

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Bydureon, 2 mg, prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju sa produženim oslobađanjem u napunjenom injekcionom penu

INN: eksenatid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjeni injekcioni pen sadrži 2 mg eksenatida. Nakon rekonstitucije, jedan napunjeni injekcioni pen oslobađa dozu od 2 mg u 0,65 mL.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za suspenziju za injekciju sa produženim oslobađanjem u napunjenom injekcionom penu.

Prašak: beli do skoro beli prašak.

Rastvarač: bistar, bezbojan do svetložute ili svetlosmeđe boje, praktično bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Bydureon je indikovano u lečenju dijabetesa melitusa tipa 2 u kombinaciji sa

- Metforminom
- Sulfonilureom
- Tiazolidinedionom
- Metforminom i sulfonilureom
- Metforminom i tiazolidinedionom

kod odraslih osoba kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola glikemije sa maksimalno podnošljivim dozama ovih oralnih terapija.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza iznosi 2 mg eksenatida jednom nedeljno.

Kod pacijenata koji prelaze sa primene eksenatida sa trenutnim oslobađanjem (Byetta) na eksenatid sa produženim oslobađanjem (Bydureon), može doći do prolaznog povećanja koncentracije glukoze u krvi, koje se najčešće poboljšava tokom prve dve nedelje od započinjanja terapije.

Kada se eksenatid sa produženim oslobađanjem dodaje postojećoj terapiji metforminom i/ili tiazolidinedionom, može se nastaviti sa primenom iste doze metformina i/ili tiazolidinediona. Kada se eksenatid sa produženim oslobađanjem dodaje terapiji sulfonilureom, potrebno je razmotriti smanjenje doze sulfoniluree da bi se smanjio rizik od hipoglikemije (videti odeljak 4.4).

Eksenatid sa produženim oslobađanjem treba primenjivati jednom nedeljno, svake nedelje istog dana. Ukoliko je potrebno, dan nedeljne primene leka može se promeniti sve dok se naredna doza primenjuje

najmanje jedan dan (24 sata) kasnije. Eksenatid sa produženim oslobađanjem se može primenjivati u bilo koje doba dana, uz obrok ili bez njega.

Ukoliko se propusti doza, lek treba primeniti čim to bude praktično izvodljivo. Narednu injekciju pacijenti mogu da prime ponovo na odabrani dan za injekciju. Međutim, tokom perioda od 24 sata može se primeniti samo jedna injekcija leka.

Primena eksenatida sa produženim oslobađanjem ne zahteva dodatnu samokontrolu glikemije. Samokontrola glikemije može biti potrebna za prilagođavanje doze sulfoniluree.

Ukoliko se nakon prekida terapije eksenatidom sa produženim oslobađanjem započne primena drugog leka za snižavanje koncentracije glukoze u krvi, treba uzeti u obzir produženo oslobađanje leka (videti odeljak 5.2).

Posebne populacije

Starije osobe

Prilagođavanje doze u odnosu na godine starosti nije potrebno. Međutim, budući da se funkcija bubrega sa godinama smanjuje, potrebno je uzeti u obzir funkciju pacijentovih bubrega (videti pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega). Kliničko iskustvo kod pacijenata starijih od 75 godina je veoma ograničeno (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 50 do 80 mL/min) nije potrebno prilagođavanje doze. Kliničko iskustvo kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30 do 50 mL/min) je veoma ograničeno (videti odeljak 5.2). Eksenatid sa produženim oslobađanjem se ne preporučuje kod ovih pacijenata.

Ne preporučuje se primena eksenatida sa produženim oslobađanjem kod pacijenata u završnom stadijumu oboljenja bubrega ili sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nije potrebno (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost eksenatida sa produženim oslobađanjem kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljku 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje leka.

Način primene

Eksenatid sa produženim oslobađanjem namenjen je za samoprimeru od strane pacijenata. Svaki pen treba da koristi samo jedna osoba i za jednokratnu je upotrebu.

Pre započinjanja terapije eksenatidom sa produženim oslobađanjem, izrazito se preporučuje da zdravstveni radnici obučavaju pacijente i staratelje. Pacijent treba da se pažljivo pridržava „Uputstva za korisnika”, koje se nalazi u kutiji.

Svaku dozu treba primeniti supkutanom injekcijom u abdomen, butinu ili zadnju stranu nadlaktice odmah nakon suspendovanja praška u rastvaraču.

Za uputstvo za pripremu suspenzije leka pre primene videti odeljak 6.6 i „Uputstvo za korisnika”.

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 sa produženim oslobađanjem ne treba primenjivati kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 1, kao ni u lečenju dijabetesne ketoacidoze.

Eksenatid sa produženim oslobađanjem se ne sme primenjivati intravenskom ili intramuskularnom injekcijom.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata u završnom stadijumu oboljenja bubrega koji su na dijalizi, pojedinačne doze eksenatida sa trenutnim oslobađanjem povećale su učestalost i ozbiljnost gastrointestinalnih neželjenih reakcija. Stoga, ne preporučuje se primena eksenatida sa produženim oslobađanjem kod pacijenata u završnom stadijumu oboljenja bubrega ili sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min). Kliničko iskustvo kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega je veoma ograničeno i ne preporučuje se primena eksenatida sa produženim oslobađanjem.

Tokom primene eksenatida povremeno je zabeležena pojava 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 javili su se kod pacijenata kod kojih su zabeleženi događaji koji mogu uticati na hidrataciju, uključujući mučninu, povraćanje i/ili dijareju, i/ili koji su primali lekove za koje je poznato da utiču na funkciju bubrega/nivo hidratacije. Istovremeno primenjeni lekovi uključivali su inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima, antagoniste angiotenzina II, nesteroidne antiinflamatorne lekove i diuretike. Reverzibilnost izmenjene funkcije bubrega zabeležena je nakon primene suportivne terapije i prekida terapije lekovima koji su potencijalno prouzrokovali to stanje, uključujući i eksenatid.

