

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Bydureon 2 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 2 mg eksenatida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Prašak: bijeli do bjelkasti prašak.

Otapalo: bistra, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bydureon je indiciran u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolesti tipa 2 za poboljšanje kontrole glikemije u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje glukoze u krvi uključujući bazalni inzulin, kada trenutna terapija, uz dijetu i tjelovježbu, ne omogućava adekvatnu kontrolu glikemije.

Za rezultate ispitivanja koji se odnose na kombinirane terapije, učinke na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 2 mg eksenatida jednom tjedno.

U bolesnika koji prelaze s eksenatida s trenutnim oslobađanjem (Byetta) na eksenatid s produljenim oslobađanjem (Bydureon ili Bydureon BCise) može doći do prolaznog povišenja koncentracija glukoze u krvi, koje se uglavnom poboljša unutar prva dva tjedna nakon početka terapije. Bolesnici mogu prijeći s jednog eksenatida s produljenim oslobađanjem na drugi (Bydureon ili Bydureon BCise), pri čemu se ne očekuje značajan učinak na koncentracije glukoze u krvi.

Kada se eksenatid s produljenim oslobađanjem dodaje postojećoj terapiji metforminom i/ili tiazolidindionom, može se nastaviti dotadašnjom dozom metformina i/ili tiazolidindiona. Kada se dodaje terapiji sulfonilurejom, treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4). Liječenje u kombinaciji s tiazolidindionom ispitivalo se samo u odraslih bolesnika.

Eksenatid s produljenim oslobađanjem treba primijeniti jednom tjedno, istoga dana svakoga tjedna. Ako je potrebno, može se promijeniti dan primjene lijeka, pod uvjetom da je posljednja doza primijenjena barem tri dana prije. Eksenatid s produljenim oslobađanjem se može primijeniti u bilo koje doba dana, uz obrok ili bez njega.

Ako se propusti doza, treba je primijeniti što je prije praktično moguće, pod uvjetom da je do sljedeće redovite doze preostalo 3 dana ili više. Nakon toga bolesnici mogu nastaviti liječenje prema uobičajenom rasporedu primjene jednom tjedno.

Ako bolesnik propusti dozu, a sljedeću dozu prema rasporedu treba primijeniti 1 ili 2 dana kasnije, ne smije primijeniti propuštenu dozu, već treba nastaviti s primjenom eksenatida s produljenim oslobađanjem na dan kada ga treba primijeniti prema uobičajenom rasporedu.

Primjena eksenatida s produljenim oslobađanjem ne zahtijeva dodatnu samokontrolu glikemije. Samokontrola razine glukoze u krvi nužna je radi prilagođavanja doze sulfonilureje ili inzulina, posebice ako je započeta terapija eksenatidom s produljenim oslobađanjem, a inzulin je smanjen. Preporučuje se smanjenje doze inzulina korak po korak..

Ako se nakon obustave eksenatida s produljenim oslobađanjem započinje primjena drugog lijeka za snižavanje glukoze, treba uzeti u obzir produljeno oslobađanje lijeka (vidjeti dio 5.2).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob. Međutim, budući da se bubrežna funkcija uglavnom smanjuje s dobi, treba uzeti u obzir bolesnikovu bubrežnu funkciju (vidjeti *Oštećenje bubrega*). (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

Ne preporučuje se primjena eksenatida s produljenim oslobađanjem u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti ni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

U bolesnika s oštećenjem jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nije potrebno prilagođavati dozu u adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece mlađe od 10 godina (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Za supkutanu primjenu

Eksenatid s produljenim oslobađanjem je namijenjen za samoprimjenu od strane bolesnika. Svaki set smije koristiti samo jedna osoba i namijenjen je za jednokratnu uporabu.

Prije početka liječenja eksenatidom s produljenim oslobađanjem, izrazito se preporučuje da zdravstveni radnici obuču bolesnike i njegovatelje. „Upute za korisnika“ koje su priložene u kutiji lijeka moraju se pažljivo slijediti.

Svaka doza se mora primijeniti supkutanom injekcijom u područje abdomena, bedra ili stražnjeg dijela nadlaktice odmah nakon suspenzije praška u otapalu.

Kada se koristi s inzulinom, eksenatid s produljenim oslobađanjem i inzulin moraju biti primijenjeni kao dvije odvojene injekcije.

Za uputu o pripremi suspenzije lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6 i „Upute za korisnika“.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Eksenatid s produljenim oslobađanjem se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 ni za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Eksenatid s produljenim oslobađanjem nije zamjena za inzulin. Dijabetička ketoacidoza prijavljena je u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina (vidjeti dio 4.2).

Eksenatid s produljenim oslobađanjem se ne smije primjenjivati intravenskom ili intramuskularnom injekcijom.

Oštećenje bubrega

U bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti koji su na dijalizi, jednokratne doze eksenatida s trenutnim oslobađanjem povećale su učestalost i težinu gastrointestinalnih nuspojava; stoga se ne preporučuje primjena eksenatida s produljenim oslobađanjem u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti ili u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (GFR < 30 ml/min).

Zabilježeni su manje česti slučajevi promijenjene bubrežne funkcije s primjenom eksenatida, uključujući povišen serumski kreatinin, oštećenje bubrega, pogoršanje kroničkog zatajivanja bubrega i akutno zatajenje bubrega, zbog kojeg je ponekad bila potrebna hemodijaliza. Neki od tih događaja nastupili su u bolesnika koji su imali stanja koja mogu utjecati na hidrataciju, uključujući mučninu, povraćanje i/ili proljev i/ili primanje lijekova koji mogu utjecati na bubrežnu funkciju/stanje hidratacije. Istodobno primijenjeni lijekovi uključivali su inhibitore angiotenzin konvertirajućih enzima, antagonist angiotenzina II, nesteroidne protuupalne lijekove i diuretike. Opažena je reverzibilnost promijenjene bubrežne funkcije nakon uvođenja potpornog liječenja i obustave lijekova koji su je potencijalno mogli uzrokovati, uključujući eksenatid.

Teška gastrointestinalna bolest

Eksenatid s produljenim oslobađanjem se nije ispitivao u bolesnika s teškom gastrointestinalnom bolešću, uključujući gastroparezu. Primjena ovog lijeka često je povezana s gastrointestinalnim nuspojavama, uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Stoga se ne preporučuje primjena eksenatida s produljenim oslobađanjem u bolesnika s teškom gastrointestinalnom bolešću.

Akutni pankreatitis

Primjena agonista GLP-1 receptora povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. U kliničkim ispitivanjima eksenatida s produljenim oslobađanjem, akutni pankreatitis pojavio se u 0,3% bolesnika. Zabilježeni su spontano prijavljeni slučajevi akutnog pankreatitisa kod primjene eksenatida s produljenim oslobađanjem. Opaženo je da uz potpurnu terapiju dolazi do povlačenja pankreatitisa, ali su prijavljeni vrlo rijetki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragičnog pankreatitisa i/ili smrti. Bolesnike treba upoznati s karakterističnim simptomom akutnog pankreatitisa: ustrajnom, jakom boli u abdomenu. Sumnja li se na pankreatitis, treba prekinuti primjenu eksenatida s produljenim oslobađanjem; ako je potvrđen akutni pankreatitis, eksenatid s produljenim oslobađanjem se ne smije ponovo početi primjenjivati. Potreban je oprez kod bolesnika koji imaju pankreatitis u povijesti bolesti.

Lijekovi u istodobnoj primjeni

Nije ispitivana istodobna primjena eksenatida s produljenim oslobađanjem s derivatima D-fenilalanina (meglitinidima), inhibitorima alfa-glukozidaze, inhibitorima dipeptidil peptidaze-4 ili drugim agonistima GLP-1 receptora. Istodobna primjena eksenatida s produljenim oslobađanjem i eksenatida s trenutnim oslobađanjem nije ispitivana te se ne preporučuje.

Izostanak djelotvornosti zbog protutijela na lijek u pedijatrijskih bolesnika

Pedijatrijski bolesnici mogli bi biti skloniji razvoju visokih titara protutijela na lijek nego odrasli (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s višim titrom protutijela mogu imati slabiji odgovor HbA_{1c}.

Nema komercijalno dostupnih testova za utvrđivanje protutijela na lijek, no ako se ciljna kontrola glikemije ne postigne unatoč potvrđenom bolesnikovom pridržavanju liječenja, liječnici trebaju razmotriti primjenu nekog drugog antidijabetika neovisno o razlogu izostanka djelotvornosti.

Interakcija s varfarinom

Kod istodobne primjene varfarina i eksenatida spontano su prijavljeni slučajevi povećanja INR-a (međunarodnog normaliziranog omjera), ponekad povezani s krvarenjem (vidjeti dio 4.5).

Hipoglikemija

Rizik od hipoglikemije bio je povećan kada se eksenatid s produljenim oslobađanjem u kliničkim ispitivanjima primjenjivao u kombinaciji sa sulfonilurejom. Nadalje, u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega, koji su primali kombinaciju sa sulfonilurejom imali su povećanu incidenciju hipoglikemije u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije povezane s primjenom sulfonilureje, treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje.

Nagli gubitak tjelesne težine

U bolesnika koji su liječeni eksenatidom prijavljen je nagli gubitak tjelesne težine po stopi od > 1,5 kg na tjedan. Ovako brz gubitak težine može imati štetne posljedice. Bolesnike koji brzo gube na tjelesnoj težini treba pratiti zbog znakova i simptoma kolelitijaze.

Obustava liječenja

Nakon obustave liječenja učinak eksenatida s produljenim oslobađanjem može trajati sve dok se tijekom 10 tjedana ne snize plazmatske razine eksenatida. O tome treba voditi računa prilikom odabira drugog lijeka i izbora doze, s obzirom da se nuspojave mogu nastaviti, a djelotvornost, barem djelomično, i dalje održavati dok se ne snize razine eksenatida.

Pomoćne tvari

Sadrži natrij: Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sulfonilureja

Možda će biti potrebno prilagoditi dozu sulfonilureje zbog povećanog rizika od hipoglikemije povezane s terapijom sulfonilurejom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pražnjenje želuca

Rezultati ispitivanja u kojemu se paracetamol koristio kao pokazatelj pražnjenja želuca ukazuju na to da je učinak eksenatida s produljenim oslobađanjem na usporavanje želučanog pražnjenja neznatan i ne očekuje se klinički značajno smanjenje brzine i opsega apsorpcije istodobno primijenjenih peroralnih lijekova. Stoga nije potrebna prilagodba doze lijekova osjetljivih na odgođeno pražnjenje želuca.

Kada su tablete paracetamola od 1000 mg, uz obrok ili bez njega, primijenjene nakon 14-tjedne terapije eksenatidom s produljenim oslobađanjem, nisu opažene značajne promjene AUC-a paracetamola u usporedbi s kontrolnim razdobljem. C_{max} paracetamola smanjen je za 16% (natašte) odnosno 5% (nakon obroka), a t_{max} se povećao s otprilike 1 sat u kontrolnom razdoblju na 1,4 sata (natašte) odnosno 1,3 sata (nakon obroka).

