

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Byetta, 5 mikrograma/doza, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu  
Byetta, 10 mikrograma/doza, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu

INN: eksenatid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

*Byetta, 5 mikrograma, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu:*

Svaka doza sadrži 5 mikrograma (mcg) eksenatida u 20 mikrolitara (mcL), odnosno 0,25 mg/mL.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Svaka doza sadrži 44 mikrograma metakrezola.

*Byetta, 10 mikrograma, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu:*

Svaka doza sadrži 10 mikrograma (mcg) eksenatida u 40 mikrolitara (mcL), odnosno 0,25 mg/mL.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Svaka doza sadrži 88 mikrograma metakrezola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu.  
Bistar, bezbojan rastvor, bez vidljivih čestica.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Byetta se koristi u terapiji dijabetes melitusa tip 2 u kombinaciji sa:

- metforminom
- derivatima sulfoniluree
- tiazolidindionima
- metforminom i derivatima sulfoniluree
- metforminom i tiazolidindionom

kod odraslih pacijenata kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola glikemije upotrebom maksimalnih dozvoljenih doza navedenih oralnih antidijabetika.

Lek Byetta je takođe indikovao kao dopunska terapija bazalnom insulinu sa ili bez metformina i/ili pioglitazona kod odraslih pacijenata kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola glikemije sa ovim lekovima.

#### 4.2. Doziranje i način primene

Terapiju eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem (Byetta) treba započeti u dozi od 5 mikrograma, dva puta dnevno (BID) tokom najmanje jednog meseca u cilju poboljšanja podnošljivosti. Zatim se doza eksenatida može povećati na 10 mikrograma, dva puta dnevno, radi dodatnog poboljšanja kontrole glikemije. Doze veće od 10 mikrograma, dva puta dnevno, se ne preporučuju.

Eksenatid sa trenutnim oslobađanjem je dostupan u jačini od 5 mikrograma ili od 10 mikrograma po dozi u napunjenom injekcionom penu.

Eksenatid sa trenutnim oslobađanjem se može primeniti bilo kada u periodu od 60 minuta pre doručka i večere (ili dva glavna dnevna obroka vremenski razdvojena najmanje 6 h). Ovaj lek **se ne sme** primenjivati posle obroka. Ako se propusti doza, primenu nastaviti sledećom uobičajenom dozom prema rasporedu.

Primena eksenatida sa trenutnim oslobađanjem se preporučuje kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2, koji već primaju metformin, derivate sulfoniluree, pioglitazon i/ili bazalni insulin. Pacijent sme da nastavi primenu eksenatida sa trenutnim oslobađanjem kada se bazalni insulin doda postojećoj terapiji. Kada se terapiji metforminom i/ili pioglitazonom doda eksenatid sa trenutnim oslobađanjem, primena metformina i/ili pioglitazona se može nastaviti u istoj dozi, bez povećanog rizika od pojave hipoglikemije u poređenju sa primenom metformina i/ili pioglitazona datih bez eksenatida. Prilikom primene eksenatida sa trenutnim oslobađanjem kao dodatka terapiji sulfonilureom, treba razmotriti smanjenje doze sulfoniluree kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (videti odeljak 4.4). Kada se eksenatid sa trenutnim oslobađanjem koristi u kombinaciji sa bazalnim insulinom, potrebno je proceniti dozu bazalnog insulina. Kod pacijenata koji imaju povećan rizik od nastanka hipoglikemije potrebno je razmotriti smanjenje doze bazalnog insulina (videti odeljak 4.8).

Dozu eksenatida sa trenutnim oslobađanjem nije potrebno prilagođavati rezultatima svakodnevne kontrole glikemije. Međutim, kontrola glikemije može biti neophodna radi prilagođavanja doze derivata sulfoniluree ili doze bazalnog insulina.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Kod pacijenata starijih od 70 godina, eksenatid sa trenutnim oslobađanjem treba oprezno primenjivati, a prelazak sa doze od 5 na dozu od 10 mikrograma trebalo bi sprovoditi konzervativnim pristupom. Kliničko iskustvo primene leka kod pacijenata starijih od 75 godina je veoma ograničeno.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Prilagođavanje doze nije neophodno kod pacijenata sa blažim oblicima oštećenja funkcije bubrega (kada je klirens kreatinina od 50-80 mL/min).

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina: 30-50 mL/min), povećanje doze sa 5 mikrograma na 10 mikrograma bi trebalo sprovesti konzervativnim pristupom (sa oprezom) (videti odeljak 5.2).

Primena eksenatida se ne preporučuje pacijentima sa bubrežnim oboljenjima u krajnjem stadijumu, niti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (kada je klirens kreatinina manji od 30 mL/min) (videti odeljak 4.4).

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Prilagođavanje doze leka Byetta nije neophodno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Bezbednost i efikasnost primene eksenatida nisu ustanovljeni kod dece i adolescenata mladih od 18 godina (videti odeljak 5.2).

Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljku 5.2, međutim nije moguće dati preporuke o doziranju.

### Način primene

Svaka doza se primenjuje u obliku supkutane injekcije u butinu, trbuh ili nadlakticu. Eksenatid sa trenutnim oslobađanjem i bazalni insulin se moraju primeniti kao dve odvojene injekcije.

Za uputstvo za korišćenje pena odeljak 6.6 i „Uputstvo za upotrebu pena” koje je uključeno u Uputstvo za lek.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Eksenatid ne davati pacijentima sa dijabetes melitusom tipa 1, niti ga koristiti za terapiju dijabetesne ketoacidoze.

Eksenatid sa trenutnim oslobađanjem ne sme da se primenjuje intravenski ili intramuskularno.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa krajnjim stadijumom bubrežnih oboljenja, jedna doza leka eksenatid sa trenutnim oslobađanjem od 5 mikrograma povećava učestalost i težinu neželjenih gastrointestinalnih reakcija. Primena eksenatida se ne preporučuje kod pacijenata sa krajnjim stadijumom bubrežnih oboljenja ili sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (kada je klirens kreatinina manji od 30 mL/min). Kliničko iskustvo sa pacijentima sa umerenim oštećenjem bubrežne funkcije je veoma ograničeno (videti odeljak 4.2).