Teška oboljenja gastrointestinalnog trakta

Eksenatid sa produženim oslobađanjem nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oboljenjima gastrointestinalnog trakta, uključujući gastroparezu. Njegova primena često je povezivana sa gastrointestinalnim neželjenim reakcijama, kao što su mučnina, povraćanje i dijareja. Stoga, primena eksenatida sa produženim oslobađanjem ne preporučuje se kod pacijenata sa teškim oboljenjem gastrointestinalnog trakta.

Akutni pankreatitis

Primena agonista GLP-1 receptora povezana je sa rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Zabeležene su spontane prijave pojave akutnog pankreatitisa kod primene eksenatida sa produženim oslobađanjem. Pankreatitis je prolazio nakon primene suportivne terapije, ali su zabeleženi veoma retki slučajevi nekrotičnog ili hemoragijskog pankreatitisa i/ili smrtnog ishoda. Pacijenti treba da budu upoznati sa karakterističnim simptomom akutnog pankreatitisa: neprekidan, jak bol u stomaku. Ukoliko se sumnja na pankreatitis, primenu eksenatida sa produženim oslobađanjem treba prekinuti. Ukoliko se potvrdi postojanje akutnog pankreatitisa, primenu eksenatida sa produženim oslobađanjem ne treba ponovo započeti. Lek treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa pankreatitisom u anamnezi.

Istovremena primena drugih lekova

Nije ispitivana istovremena primena eksenatida sa produženim oslobađanjem sa insulinom, derivatima D-fenilalanina (meglitinidima), inhibitorima alfa-glukozidaze, inhibitorima dipeptidil peptidaze-4 ili drugim agonistima GLP-1 receptora. Istovremena primena eksenatida sa produženim oslobađanjem i eksenatida sa trenutnim oslobađanjem nije ispitivana i nije preporučljiva.

Interakcija sa varfarinom

Prilikom istovremene primene varfarina i eksenatida zabeležene su spontane prijave slučajeva povišenog INR (Internacionalni normalizovani odnos), ponekad povezanih sa krvarenjem (videti odeljak 4.5).

Hipoglikemija

Rizik od hipoglikemije je bio povišen kada je eksenatid sa produženim oslobađanjem primenjivan u kombinaciji sa sulfonilureom u kliničkim ispitivanjima. Pored toga, u kliničkim ispitivanjima je zabeleženo

da kod pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju sa sulfonilureom, a koji su imali blagu insuficijenciju bubrega, postoji povišena incidenca hipoglikemije u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega. Da bi se smanjio rizik od hipoglikemije povezane sa primenom sulfoniluree, treba razmotriti smanjenje doze sulfoniluree.

Nagli gubitak telesne mase

Nagli gubitak telesne mase od >1,5 kg nedeljno zabeležen je kod pacijenata lečenih eksenatidom. Gubitak telesne mase ovom brzinom može imati štetne posledice, poput holeritijaze.

Prekid terapije

Nakon prekida terapije, efekat eksenatida sa produženim oslobađanjem može i dalje trajati zbog toga što nivoi eksenatida u plazmi opadaju tokom narednih 10 nedelja. Izbor drugih lekova i odabir doze treba razmatrati u skladu sa tim, zbog toga što se neželjene reakcije mogu nastaviti i efikasnost leka može i dalje, bar jednim delom, postojati sve dok koncentracije eksenatida ne opadnu.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Sulfoniluree

Zbog povišenog rizika od hipoglikemije povezane sa terapijom sulfonilureom, može biti potrebno prilagođavanje doze sulfoniluree (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Pražnjenje želuca

Rezultati ispitivanja u kojima je paracetamol korišćen kao marker gastričnog pražnjenja ukazuju na to da je uticaj eksenatida sa produženim oslobađanjem na usporavanje pražnjenja želuca neznatan i da se ne očekuje da će ovaj lek dovesti do klinički značajnog smanjenja brzine i stepena resorpcije istovremeno oralno primenjenih lekova. Stoga, nije potrebno prilagođavanje doze za lekove koji su osetljivi na odloženo pražnjenje želuca.

Prilikom primene tableta koje sadrže 1000 mg paracetamola, uz obrok ili bez njega, nakon 14 nedelja terapije eksenatidom sa produženim oslobađanjem, nisu zabeležene značajne promene u PIK-u paracetamola, u poređenju sa kontrolnim periodom. Vrednost C_{max} paracetamola smanjena je za 16% (natašte) i 5% (nakon obroka) a vrednost t_{max} je porasla sa približno 1 h u kontrolnom periodu do 1,4 h (natašte) i 1,3 h (nakon obroka).

Sledeća ispitivanja interakcija sprovedena su sa eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem u dozi od 10 mikrograma, ali ne i sa eksenatidom sa produženim oslobađanjem:

Varfarin

Odlaganje t_{max} za oko 2 sata zabeleženo je prilikom primene varfarina 35 minuta nakon eksenatida sa trenutnim oslobađanjem. Nisu zabeleženi klinički relevantni uticaji na C_{max} ili PIK. Povišen INR spontano je prijavljen tokom istovremene primene varfarina i eksenatida sa produženim oslobađanjem. Treba pratiti vrednost INR-a tokom započinjanja terapije eksenatidom sa produženim oslobađanjem kod pacijenata na varfarinu i/ili derivatima kumarola (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Inhibitori hidroksi metil glutaril koenzim A reduktaze

Vrednosti PIK i C_{max} lovastatina smanjene su približno za, redom, 40% i 28%, a t_{max} je odložen za oko 4 sata kada je eksenatid sa trenutnim oslobađanjem primenjen istovremeno sa pojedinačnom dozom lovastatina (40 mg), u poređenju sa samostalno primenjenim lovastatinom. U placebo-kontrolisanim kliničkim ispitivanjima u trajanju od 30 nedelja sa eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem, istovremena primena eksenatida i inhibitora HMG CoA reduktaze nije povezana sa konzistentnim promenama u lipidnim profilima (videti odeljak 5.1). Nije potrebno unapred utvrđeno prilagođavanje doze. Međutim, potrebno je odgovarajuće pratiti lipidne profile.