Sljedeća ispitivanja interakcija provedena su s eksenatidom s trenutnim oslobađanjem u dozi od 10 µg, ali ne i s eksenatidom s produljenim oslobađanjem:

Varfarin

Kada se varfarin primjenjivao 35 minuta nakon eksenatida s trenutnim oslobađanjem, opažena je odgoda t_{max} od oko 2 sata. Nisu opaženi klinički značajni učinci na C_{max} ili AUC. Tijekom istodobne primjene varfarina i eksenatida s produljenim oslobađanjem spontano je prijavljen povećan INR.

Treba pratiti vrijednosti INR-a tijekom započinjanja terapije eksenatidom s produljenim oslobađanjem u bolesnika na varfarinu i/ili derivatima kumarola (vidjeti dio 4.8).

Inhibitori hidroksimetilglutaril koenzim A reduktaze

Kad je eksenatid s trenutnim oslobađanjem primijenjen istodobno s jednom dozom lovastatina (40 mg), AUC lovastatina smanjen je za približno 40%, a C_{max} za približno 28%, dok je t_{max} odgođen za oko 4 sata u usporedbi s primjenom samog lovastatina. U 30-tjednim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima eksenatida s trenutnim oslobađanjem, istodobna primjena eksenatida i inhibitora HMG KoA reduktaze nije bila povezana s konzistentnim promjenama lipidnih profila (vidjeti dio 5.1). Iako nije potrebna unaprijed utvrđena prilagodba doze, treba odgovarajuće kontrolirati lipidne profile.

Digoksin i lizinopril

U ispitivanjima interakcija učinka eksenatida s trenutnim oslobađanjem na digoksin i lizinopril nije bilo klinički značajnih učinaka na C_{max} ili AUC, no opažena je odgoda t_{max} od oko 2 sata.

Etinilestradiol i levonorgestrel

Primjena kombiniranog oralnog kontraceptiva (30 µg etinilestradiola i 150 µg levonorgestrela) jedan sat prije primjene eksenatida s trenutnim oslobađanjem nije promijenio AUC, C_{max} ili C_{min} etinilestradiola ili levonorgestrela. Primjena oralnog kontraceptiva 35 minuta nakon eksenatida nije utjecala na AUC, ali je rezultirala smanjenjem C_{max} etinilestradiola za 45% i smanjenjem C_{max} levonorgestrela za 27-41% te odgodom t_{max} za 2-4 sata zbog produljenog pražnjenja želuca. Smanjenje C_{max} je ograničenog kliničkog značaja i nije potrebno prilagođavati doziranje oralnih kontraceptiva.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija s eksenatidom provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

S obzirom na dug period ispiranja eksenatida s produljenim oslobađanjem iz organizma, žene reproduktivne dobi moraju koristiti kontracepciju tijekom liječenja eksenatidom s produljenim oslobađanjem. Primjenu ovog lijeka treba obustaviti najmanje 3 mjeseca prije planirane trudnoće.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni eksenatida s produljenim oslobađanjem u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Eksenatid s produljenim oslobađanjem se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, već se preporučuje primjena inzulina.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eksenatid u majčino mlijeko. Eksenatid s produljenim oslobađanjem se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinaka na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eksenatid s produljenim oslobađanjem malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kada se eksenatid s produljenim oslobađanjem primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, bolesnicima treba savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju za vrijeme upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u odraslih uglavnom su bile vezane uz gastrointestinalni trakt (mučnina koja je bila najčešća nuspojava i povezivala se s početkom liječenja te se smanjivala tijekom vremena, i proljev). Osim toga, javljale su se reakcije na mjestu injekcije (svrbež, noduli, eritem), hipoglikemija (sa sulfonilurejom) i glavobolja. Većina nuspojava povezanih s eksenatidom s produljenim oslobađanjem bila je blagog do umjerenog intenziteta.

Tablični popis nuspojava

U Tablici 1 u nastavku sažeto su prikazane učestalosti nuspojava eksenatida s produljenim oslobađanjem prikupljene iz kliničkih ispitivanja i spontanijh prijava u odraslih (nisu zamijećene u kliničkim ispitivanjima, učestalost je nepoznata).

U kliničkim ispitivanjima eksenatida s produljenim oslobađanjem u odraslih, osnovna terapija uključivala je dijetu i tjelovježbu, metformin, sulfonilureju, tiazolidindion, kombinaciju oralnih lijekova za snižavanje glukoze ili bazalni inzulin.

Nuspojave su navedene prema MedDRA preporučenim pojmovima i prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), te nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave eksenatida s produljenim oslobađanjem identificirane u kliničkim ispitivanjima i spontanijh prijavama u odraslih

| Klasifikacija organskih sustava / pojmovi nuspojava | Učestalost pojavljivanja | | | | | |
|---|--------------------------|------------------|----------------|----------------|--------------|----------------|
| | Vrlo često | Često | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | | | | | | |
| lijekom izazvana trombocitopenija | | | | | | X ⁴ |
| Poremećaji jetre i žuči | | | | | | |
| kolecistitis | | | X ⁶ | | | |
| kolelitijaza | | | X ⁶ | | | |
| Poremećaji imunološkog sustava | | | | | | |
| anafilaktička reakcija | | | | X ¹ | | |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | | | | | | |
| hipoglikemija (sa sulfonilurejom) | X ¹ | | | | | |
| hipoglikemija (s inzulinom) | | X ^{2,3} | | | | |
| smanjen tek | | X ¹ | | | | |
| dehidracija | | | X ¹ | | | |
| Poremećaji živčanog sustava | | | | | | |
| glavobolja | | X ¹ | | | | |
| omaglica | | X ¹ | | | | |
| disgeuzija | | | X ¹ | | | |
| somnolencija | | | X ¹ | | | |
| Poremećaji probavnog sustava | | | | | | |
| intestinalna opstrukcija | | | X ¹ | | | |
| akutni pankreatitis (vidjeti dio 4.4) | | | X ¹ | | | |
| mučnina | X ¹ | | | | | |

| | | | | | | |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|--|----------------|
| povraćanje | | X ¹ | | | | |
| proljev | X ¹ | | | | | |
| dispepsija | | X ¹ | | | | |
| bol u abdomenu | | X ¹ | | | | |
| gastroezofagealna refluksna bolest | | X ¹ | | | | |
| distenzija abdomena | | X ¹ | | | | |
| podrigivanje | | | X ¹ | | | |
| zatvor | | X ¹ | | | | |
| flatulencija | | X ¹ | | | | |
| odgođeno pražnjenje želuca | | | X ⁵ | | | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | | | | | |
| makularni i papularni osip | | | | | | X ⁴ |
| svrbež i/ili urtikarija | | X ¹ | | | | |
| angioneurotski edem | | | | | | X ⁴ |
| apscesi i celulitis na mjestu injekcije | | | | | | X ⁴ |
| hiperhidroza | | | X ¹ | | | |
| alopecija | | | X ¹ | | | |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | | | | | |
| promijenjena bubrežna funkcija, uključujući akutno zatajenje bubrega, pogoršanje kroničnog zatajenja bubrega, poremećaj funkcije bubrega, povišene razine kreatinina u serumu (vidjeti dio 4.4) | | | X ¹ | | | |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | | | | | |
| svrbež na mjestu injekcije | | X ¹ | | | | |
| umor | | X ¹ | | | | |
| eritem na mjestu injekcije | | X ¹ | | | | |
| osip na mjestu injekcije | | | X ¹ | | | |
| astenija | | X ¹ | | | | |
| osjećaj nervoze | | | | X ¹ | | |
| Pretrage | | | | | | |
| povišenje međunarodnog normaliziranog omjera (vidjeti dio 4.4) | | | | | | X ⁴ |

¹ Stopa na temelju podataka iz 12 dovršenih dugoročnih ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti eksenatida s produljenim oslobađanjem n=2868 ukupno (bolesnici na sulfonilureji n=1002).

² Na temelju hipoglikemijskih događaja koji: 1. rezultiraju gubitkom svijesti, napadajem, ili komom koji nestaju nakon primjene glukagona ili glukoze ILI 2. zahtijevaju pomoć druge osobe zbog poremećaja svijesti ili ponašanja i kod kojih je vrijednost glukoze <54 mg/dl (3 mmol/l) ILI 3. rezultiraju simptomima u skladu s hipoglikemijom s istodobnom vrijednosti glukoze <54 mg/dl (3 mmol/l) prije liječenja.

³ Učestalost prijavljena iz 28-tjednog kontroliranog perioda liječenja eksenatidom s produljenim oslobađanjem kao dodatka inzulinu glarginu (N=231).

⁴ Stopa na temelju podataka iz spontanijh prijava za eksenatid s produljenim oslobađanjem (nepoznati nazivnik).

⁵ Stopa na temelju podataka iz 16 dovršenih dugoročnih ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti eksenatida s produljenim oslobađanjem n = 4086 ukupno.

⁶ Stopa na temelju završenih ispitivanja sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka BYDUREON (n=3560 ukupno); uključuje ispitivanja DURATION 7 i DURATION 8.

Opis odabranih nuspojava

Lijekom izazvana trombocitopenija

Lijekom izazvana trombocitopenija s anti-trombocitnim protutijelima ovisnima o eksenatidu prijavljena je u odraslih nakon stavljanja lijeka u promet. Lijekom izazvana trombocitopenija je imunološki posredovana reakcija koju uzrokuju protutijela reaktivna na trombocite koja su ovisna o lijeku. Ta protutijela uzrokuju razaranje trombocita u prisutnosti senzibilizirajućeg lijeka.

Hipoglikemija

Incidencija hipoglikemije je bila povećana kada se eksenatid s produljenim oslobađanjem primjenjivao u odraslih u kombinaciji sa sulfonilurejom (24,0% naspram 5,4%) (vidjeti dio 4.4). Kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije povezane s uzimanjem sulfonilureje, može se razmotriti smanjenje doze sulfonilureje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Eksenatid s produljenim oslobađanjem je bio povezan sa značajno nižom incidencijom epizoda hipoglikemije nego bazalni inzulin u bolesnika koji su također primali terapiju metforminom (3% naspram 19%) te u bolesnika koji su također primali terapiju metforminom i sulfonilurejom (20% naspram 42%).

U 12 je studija eksenatida s produljenim oslobađanjem većina epizoda (99,9% n=649) hipoglikemije bila manja, i povukla se peroralnom primjenom ugljikohidrata. Prijavljen je jedan bolesnik s jakom hipoglikemijom, budući da je imao nisku vrijednost glukoze u krvi (2,2 mmol/l), što je zahtijevalo pomoć liječenjem peroralnim ugljikohidratima, čime je događaj razriješen.