Tokom primene eksenatida povremeno su zabeležene spontane prijave izmenjene funkcije bubrega, uključujući povišene koncentracije kreatinina u serumu, oštećenje funkcije bubrega, pogoršanje hronične insuficijencije bubrega i akutnu insuficijenciju bubrega koja nekad zahteva hemodijalizu. Neki od ovih događaja su se pojavili kod pacijenata sa problemima koji utiču na količinu vode u organizmu, kao što su mučnina, povraćanje i/ili dijareja i/ili su na terapiji lekovima za koje je utvrđeno da utiču na funkciju bubrega odnosno status hidratacije, kao što su inhibitori angiotenzin konvertujućeg (ACE) enzima, antagonisti receptora angiotenzina II, nesteroidni antiinflamatorni lekovi i diuretici. Ustanovljeno je da je izmenjena funkcija bubrega reverzibilna kada se sprovede odgovarajuća suportivna terapija kao i prestanak primene lekova koji su potencijalni uzročnici, uključujući i eksenatid.

#### Akutni pankreatitis

Primena agonista GLP-1 receptora povezuje se sa rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Zabeleženi su spontano prijavljeni slučajevi akutnog pankreatitisa tokom terapije eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem. Primećeno je da uz suportivnu terapiju dolazi do povlačenja pankreatitisa, ali su prijavljeni veoma retki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragijskog pankreatitisa i/ili smrt. Pacijente treba informisati o karakterističnom simptomu pankreatitisa, a to je uporan i jak bol u abdomenu. Ukoliko se sumnja na pankreatitis, odmah prekinuti primenu eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem ne sme se nastaviti sa primenom eksenatida sa trenutnim oslobađanjem. Potreban je oprez kod pacijenata sa pankreatitisom u anamnezi.

#### Teška gastrointestinalna bolest

Eksenatid nije ispitivan kod pacijenata sa ozbiljnim gastrointestinalnim oboljenjima, uključujući i gastroparezu. Primena ovog leka obično je udružena sa neželjenim gastrointestinalnim dejstvima kao što su mučnina, povraćanje i dijareja. Stoga se primena eksenatida kod pacijenata sa ozbiljnim gastrointestinalnim oboljenjima ne preporučuje.

#### Hipoglikemija

Prilikom upotrebe eksenatida sa trenutnim oslobađanjem u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree, incidenca hipoglikemije se povećavala u odnosu na kombinaciju placebo i derivat sulfoniluree. Kliničke studije su pokazale da se primenom kombinacije sa derivatom sulfoniluree, kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrežne funkcije, povećavala incidenca hipoglikemije u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega. U cilju smanjenja rizika od hipoglikemije koja je udružena sa primenom derivata sulfoniluree, potrebno je razmotriti smanjenje doze derivata sulfoniluree.

### Nagli gubitak telesne mase

Kod približno 5% pacijenata koji su u kliničkim studijama lečenim eksenatidom zabeležen je gubitak telesne mase veći od 1,5 kg nedeljno. Ovako brz gubitak telesne mase može imati štetne posledice. Potrebno je pratiti pacijente sa brzim gubitkom telesne mase zbog moguće pojave znakova i simptoma holelitijaze.

### Istovremena primena drugih lekova

Eksenatid sa trenutnim oslobađanjem usporava pražnjenje želuca i može dovesti do smanjenja obima i brzine resorpcije oralno primenjenih lekova. Potrebna je oprez prilikom primene eksenatida sa trenutnim oslobađanjem kod pacijenata koji već primaju lekove za koje je neophodna brza gastrointestinalna resorpcija ili lekove sa malom terapijskom širinom. Posebne preporuke o istovremenoj primeni takvih lekova i leka eksenatida sa trenutnim oslobađanjem dati su u daljem tekstu (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena eksenatida sa trenutnim oslobađanjem sa derivatima D-fenilalanina (meglitinima), inhibitorima  $\alpha$ -glukozidaze, inhibitorima dipeptil peptidaze-4 ili drugim GLP-1 receptor antagonistima nije ispitivana i ne preporučuje se.

### Pomoćne supstance

Lek sadrži metakrezol, koji može da izazove alergijske reakcije.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma po dozi, tj. suštinski je „bez natrijuma”.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Eksenatid sa trenutnim oslobađanjem usporava pražnjenje želuca i može dovesti do smanjenja obima i brzine resorpcije oralno primenjenih lekova. Pacijente koji primaju lekove malog terapijskog indeksa ili one koji zahtevaju pažljivo kliničko praćenje treba strogo kontrolisati. Te lekove treba uzimati na standardizovani način vodeći računa o vremenu davanja injekcije eksenatida sa trenutnim oslobađanjem. Ukoliko se ti lekovi uzimaju sa hranom, pacijentima treba reći da ih, po mogućnosti, uzimaju za vreme obroka kada se ne daje eksenatid sa trenutnim oslobađanjem.

Kod oralnih lekova čija delotvornost posebno zavisi od praga koncentracije, na primer, kod antibiotika, pacijentima treba reći da te lekove uzimaju najmanje 1 sat pre nego što daju injekciju eksenatida sa trenutnim oslobađanjem.

Gastrointestinalne formulacije koje sadrže supstance osetljive na raspadljivost u želucu, kao što su inhibitori protonske pumpe, treba uzimati najmanje 1 sat pre ili više od 4 sata posle primene injekcije eksenatida sa trenutnim oslobađanjem.

### *Digoksin, lizinopril i varfarin*

Kada je digoksin, lizinopril ili varfarin primenjen 30 minuta posle primene eksenatida, zapaženo je odlaganje  $t_{max}$  za oko 2 h. Pri tome nisu zapaženi klinički značajni efekti na  $C_{max}$  ili PIK. Međutim, od uvođenja na tržište, spontano je prijavljen povećan INR (internacionalni normalizovani odnos) usled istovremene primene varfarina i eksenatida. Zbog toga treba pažljivo pratiti INR prilikom uvođenja ili povećavanja doze eksenatida sa trenutnim oslobađanjem kod pacijenata koji primaju varfarin i/ili derivate kumarola (videti odeljak 4.8).

### *Metformin ili derivati sulfoniluree*

Eksenatid sa trenutnim oslobađanjem nema relevantan klinički efekat na farmakokinetiku metformina ili derivata sulfoniluree. Zato, nikakve restrikcije u pogledu vremena uzimanja ovih lekova u odnosu na injekciju eksenatida sa trenutnim oslobađanjem nisu potrebne.