Digoksin i lizinopril

U ispitivanjima interakcije eksenatida sa trenutnim oslobađanjem sa digoksinom i lizinoprilom nisu zabeleženi klinički relevantni efekti na C_{max} i PIK, ali je zabeleženo odlaganje t_{max} za oko 2 sata.

Etinilestradiol i levonorgestrel

Primena kombinovanog oralnog kontraceptiva (30 mikrograma etinilestradiola i 150 mikrograma levonorgestrela) jedan sat pre primene eksenatida sa trenutnim oslobađanjem nije izmenila PIK, C_{max} ili C_{min} etinilestradiola ili levonorgestrela. Primena oralnog kontraceptiva 35 minuta nakon eksenatida nije uticala na PIK, ali je dovela do smanjenja C_{max} etinilestradiola za 45% i C_{max} levonorgestrela za 27-41% i odlaganja t_{max} za 2-4 sata zbog odloženog pražnjenja želuca. Smanjenje C_{max} je od ograničenog kliničkog značaja i nije potrebno prilagoditi dozu oralnih kontraceptiva.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sa eksenatidom sprovedena su samo kod odraslih osoba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Zbog toga što se eksenatid sa produženim oslobađanjem dugo zadržava u organizmu nakon prestanka uzimanja leka (dug *washout* period), žene u reproduktivnom periodu treba da koriste kontracepciju dok su na terapiji eksenatidom sa produženim oslobađanjem. Terapiju eksenatidom sa produženim oslobađanjem treba prekinuti najmanje 3 meseca pre planirane trudnoće.

Trudnoća

Nema adekvatnih podataka o primeni eksenatida sa produženim oslobađanjem kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Eksenatid sa produženim oslobađanjem ne treba primenjivati tokom trudnoće i preporučuje se upotreba insulina.

Dojenje

Nije poznato da li se eksenatid izlučuje u mleku dojilja. Eksenatid sa produženim oslobađanjem ne sme se koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na sposobnosti prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Kada se eksenatid sa produženim oslobađanjem primenjuje u kombinaciji sa sulfonilureom, pacijente treba savetovati da preduzmu mere opreza kako bi izbegli hipoglikemiju tokom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjene reakcije uglavnom su povezane sa digestivnim traktom (mučnina, koja je načešća reakcija i koja je povezana sa započinjanjem terapije i smanjuje se tokom vremena, i dijareja). Pored toga, zabeležene su reakcije na mestu injekcije (pruritus, nodusi, eritem), hipoglikemija (sa sulfonilureom) i glavobolja. Većina neželjenih reakcija povezanih sa eksenatidom sa produženim oslobađanjem bile su blagog do umerenog intenziteta.

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih reakcija na eksenatid sa produženim oslobađanjem identifikovanih na osnovu kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava (nisu zabeležene u kliničkim ispitivanjima, učestalost nije poznata) sažeto je prikazana u Tabeli 1 u nastavku.

Podaci dobijeni u kliničkim ispitivanjima eksenatida potiču iz 18 ispitivanja kontrolisanih placebom, 21 ispitivanja sa aktivnim komparatorom i 2 otvorena ispitivanja. Osnovna terapija uključivala je dijetu i vežbanje, metformin, sulfonilureu, tiazolidinedion ili kombinaciju oralnih antidijabetika.

Reakcije su navedene dole u skladu sa MedDRA odabranim terminima prema klasifikaciji sistema organa i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti kod pacijenata 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 $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

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

Klasifikacija sistema organa/ termini za neželjenu reakciju	Učestalost pojave					
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji imunskog sistema						
Anafilaktička reakcija				X ¹		
Poremećaji metabolizma i ishrane						
Hipoglikemija (sa sulfonilureom)	X ¹					
Smanjen apetit		X ¹				
Dehidracija			X ¹			
Poremećaji nervnog sistema						
Glavobolja		X ¹				
Vrtoglavica		X ¹				
Disgeuzija			X ¹			
Somnolencija			X ¹			
Gastrointestinalni poremećaji						
Intestinalna opstrukcija			X ¹			
Akutni pankreatitis (videti odeljak 4.4)						X ²
Mučnina	X ¹					
Povraćanje		X ¹				
Dijareja	X ¹					
Dispepsija		X ¹				
Abdominalni bol		X ¹				
Gastroezofagealna refluksna bolest		X ¹				
Abdominalna distenzija		X ¹				
Eruktacija			X ¹			

Konstipacija		X ¹				
Flatulencija		X ¹				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva						
Makularni i papularni osip						X ²
Pruritus i/ili urtikarija		X ¹				
Angioneurotski edem						X ²
Apscesi i celulitis na mestu primene injekcije						X ²
Hiperhidroza			X ¹			
Alopecija			X ¹			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema						
Izmenjena funkcija bubrega, uključujući akutnu insuficijenciju bubrega, pogoršanje hronične insuficijencije bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povišene koncentracije kreatinina u serumu (videti odeljak 4.4).			X ¹			
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene						
Pruritus na mestu primene injekcije		X ¹				
Zamor		X ¹				
Eritem na mestu primene injekcije		X ¹				
Osip na mestu primene injekcije			X ¹			
Astenija		X ¹				
Nervoza				X ¹		
Ispitivanja						
Povišen internacionalni normalizovani odnos (videti odeljak 4.4)						X ²

¹ Stopa zasnovana na završenim dugoročnim ispitivanjima bezbednosti i efikasnosti eksenatida sa produženim oslobađanjem n=2868 ukupno (pacijenti na sulfonilurei n=1002).