Kada je eksenatid s produljenim oslobađanjem dodan bazalnom inzulinu, nije bila potrebna prilagodba inicijalne doze inzulina. Eksenatid s produljenim oslobađanjem u kombinaciji s bazalnim inzulinom nije pokazao klinički značajne razlike u incidenciji hipoglikemijskih epizoda u usporedbi s inzulinom. Nije bilo epizoda teške hipoglikemije u skupini liječenoj eksenatidom s produljenim oslobađanjem u kombinaciji s inzulinom.

Mučnina

Najčešće prijavljena nuspojava u odraslih bila je mučnina. Općenito je barem jednu epizodu mučnine prijavilo 20% bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem u usporedbi s 34% bolesnika koji su primali eksenatid s trenutnim oslobađanjem. Epizode mučnine većinom su bile blage do umjerene. U većine bolesnika koji su na početku liječenja imali mučninu njezina se učestalost smanjila s nastavkom terapije.

Incidencija prekida liječenja zbog nuspojava tijekom 30-tjednog kontroliranog ispitivanja bila je 6% za bolesnike liječene eksenatidom s produljenim oslobađanjem, a 5% za bolesnike liječene eksenatidom s trenutnim oslobađanjem. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja u obje liječene skupine bile su mučnina i povraćanje. Do prekida liječenja zbog mučnine došlo je, jednako kao i zbog povraćanja, u < 1% bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem te u 1% bolesnika liječenih eksenatidom s trenutnim oslobađanjem.

Reakcije na mjestu injekcije

Reakcije na mjestu injekcije u odraslih opažene su češće u bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem naspram bolesnika koji su primali usporedni lijek (16% naspram raspona od 2-7%) tijekom 6-mjesečne kontrolirane faze ispitivanja. Ove reakcije na mjestu injekcije uglavnom su bile blage i obično nisu vodile do prekida sudjelovanja u ispitivanju. Bolesnici mogu biti liječeni ublažavanjem simptoma i istodobno nastaviti s liječenjem. Svakog tjedna narednu injekciju treba primijeniti na drugo mjesto. Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi s apscesima i celulitisom na mjestu primjene injekcije.

Mali potkožni čvorići na mjestu injekcije opaženi su vrlo često u kliničkim ispitivanjima, što je u skladu s poznatim svojstvima formulacija s poli (D,L-laktid ko-glikolidnim) polimernim

mikrosferama. Većina pojedinačnih čvorića bila je asimptomatska, nije ometala sudjelovanje u ispitivanju i povukla se kroz 4-8 tjedana.

Imunogenost

U skladu s potencijalnim imunogenim svojstvima proteinskih i peptidnih farmaceutskih lijekova, bolesnici mogu razviti protutijela na eksenatid nakon liječenja eksenatidom s produljenim oslobađanjem. U većine bolesnika koji razviju protutijela, razina titra se tijekom vremena smanjuje.

Prisutnost protutijela (visokih ili niskih titara) nije pretkazatelj kontrole glikemije za pojedinog bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima eksenatida s produljenim oslobađanjem u odraslih otprilike 45% bolesnika imalo je nizak titar protutijela na eksenatid na ishodu ispitivanja. Sveukupno gledajući, postotak bolesnika s pozitivnim protutijelima bio je konzistentan u svim kliničkim ispitivanjima. Ukupno je razina kontrole glikemije (HbA_{1c}) bila usporediva s onim opaženim u bolesnika koji nisu imali titar protutijela. U prosjeku je u ispitivanjima faze 3, 12% bolesnika imalo povišen titar protutijela. U jednog dijela tih bolesnika je na kraju kontroliranog dijela ispitivanja izostao glikemijski odgovor na eksenatid s produljenim oslobađanjem; 2,6% bolesnika nije pokazalo poboljšanje razine glukoze uz viši titar protutijela, dok 1,6% bolesnika nije imalo poboljšanje razine glukoze uz negativan nalaz protutijela.

Bolesnici koji su razvili protutijela na eksenatid češće su imali reakcije na mjestu injekcije (na primjer: crvenilo kože i svrbež), ali su inače imali slične stope i vrste nuspojava kao i oni bez protutijela na eksenatid.

U odraslih bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem incidencija potencijalno imunogenih reakcija na mjestu injekcije (najčešće pruritus s eritemom ili bez njega) tijekom 30-tjednog i dva 26-tjedna ispitivanja bila je 9%. Te su reakcije manje često opažene u bolesnika koji su imali negativan nalaz protutijela (4%) u usporedbi s bolesnicima koji su bili pozitivni na protutijela (13%), s incidencijom većom u onih s višim titrom protutijela.

Pregledom uzoraka pozitivnih na protutijela nije utvrđena značajna unakrsna reaktivnost sa sličnim endogenim peptidima (glukagonom ili GLP-1).

Nagli gubitak težine

U 30-tjednom ispitivanju u odraslih približno je 3% (n=4/148) bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem imalo barem jedno razdoblje naglog gubitka tjelesne težine (zabilježeni gubitak težine između dvije uzastopne posjete veći od 1,5 kg/tjedan).

Povećanje srčane frekvencije

Srednja vrijednost povećanja srčane frekvencije od 2,6 otkucaja po minuti od početne vrijednosti (74 otkucaja po minuti) je bila primijećena u objedinjenim kliničkim studijama eksenatida s produljenim oslobađanjem u odraslih. Petnaest posto bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem je imalo srednju vrijednost povećanja srčane frekvencije od ≥ 10 otkucaja po minuti; prosječno 5% do 10% ispitanika u drugim liječenim skupinama je imalo srednju vrijednost povećanja srčane frekvencije od ≥ 10 otkucaja po minuti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil eksenatida u kliničkom ispitivanju u adolescenata i djece u dobi od 10 ili više godina (vidjeti dio 5.1) bio je sličan onom opaženom u ispitivanjima u odraslih.

U ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika nisu zabilježene epizode teške hipoglikemije.

Tijekom 24-tjednog dvostruko slijepog razdoblja liječenja jedan bolesnik (1,7%) u skupini koja je primala eksenatid s produljenim oslobađanjem i jedan bolesnik (4,3%) u skupini koja je primala placebo imali su epizodu blage hipoglikemije (koja se definirala kao epizoda hipoglikemije koja nije bila teška, a koju su karakterizirali simptomi koji su odgovarali hipoglikemiji i razina glukoze manja

od 3 mmol/l [54 mg/dl] prije liječenja epizode). Oba su bolesnika primala inzulin u sklopu osnovne terapije.

U 8 bolesnika (13,6%) u skupini koja je primala eksenatid s produljenim oslobađanjem i 1 bolesnika (4,3%) u skupini koja je primala placebo, ispitivač je prijavio druge epizode hipoglikemije, koje nisu ispunjavale kriterije ni za tešku ni za blagu hipoglikemiju. Od tih je bolesnika inzulin u sklopu osnovne terapije primalo njih 6 iz skupine liječene eksenatidom s produljenim oslobađanjem odnosno 1 bolesnik iz skupine koja je primala placebo.

U tom je pedijatrijskom ispitivanju maksimalni titar protutijela zabilježen u bilo kojem trenutku tijekom ispitivanja bio nizak (< 625) u približno 29,3% bolesnika, a visok (≥ 625) u približno 63,8% bolesnika. Postotak bolesnika pozitivnih na titre protutijela dosegao je vršnu vrijednost približno u 12. tjednu. S nastavkom ispitivanja do 52. tjedna postotak bolesnika s visokim titrima se smanjio (30,4%), dok se postotak onih s niskim titrima (41,3%) povećao. Bolesnici s višim titrima protutijela mogu imati slabiji odgovor HbA_{1c} (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja eksenatidom (na temelju kliničkih ispitivanja s eksenatidom s trenutnim oslobađanjem) uključuju tešku mučninu, teško povraćanje i brzo smanjivanje koncentracija glukoze u krvi. U slučaju predoziranja treba započeti odgovarajuće potpuno liječenje u skladu s bolesnikovim kliničkim znakovima i simptomima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, analozi receptora peptida-1 nalik glukagonu (GLP-1), ATK oznaka: A10BJ01.

Mehanizam djelovanja

Eksenatid je agonist receptora peptida-1 nalik glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) koji iskazuje nekoliko antihyperglikemijskih djelovanja peptida-1 nalik glukagonu (GLP-1). Slijed aminokiselina u eksenatidu djelomično se preklapa sa slijedom u ljudskom GLP-1. Dokazano je da se eksenatid *in vitro* veže na poznati ljudski GLP-1 receptor i aktivira ga, uz mehanizam djelovanja posredovan cikličkim AMP-om i/ili drugim intracelularnim signalnim putevima.

Ovisno o glukozi, eksenatid povećava lučenje inzulina iz beta stanica gušterače. Kako se koncentracija glukoze u krvi smanjuje, lučenje inzulina opada. Kada se eksenatid primjenjivao u kombinaciji s metforminom i/ili tiazolidindionom, nije opaženo povećanje incidencije hipoglikemije u odnosu na placebo u kombinaciji s metforminom i/ili tiazolidindionom, što može biti zbog ovog inzulotropnog mehanizma ovisnog o glukozi (vidjeti dio 4.4).

Eksenatid potiskuje lučenje glukagona, koje je neprimjereno povećano u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Niže koncentracije glukagona dovode do smanjenja jetrene produkcije glukoze. Međutim, eksenatid ne utječe na normalan odgovor glukagona i drugih hormonskih odgovora na hipoglikemiju.

Eksenatid usporava pražnjenje želuca te na taj način smanjuje brzinu kojom se glukoza iz hrane pojavljuje u krvotoku.

Pokazano je da primjena eksenatida smanjuje unos hrane, zbog smanjena apetita i povećane sitosti.

Farmakodinamički učinci

Eksenatid poboljšava glikemijsku kontrolu u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 putem održanih učinaka snižavanja koncentracija glukoze, nakon obroka i natašte. Za razliku od nativnog GLP-1, eksenatid s produljenim oslobađanjem u ljudi posjeduje farmakokinetički i farmakodinamički profil prikladan za primjenu jednom tjedno.

Farmakodinamičko ispitivanje s eksenatidom pokazalo je da se u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (n=13), kao odgovor na intravenski bolus glukoze, ponovno uspostavlja prva faza lučenja inzulina i poboljšava druga faza lučenja inzulina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rezultati dugotrajnih kliničkih ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem prikazani su u nastavku; ovim je ispitivanjima obuhvaćeno 1356 odraslih ispitanika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem, od čega 52% muškaraca i 48% žena; 230 ispitanika (17%) je imalo ≥ 65 godina.

Osim toga, provedeno je i dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje kardiovaskularnih ishoda (EXSCCEL) u kojem se eksenatid primjenjivao kao dodatak trenutnom standardnom liječenju i koje je obuhvatilo 14 752 odrasla bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i bilo kojom razinom kardiovaskularnog rizika.