### *Paracetamol*

Paracetamol je uzet kao model leka za procenu dejstva eksenatida na pražnjenje želuca. Posle primene doze paracetamola od 1000 mg istovremeno sa dozom od 10 mikrograma eksenatida sa trenutnim oslobađanjem (0 h), kao i 1 h, 2 h i 4 h posle primene eksenatida sa trenutnim oslobađanjem, PIK-ovi paracetamola su smanjeni za 21%, 23%, 24%, odnosno 14%;  $C_{max}$  je bila niža za 37%, 56%, 54%, odnosno 41%; vrednost  $t_{max}$  se povećala sa 0,6 h u kontrolnom periodu na 0,9 h, 4,2 h, 3,3 h, odnosno 1,6 h. Parametri PIK,  $C_{max}$  i  $t_{max}$

paracetamola nisu se znatno promenili kada je paracetamol primenjen 1 sat pre injekcije eksenatida sa trenutnim oslobađanjem. Na osnovu rezultata ove studije, nije potrebno prilagođavanje doze paracetamola.

#### *Inhibitori hidrosimetilglutaril koenzima A (HMG CoA) reduktaze*

U poređenju sa primenom lovastatina kao monoterapije, kod istovremene primene eksenatida sa trenutnim oslobađanjem (10 mikrograma BID) i jedne doze lovastatina (40 mg), došlo je do snižavanja parametara PIK i  $C_{max}$  lovastatina za približno 40% (PIK) i 28% ( $C_{max}$ ), dok je  $t_{max}$  bilo odloženo za oko 4 sata. Rezultati 30-nedeljnih, placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja pokazuju da istovremena primena eksenatida sa trenutnim oslobađanjem i inhibitora HMG CoA reduktaze nije udružena sa postojanjem konzistentnih promena profila lipida (videti odeljak 5.1). Promene vrednosti LDL-holesterola ili ukupnog holesterola su moguće, međutim, nije potrebno preliminarno prilagođavanje doze. Profile lipida treba redovno određivati.

#### *Etinilestradiol i levonorgestrel*

Primena kombinovanih oralnih kontraceptiva (30 mikrograma etinilestradiola i 150 mikrograma levonorgestrela) jedan sat pre primene eksenatida sa trenutnim oslobađanjem (10 mikrograma BID) nije dovela do promene parametara PIK,  $C_{max}$  ili  $C_{min}$  ni etinilestradiola, niti levonorgestrela. Primena ovog oralnog kontraceptiva 30 minuta posle primene eksenatida sa trenutnim oslobađanjem nije dovela do promene parametara PIK, ali je za posledicu imala smanjenje vrednosti  $C_{max}$  etinilestradiola za 45% i vrednosti  $C_{max}$  levonorgestrela za 27-41%;  $t_{max}$  je bilo odloženo za 2-4 sata usled odloženog pražnjenja želuca. Sniženje vrednosti  $C_{max}$  ima ograničeni klinički značaj zbog čega nije potrebno nikakvo prilagođavanje doze oralnih kontraceptiva.

#### Pedijatrijska populacija

Studije interakcije sprovedene su samo za odrasle.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene u reproduktivnom periodu

U slučaju da pacijentkinja planira trudnoću ili zatrudni, treba obustaviti primenu eksenatida

#### Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o upotrebi eksenatida u trudnoći. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Usled nedostatka podataka o potencijalnom riziku kod ljudi, u trudnoći ne bi trebalo primenjivati eksenatid, ali se preporučuje primena insulina.

#### Dojenje

Nije poznato da li se eksenatid izlučuje kroz majčino meko. Eksenatid ne treba primenjivati u periodu dojenja.

#### Fertilitet

Nisu sprovedene studije uticaja na fertilitet kod ljudi.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Eksenatid ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kada se eksenatid primenjuje u kombinaciji sa derivatima sulfaniluree ili bazalnim insulinom, pacijente treba posavetovati o preduzimanju odgovarajućih mera predostrožnosti za sprečavanje pojave hipoglikemije prilikom upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešća neželjena dejstva su uglavnom vezana za GIT (mučnina, povraćanje i dijareja). Najčešće prijavljena neželjena reakcija je bila mučnina koja je bila prisutna na početku terapije i smanjivala se tokom vremena. Pacijenti mogu doživeti hipoglikemiju kada koriste eksenatid sa trenutnim oslobađanjem sa

derivatima sulfoniluree. Najčešće neželjene reakcije u vezi sa primenom eksenatida sa trenutnim oslobađanjem su bile blagog do umerenog intenziteta.

Nakon stavljanja u promet eksenatida sa trenutnim oslobađanjem akutni pankreatitis je prijavljen sa nepoznatom učestalošću, a akutna insuficijencija bubrega je povremeno prijavljivana (videti odeljak 4.4).

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli 1 su navedene neželjene reakcije za eksenatidasa trenutnim oslobađanjem tokom kliničkih studija i spontano prijavljene (nisu zabeležene tokom kliničkih studija, učestalost nije poznata).

U kliničkim studijama, osnovna terapija uključivala je metformin, derivate sulfoniluree, tiazolidindione ili kombinaciju oralnih lekova koji snižavaju nivo glukoze.