² Stopa zasnovana na podacima iz spontanijh prijava za eksenatid sa produženim oslobađanjem (nepoznat imenilac).

Opis odabranih neželjenih reakcija

Hipoglikemija

Incidenca hipoglikemije je povećana onda kada je eksenatid sa produženim oslobađanjem primenjivan u kombinaciji sa sulfonilureom (24,0% u odnosu na 5,4%) (videti odeljak 4.4). Da bi se smanjio rizik od hipoglikemije povezane sa upotrebom sulfoniluree, može se razmotriti smanjenje doze sulfoniluree (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Eksenatid sa produženim oslobađanjem je povezan sa značajno nižom incidencom epizoda hipoglikemije u poređenju sa bazalnim insulinom kod pacijenata koji su takođe primali terapiju metforminom (3% u odnosu na 19%), kao i kod pacijenata koji su primali terapiju metforminom i sulfonilureom (20% u odnosu na 42%).

Na osnovu podataka iz 11 ispitivanja, većina epizoda hipoglikemije (99,9% n=649) bila je minorna i prolazila je nakon oralne primene ugljenih hidrata. Kod jednog pacijenta je zabeležena ozbiljna hipoglikemija zbog toga što je imao nisku koncentraciju glukoze u krvi (2,2 mmol/L) i tražio je pomoć u vidu oralno primenjenih ugljenih hidrata, koji su korigovali hipoglikemiju.

Mučnina

Mučnina je bila najčešće prijavljivana neželjena reakcija. Kod pacijenata lečenih eksenatidom sa produženim oslobađanjem, prosečno 20% pacijenata je prijavilo najmanje jednu epizodu mučnine u poređenju sa 34% pacijenata koji su primali eksenatid sa trenutnim oslobađanjem. Većina epizoda mučnine bila je blagog do umerenog intenziteta. Učestalost kod većine pacijenata koji su inicijalno imali mučninu smanjivala se nastavkom terapije.

Incidenca povlačenja iz ispitivanja zbog neželjenih događaja tokom 30-nedeljnog kontrolisanog ispitivanja iznosila je 6% kod pacijenata lečenih eksenatidom sa produženim oslobađanjem, 5% kod pacijenata koji su lečeni eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem. Najčešći neželjeni događaji koji su doveli do povlačenja iz ispitivanja u obe terapijske grupe bili su mučnina i povraćanje. Povlačenje zbog mučnine ili povraćanja javilo se kod <1% pacijenata lečenih eksenatidom sa produženim oslobađanjem, za svaki od ovih neželjenih događaja, i kod 1% pacijenata lečenih eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem.

Reakcije na mestu primene injekcije

Reakcije na mestu primene injekcije češće su zabeležene kod pacijenata lečenih eksenatidom sa produženim oslobađanjem u poređenju sa pacijentima lečenim komparatorom (16% u odnosu na od 2 do 7%) tokom šestomesečne kontrolisane faze ispitivanja. Ove reakcije na mestu injekcije su obično bile blage i nisu dovelo do povlačenja iz ispitivanja. Pacijenti su mogli primati terapiju za ublažavanje simptoma, bez prekida lečenja. Injekcije svake naredne nedelje treba primeniti na drugo mesto. Tokom postmarketinške primene leka zabeleženi su slučajevi apscesa na mestu injekcije i celulitisa.

Mali supkutani nodusi na mestu injekcije često su zabeleženi u kliničkim ispitivanjima, što je u skladu sa poznatim osobinama formulacija koje sadrže poli (D,L-laktid-ko-glikolid) polimerskih mikrosfera. Većina pojedinačnih nodusa bila je asimptomatična, nije ometala učešće u ispitivanju i prolazila je nakon 4 do 8 nedelja.

Imunogenost

U skladu sa potencijalno imunogenim osobinama lekova koji sadrže proteine i peptide, nakon primene eksenatida sa produženim oslobađanjem kod pacijenata se mogu razviti antitela na eksenatid. Kod većine pacijenata kod kojih su se razvila antitela, titar antitela nestaje tokom vremena.

Prisustvo antitela (visoki ili niski titri) ne ukazuje na kontrolu glikemije kod pojedinačnog pacijenta.

U kliničkim ispitivanjima sa eksenatidom sa produženim oslobađanjem, približno 45% pacijenata je imalo nizak titar antitela na eksenatid na kraju ispitivanja. Ukupan procenat pacijenata pozitivnih na antitela bio je stalan u kliničkim ispitivanjima. Ukupno, nivo kontrole glikemije (HbA_{1c}) bio je uporediv sa onim zabeleženim kod pacijenata bez titra antitela. Prosečno u ispitivanjima faze 3, 12% pacijenata imalo je viši titar antitela. U poređenju sa tim, glikemijski odgovor na eksenatid sa produženim oslobađanjem, bio je odsutan na kraju kontrolisanog perioda ispitivanja; 2,6% pacijenata sa višim titrom antitela nije ispoljilo poboljšanje u pogledu nivoa glukoze, dok 1,6% pacijenata koji su bili negativni na antitela nije ispoljilo poboljšanje.

Pacijenti kod kojih su se razvila antitela na eksenatid skloniji su reakcijama na mestu injekcije (na primer: crvenilo kože i svrab), ali su procenat i tip drugih neželjenih reakcija slični kao kod onih pacijenata kod

kojih se nisu razvila antitela na eksenatid.