Kontrola glikemije

U dva je ispitivanja u odraslih eksenatid s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg jednom tjedno uspoređivan s primjenom eksenatida s trenutnim oslobađanjem u dozi od 5 μ g dvaput dnevno tijekom 4 tjedna, nakon čega je slijedila primjena eksenatida s trenutnim oslobađanjem u dozi od 10 μ g dvaput dnevno. Jedno je ispitivanje trajalo 24 tjedna (n=252), a drugo 30 tjedana (n=295), nakon čega je slijedio otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su svi bolesnici liječeni eksenatidom s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg jednom tjedno tijekom narednih 7 godina (n=258). U oba ispitivanja smanjenja HbA_{1c} bila su očita u obje liječene skupine već prilikom prvog mjerenja HbA_{1c} nakon primjene liječenja (tjedni 4 ili 6).

Primjena eksenatida s produljenim oslobađanjem rezultirala je statistički značajnim smanjenjem HbA_{1c} u usporedbi s bolesnicima koji su primali eksenatid s trenutnim oslobađanjem (Tablica 2).

Klinički značajan učinak na HbA_{1c} eksenatida s produljenim oslobađanjem i eksenatida s trenutnim oslobađanjem opažen je kod liječenih ispitanika u oba ispitivanja bez obzira na osnovnu antidijabetičku terapiju.

U ta dva ispitivanja, klinički i statistički značajno više ispitanika na eksenatidu s produljenim oslobađanjem u usporedbi s primjenom eksenatida s trenutnim oslobađanjem postiglo je smanjenje HbA_{1c} na $\leq 7\%$ ($p < 0,05$) ili $< 7\%$ ($p < 0,0001$).

I bolesnici koji su primali eksenatid s produljenim oslobađanjem i oni koji su primali eksenatid s trenutnim oslobađanjem postigli su smanjenje tjelesne težine u odnosu na početne vrijednosti, iako razlika između dviju liječenih skupina nije bila značajna.

U nastavku ispitivanja bez kontrolne skupine, bolesnici koje se moglo ocijeniti, a koji su se prebacili s eksenatida s trenutnim oslobađanjem na eksenatid s produljenim oslobađanjem u 30. tjednu (n=121), postigli su jednako poboljšanje u HbA_{1c} od -2,0% u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost, kao i bolesnici liječeni eksenatidom s produljenim oslobađanjem.

Svim bolesnicima koji su završili nastavak ispitivanja bez kontrolne skupine, u trajanju od 7 godina (n=122 od 258 bolesnika uključenih u fazu nastavka), HbA_{1c} se postupno povećao tijekom vremena od 52. tjedna nadalje, ali je i dalje, nakon 7 godina, bio smanjen u odnosu na početnu vrijednost (-1,5%). U tih bolesnika, gubitak tjelesne težine je bio održan tijekom 7 godina.

Tablica 2: Rezultati dva ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem naspram eksenatida s trenutnim oslobađanjem u kombinaciji samo s dijetom i tjelovježbom, metforminom i/ili sulfonilurejom odnosno metforminom i/ili tiazolidindionom (analizom obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za liječenje)

| 24-tjedno ispitivanje | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg | Eksenatid s trenutnim oslobađanjem, 10 µg dvaput dnevno |
|--|--|--|
| N | 129 | 123 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | |
| Početna vrijednost | 8,5 | 8,4 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -1,6 (±0,1)** | -0,9 (±0,1) |
| Srednja vrijednost razlike promjene u odnosu na početne vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,67 (-0,94; -0,39) ** | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤ 7% | 58 | 30 |
| Promjena glukoze u plazmi natašte (mmol/l) (± SE) | -1,4 (±0,2) | -0,3 (±0,2) |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | |
| Početna vrijednost | 97 | 94 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -2,3 (±0,4) | -1,4 (±0,4) |
| Srednja vrijednost razlike promjene u odnosu na početne vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,95 (-1,91; 0,01) | |
| 30-tjedno ispitivanje | | |
| N | 148 | 147 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | |
| Početna vrijednost | 8,3 | 8,3 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -1,9 (±0,1)* | -1,5 (±0,1) |
| Srednja vrijednost razlika promjene u odnosu na početne vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,33 (-0,54; -0,12) * | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤ 7% | 73 | 57 |
| Promjena glukoze u plazmi natašte (mmol/l) (± SE) | -2,3 (±0,2) | -1,4(±0,2) |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | |
| Početna vrijednost | 102 | 102 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -3,7 (±0,5) | -3,6 (±0,5) |
| Srednja vrijednost razlike promjene u odnosu na početne vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,08 (-1,29; 1,12) | |

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

Provedeno je ispitivanje u trajanju od 26 tjedana u odraslih, u kojemu se eksenatid s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg uspoređivao s inzulinom glarginom primijenjenim jednom dnevno. U usporedbi s inzulinom glarginom, eksenatid s produljenim oslobađanjem pokazao se boljim što se tiče promjene vrijednosti HbA_{1c}, značajno je snizio srednju vrijednost tjelesne težine te je bio povezan s manje hipoglikemijskih događaja (Tablica 3).

Tablica 3: Rezultati 26-tjednog ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem naspram inzulina glargina u kombinaciji s metforminom ili kombinacijom metformin/sulfonilureja (analizom obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za liječenje)

| | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg | Inzulina glargin¹ |
|--|--|-------------------------------------|
| n | 233 | 223 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | |
| Početna vrijednost | 8,3 | 8,3 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -1,5 (±0,1)* | -1,3 (±0,1)* |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,16 (-0,29; -0,03)* | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤ 7% | 62 | 54 |
| Promjena glukoze u plazmi natašte (mmol/l) (± SE) | -2,1 (±0,2) | -2,8 (±0,2) |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | |
| Početna vrijednost | 91 | 91 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -2,6 (±0,2) | +1,4 (±0,2) |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) | -4,05 (-4,57; -3,52) * | |

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

¹ Inzulina glargina bio je doziran prema ciljnoj koncentraciji glukoze od 4,0 do 5,5 mmol/l (72 do 100 mg/dl). Srednja vrijednost doze inzulina glargina na početku liječenja bila je 10,1 IU/dan, a povećala se na 31,1 IU/dan za bolesnike liječene inzulinom glarginom.

Rezultati 156-tjednog ispitivanja su bili konzistentni s onima prethodno prijavljenima u privremenom izvješću nakon 26 tjedana. Liječenje eksenatidom s produljenim oslobađanjem je uvijek značajno poboljšalo kontrolu glikemije i tjelesne težine, u usporedbi s liječenjem inzulinom glarginom. Sigurnosni podaci nakon 156 tjedana su bili konzistentni s onima prijavljenima nakon 26 tjedana.

U 26-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju eksenatid s produljenim oslobađanjem je uspoređivan s najvišim dnevnim dozama sitagliptina i pioglitazona u odraslih ispitanika koji su uzimali i metformin. Sve liječene skupine imale su značajno smanjenje HbA_{1c} u usporedbi s početnim vrijednostima. Eksenatid s produljenim oslobađanjem se pokazao superiornim i od sitagliptina i od pioglitazona s obzirom na promjene HbA_{1c} u odnosu na početne vrijednosti.

Eksenatid s produljenim oslobađanjem je postigao značajno veće smanjenje tjelesne težine u usporedbi sa sitagliptinom. Bolesnici na pioglitazonu su dobili na tjelesnoj težini (Tablica 4).

Tablica 4: Rezultati 26-tjednog ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem naspram sitagliptina i naspram pioglitazona u kombinaciji s metforminom (analizom obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za liječenje).

| | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg | Sitagliptin 100 mg | Pioglitazon 45 mg |
|---|--|---------------------------|--------------------------|
| n | 160 | 166 | 165 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | | |
| Početna vrijednost | 8,6 | 8,5 | 8,5 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -1,6 (±0,1)* | -0,9 (±0,1)* | -1,2 (±0,1)* |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) naspram sitagliptina | -0,63 (-0,89; -0,37)** | | |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) naspram pioglitazona | -0,32 (-0,57; -0,06,)* | | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤ 7% | 62 | 36 | 49 |
| Promjena glukoze u plazmi natašte (mmol/l) (± SE) | -1,8 (±0,2) | -0,9 (±0,2) | -1,5 (±0,2) |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | | |
| Početna vrijednost | 89 | 87 | 88 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -2,3 (±0,3) | -0,8 (±0,3) | +2,8 (±0,3) |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) naspram sitagliptina | -1,54 (-2,35; -0,72)* | | |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) naspram pioglitazona | -5,10 (-5,91; -4,28)** | | |

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

U dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju od 28 tjedana u odraslih, kombinacija eksenatida s produljenim oslobađanjem i dapagliflozina, uspoređena je sa samim eksenatidom s produljenim oslobađanjem i samim dapagliflozinom u ispitanika koji su koristili i metformin. Sve liječene skupine imale su smanjenje HbA_{1c} u usporedbi s početnom vrijednosti. Skupina s eksenatidom s produljenim oslobađanjem i dapagliflozinom pokazala je superiorno smanjenje HbA_{1c} od početne vrijednosti u usporedbi sa samim eksenatidom s produljenim oslobađanjem i samim dapagliflozinom (Tablica 5).

Kombinacija eksenatida s produljenim oslobađanjem i dapagliflozina pokazala je značajno veće smanjenje tjelesne težine u usporedbi s jednom i drugom djelatnom tvari zasebno (Tablica 5).

Tablica 5. Rezultati 28-tjednog ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem i dapagliflozina u usporedbi sa samim eksenatidom s produljenim oslobađanjem i samim dapagliflozinom, u kombinaciji s metforminom (analizom obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za liječenje)

| | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg jedanput tjedno + Dapagliflozin 10 mg jedanput dnevno | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg jedanput tjedno + Placebo jedanput dnevno | Dapagliflozin 10 mg jedanput dnevno + Placebo jedanput tjedno |
|---|--|--|--|
| N | 228 | 227 | 230 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | | |
| Početna vrijednost | 9,3 | 9,3 | 9,3 |
| Promjena od početne vrijednosti(±SE) ^a | -2,0 (±0,1) | -1,6 (±0,1) | -1,4 (±0,1) |
| Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačne djelatne tvari u promjeni od početne vrijednosti (95% CI) | | -0,38* (-0,63, -0,13) | -0,59** (-0,84, -0,34) |
| Bolesnici (%) u kojih je postignut HbA_{1c} < 7% | 45 | 27 | 19 |
| Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte (mmol/l) (±SE)^a | -3,7 (±0,2) | -2,5 (±0,2) | -2,7 (±0,2) |
| Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačne djelatne tvari u promjeni od početne vrijednosti (95% CI) | | -1,12** (-1,55, -0,68) | -0,92** (-1,36, -0,49) |
| Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi 2 sata nakon obroka (mmol/l) (±SE)^a | -4,9 (±0,2) | -3,3 (±0,2) | -3,4 (±0,2) |
| Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačne djelatne tvari u promjeni od početne vrijednosti (95% CI) | | -1,54** (-2,10, -0,98) | -1,49** (-2,04, -0,93) |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | | |
| Početna vrijednost | 92 | 89 | 91 |
| Promjena od početne vrijednosti(±SE) ^a | -3,6 (±0,3) | -1,6 (±0,3) | -2,2 (±0,3) |

| | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------|
| Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačne djelatne tvari u promjeni od početne vrijednosti (95% CI) | | -2,00** (-2,79, -1,20) | -1,33* (-2,12, -0,55) |
|---|--|---------------------------|--------------------------|

SE=standardna pogreška, CI=interval pouzdanosti, N=broj bolesnika.