Reakcije su navedene u skladu sa MedDRA preporučenim terminima prema klasifikaciji sistema organa i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definisane kao: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$  osoba), veoma retko ( $< 1/10000$ ) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1: Neželjene reakcije na eksenatid sa trenutnim oslobađanjem identifikovane na osnovu kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava

Klasa sistema organa/neželjene reakcije	Učestalost javljanja					
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>						
Anafilaktičke reakcije				X <sup>1</sup>		
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>						
Hipoglikemija (sa metforminom i derivatom sulfonilureom) <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>					
Hipoglikemija (sa derivatom sulfoniluree)	X <sup>1</sup>					
Smanjeni apetit		X <sup>1</sup>				
Dehidratacija, udružena sa mučninom, povraćanjem i/ili dijarejom			X <sup>1</sup>			
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>						
Glavobolja <sup>2</sup>		X <sup>1</sup>				
Vrtoglavica		X <sup>1</sup>				
Disgeuzija			X <sup>1</sup>			
Pospanost			X <sup>1</sup>			
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>						
Intestinalna opstrukcija				X <sup>1</sup>		
Mučnina	X <sup>1</sup>					
Povraćanje	X <sup>1</sup>					
Dijareja	X <sup>1</sup>					
Dispepsija		X <sup>1</sup>				

Abdominalni bol		X <sup>1</sup>				
Gastroezofagealna refluksna bolest		X <sup>1</sup>				
Distenzija abdomena		X <sup>1</sup>				
Akutni pankreatitis (videti odeljak 4.4)						X <sup>3</sup>
Podrigivanje			X <sup>1</sup>			
Konstipacija		X <sup>1</sup>				
Flatulencija		X <sup>1</sup>				
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>						
Hiperhidroza <sup>2</sup>		X <sup>1</sup>				
Alopecija			X <sup>1</sup>			
Makularni i papularni osip						X <sup>3</sup>
Svrab i/ili urtikarija		X <sup>1</sup>				
Angioneurotski edem						X <sup>3</sup>
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>						
Izmenjena funkcija bubrega, uključujući akutnu insuficijenciju bubrega, pogoršanje hronične insuficijencije bubrega, povišene koncentracije kreatinina u serumu			X <sup>1</sup>			
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>						
Nervoza		X <sup>1</sup>				
Astenija <sup>2</sup>		X <sup>1</sup>				
Reakcije na mestu primene			X <sup>1</sup>			
<b>Ispitivanja</b>						
Smanjenje telesne mase			X <sup>1</sup>			
INR povećan sa istovremenom primenom varfarina, neke prijave bile su povezane sa krvarenjem						X <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Stopa zasnovana na završenim dugoročnim ispitivanjima bezbednosti i efikasnosti eksenatida sa trenutnim oslobađanjem, n=5763 ukupno (pacijenti koji su primali derivate sulfoniluree n=2971).

<sup>2</sup> U kontrolisanim studijama u kojima je insulin korišćen kao kontrola, u kojima su metformin i derivat sulfonilurea bili prateća terapija, incidenca ovih neželjenih reakcija bila je slična kod pacijenata lečenih insulinom i eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem.

<sup>3</sup> Podaci iz spontanijih prijavi (nepoznata učestalost)

Kada se eksenatid sa trenutnim oslobađanjem koristio u kombinaciji sa terapijom bazalnim insulinom, incidenca i vrsta drugih neželjenih događaja je bila slična kao u kontrolisanim kliničkim studijama sa eksenatidom kao monoterapijom, sa metforminom i/ili derivatom sulfoniluree ili tiazolidindionom, sa ili bez metformina.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

##### *Hipoglikemija*

Tokom studija kod pacijenata lečenih eksenatida sa trenutnim oslobađanjem i derivatom sulfoniluree (sa metforminom ili bez njega), incidenca hipoglikemije se povećala u odnosu na placebo (23,5%, odnosno

25,2% prema 12,6%, odnosno 3,3%) i bila je dozno zavisna kako od eksenatida sa trenutnim oslobađanjem, tako i od derivata sulfoniluree.

Ne postoji klinički značajna razlika, u poređenju sa placebo, incidence ili ozbiljnosti hipoglikemije izazvane eksenatidom primenjenog u kombinaciji sa tiazolidindionima, uz primenu metformina ili bez njega. Hipoglikemija je prijavljena kod 11% pacijenata koji su primali eksenatid i kod 7% pacijenata koji su primali placebo.

Većina epizoda hipoglikemije bila je blagog do umerenog intenziteta i prestajale su oralnim unosom ugljenih hidrata.

U 30-nedeljnoj studiji, kada je eksenatid sa trenutnim oslobađanjem ili placebo dodat postojećoj terapiji bazalnim insulinom (insulin glargin), doza bazalnog insulina se smanjuje za 20% kod pacijenata sa  $HbA_{1c} \leq 8,0$  % po protokolu sa ciljem minimizacije rizika od hipoglikemije. Obe grupe su lečene sa ciljem da se postigne odgovarajući nivo glukoze na prazan stomak (videti odeljak 5.1). Nije bilo klinički značajnih razlika u incidenci epizoda hipoglikemije sa eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem u poređenju sa placebo (25% i 29% datim redosledom). Nije bilo epizoda teških hipoglikemija u grupi koja je primala eksenatid sa trenutnim oslobađanjem.

U 24-nedeljnoj studiji, gde su ili insulin lispro protamin suspenzija ili insulin glargin dodati postojećoj terapiji eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem i metforminom ili metforminom sa tiazolidindionom, incidenca pacijenata sa najmanje jednom blagom epizodom hipoglikemije je bila 18% i 9% datim redosledom i 1 pacijent sa teškom hipoglikemijom. Kod pacijenata gde je postojeća terapija uključivala derivate sulfoniluree, incidenca pacijenata sa najmanje jednom blagom epizodom hipoglikemije je bila 48% i 54% datim redosledom i kod jednog pacijenta je prijavljena teška hipoglikemija.

#### *Mučnina*

Najčešće prijavljivano neželjeno dejstvo je mučnina. Približno 36% pacijenata koji su dobijali 5 mikrograma ili 10 mikrograma eksenatida sa trenutnim oslobađanjem, prijavilo je najmanje jednu epizodu mučnine. U većini slučajeva se radilo o blagoj do umerenoj, dozno-zavisnoj mučnini. Nastavljanjem terapije, kod većine pacijenata kod kojih se inicijalno javila mučnina, njena učestalost i ozbiljnost su se smanjivale.

Dugoročna, kontrolisana klinička ispitivanja (16 nedelja ili duže) su pokazale da je incidenca odustajanja od terapije usled neželjenih reakcija iznosila 8% kod pacijenata koji su primali eksenatid sa trenutnim oslobađanjem, 3% kod pacijenata koji su dobijali placebo i 1% kod pacijenata na insulinu. Najčešći neželjeni događaji koji su doveli do odustajanja od terapije eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem bili su: mučnina (kod 4% pacijenata) i povraćanje (kod 1% pacijenata). Od pacijenata koji su primali placebo ili insulin, zbog mučnine i povraćanja od terapije je odustalo <1%.

