie să vă administrați injecția de **BYDUREON** imediat după amestecarea medicamentului. Dacă nu vă administrați imediat **BYDUREON**, medicamentul va forma mici grunji în seringă. Acești grunji pot înfunda acul atunci când vă administrați injecția (vezi întrebarea 7).

## **2. Cum îmi dau seama dacă medicamentul este bine amestecat?**

Când medicamentul este bine amestecat, are un aspect tulbure. Nu trebuie să existe pulbere uscată pe pereții sau la baza flaconului. Dacă observați pulbere uscată, agitați puternic continuând să apăsați pistonul cu degetul mare. (Această întrebare se referă la pașii indicați la pagina X, Secțiunea 3a - 3d).

## **3. Sunt gata să îmi fac injecția. Ce trebuie să fac dacă observ bule de aer în seringă?**

Este normal să existe bule de aer în seringă. Bulele de aer nu vă afectează, și nu vă afectează doza. **BYDUREON** se injectează în piele (subcutanat). Prezența bulelor de aer nu pune probleme la acest tip de injecții.

## **4. Ce trebuie să fac dacă nu reușesc să atașez acul?**

În primul rând, asigurați-vă că ați îndepărtat capacul albastru. Apoi, atașați acul la seringă prin răsucire, până se fixează. Pentru a preveni pierderea medicamentului, nu apăsați pistonul în timp ce atașați acul. Pentru mai multe informații despre tehnica de injectare, discutați cu personalul medical. (Această întrebare este legată de pasul 4a.)

## **5. Ce trebuie să fac dacă nu pot îndepărta capacul acului?**

Cu o mână, țineți seringă de zona aflată în apropierea liniei negre punctuate de dozaj. Cu cealaltă mână, prindeți capacul acului. Trageți și îndepărtați capacul acului. Nu îl răsuciți. (Această întrebare este legată de pasul 4f pagina X.)

## **6. Sunt la pasul 4c. Ce trebuie să fac dacă partea de sus a pistonului a trecut de linia neagră punctată de dozaj?**

Linia neagră punctată de dozaj indică doza corectă. Dacă marginea superioară a pistonului a trecut de această linie, trebuie să continuați de la pasul 4d, și să vă faceți injecția. Înainte de următoarea injecție de peste o săptămână, revizuiți atent instrucțiunile pentru pașii 3a- 4h.

## **7. Când mă injectez, ce trebuie să fac dacă nu pot să împing pistonul până la capăt?**

Aceasta înseamnă că acul s-a înfundat. Îndepărtați acul și înlocuiți-l cu cel de rezervă din cutie. Alegeți alt loc de injectare și faceți-vă injecția.

Revizuiți:

- Îndepărtarea capacului albastru al acului, vezi pagina X (pasul 1d)
- Atașarea acului, vezi pagina X (pasul 4a)
- Îndepărtarea capacului acului și administrarea injecției, vezi pagina X (pașii 4e- 4g)

Dacă încă nu reușiți să apăsați pistonul până la capăt, extrageți acul. Puneți la loc capacul acului cu atenție. Citiți în prospect (punctul 3) despre ce să faceți în cazul în care nu sunteți sigur că v-ați administrat o doză completă.

Pentru a preveni înfundarea acului, amestecați foarte bine medicamentul, și injectați-l imediat ce l-ați amestecat.

## **BYDUREON necesită administrare doar o dată pe săptămână.**

Notați-vă că v-ați administrat azi **BYDUREON**, și încercuiți în calendar data următoarei injecții.  
**Unde pot afla mai multe despre BYDUREON**

- **Vorbiți cu personalul medical**  
**Citiți cu atenție prospectul**  
**Instrucțiunile pentru utilizator au fost aprobate în**