^aPrilagođena srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Squares Means*) i razlika(e) među liječenim skupinama u promjeni od početnih vrijednosti u 28. tjednu dobiveni su koristeći mješoviti model s ponovljenim mjerenjima (engl. *mixed model with repeated measures*) uključujući liječenje, regiju, početni HbA_{1c} stratum (< 9,0% ili ≥ 9,0%), tjedan, i interakciju liječenja po tjednima kao fiksne faktore i početnu vrijednost kao kovarijancu.

*p < 0,01, **p < 0,001.

P-vrijednosti su sve p-vrijednosti prilagođene za multiplicitet.

Analize isključuju mjerenja nakon primjene terapije za nužnu regulaciju neregulirane glikemije i nakon preranog prekida primjene ispitivanog lijeka.

U dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju od 28 tjedana u odraslih, eksenatid s produljenim oslobađanjem dodan ili samom inzulinu glarginu ili inzulinu glarginu s metforminom, uspoređen je s placebom koji je dodan ili samom inzulinu glarginu ili inzulinu glarginu s metforminom. Inzulin glargin doziran je prema ciljnoj koncentraciji glukoze u plazmi natašte od 4,0 to 5,5 mmol/l (72 do 99 mg/dl).

Eksenatid s produljenim oslobađanjem pokazao je superiornost u odnosu na placebo u smanjenju HbA_{1c} od početne vrijednosti do 28. tjedna (Tablica 6).

Eksenatid s produljenim oslobađanjem bio je superiorniji u odnosu na placebo u smanjenju tjelesne težine u 28. tjednu (Tablica 6).

Tablica 6: Rezultati 28-tjednog ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem u usporedbi s placebom u kombinaciji sa samim inzulinom glarginom ili inzulinom glarginom s metforminom (analizom obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za liječenje)

| | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg + inzulin glargin^a | Placebo + inzulin glargin^a |
|--|--|--|
| N | 230 | 228 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | |
| Početna vrijednost | 8,5 | 8,5 |
| Promjena od početne vrijednosti (±SE) ^b | -1,0 (±0,1) | -0,2 (±0,1) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,74* (-0,94, -0,54) | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤ 7%^c | 33* | 7 |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | |
| Početna vrijednost | 94 | 94 |
| Promjena od početne vrijednosti (±SE) ^b | -1,0 (±0,3) | 0,5 (±0,3) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) | -1,52* (-2,19, -0,85) | |
| Promjena od početne vrijednosti glukoze u plazmi 2 sata nakon obroka (mmol/l) (±SE)^{b,d} | -1,6 (±0,3) | -0,1 (±0,3) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) | -1,54* (-2,17, -0,91) | |

N=broj bolesnika u svakoj liječenoj skupini, SE=standardna pogreška, CI=interval pouzdanosti, *p-vrijednost < 0,001 (prilagođeno za multiplicitet).

^a. Promjena srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Squares Means*) u srednjoj dnevnoj dozi inzulina bila je 1,6 jedinica za skupinu liječenu eksenatidom s produljenim oslobađanjem i 3,5 jedinica za skupinu liječenu placebom.

^b. Prilagođena srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Squares Means*) u promjeni od početnih vrijednosti u 28. tjednu dobiveni su koristeći mješoviti model s ponovljenim mjerenjima (engl. *mixed model with repeated measures*) uključujući liječenje, regiju, početni HbA_{1c} stratum (< 9,0% ili ≥ 9,0%), stratum prema početnom uzimanju sulfonilureje (da ili ne), tjedan, i interakciju liječenja po tjednima kao fiksne faktore i početnu vrijednost kao kovarijancu. Apsolutna promjena glukoze u plazmi 2 sata nakon obroka u 28. tjednu dobivena je na sličan način koristeći ANCOVA.

^c. Svi bolesnici bez podataka za mjeru ishoda uračunati su kao oni koji nisu odgovorili na terapiju.

^d. Nakon testa tolerancije standardnog obroka.

Analize isključuju mjerenja nakon primjene terapije za nužnu regulaciju neregulirane glikemije i nakon preranog prekida primjene ispitivanog lijeka.

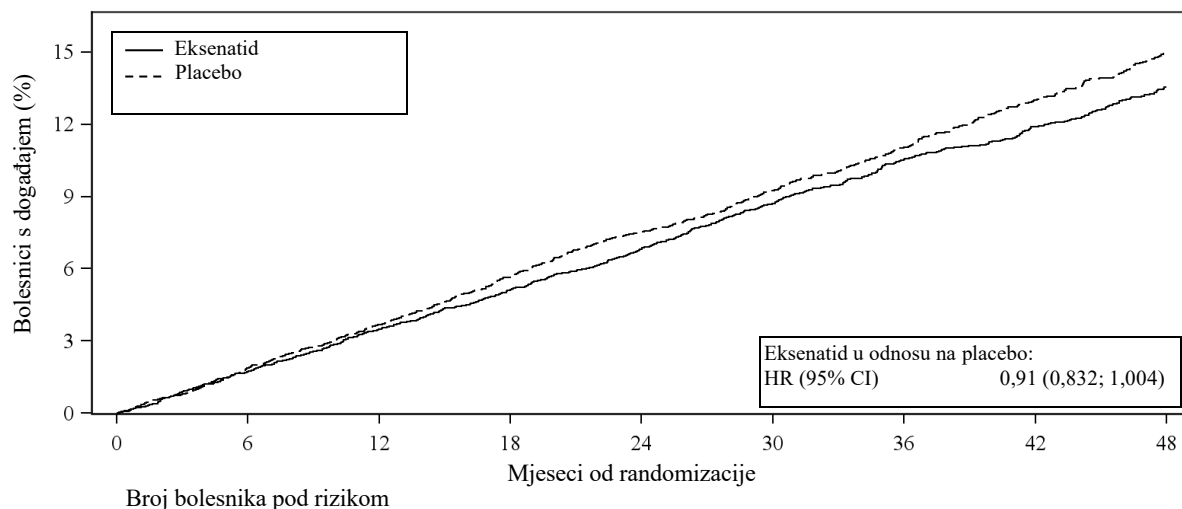
Kardiovaskularna ocjena

Ispitivanje EXSCEL bilo je ispitivanje kardiovaskularnih (KV) ishoda u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i bilo kojom razinom KV rizika u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ukupno su 14 752 bolesnika bila randomizirana u omjeru 1:1 za primanje eksenatida s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg jednom tjedno ili placebo kao dodatka trenutnom standardnom liječenju koje je moglo uključivati inhibitore SGLT2. Bolesnici su bili praćeni kao i u rutinskoj kliničkoj praksi tijekom medijana od 38,7 mjeseci, dok je medijan trajanja liječenja iznosio 27,8 mjeseci. Na kraju je ispitivanja vitalni status bio poznat za 98,9% bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem i za 98,8% onih koji su primali placebo. Srednja vrijednost dobi pri uključivanju u ispitivanje iznosila je 62 godine (8,5% bolesnika bilo je u dobi od ≥ 75 godina). Približno 62% bolesnika bilo je muškog spola. Srednja vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM) iznosila je 32,7 kg/m², a srednja vrijednost trajanja šećerne bolesti 13,1 godinu. Srednja vrijednost HbA_{1c} iznosila je 8,1%. Približno 49,3% bolesnika imalo je blago oštećenje bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] od ≥ 60 do ≤ 89 ml/min/1,73 m²), a njih 21,6% umjereno oštećenje bubrežne funkcije (eGFR od ≥ 30 do ≤ 59 ml/min/1,73 m²). Ukupno 26,9% bolesnika nije prethodno imalo nijedan KV događaj, dok je njih 73,1% imalo najmanje jedan prethodni KV događaj.

Primarna mjera ishoda za sigurnost (neinferiornost) i djelotvornost (superiornost) u ispitivanju EXSCEL bilo je vrijeme do prvog potvrđenog velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (engl. *Major Adverse Cardiac Event*, MACE): smrti zbog kardiovaskularnog (KV) uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Smrt zbog bilo kojeg uzroka bila je sekundarna mjera ishoda koja se prva ocjenjivala.

U usporedbi s placebom, eksenatid s produljenim oslobađanjem nije povećao kardiovaskularni rizik u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 kad se primjenjivao kao dodatak trenutnom standardnom liječenju (HR: 0,91; 95% CI: 0,832; 1,004; P < 0,001 za neinferiornost) (vidjeti Sliku 1). U analizi unaprijed definiranih podskupina u ispitivanju EXSCEL, omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za MACE bio je 0,86 (95% CI: 0,77 - 0,97) u bolesnika čija je početna vrijednost eGFR-a bila ≥ 60 ml/min/1,73 m² te 1,01 (95% CI: 0,86 - 1,19) u bolesnika čija je početna vrijednost eGFR-a bila < 60 ml/min/1,73 m². Rezultati za primarnu kompozitnu mjeru ishoda i sekundarne kardiovaskularne mjere ishoda prikazani su na Slici 2.