U otvorenim produžecima studija, kod pacijenata koji su primali eksenatid sa trenutnim oslobađanjem, neželjeni događaji zapaženi u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima javljali su se u 82. nedelji.

#### *Reakcije na mestu primene injekcije*

U okviru dugoročnih (16 nedelja), kontrolisanih kliničkih ispitivanja, reakcije na mestu primene prijavljivalo je približno 5,1% ispitanika koji su primali eksenatid sa trenutnim oslobađanjem. Ove reakcije su obično bile blage i nisu dovođile do prekida terapije eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem.

#### *Imunogenost*

U skladu sa potencijalno imunogenim svojstvima proteinskih i peptidnih farmaceutskih proizvoda, posle terapije eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem, mogu se pojaviti antitela na eksenatid. Kod većine pacijenata kod kojih se pojave ova antitela, njihov titar se vremenom smanjuje i ostaje nizak tokom perioda od 82 nedelje.

Ukupan broj pacijenata pozitivnih na antitela bio je ujednačen u svim kliničkim ispitivanjima. Pacijenti kod kojih se pojave antitela na eksenatid imaju veću sklonost ka pojavi reakcija na mestu primene leka (na primer, crvenilo kože i svrab), ali u drugom pogledu imaju sličnu incidencu i vrstu neželjenih događaja kao



oni koji nemaju antitela na eksenatid. U tri placebom kontrolisana klinička ispitivanja (n=963), 38% pacijenata je, posle 30 nedelja, imalo nizak titar antitela na eksenatid. Nivo kontrole glikemije (HbA1c) u ovoj grupi bio je sličan nivou kontrole glikemije u grupi koja nije imala titar antitela. Dodatnih 6% pacijenata je imalo viši titar antitela u 30. nedelji. Oko polovine od ovih 6% (3% ukupnog broja pacijenata koji su primali eksenatid sa trenutnim oslobađanjem u kontrolisanim studijama), nije imalo vidljiv glikemijski odgovor na terapiju eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem. U tri studije u kojima je insulin korišćen kao poredbeni lek (n=790), delotvornost eksenatida sa trenutnim oslobađanjem i neželjeni događaji usled njegove primene bili su slični kod svih pacijenata, bez obzira na titar antitela.

Pregled uzoraka pozitivnih na antitela iz jedne dugoročne, nekontrolisane studije, nije pokazao značajnu ukrštenu reaktivnost sa sličnim endogenim peptidima (glukagonom ili GLP-1).

### **Prijavljivanje neželjenih reakcija**

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjenereakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
Fax: +381 (0)11 39 51 131  
Website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## **4.9. Predoziranje**

Znaci i simptomi predoziranja mogu, između ostalog, biti sledeći: jaka mučnina, povraćanje i rapidno smanjenje koncentracije glukoze u krvi. U slučaju predoziranja treba sprovesti odgovarajući suportivnu terapiju u skladu sa kliničkim znacima i simptomima.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji se se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici), drugi lekovi koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline

**ATC šifra: A10BJ01**

#### *Mehanizam dejstva*

Eksenatid je agonist receptora glukagonu-sličnog peptida-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) koji ispoljava nekoliko antihiperглиkemijskih dejstava glukagonu-sličnog peptida-1(GLP-1). Sekvenca aminokiselina u eksenatidu delimično se preklapa sa sekvencom u humanom GLP-1. Dokazano je da se eksenatid *in vitro* vezuje za poznati humani GLP-1 receptor i aktivira ga, uz mehanizam dejstva posredovan cikličnim AMP-om i/ili drugim intracelularnim signalnim putevima.

U zavisnosti od nivoa glukoze, eksenatid povećava sekreciju insulina iz beta ćelija pankreasa. Kako opada koncentracija glukoze u krvi, smanjuje se i sekrecija insulina. Prilikom primene eksenatida samo sa metforminom, nije primećeno povećanje incidence hipoglikemije u odnosu na primenu kombinacije placeba i metformina, što se može objasniti ovim glukozno-zavisnim insulinotropnim mehanizmom (videti odeljak 4.4).

Eksenatid suprimira lučenje glukagona, koje je neodgovarajuće povećano kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2. Niže koncentracije glukagona dovode do smanjenja stvaranja glukoze u jetri. Međutim, eksenatid ne utiče na normalan odgovor glukagona i druge hormonske odgovora na hipoglikemiju.

Eksenatid usporava pražnjenje želuca i na taj način smanjuje koncentraciju glukoze u krvotoku posle obroka.

#### *Farmakodinamsko dejstvo*

Kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2, eksenatid sa trenutnim oslobađanjem poboljšava kontrolu glikemije svojim trenutnim i odloženim dejstvom na snižavanje kako postprandijane koncentracije glukoze tako i koncentracije glukoze u uslovima gladovanja.

#### *Klinička efikasnost i bezbednost*

Studije eksenatida sa trenutnim oslobađanjem sa metforminom, sulfonilureom ili njihovom kombinacijom kao prateća terapija

Kliničke studije obuhvataju 3945 ispitanika (od kojih je 2997 lečeno eksenatidom), 56% muškaraca i 44% žena, od kojih su 319 ispitanika (od kojih je 230 lečeno eksenatidom) imalo 70 i više godina i 34 ispitanika (od kojih je 27 lečeno eksenatidom) od 75 i više godina.

Eksenatid sa trenutnim oslobađanjem je snizio nivo HbA<sub>1C</sub> i telesnu masu kod pacijenata tokom terapije od 30 nedelja u tri placebom kontrolisane studije, nezavisno od toga da li je eksenatid sa trenutnim oslobađanjem dodat terapiji metforminom, sulfonilureom ili njihovoj kombinaciji. Ovo smanjenje nivoa HbA<sub>1C</sub> se obično zapažalo uočeno 12 nedelja posle početka terapije. Videti tabelu 2. U podgrupi pacijenata koji su primali 10 mikrograma dva puta dnevno i završili kako placebom kontrolisanu studiju tako i otvorene produžetke studija (n=137), taj niži nivo HbA<sub>1C</sub> se održao, a telesna masa je nastavila da se smanjuje tokom najmanje 82 nedelje.