Za pacijente lečene eksenatidom sa produženim oslobađanjem, incidenca potencijalno imunogenih reakcija na mestu injekcije (najčešće pruritus sa ili bez eritema) tokom 30-nedeljnog i dva 26-nedeljna ispitivanja iznosila je 9%. Ove reakcije su ređe zabeležene kod pacijenata negativnih na antitela (4%) u poređenju sa pacijentima pozitivnim na antitela (13%), sa većom incidencom kod onih sa višim titrom antitela.

Ispitivanje uzoraka pozitivnih na antitela nije otkrilo značajnu unakrsnu reaktivnost sa sličnim endogenim peptidima (glukagon ili GLP-1).

Nagli gubitak telesne mase

U 30-nedeljnom ispitivanju, približno 3% (n=4/148) pacijenata lečenih eksenatidom sa produženim oslobađanjem zabeležilo je najmanje jedan period naglog gubitka telesne mase (zabeleženi gubitak telesne mase između dve posete u ispitivanju više od 1,5 kg/nedeljno).

Ubrzani rad srca

Prosečno ubrzanje srčanog rada (HR) od 2,6 otkucaja u minuti (engl. *beats per minute*, bpm) u odnosu na početne vrednosti (74 bpm) zabeleženo je u objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja sa eksenatidom sa produženim oslobađanjem. Petnaest procenata pacijenata lečenih eksenatidom sa produženim oslobađanjem imalo je prosečno ubrzanje srčanog rada od ≥ 10 bpm. Približno 5% do 10% ispitanika u okviru drugih terapijskih grupa imalo je prosečno ubrzanje srčanog rada od ≥ 10 bpm.

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 neželjene reakcije 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
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Efekti predoziranja eksenatidom (na osnovu kliničkih ispitivanja sa eksenatidom primenjenim dva puta dnevno) uključuju jaku mučninu, intenzivno povraćanje i brzo opadanje koncentracija glukoze u krvi. U slučaju predoziranja, potrebno je primeniti opštu suportivnu terapiju u skladu sa kliničkim znacima i simptomima kod pacijenta.

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 peptida-1 nalik glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) koji ispoljava nekoliko antihyperglikemijskih delovanja peptida-1 nalik glukagonu (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.

Zavisno od glukoze, eksenatid povećava lučenje insulina iz beta ćelija pankreasa. Kako se koncentracija glukoze u krvi smanjuje, lučenje insulina opada. Kada se eksenatid primjenjivao u kombinaciji s metforminom i/ili tiazolidindionom, nije zabeleženo povećanje incidence hipoglikemije u odnosu na placebo u kombinaciji sa metforminom i/ili tiazolidindionom, što može biti posledica ovog insulinotropnog mehanizma koji zavisi od glukoze (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 te na taj način smanjuje brzinu kojom se glukoza iz hrane pojavljuje u cirkulaciji.

Pokazano je da primena eksenatida smanjuje unos hrane, zbog smanjenja apetita i povećane sitosti.

Farmakodinamski efekti

Eksenatid poboljšava kontrolu glikemije kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 putem produženih efekata snižavanja koncentracija glukoze, nakon obroka i natašte. Za razliku od nativnog GLP-1, farmakokinetički i farmakodinamski profil eksenatida sa produženim oslobađanjem kod ljudi je pogodan za primenu jednom nedeljno.

Farmakodinamsko ispitivanje sa eksenatidom pokazalo je da se kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 (n=13), kao odgovor na intravenski bolus glukoze, ponovo uspostavlja prva faza lučenja insulina i poboljšava druga faza lučenja insulina.

Klinička efikasnost i bezbednost

Rezultati dugotrajnih kliničkih ispitivanja eksenatida sa produženim oslobađanjem prikazani su u daljem tekstu; ovim ispitivanjima obuhvaćeno je 1628 ispitanika (804 lečenih eksenatidom sa produženim oslobađanjem), od čega 54% muškaraca i 46% žena, 281 ispitanik (141 lečenih eksenatidom sa produženim oslobađanjem) je imao ≥ 65 godina starosti.

Kontrola glikemije

Eksenatid sa produženim oslobađanjem u dozi od 2 mg jednom nedeljno upoređivan je sa primenom eksenatida sa trenutnim oslobađanjem u dozi od 5 mikrograma dvaput dnevno tokom 4 nedelje, a nakon toga je sledila primena eksenatida sa trenutnim oslobađanjem u dozi od 10 mikrograma dvaput dnevno u dva ispitivanja. Jedno ispitivanje trajalo je 24 nedelje (n=252), a drugo 30 nedelja (n=295), nakon čega je sledio otvoreni nastavak ispitivanja u kom su svi pacijenti lečeni eksenatidom sa produženim oslobađanjem u dozi od 2 mg jednom nedeljno tokom naredne 22 nedelje (n=243). U oba ispitivanja zabeležena su smanjenja HbA_{1c} u obe terapijske grupe već prilikom prvog merenja HbA_{1c} nakon terapije (4. ili 6. nedelja).

Primena eksenatida sa produženim oslobađanjem dovela je do statistički značajnog smanjenja HbA_{1c} u poređenju sa pacijentima koji su primali eksenatid sa trenutnim oslobađanjem (Tabela 2).

Klinički značajan efekat eksenatida sa produženim oslobađanjem i eksenatida sa trenutnim oslobađanjem zabeležen je na HbA_{1c}, nezavisno od osnovne terapije protiv dijabetesa u oba ispitivanja.