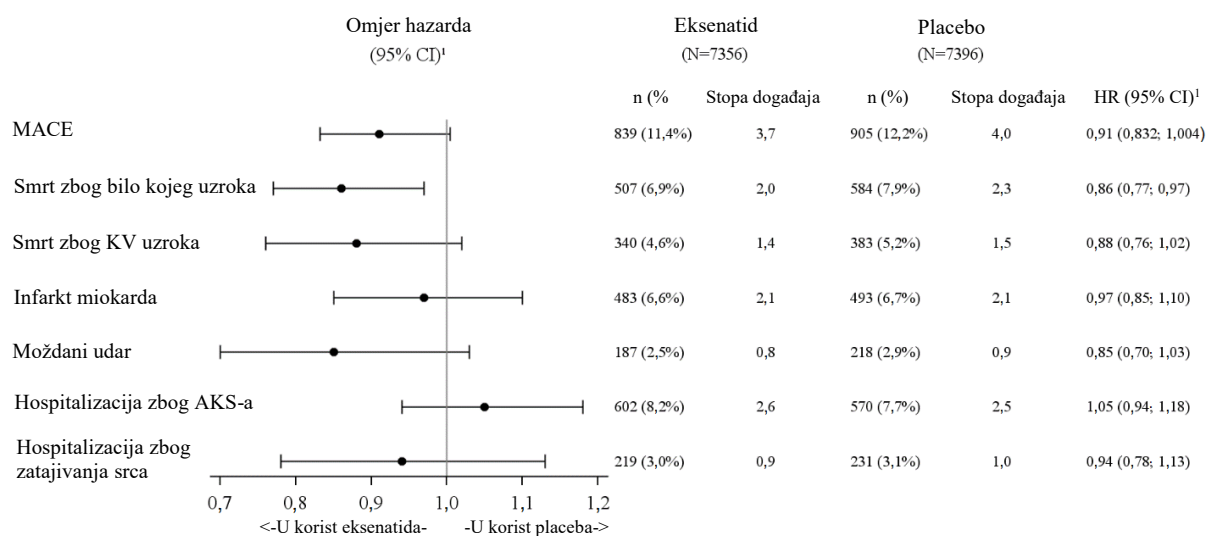
Slika 1: Vrijeme do prvog potvrđenog MACE događaja (bolesnici predviđeni za liječenje)



| | Broj bolesnika pod rizikom | | | | | | | | |
|-----------|----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 |
| Eksenatid | 7356 | 7101 | 6893 | 6580 | 5912 | 4475 | 3595 | 3053 | 2281 |
| Placebo | 7396 | 7120 | 6897 | 6565 | 5908 | 4468 | 3565 | 2961 | 2209 |

HR (engl. *hazard ratio*), omjer hazarda; CI (engl. *confidence interval*), interval pouzdanosti

Slika 2: Grafikon raspona pouzdanosti: Analiza primarnih i sekundarnih mjera ishoda (bolesnici predviđeni za liječenje)



AKS, akutni koronarni sindrom; CI, interval pouzdanosti; HR, omjer hazarda; KV, kardiovaskularni; MACE, veliki kardiovaskularni štetni događaj; n, broj bolesnika s događajem; N, broj bolesnika u liječenoj skupini.

¹ HR (aktivni lijek/placebo) i CI temelje se na Coxovom regresijskom modelu proporcionalnih hazarda, stratificiranom prema prethodnom KV događaju i uz liječenu skupinu kao jedinu objasnidbenu varijablu.

Potreba za uvođenjem dodatnog antihiperlipidemijskog sredstva smanjila se za 33% u skupini liječenoj eksenatidom s produljenim oslobađanjem (incidencija prilagođena za izloženost: 10,5 na 100 bolesnik-godina) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (incidencija prilagođena za izloženost: 15,7 na 100 bolesnik-godina). Tijekom ispitivanja opaženo je sniženje vrijednosti HbA_{1c}, a ukupna razlika između liječenja iznosila je -0,53% (eksenatid s produljenim oslobađanjem naspram placeba).

Tjelesna težina

Smanjenje tjelesne težine u usporedbi s početnim vrijednostima opaženo je u svim ispitivanjima eksenatida s produljenim oslobađanjem. U 4 ispitivanja kontrolirana usporednim lijekom to je

smanjenje tjelesne težine viđeno u bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem bez obzira na pojavu mučnine, iako je smanjenje bilo veće u skupini bolesnika koji su imali mučninu (srednja vrijednost smanjenja od -2,9 kg do -5,2 kg s mučninom, naspram -2,2 kg do -2,9 kg bez mučnine).

U 4 ispitivanja kontrolirana usporednim lijekom, udio bolesnika u koji su imali i smanjenje tjelesne težine i sniženje razine HbA_{1c} kretao se u rasponu od 70 do 79% (udio bolesnika koji su imali smanjenje HbA_{1c} kretao se u rasponu od 88% do 96%).

Glukoza u plazmi/serumu

Liječenje eksenatidom s produljenim oslobađanjem rezultiralo je značajnim smanjenjima koncentracija glukoze u plazmi/serumu natašte, ta smanjenja su se vidjela već nakon 4 tjedna. U placebom kontroliranom ispitivanju s inzulinom glarginom, promjena od početne vrijednosti do 28. tjedna u glukozi u plazmi natašte bila je -0,7 mmol/l za skupinu liječenu eksenatidom s produljenim oslobađanjem, i -0,1 mmol/l za skupinu koja je uzimala placebo. Opaženo je i dodatno smanjenje koncentracija nakon obroka. Poboljšanje koncentracija glukoze u plazmi natašte održalo se tijekom 52 tjedna.

Funkcija beta-stanica

Klinička ispitivanja s eksenatidom s produljenim oslobađanjem ukazala su na poboljšanje funkcije beta-stanica, koristeći mjere kao što je procjena modela homeostaze (engl. *Homeostasis Assessment Model*, HOMA-B). Trajnost učinka na funkciju beta stanica bio je održan tijekom 52 tjedna.

Krvni tlak

U 4 ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem kontrolirana usporednim lijekom opaženo je sniženje sistoličkog krvnog tlaka (2,9 mmHg do 4,7 mmHg). U 30-tjednom ispitivanju usporedbe s eksenatidom s trenutnim oslobađanjem i eksenatid s produljenim oslobađanjem i eksenatid s trenutnim oslobađanjem su značajno snižavali sistolički krvni tlak od početnih vrijednosti ($4,7 \pm 1,1$ mmHg odnosno $3,4 \pm 1,1$ mmHg), a razlika između liječenja nije bila značajna. Poboljšanje krvnog tlaka bilo je održano tijekom 52 tjedna.

U placebom kontroliranom ispitivanju s inzulinom glarginom, promjena od početne vrijednosti do 28. tjedna u sistoličkom krvnom tlaku bila je -2,6 mmHg za skupinu liječenu eksenatidom s produljenim oslobađanjem, i -0,7 mmHg za skupinu koja je uzimala placebo.

Kombinirano liječenje eksenatidom s produljenim oslobađanjem i dapagliflozinom rezultiralo je značajno većim smanjenjem sistoličkog krvnog tlaka od $-4,3 \pm 0,8$ mmHg u 28. tjednu u usporedbi sa smanjenjem kod samog eksenatida s produljenim oslobađanjem od $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) ili kod samog dapagliflozina od $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$).

Lipidi natašte

Eksenatid s produljenim oslobađanjem nije pokazao negativne učinke na lipidne parametre.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost eksenatida s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg jednom tjedno u odnosu na placebo ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama provedenom u adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih dijetom i tjelovježbom samostalno ili u kombinaciji sa stabilnom dozom oralnih antidijabetika i/ili inzulina. Eksenatid s produljenim oslobađanjem pokazao se superiornim placebo s obzirom na smanjenje razine HbA_{1c} nakon 24 tjedna (Tablica 7).

Tablica 7: Rezultati jednog 24-tjednog ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem u odnosu na placebo u adolescentnih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 i više godina (bolesnici predviđeni za liječenje)

| | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg jedanput tjedno | Placebo jedanput tjedno |
|--|--|--------------------------------|
| Populacija predviđena za liječenje (N) | 58 | 24 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | |
| Početna vrijednost | 8,11 | 8,22 |
| Promjena od početne vrijednosti (± SE) | -0,36 (0,18) | 0,49 (0,27) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početne vrijednosti u odnosu na placebo (95% CI) ^a | -0,85 (-1,51; -0,19)* | |
| Srednja vrijednost glukoze u plazmi natašte (mmol/l) | | |
| Početna vrijednost | 9,24 | 9,08 |
| Promjena od početne vrijednosti (± SE) | -0,29 (0,424) | 0,91 (0,63) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početne vrijednosti u odnosu na placebo (95% CI) ^b | -1,2 (-2,72; 0,32) | |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | |
| Početna vrijednost | 100,33 | 96,96 |
| Promjena od početne vrijednosti (± SE) | -0,59 (0,67) | 0,63 (0,98) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početne vrijednosti u odnosu na placebo (95% CI) ^b | -1,22 (-3,59; 1,15) | |
| Udio bolesnika koji su postigli HbA_{1c} < 7,0% | 31,0% | 8,3% |
| Udio bolesnika koji su postigli HbA_{1c} ≤ 6,5% | 19,0% | 4,2% |
| Udio bolesnika koji su postigli HbA_{1c} < 6,5% | 19,0% | 4,2% |

*p=0,012

^a Prilagođena srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata i razlika između liječenih skupina s obzirom na promjenu od početnih vrijednosti pri svakom posjetu dobivene su koristeći mješoviti model s ponovljenim mjerenjima, u kojem su liječena skupina, regija, posjet, interakcija između liječene skupine i posjeta, početni HbA_{1c} i interakcija između početnog HbA_{1c} i posjeta bili fiksni učinci na temelju nestrukturirane kovarijantne matrice.

^b Prilagođena srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata i razlika između liječenih skupina s obzirom na promjenu od početnih vrijednosti pri svakom posjetu dobivene su koristeći mješoviti model s ponovljenim mjerenjima, u kojem su liječena skupina, regija, posjet, interakcija između liječene skupine i posjeta, početne vrijednosti, HbA_{1c} pri probiru (< 9,0% ili ≥ 9,0%) i interakcija između početnih vrijednosti i posjeta bili fiksni učinci na temelju nestrukturirane kovarijantne matrice.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Svojstva apsorpcije eksenatida odražavaju svojstva produljenog oslobađanja formulacije eksenatida s produljenim oslobađanjem. Jednom apsorbiran u krvotok, eksenatid se distribuira i eliminira prema svojim poznatim sustavnim farmakokinetičkim svojstvima (kako je opisano u ovom dijelu).

Apsorpcija

Nakon tjedne primjene eksenatida s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg, srednja vrijednost koncentracije eksenatida premašila je najniže djelotvorne koncentracije (~ 50 pg/ml) u 2 tjedna, s daljnjim postupnim povećanjem prosječne koncentracije eksenatida u plazmi tijekom 6 do 7 tjedana. Nakon toga su se koncentracije eksenatida održavale na otprilike 151-265 pg/ml, što ukazuje na to da je postignuto stanje dinamičke ravnoteže. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija eksenatida

održava se tijekom intervala od jednog tjedna između doza, uz minimalne fluktuacije najviše i najniže koncentracije u odnosu na ovu prosječnu terapijsku koncentraciju.

Distribucija

Prosječan prividni volumen distribucije eksenatida nakon supkutane primjene jedne doze je 28 l.

Biotransformacija i eliminacija

Neklinička ispitivanja pokazala su da se eksenatid uglavnom eliminira glomerularnom filtracijom s naknadnom proteolitičkom degradacijom. Prosječan prividni klirens eksenatida je 9 l/h. Ova farmakokinetička svojstva eksenatida neovisna su o dozi. Približno 10 tjedana nakon prekida terapije eksenatidom s produljenim oslobađanjem, srednje vrijednosti koncentracija eksenatida u plazmi pale su ispod najnižih mjerljivih koncentracija.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Populacijska farmakokinetička analiza u bolesnika s oštećenjem bubrega koji su primali eksenatid s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg ukazuju na moguće povećanje sustavne izloženosti od približno 74% u bolesnika s umjerenim (n=10) te približno 23% u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (n=56) (medijan predikcije u svakoj skupini), u usporedbi s bolesnicima (n=84) s normalnom bubrežnom funkcijom.