Tabela 2: Zajednički rezultati 30-nedeljnih, placebom kontrolisanih (pacijenti predviđeni za terapiju)

	Placebo	Eksenatid sa trenutnim oslobađanjem 5 mikrograma BID	Eksenatid sa trenutnim oslobađanjem 10 mikrograma BID
N	483	480	483
Početni nivo HbA <sub>1c</sub> (%)	8,48	8,42	8,45
Promena nivoa HbA <sub>1c</sub> (%) u odnosu na početni nivo	0,08	-0,59	-0,89
Broj pacijenata (%) sa postignutim HbA <sub>1c</sub> ≤ 7%	7,9	25,3	33,6
Broj pacijenata (%) sa postignutim HbA <sub>1c</sub> ≤ 7% (pacijenti koji su završili studiju)	10,0	29,6	38,5
Početna telesna masa (kg)	99,26	97,10	98,11
Promena (%) telesne mase u odnosu na početni nivo (kg)	-0,65	-1,41	-1,91

U studijama u kojima je insulin korišćen kao komparator, primena eksenatida sa trenutnim oslobađanjem (5 mikrograma dva puta dnevno tokom 4 nedelja, a potom 10 mikrograma dva puta dnevno) u kombinaciji sa metforminom ili sulfonilureom dovela je do značajnog (statističkog i kliničkog) poboljšanja kontrole glikemije, što je određivano smanjenjem nivoa HbA<sub>1C</sub>. Ovo terapijsko dejstvo je bilo slično dejstvu insulina glargina u 26-nedeljnoj studiji (prosečna doza insulina na kraju studije bila je 24,9 i.j./dnevno, u rasponu od 4-95 i.j./dnevno) i bifaznog aspart insulina u 52-nedeljnoj studiji (prosečna doza insulina na kraju studije bila je 24,4 i.j./dnevno, u rasponu od 3-78 i.j./dnevno). Primenom eksenatida sa trenutnim oslobađanjem, snižen je nivo HbA<sub>1C</sub> sa 8,21 (n=228) i 8,6% (n=222) za 1,13 i 1,01% dok je insulin glargin doveo do sniženja sa

8,24 (n=227) za 1,10% a bifazni insulin aspart sa 8,67 (n=224) za 0,86 %. Usled terapije eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem u 26-nedeljnoj i 52-nedeljnoj studiji, došlo je do sniženja telesne mase za 2,3 kg (2,6%), odnosno za 2,5 kg (2,7%), dok je terapija insulinom dovela do povećanja telesne mase. Terapijske razlike (eksenatid sa trenutnim oslobađanjem minus komparator) bile su: -4,1 kg u 26-nedeljnoj studiji i -5,4 kg u 52-nedeljnoj studiji. Profil nivoa glukoze u krvi posle primene eksenatida sa trenutnim oslobađanjem, koji je dobijen tako što su pacijenti sami vršili proveru sedam puta u toku dana (pre i posle obroka i u 3 časa ujutru) ukazao je na značajno smanjenje vrednosti glukoze u poređenju sa insulinom u postprandijalnom periodu. Koncentracije glukoze u krvi pre obroka su bile obično niže kod pacijenata koji su primali insulin nego kod onih koji su primali eksenatid sa trenutnim oslobađanjem. Prosečne dnevne vrednosti glukoze postignute primenom eksenatida sa trenutnim oslobađanjem i insulina bile su slične. Incidenca hipoglikemije u ovim studijama bila slična kod primene terapije eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem i insulinske terapije.

#### Studije eksenatida sa trenutnim oslobađanjem sa metforminom, tiazolidindionom ili uz oba leka kao prateća terapija

Sprovedene su dve placebom kontrolisane studije: jedna u trajanju od 16 i jedna od 26 nedelja, u kojima su 121, odnosno 111 pacijenata primali eksenatid sa trenutnim oslobađanjem, a 112, odnosno 54 pacijenta su primali placebo kao dodatak postojećoj terapiji tiazolidindionom sa ili bez metformina. Od pacijenata koji su primali eksenatid sa trenutnim oslobađanjem, 12% je primalo i tiazolidindion, a 82% je primalo i tiazolidindion i metformin. U okviru 16-nedeljne studije, primena eksenatida sa trenutnim oslobađanjem (5 mikrograma dva puta dnevno tokom 4 nedelja, a potom 10 mikrograma dva puta dnevno) dovela je do statistički značajnog smanjenja nivoa HbA<sub>1c</sub> u odnosu na početnu vrednost u poređenju sa placebom (-0.7% u odnosu na +0.1%), kao i značajnog smanjenja telesne mase (-1.5 u odnosu na 0 kg). Studija od 26 nedelja je pokazala slične rezultate sa statistički značajnim smanjenjem nivoa HbA<sub>1c</sub> u odnosu na početnu vrednost u poređenju sa placebom (-0.8% u odnosu na -0.1%). Razlika u telesnoj masi između početne vrednosti i poslednjeg merenja među terapijskim grupama nije bila statistički značajna (-1,4 prema -0,8 kg). Kada je eksenatid sa trenutnim oslobađanjem primenjen u kombinaciji sa tiazolidindionom, incidenca hipoglikemije je bila slična incidenci hipoglikemije posle primene placeba u kombinaciji sa tiazolidindionom. Iskustva u primeni kod pacijenata starijih od 65 godina i pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega su ograničena. Incidenca i vrsta ostalih primećenih neželjenih događaja bile su slične onima zapaženim kod 30-nedeljnih kontrolisanih kliničkih ispitivanja primenom sulfoniluree, metformina ili oba leka.

#### Studije eksenatida sa trenutnim oslobađanjem u kombinaciji sa bazalnim insulinom

U 30-nedeljnoj studiji, insulin glarginu je dodat ili eksenatid sa trenutnim oslobađanjem (5 mikrograma BID tokom 4 nedelje, nakon čega sledi 10 mikrograma BID) ili placebo (sa ili bez metformina, pioglitazona ili oba). Tokom studije obe grupe su titrirane insulin glarginom korišćenjem algoritma važeće kliničke prakse radi postizanja koncentracije glukoze u plazmi od 5,6 mmol/L u uslovima natašte. Prosečna starost ispitanika je bila 59 godina i srednje vreme trajanja dijabetesa 12,3 godine.