U poređenju sa primenom eksenatida sa trenutnim oslobađanjem, klinički i statistički značajno više ispitanika koji su primali eksenatid sa produženim oslobađanjem je u ta dva ispitivanja postiglo smanjenje HbA_{1c} na $\leq 7\%$ ($p < 0,05$) odnosno $< 7\%$ ($p \leq 0,0001$).

I pacijenti koji su primali eksenatid sa produženim oslobađanjem i oni koji su primali eksenatid sa trenutnim oslobađanjem smanjili su telesnu masu u odnosu na početne vrednosti, iako razlika između terapijske grupe nije bila značajna.

Dalje smanjenje HbA_{1c} i neprekidan gubitak telesne mase zabeleženi su tokom najmanje 52 nedelje kod pacijenata koji su završili i kontrolisano 30-nedeljno ispitivanje i otvoreni produžetak tog ispitivanja bez kontrole. Pacijenti dostupni analizi koji su se prebacili sa eksenatida sa trenutnim oslobađanjem na eksenatid sa produženim oslobađanjem (n=121) postigli su isto poboljšanje u odnosu na početni HbA_{1c} od -2,0% na kraju 22. nedelje produžetka ispitivanja, kao i pacijenti lečeni eksenatidom sa produženim oslobađanjem tokom 52 nedelje.

Tabela 2: Rezultati dva ispitivanja eksenatida sa produženim oslobađanjem u poređenju sa eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem u kombinaciji samo sa dijetom i vežbanjem, metforminom i/ili sulfonilureom i metforminom i/ili tiazolidinedionom (analizom su obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za lečenje (engl. *intent to treat patients*))

24-nedeljno ispitivanje	Eksenatid sa produženim oslobađanjem u dozi od 2 mg	Eksenatid 10 mikrograma dva puta dnevno
N	129	123
Srednja vrednost HbA_{1c} (%)		
Početna vrednost	8,5	8,4
Promena u odnosu na početnu vrednost (±SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Srednja vrednost razlike promene u odnosu na početne vrednosti između lečenja (95% CI)	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
Pacijenti (%) koji su dostigli HbA_{1c} <7%	58	30
Promena glukoze u plazmi natašte (mmol/L) (±SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Prosečna telesna masa (kg)		
Početna vrednost	97	94
Promena u odnosu na početnu vrednost (±SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Srednja vrednost razlike promene u odnosu na početne vrednosti između lečenja (95% CI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30-nedeljno ispitivanje		
N	148	147
Srednja vrednost HbA_{1c} (%)		
Početna vrednost	8,3	8,3
Promena u odnosu na početnu vrednost (±SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Srednja vrednost razlike promene u odnosu na početne vrednosti između lečenja (95% CI)	-0,33 (-0,54, -0,12) *	
Pacijenti (%) koji su dostigli HbA_{1c} ≤7%	73	57
Promena glukoze u plazmi natašte (mmol/L) (±SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Prosečna telesna masa (kg)		
Početna vrednost	102	102
Promena u odnosu na početnu vrednost (±SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Srednja vrednost razlike promene u odnosu na početne vrednosti između lečenja (95% CI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = standardna greška, CI = interval pouzdanosti, *p<0,05, **p<0,0001

Sprovedeno je ispitivanje u trajanju od 26 nedelja, u kom je eksenatid sa produženim oslobađanjem u dozi od 2 mg poređen sa insulinom glarginom primenjenim jednom dnevno. Eksenatid sa produženim oslobađanjem se pokazao boljim od insulina glargina kada je u pitanju promena vrednosti HbA_{1c}. U poređenju sa terapijom insulinom glarginom, lečenje eksenatidom sa produženim oslobađanjem značajno je smanjilo prosečnu telesnu masu i povezano je sa manje hipoglikemijskih događaja (Tabela 3).

Tabela 3: Rezultati jednog 26-nedeljnog ispitivanja eksenatida sa produženim oslobađanjem u poređenju sa insulinom glarginom u kombinaciji samo sa metforminom ili meforminom i sulfonilureom (analizom su obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za lečenje (engl. *intent to treat*))

patients))

	Eksenatid sa produženim oslobađanjem u dozi od 2 mg	Insulin glargin¹
N	233	223
Srednja vrednost HbA_{1c} (%)		
Početna vrednost	8,3	8,3
Promena u odnosu na početnu vrednost (±SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Srednja vrednost razlike promene u odnosu na početne vrednosti između lečenja (95% CI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Pacijenti (%) koji su dostigli HbA_{1c} <7%	62	54
Promena glukoze u plazmi natašte (mmol/L) (±SE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Prosečna telesna masa (kg)		
Početna vrednost	91	91
Promena u odnosu na početnu vrednost (±SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Srednja vrednost razlike promene u odnosu na početne vrednosti između lečenja (95% CI)	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

SE = standardna greška, CI = interval pouzdanosti, *p<0,05

¹Insulin glargin je doziran tako da se dostigne koncentracija glukoze od 4,0 do 5,5 mmol/L (72 do 100 mg/dL). Prosečna doza insulina glargina na početku terapije iznosila je 10,1 i.j./dnevno i rasla je do 31,1 i.j./dnevno za pacijente lečene insulinom glarginom.

Rezultati nakon 156 nedelja bili su u skladu sa onim prethodno zabeleženim u privremenom izveštaju nakon 26 nedelja. Lečenje eksenatidom sa produženim oslobađanjem konstantno je značajno poboljšavalo kontrolu glikemije i kontrolu telesne mase, u poređenju sa terapijom insulinom glarginom. Podaci o bezbednosti nakon 156 nedelja bili su u skladu sa onima dobijenim nakon 26 nedelja.