Insuficijencija jetre

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s insuficijencijom jetre. Eksenatid se primarno odstranjuje putem bubrega; stoga se ne očekuje da će disfunkcija jetre utjecati na koncentracije eksenatida u krvi.

Spol, rasa i tjelesna težina

Spol, rasa i tjelesna težina nemaju klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku eksenatida.

Starije osobe

Podaci o starijim bolesnicima su ograničeni, ali ne ukazuju na izrazite promjene u izloženosti eksenatidu s povećanjem dobi do oko 75 godina.

U farmakokinetičkom ispitivanju eksenatida s trenutnim oslobađanjem u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, primjena eksenatida (10 µg) rezultirala je srednjom vrijednošću povećanja AUC-a eksenatida za 36% u 15 starijih ispitanika u dobi od 75 do 85 godina u usporedbi s 15 ispitanika u dobi od 45 do 65 godina, što je najvjerojatnije povezano sa smanjenom bubrežnom funkcijom u starijoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Populacijska farmakokinetička analiza provedena u adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2 koji su imali nizak titar protutijela na lijek pokazala je da se primjenom eksenatida s produljenim oslobađanjem (2 mg) postiže izloženost slična onoj opaženoj u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti provedenih s eksenatidom s trenutnim ili produljenim oslobađanjem.

U štakora i miševa koji su primali dugodjelujuće agoniste GLP-1 receptora opaženi su tumori štitnjače. U 2-godišnjem ispitivanju kancerogeneze na štakorima kod primjene eksenatida s produljenim oslobađanjem, opažena je povećana incidencija adenoma C-stanica i karcinoma C-stanica pri dozama kojima je postignuta izloženost ≥ 2 puta veća od sistemske izloženosti u ljudi na temelju AUC-a. Klinički značaj tih nalaza za ljude trenutno nije poznat.

Ispitivanja s eksenatidom provedena na životinjama nisu ukazala na štetne učinke s obzirom na plodnost; visoke doze eksenatida izazvale su učinke na skeletu i smanjile fetalni i neonatalni rast.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

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

saharoza

Otapalo

karmelozanatrij

natrijev klorid

polisorbat 20

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon pripreme suspenzije

Suspenzija se mora injicirati odmah nakon miješanja praška i otapala.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzavati.

Set se prije uporabe može čuvati najdulje 4 tjedna na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon miješanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prašak je pakiran u staklenu bočicu (staklo tipa I) volumena 3 ml, koja je zatvorena čepom od klorobutilne gume i aluminijskim zatvaračem s plastičnom „flip-off“ kapičom.

Otapalo je pakirano u staklenu napunjenu štrcaljku (staklo tipa I) volumena 1,5 ml, koja je zatvorena čepom od bromobutilne gume i gumenim klipom.

Svaki jednodozni set sadrži jednu bočicu s 2 mg eksenatida, jednu napunjenu štrcaljku s 0,65 ml otapala, jedan priključak za bočicu i dvije igle za injekciju (jedna je rezervna).

Pakiranje od 4 jednodozna seta i višestruko pakiranje koje se sastoji od 12 (3 pakiranja od po 4) jednodozna seta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bolesnika treba uputiti da nakon svake injekcije štrcaljku zbrine na siguran način, s još uvijek pričvršćenom iglom. Bolesnik ne mora sačuvati niti jedan dio seta za jednokratnu uporabu.

Otapalo se prije uporabe mora vizualno provjeriti. Otapalo se smije koristiti samo ako je bistro i ne sadrži čestice. Nakon pripreme suspenzije, mješavina se smije primijeniti samo ako je bijele do bjelkaste boje i mutna.

Eksenatid s produljenim oslobađanjem se mora injicirati odmah nakon suspenzije praška u otapalu.

Eksenatid s produljenim oslobađanjem koji je bio zamrznut ne smije se koristiti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/696/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. lipnja 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Bydureon 2 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena brizgalica sadrži 2 mg eksenatida. Nakon pripreme suspenzije, jedna brizgalica isporučuje dozu od 2 mg u 0,65 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Prašak: bijeli do bjelkasti prašak.

Otapalo: bistra, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bydureon je indiciran u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolesti tipa 2 za poboljšanje kontrole glikemije u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje glukoze u krvi uključujući bazalni inzulin, kada trenutna terapija, uz dijetu i tjelovježbu, ne omogućava adekvatnu kontrolu glikemije.

Za rezultate ispitivanja koji se odnose na kombinirane terapije, učinke na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 2 mg eksenatida jednom tjedno.

U bolesnika koji prelaze s eksenatida s trenutnim oslobađanjem (Byetta) na eksenatid s produljenim oslobađanjem (Bydureon ili Bydureon BCise) može doći do prolaznog povišenja koncentracija glukoze u krvi, koje se uglavnom poboljša unutar prva dva tjedna nakon početka terapije. Bolesnici mogu prijeći s jednog eksenatida s produljenim oslobađanjem na drugi (Bydureon ili Bydureon BCise), pri čemu se ne očekuje značajan učinak na koncentracije glukoze u krvi.

Kada se eksenatid s produljenim oslobađanjem dodaje postojećoj terapiji metforminom i/ili tiazolidindionom, može se nastaviti dotadašnjom dozom metformina i/ili tiazolidindiona. Kada se dodaje terapiji sulfonilurejom, treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4). Liječenje u kombinaciji s tiazolidindionom ispitalo se samo u odraslih bolesnika.

Eksenatid s produljenim oslobađanjem treba primijeniti jednom tjedno, istoga dana svakoga tjedna. Ako je potrebno, može se promijeniti dan primjene lijeka, pod uvjetom da je posljednja doza primijenjena barem tri dana prije. Eksenatid s produljenim oslobađanjem se može primijeniti u bilo koje doba dana, uz obrok ili bez njega.

Ako se propusti doza, treba je primijeniti što je prije praktično moguće, pod uvjetom da je do sljedeće redovite doze preostalo 3 dana ili više. Nakon toga bolesnici mogu nastaviti liječenje prema uobičajenom rasporedu primjene jednom tjedno.

Ako bolesnik propusti dozu, a sljedeću dozu prema rasporedu treba primijeniti 1 ili 2 dana kasnije, ne smije primijeniti propuštenu dozu, već treba nastaviti s primjenom eksenatida s produljenim oslobađanjem na dan kada ga treba primijeniti prema uobičajenom rasporedu.

Primjena eksenatida s produljenim oslobađanjem ne zahtijeva dodatnu samokontrolu glikemije. Samokontrola razine glukoze u krvi nužna je radi prilagođavanja doze sulfonilureje ili inzulina, posebice ako je započeta terapija eksenatidom s produljenim oslobađanjem, a inzulin je smanjen. Preporučuje se smanjenje doze inzulina korak po korak.

Ako se nakon obustave eksenatida s produljenim oslobađanjem započinje primjena drugog lijeka za snižavanje glukoze, treba uzeti u obzir produljeno oslobađanje lijeka (vidjeti dio 5.2).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob. Međutim, budući da se bubrežna funkcija uglavnom smanjuje s dobi, treba uzeti u obzir bolesnikovu bubrežnu funkciju (vidjeti *Oštećenje bubrega*). (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

Ne preporučuje se primjena eksenatida s produljenim oslobađanjem u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti ni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

U bolesnika s oštećenjem jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nije potrebno prilagođavati dozu u adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece mlađe od 10 godina (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Za supkutanu primjenu

Eksenatid s produljenim oslobađanjem je namijenjen za samoprimjenu od strane bolesnika. Svaku brizgalicu smije koristiti samo jedna osoba i namijenjena je za jednokratnu uporabu.

Prije početka liječenja eksenatidom s produljenim oslobađanjem, izrazito se preporučuje da zdravstveni radnici obuče bolesnike i njegovatelje. „Upute za korisnika“ koje su priložene u kutiji lijeka moraju se pažljivo slijediti.

Svaka doza se mora primijeniti supkutanom injekcijom u područje abdomena, bedra ili stražnjeg dijela nadlaktice odmah nakon suspenzije praška u otapalu.

Kada se koristi s inzulinom, eksenatid s produljenim oslobađanjem i inzulin moraju biti primijenjeni kao dvije odvojene injekcije.

Za uputu o pripremi suspenzije lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6 i „Upute za korisnika“.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Eksenatid s produljenim oslobađanjem se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 ni za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Eksenatid s produljenim oslobađanjem nije zamjena za inzulin. Dijabetička ketoacidoza prijavljena je u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina (vidjeti dio 4.2).

Eksenatid s produljenim oslobađanjem se ne smije primjenjivati intravenskom ili intramuskularnom injekcijom.

Oštećenje bubrega

U bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti koji su na dijalizi, jednokratne doze eksenatida s trenutnim oslobađanjem povećale su učestalost i težinu gastrointestinalnih nuspojava; stoga se ne preporučuje primjena eksenatida s produljenim oslobađanjem u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti ili u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (GFR < 30 ml/min).

Zabilježeni su manje česti slučajevi promijenjene bubrežne funkcije s primjenom eksenatida, uključujući povišen serumski kreatinin, oštećenje bubrega, pogoršanje kroničkog zatajivanja bubrega i akutno zatajenje bubrega, zbog kojeg je ponekad bila potrebna hemodijaliza. Neki od tih događaja nastupili su u bolesnika koji su imali stanja koja mogu utjecati na hidrataciju, uključujući mučninu, povraćanje i/ili proljev i/ili primanje lijekova koji mogu utjecati na bubrežnu funkciju/stanje hidratacije. Istodobno primijenjeni lijekovi uključivali su inhibitore angiotenzin konvertirajućih enzima, antagonist angiotenzina II, nesteroidne protuupalne lijekove i diuretike. Opažena je reverzibilnost promijenjene bubrežne funkcije nakon uvođenja potpornog liječenja i obustave lijekova koji su je potencijalno mogli uzrokovati, uključujući eksenatid.

Teška gastrointestinalna bolest

Eksenatid s produljenim oslobađanjem se nije ispitivao u bolesnika s teškom gastrointestinalnom bolešću, uključujući gastroparezu. Primjena ovog lijeka često je povezana s gastrointestinalnim nuspojavama, uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Stoga se ne preporučuje primjena eksenatida s produljenim oslobađanjem u bolesnika s teškom gastrointestinalnom bolešću.