Na kraju studije, eksenatid sa trenutnim oslobađanjem (n=137) je pokazao statistički značajno smanjenje nivoa HbA<sub>1c</sub> i telesne mase u poređenju sa placebom (n=122). Eksenatid sa trenutnim oslobađanjem je snizio HbA<sub>1c</sub> za 1,7% u odnosu na početnu vrednost od 8,3% dok je placebo snizio HbA<sub>1c</sub> 1% u odnosu na početni nivo od 8,5%. Odnos pacijenata koji su postigli HbA<sub>1c</sub> < 7% i HbA<sub>1c</sub> < 6,5% je bio 56% i 42% uz eksenatid sa trenutnim oslobađanjem i 29% i 13% uz placebo. Gubitak TM za 1,8 kg u odnosu na početnu TM od 95 kg je primećena kod eksenatida sa trenutnim oslobađanjem dok je porast TM od 1,0 kg u odnosu na početnu TM od 94 kg primećen kod placeba.

U grupi na eksenatid sa trenutnim oslobađanjem doza insulina se povećala za 13 jedinica/dan u odnosu na 20 jedinica/dan u placebo grupi. Eksenatid sa trenutnim oslobađanjem je snizio koncentraciju glukoze u serumu natašte za 1,3 mmol/L, a placebo za 0,9 mmol/L. Grupa na eksenatidu sa trenutnim oslobađanjem u poređenju sa placebom je imala značajno niže smanjenje postprandijalne glukoze u krvi pri jutarnjem obroku (-2,0 prema -0,2 mmol/L) i večernjem obroku (-1,6 prema +0,1 mmol/L); nije bilo razlika među grupama u podne.

U 24-nedeljnoj studiji, gde je ili insulin lispro protamin suspenzija ili insulin glargin dodat postojećoj terapiji eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem i metforminom, metforminom i sulfonilureom ili metforminom i

pioglitazonom, HbA<sub>1c</sub> je snižen za 1,2% (n=170) i za 1,4% (n=167) datim redosledom u odnosu na početnu vrednost od 8,2%. Porast telesne mase od 0,2 kg je primećen kod pacijenata na insulin lispro protamin suspenziji i 0,6 kg na insulinu glarginu od početne TM od 102 kg i 103 kg datim redosledom.

U 30-nedeljnoj, otvorenoj studiji neinferiornosti kontrolisanoj aktivnim komparatorom, procenjena je bezbednost i efikasnost eksenatida sa trenutnim oslobađanjem (n=315) u poređenju sa titriranim insulinom lispro tri puta na dan (n=312) uz osnovnu optimizovanu terapiju bazalnim insulinom glarginom i metforminom kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2.

Nakon faze optimizacije bazalnog insulina (OBI), pacijenti sa HbA<sub>1c</sub>  $\geq$ 7,0% su bili randomizovani u dve grupe kojima je na već postojeći režim uzimanja insulina glargina i metformina dodat ili eksenatid sa trenutnim oslobađanjem ili insulin lispro. U obe terapijske grupe, ispitanici su nastavili da titriraju svoje doze insulina glargina korišćenjem algoritma koji odražava trenutnu kliničku praksu.

Svi pacijenti u grupi koja je dobijala eksenatid sa trenutnim oslobađanjem su na početku primali eksenatid sa trenutnim oslobađanjem u dozi od 5 mikrograma dva puta na dan tokom četiri nedelje. Nakon četiri nedelje, doza im je povećana na 10 mikrograma dva puta na dan. Pacijenti u grupi lečeni eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem koji su imali HbA<sub>1c</sub>  $\leq$ 8,0% na kraju OBI faze su smanjili svoju dozu insulina glargina za najmanje 10%.

Eksenatid sa trenutnim oslobađanjem je snizio nivo HbA<sub>1c</sub> za 1,1% u odnosu na početnu vrednost od 8,3% do je insulin lispro snizio HbA<sub>1c</sub> za 1,1% u odnosu na početnu vrednost od 8,2%, pa je time dokazana neinferiornost eksenatida sa trenutnim oslobađanjem u poređenju sa titriranjem insulina lispro. Procenat pacijenata koji su ostvarili HbA<sub>1c</sub> < 7% bio je 47,9% sa eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem i 42,8% sa insulinom lispro. Gubitak telesne mase od 2,6 kg u odnosu na početnu vrednost od 89,9 kg zapažen je pri primeni eksenatida sa trenutnim oslobađanjem dok je porast telesne mase od 1,9 kg u odnosu na početnu vrednost od 89,3 kg zabeležen kod primene insulina lispro.

#### Uticaj na lipide pri gladovanju

Eksenatid sa trenutnim oslobađanjem nije ispoljio neželjena dejstva ne vrednosti lipida. Sa gubitkom telene mase, zapažen je trend smanjenja vrednosti triglicerida.

#### Funkcija beta ćelija

Kliničke studije primene eksenatida sa trenutnim oslobađanjem ukazale su na poboljšanje funkcije beta ćelija, što je određeno korišćenjem modela homeostaze za procenu funkcije beta ćelija (HOMA-B), kao i odnosom proinsulina i insulina.

Jedna farmakodinamska studija je dokazala da kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 (n=13), u odgovoru na intravenski bolus glukoze, dolazi do ponovnog uspostavljanja prve faze insulinske sekrecije i poboljšanja druge faze insulinske sekrecije.

#### Uticaj na telesnu masu

U dugoročnim, kontrolisanim studijama u trajanju do 52 nedelje, smanjenje telesne mase je zapaženo kod pacijenata na terapiji eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem nezavisno od pojave mučnine, mada je ono bilo veće u grupi ispitanika koji su imali mučninu (prosečno smanjenje od 2,4 kg u odnosu na 1,7 kg).

Pokazano je da se primenom eksenatida dolazi do smanjenja unosa hrane usled slabljenja apetita i povećanja osećaja sitosti.

#### Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lekove je odložila obavezu podnošenja rezultata studija sa eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije kod dijabetes melitusa tipa 2 (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### *Resorpcija*

Nakon supkutane primene kod pacijenata sa dijabetesom tip 2, eksenatid postiže medijanu maksimalne koncentracije u plazmi nakon 2 h. Nakon supkutane primene doze od 10 mikrograma eksenatida, maksimalna koncentracija eksenatida ( $C_{max}$ ) je bila 211 pikograma/mL a ukupna površina ispod krive (PIK<sub>0-inf</sub>) je bila 1036 pikograma\*h/mL. Koncentracija eksenatida se proporcionalno povećavala kroz terapijski dozni raspon od 5 mikrograma do 10 mikrograma. Slična koncentracija je dostignuta i supkutanom primenom eksenatida u abdomen, butinu, ili ruku.