U 26-nedeljnom dvostruko slepom ispitivanju eksenatid sa produženim oslobađanjem je upoređivan sa maksimalnim dnevnim dozama sitagliptina i pioglitazona kod ispitanika koji su takođe primenjivali metformin. U svim terapijskim grupama došlo je do značajnog smanjenja HbA_{1c} u poređenju sa početnim vrednostima. Eksenatid sa produženim oslobađanjem bio je superioran u poređenju sa sitagliptinom i pioglitazonom u odnosu na promenu HbA_{1c} u odnosu na početnu vrednost.

U poređenju sa sitagliptinom, eksenatid sa produženim oslobađanjem je dovodio do znatno višeg smanjenja telesne mase. Pacijenti koji su primali pioglitazon su dobili na telesnoj masi (Tabela 4).

Tabela 4: Rezultati jednog 26-nedeljnog ispitivanja eksenatida sa produženim oslobađanjem u poređenju sa sitagliptinom i u poređenju sa pioglitazonom u kombinaciji sa metforminom (analizom su obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za lečenje (engl. *intent to treat patients*))

	Eksenatid sa produženim oslobađanjem u dozi od 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
Srednja vrednost HbA_{1c} (%)			
Početna vrednost	8,6	8,5	8,5
Promena u odnosu na početnu vrednost (±SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Srednja vrednost razlike promene u odnosu na početne vrednosti između lečenja (95% CI) u poređenju sa sitagliptinom	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Srednja vrednost razlike promene u odnosu	-0,32 (-0,57, -0,06)*		

na početne vrednosti između lečenja (95% CI) u poređenju sa pioglitazonom			
Pacijenti (%) koji su dostigli HbA_{1c} <7%	62	36	49
Promena glukoze u plazmi natašte (mmol/L) (±SE)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Prosečna telesna masa (kg)			
Početna vrednost	89	87	88
Promena u odnosu na početnu vrednost (±SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Srednja vrednost razlike promene u odnosu na početne vrednosti između lečenja (95% CI) u poređenju sa sitagliptinom	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Srednja vrednost razlike promene u odnosu na početne vrednosti između lečenja (95% CI) u poređenju sa pioglitazonom	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SE = standardna greška, CI = interval pouzdanosti, *p<0,05, **p<0,0001

Telesna masa

Smanjenje telesne mase u poređenju sa polaznim vrednostima zabeleženo je u svim ispitivanjima sa eksenatidom sa produženim oslobađanjem. Ovo smanjenje telesne mase zabeleženo je kod pacijenata lečenih eksenatidom sa produženim oslobađanjem, nezavisno od pojave mučnine, iako je smanjenje bilo veće u grupi sa mučninom (prosečno smanjenje -2,9 kg do -5,2 kg sa mučninom u odnosu na -2,2 kg do -2,9 kg bez mučnine).

Procenat pacijenata kod kojih je došlo i do smanjenja telesne mase i do smanjenja HbA_{1c} bio je između 70 i 79% (procenat pacijenata kod kojih je došlo do smanjenja HbA_{1c} bio je u rasponu od 88 do 96%).

Glukoza u plazmi/serumu

Lečenje eksenatidom sa produženim oslobađanjem dovelo je do značajnog smanjenja koncentracija glukoze u plazmi/serumu natašte, a ova smanjenja zabeležena su već nakon 4 nedelje. Takođe je zabeleženo dodatno smanjenje postprandijalnih koncentracija. Pобољшanje koncentracija glukoze u plazmi natašte bilo je postojano tokom 52 nedelje.

Funkcija beta ćelija

Klinička ispitivanja sa eksenatidom sa produženim oslobađanjem ukazala su na poboljšanje funkcije beta ćelija, što je izmereno pomoću metoda kao što su model procene homeostaze (HOMA-B). Postojanost efekta na funkciju beta ćelija zadržala se tokom 52 nedelje.

Krvni pritisak

Smanjenje sistolnog krvnog pritiska zabeleženo je u ispitivanjima sa eksenatidom sa produženim oslobađanjem (2,9 mmHg do 4,7 mmHg). U 30-nedeljnom komparativnom ispitivanju sa eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem i eksenatid sa produženim oslobađanjem i eksenatid sa trenutnim oslobađanjem značajno su smanjili sistolni krvni pritisak u poređenju sa početnim vrednostima (redom, 4,7±1,1 mmHg i 3,4±1,1 mmHg), a razlika između terapija nije bila značajna. Pобољшanje krvnog pritiska bilo je održano tokom 52 nedelje.

Lipidi natašte

Pokazano je da eksenatid sa produženim oslobađanjem nema neželjene efekte na lipidne parametre.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja eksenatida sa produženim 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

Osobine resorpcije eksenatida odražavaju svojstva produženog oslobađanja formulacije eksenatida sa produženim oslobađanjem. Jednom resorbovan u krvotok, eksenatid se distribuira i eliminiše u skladu sa svojim poznatim sistemskim farmakokinetičkim osobinama (kako je opisano u ovom delu).

Resorpcija

Nakon nedeljne primene eksenatida sa produženim oslobađanjem u dozi od 2 mg, srednja vrednost koncentracije eksenatida premašila je najniže efikasne koncentracije (~ 50 pikograma/mL) nakon 2 nedelje, sa daljim postupnim povećanjem prosečne koncentracije eksenatida u plazmi tokom 6 do 7 nedelja. Nakon toga, koncentracije eksenatida su se održavale na otprilike 300 pikograma/mL, što ukazuje na to da je postignuto stanje ravnoteže. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija eksenatida održava se tokom intervala od jedne nedelje između doza, uz minimalne fluktuacije najviše i najniže koncentracije u odnosu na ovu prosečnu terapijsku koncentraciju.

Distribucija

Prosečan prividni volumen distribucije eksenatida nakon supkutane primene jedne doze iznosi 28 L.

Biotransformacija i eliminacija

Pretklinička ispitivanja pokazala su da se eksenatid uglavnom eliminiše glomerularnom filtracijom sa sledstvenom proteolitičkom degradacijom. Prosečan prividni klirens eksenatida iznosi 9 L/h. Ove farmakokinetičke osobine eksenatida ne zavise od doze. Približno 10 nedelja nakon prekida terapije eksenatidom sa produženim oslobađanjem srednje vrednosti koncentracija eksenatida u plazmi pale su ispod najnižih merljivih koncentracija.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Populaciona farmakokinetička analiza pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega koji su primali eksenatid sa produženim oslobađanjem u dozi od 2 mg ukazuje na moguće povećanje sistemske izloženosti od približno 74% kod pacijenata sa umerenim (N=10) i približno 23% kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrega (n=56) (medijana predikcije u svakoj grupi), u poređenju sa pacijentima (n=84) sa normalnom funkcijom bubrega.

Insuficijencija jetre

Nisu sprovedena farmakokinetička ispitivanja kod pacijenata sa insuficijencijom jetre. Eksenatid se primarno eliminiše putem bubrega; stoga se ne očekuje da će poremećaj funkcije jetre uticati na koncentracije eksenatida u krvi.

Pol, rasa i telesna masa

Pol, rasa i telesna masa nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku eksenatida.

Starije osobe

Podaci kod starijih osoba su ograničeni, ali ukazuju da nema značajnih promena u izloženosti eksenatidu sa povećanjem starosti do oko 75 godina.

U farmakokinetičkom ispitivanju eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2, primena eksenatida (10 mikrograma) dovela je do prosečnog povećanja PIK eksenatida za 36% kod 15 starijih ispitanika starosti od 75 do 85 godina, u poređenju sa 15 ispitanika starosti 45 do 65 godina, što je verovatno povezano sa smanjenom funkcijom bubrega u grupi starijih pacijenata (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija

U farmakokinetičkom ispitivanju sa primenom jedne doze eksenatida dva puta dnevno kod 13 pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i starosti između 12 i 16 godina, primena eksenatida (5 mikrograma) dovela je do nešto niže srednje vrednosti PIK (16% niže) i C_{max} (25% niže) u poređenju sa vrednostima koje su zabeležene kod odraslih osoba. Nisu sprovedena farmakokinetička ispitivanja eksenatida sa produženim oslobađanjem u pedijatrijskoj populaciji.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti sprovedenih sa eksenatidom sa trenutnim oslobađanjem ili eksenatidom sa produženim oslobađanjem.

U ispitivanju karcinogenosti eksenatida sa produženim oslobađanjem u trajanju od 104 nedelje zapaženo je statistički značajno povećanje incidence tumora C-ćelija štitaste žlezde (adenomi i/ili karcinomi) kod pacova pri svim dozama (1,4 do 26 puta veća izloženost od kliničke izloženosti eksenatidu sa produženim oslobađanjem za ljude). Značaj ovog nalaza za ljude trenutno nije poznat.

Ispitivanja sa eksenatidom sprovedena na životinjama nisu ukazala na štetne efekte u odnosu na plodnost; visoke doze eksenatida prouzrokovala su efekte na skeletu i smanjile su fetalni i neonatalni rast.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak

poli (D,L-laktid-ko-glikolid)
saharoza

Rastvarač

karboksimetilceluloza-natrijum
natrijum-hlorid
polisorbat 20
natrijum -dihidrogenfosfat, monohidrat
natrijum-hidrogenfosfat, heptahidrat
voda za injekcije
natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

6.2. Inkompatibilnost

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

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Nakon rekonstitucije

Suspenzija se mora injektovati odmah nakon mešanja praška i rastvarača.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati.

Penovi se pre primene mogu čuvati do 4 nedelje na temperaturi do 30 °C. Na kraju ovog vremenskog perioda pen se mora iskoristiti ili odbaciti.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon mešanja leka videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Napunjen injekcioni pen sa dve komore sadrži eksenatid prašak i rastvarač u ulošku od stakla tipa I, koji je na jednom kraju zatvoren čepom od hlorobutil gume i aluminijumskim zaštitnim zatvaračem, a na drugom kraju je zatvoren klipom od hlorobutil gume. Dve komore su razdvojene drugim klipom od hlorobutil gume. Sa svakim napunjenim injekcionim penom isporučuje se jedna igla. Svaka kutija sadrži i jednu rezervnu iglu. Mogu se koristiti samo igle isporučene sa napunjenim injekcionim penom.

Pakovanje od 4 jednodozna napunjena injekciona pena.

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

Napunjeni injekcioni pen je samo za jednokratnu upotrebu.

Prašak u jednoj komori mora se pomešati sa rastvaračem u drugoj komori u napunjenom injekcionom penu. Rastvarač pre upotrebe treba pregledati vizuelno. Rastvarač se može koristiti samo ukoliko je bistar i bez vidljivih čestica. Nakon rekonstitucije, mešavinu treba primenjivati samo ukoliko je bele do skoro bele boje i zamućena. Za dodatne informacije o rastvaranju i primeni videti *Uputstvo za lek* i *Uputstva za korisnika*.

Koristiti samo prilagođene igle koje su priložene sa napunjenim injekcionim penom.

Eksenatid sa produženim oslobađanjem mora se injektovati supkutano odmah nakon mešanja praška i rastvarača.

Ne sme se primenjivati eksenatid sa produženim oslobađanjem koji je bio zamrznut.

Pacijenta treba savetovati da bezbedno odbaci pen nakon svake injekcije, sa iglom i dalje pričvršćenom.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENECA UK LIMITED BEOGRAD
Bulevar Vojvode Mišića 15, Beograd

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

Broj dozvole: 515-01-00900-16-001

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

Datum prve dozvole: 31.07.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2017.