### *Distribucija*

Prosečni evidentni volumen distribucije eksenatida nakon subkutane primene pojedinačne doze je 28 L.

### *Metabolizam i Eliminacija*

Prekliničke studije su pokazale da se eksenatid uglavnom eliminiše preko glomerularne filtracije a zatim podleže proteolitičkoj degradaciji. U kliničkim studijama, maksimalni evidentni klirens eksenatida je 9 L/h, a prosečno terminalno poluvreme eliminacije je 2,4 h. Ove farmakokinetičke karakteristike eksenatida su nezavisne od primenjene doze.

### *Posebne populacije*

#### *Bubrežna insuficijencija*

Kod pacijenata sa blagom (klirens kreatinina 50 do 80 mL/min) ili umerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina 30 do 50 mL/min), klirens eksenatida je bio blago umanjeno u poređenju sa klirensom kod osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom (13 % smanjenja kod blage i 36 % smanjenja kod umerene bubrežne insuficijencije). Značajno umanjeno klirens (za 84%) zapažen je kod pacijenata sa bubrežnim oboljenjem u terminalnoj fazi koji su bili na dijalizi (videti odeljak 4.2).

#### *Hepatična insuficijencija*

Nisu sprovedene farmakokinetičke studije sa pacijentima sa hepatičnom insuficijencijom. Eksenatid se uglavnom izlučuje preko bubrega, zbog čega se ne očekuje da poremećaji funkcije jetre utiču na koncentraciju eksenatida u krvi.

#### *Pol i rasa*

Pol i rasa nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku eksenatida.

#### *Stare osobe*

Podaci iz dugoročnih, kontrolisanih studija primene leka kod starijih osoba su ograničeni, ali ne ukazuju na značajne promene izloženosti eksenatidu kod starijih sa povećanjem godina starosti do 75 godina. U farmakokinetičkoj studiji sa pacijentima sa dijabetesom tipa 2, primena eksenatida (10 mikrograma) kod 15 starijih ispitanika prosečne starosti od 75 do 85 godina imala je za posledicu prosečno povećanje PIK vrednosti eksenatida za 36% u poređenju sa 15 ispitanika starosti 45 do 65 godina, što je verovatno povezano sa slabljenjem bubrežne funkcije kod starije populacije (videti odeljak 4.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

U farmakokinetičkoj studiji pojedinačnog doziranja na 13 pacijenata sa dijabetesom tip 2 uzrasta od 12 do 16 godina, primena eksenatida (5 mikrograma) je imala za posledicu nešto nižu srednju vrednost PIK (16% niža) i  $C_{max}$  (25% niža) nego kod odraslih.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni iz konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti ne ukazuju na posebnu opasnost po ljude.

Kod ženki pacova kod kojih je primenjivan eksenatid tokom 2 godine, primećena je povećana incidenca benignog tiroidnog C-čelijskog adenoma prilikom primene najviše doze, 250 mikrograma/kg/dan, koja daje

nivo ekstenatida u plazmi koji je 130 puta veći od nivoa kod ljudi tokom kliničkih ispitivanja. Ova incidenca nije bila statistički značajna kada se izrazi kroz stepen preživljavanja. Nije bilo pojave tumora kod mužjaka pacova, kao ni kod bilo kog pola kod miševa.

Studije na životinjama nisu pokazale direktno štetno dejstvo u pogledu fertiliteta ili trudnoće. Visoke doze ekstenatida tokom srednjeg gestacionog perioda imale su za posledicu određeno dejstvo na skelet i usporeni fetalni razvoj kod miševa i kunića. Neonatalni razvoj je bio smanjen kod miševa koji su bili izloženi visokim dozama tokom kasnog perioda gestacije i laktacije.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Metakrezol  
Manitol  
Sirćetna kiselina, glacijalna  
Natrijum-acetat, trihidrat  
Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.  
Rok upotrebe posle prvog otvaranja: 30 dana.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

#### Neupotrebljeni pen

Čuvati u frižideru (2 °C – 8 °C).  
Ne zamrzavati.

#### Posle prve upotrebe

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Ne čuvati sa nameštenom iglom.  
Vratite poklopac na pen radi zaštite od svetlosti.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Lek se nalazi u ulošku od stakla tipa I sa gumenim klipom (bromobutil), gumenim diskom, i aluminijumskom kapicom. Svaki uložak je ugrađen u pen injektor (pen) za jednokratnu upotrebu. Svaki pen sa uloškom leka Byetta 5 mikrograma/doza sadrži 60 doza sterilnog konzerviranog rastvora (približno 1,2 mL). Svaki pen sa uloškom leka Byetta 10 mikrograma/doza sadrži 60 doza sterilnog konzerviranog rastvora (približno 2,4 mL).

Veličina pakovanja: 1 napunjen injekcioni pen.

Igle za pen injektor nisu uključene u pakovanje. Igle proizvođača *Becton, Dickinson and Company* su pogodne za primenu leka Byetta.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Pacijenta treba obučiti kako da baci iglu posle svake injekcije.

Neiskorišćeni proizvod ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima.

Uputstvo za upotrebu

Lek Byetta namenjen je za upotrebu od strane samo jedne osobe.

Treba pažljivo pratiti uputstva za upotrebu pena koja su data u Uputstu za lek.

Pen ne treba čuvati sa iglom.

Lek Byetta ne treba primenjivati ako se pojave čestice, ili ako je rastvor zamućen i/ili objijen.

Ne koristiti lek Byetta ukoliko je bio zamrznut.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD

Bulevar Vojvode Mišića 15 A, Beograd – Savski venac

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Byetta, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu, 1 x 1,2 mL, (5 mcg/doza): 515-01-02436-17-001*

*Byetta, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom penu, 1 x 2,4mL, (10 mcg/doza): 515-01-02439-17-001*

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 09.10.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 10.07.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jul, 2018.