Akutni pankreatitis

Primjena agonista GLP-1 receptora povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. U kliničkim ispitivanjima eksenatida s produljenim oslobađanjem, akutni pankreatitis pojavio se u 0,3% bolesnika. Zabilježeni su spontano prijavljeni slučajevi akutnog pankreatitisa kod primjene eksenatida s produljenim oslobađanjem. Opaženo je da uz potpurnu terapiju dolazi do povlačenja pankreatitisa, ali su prijavljeni vrlo rijetki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragičnog pankreatitisa i/ili smrti. Bolesnike treba upoznati s karakterističnim simptomom akutnog pankreatitisa: ustrajnom, jakom boli u abdomenu. Sumnja li se na pankreatitis, treba prekinuti primjenu eksenatida s produljenim oslobađanjem; ako je potvrđen akutni pankreatitis, eksenatid s produljenim oslobađanjem ne smije se ponovo početi primjenjivati. Potreban je oprez kod bolesnika koji imaju pankreatitis u povijesti bolesti.

Lijekovi u istodobnoj primjeni

Nije ispitivana istodobna primjena eksenatida s produljenim oslobađanjem s derivatima D-fenilalanina (meglitinidima), inhibitorima alfa-glukozidaze, inhibitorima dipeptidil peptidaze-4 ili drugim agonistima GLP-1 receptora. Istodobna primjena eksenatida s produljenim oslobađanjem i eksenatida s trenutnim oslobađanjem nije ispitivana te se ne preporučuje.

Izostanak djelotvornosti zbog protutijela na lijek u pedijatrijskih bolesnika

Pedijatrijski bolesnici mogli bi biti skloniji razvoju visokih titara protutijela na lijek nego odrasli (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s višim titrom protutijela mogu imati slabiji odgovor HbA_{1c}.

Nema komercijalno dostupnih testova za utvrđivanje protutijela na lijek, no ako se ciljna kontrola glikemije ne postigne unatoč potvrđenom bolesnikovom pridržavanju liječenja, liječnici trebaju razmotriti primjenu nekog drugog antidijabetika neovisno o razlogu izostanka djelotvornosti.

Interakcija s varfarinom

Kod istodobne primjene varfarina i eksenatida spontano su prijavljeni slučajevi povećanja INR-a (međunarodnog normaliziranog omjera), ponekad povezani s krvarenjem (vidjeti dio 4.5).

Hipoglikemija

Rizik od hipoglikemije bio je povećan kada se eksenatid s produljenim oslobađanjem u kliničkim ispitivanjima primjenjivao u kombinaciji sa sulfonilurejom. Nadalje, u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega, koji su primali kombinaciju sa sulfonilurejom imali su povećanu incidenciju hipoglikemije u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije povezane s primjenom sulfonilureje, treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje.

Nagli gubitak tjelesne težine

U bolesnika koji su liječeni eksenatidom prijavljen je nagli gubitak tjelesne težine po stopi od > 1,5 kg na tjedan. Ovako brz gubitak težine može imati štetne posljedice. Bolesnike koji brzo gube na tjelesnoj težini treba pratiti zbog znakova i simptoma kolelitijaze.

Obustava liječenja

Nakon obustave liječenja učinak eksenatida s produljenim oslobađanjem može trajati sve dok se tijekom 10 tjedana ne snize plazmatske razine eksenatida. O tome treba voditi računa prilikom odabira drugog lijeka i izbora doze, s obzirom da se nuspojave mogu nastaviti, a djelotvornost, barem djelomično, i dalje održavati dok se ne snize razine eksenatida.

Pomoćne tvari

Sadrži natrij: Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sulfonilureja

Možda će biti potrebno prilagoditi dozu sulfonilureje zbog povećanog rizika od hipoglikemije povezane s terapijom sulfonilurejom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pražnjenje želuca

Rezultati ispitivanja u kojemu se paracetamol koristio kao pokazatelj pražnjenja želuca ukazuju na to da je učinak eksenatida s produljenim oslobađanjem na usporavanje želučanog pražnjenja neznatan i ne očekuje se klinički značajno smanjenje brzine i opsega apsorpcije istodobno primijenjenih peroralnih lijekova. Stoga nije potrebna prilagodba doze lijekova osjetljivih na odgođeno pražnjenje želuca.

Kada su tablete paracetamola od 1000 mg, uz obrok ili bez njega, primijenjene nakon 14-tjedne terapije eksenatidom s produljenim oslobađanjem, nisu opažene značajne promjene AUC-a paracetamola u usporedbi s kontrolnim razdobljem. C_{max} paracetamola smanjen je za 16% (natašte) odnosno 5% (nakon obroka), a t_{max} se povećao s otprilike 1 sat u kontrolnom razdoblju na 1,4 sata (natašte) odnosno 1,3 sata (nakon obroka).

Sljedeća ispitivanja interakcija provedena su s eksenatidom s trenutnim oslobađanjem u dozi od 10 µg, ali ne i s eksenatidom s produljenim oslobađanjem:

Varfarin

Kada se varfarin primjenjivao 35 minuta nakon eksenatida s trenutnim oslobađanjem, opažena je odgoda t_{max} od oko 2 sata. Nisu opaženi klinički značajni učinci na C_{max} ili AUC. Tijekom istodobne primjene varfarina i eksenatida s produljenim oslobađanjem spontano je prijavljen povećan INR.

Treba pratiti vrijednosti INR-a tijekom započinjanja terapije eksenatidom s produljenim oslobađanjem u bolesnika na varfarinu i/ili derivatima kumarola (vidjeti dio 4.8).

Inhibitori hidroksimetilglutaril koenzim A reduktaze

Kad je eksenatid s trenutnim oslobađanjem primijenjen istodobno s jednom dozom lovastatina (40 mg), AUC lovastatina smanjen je za približno 40%, a C_{max} za približno 28%, dok je t_{max} odgođen za oko 4 sata u usporedbi s primjenom samog lovastatina. U 30-tjednim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima eksenatida s trenutnim oslobađanjem, istodobna primjena eksenatida i inhibitora HMG KoA reduktaze nije bila povezana s konzistentnim promjenama lipidnih profila (vidjeti dio 5.1). Iako nije potrebna unaprijed utvrđena prilagodba doze, treba odgovarajuće kontrolirati lipidne profile.

Digoksin i lizinopril

U ispitivanjima interakcija učinka eksenatida s trenutnim oslobađanjem na digoksin i lizinopril nije bilo klinički značajnih učinaka na C_{max} ili AUC, no opažena je odgoda t_{max} od oko 2 sata.

Etinilestradiol i levonorgestrel

Primjena kombiniranog oralnog kontraceptiva (30 µg etinilestradiola i 150 µg levonorgestrela) jedan sat prije primjene eksenatida s trenutnim oslobađanjem nije promijenio AUC, C_{max} ili C_{min} etinilestradiola ili levonorgestrela. Primjena oralnog kontraceptiva 35 minuta nakon eksenatida nije utjecala na AUC, ali je rezultirala smanjenjem C_{max} etinilestradiola za 45% i smanjenjem C_{max} levonorgestrela za 27-41% te odgodom t_{max} za 2-4 sata zbog produljenog pražnjenja želuca. Smanjenje C_{max} je ograničenog kliničkog značaja i nije potrebno prilagođavati doziranje oralnih kontraceptiva.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija s eksenatidom provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

S obzirom na dug period ispiranja eksenatida s produljenim oslobađanjem iz organizma, žene reproduktivne dobi moraju koristiti kontracepciju tijekom liječenja eksenatidom s produljenim oslobađanjem. Primjenu ovog lijeka treba obustaviti najmanje 3 mjeseca prije planirane trudnoće.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni eksenatida s produljenim oslobađanjem u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Eksenatid s produljenim oslobađanjem se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, već se preporučuje primjena inzulina.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eksenatid u majčino mlijeko. Eksenatid s produljenim oslobađanjem se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinaka na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eksenatid s produljenim oslobađanjem malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kada se eksenatid s produljenim oslobađanjem primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, bolesnicima treba savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju za vrijeme upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u odraslih uglavnom su bile vezane uz gastrointestinalni trakt (mučnina koja je bila najčešća nuspojava i povezivala se s početkom liječenja te se smanjivala tijekom vremena, i proljev). Osim toga, javljale su se reakcije na mjestu injekcije (svrbež, noduli, eritem), hipoglikemija (sa sulfonilurejom) i glavobolja. Većina nuspojava povezanih s eksenatidom s produljenim oslobađanjem bila je blagog do umjerenog intenziteta.

Tablični popis nuspojava

U Tablici 1 u nastavku sažeto su prikazane učestalosti nuspojava eksenatida s produljenim oslobađanjem prikupljene iz kliničkih ispitivanja i spontanijih prijava u odraslih (nisu zamijećene u kliničkim ispitivanjima, učestalost je nepoznata).

U kliničkim ispitivanjima eksenatida s produljenim oslobađanjem u odraslih, osnovna terapija uključivala je dijetu i tjelovježbu, metformin, sulfonilureju, tiazolidindion, kombinaciju oralnih lijekova za snižavanje glukoze ili bazalni inzulin.

Nuspojave su navedene prema MedDRA preporučenim pojmovima i prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), te nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave eksenatida s produljenim oslobađanjem identificirane u kliničkim ispitivanjima i spontanijim prijavama u odraslih

| Klasifikacija organskih sustava / pojmovi nuspojava | Učestalost pojavljivanja | | | | | |
|---|--------------------------|------------------|----------------|----------------|--------------|----------------|
| | Vrlo često | Često | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | | | | | | |
| lijekom izazvana trombocitopenija | | | | | | X ⁴ |
| Poremećaji jetre i žuči | | | | | | |
| kolecistitis | | | X ⁶ | | | |
| kolelitijaza | | | X ⁶ | | | |
| Poremećaji imunološkog sustava | | | | | | |
| anafilaktička reakcija | | | | X ¹ | | |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | | | | | | |
| hipoglikemija (sa sulfonilurejom) | X ¹ | | | | | |
| hipoglikemija (s inzulinom) | | X ^{2,3} | | | | |
| smanjen tek | | X ¹ | | | | |
| dehidracija | | | X ¹ | | | |
| Poremećaji živčanog sustava | | | | | | |
| glavobolja | | X ¹ | | | | |
| omaglica | | X ¹ | | | | |
| disgeuzija | | | X ¹ | | | |
| somnolencija | | | X ¹ | | | |
| Poremećaji probavnog sustava | | | | | | |
| intestinalna opstrukcija | | | X ¹ | | | |
| akutni pankreatitis (vidjeti dio 4.4) | | | X ¹ | | | |
| mučnina | X ¹ | | | | | |

| | | | | | | |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|--|----------------|
| povraćanje | | X ¹ | | | | |
| proljev | X ¹ | | | | | |
| dispepsija | | X ¹ | | | | |
| bol u abdomenu | | X ¹ | | | | |
| gastroezofagealna refluksna bolest | | X ¹ | | | | |
| distenzija abdomena | | X ¹ | | | | |
| podrigivanje | | | X ¹ | | | |
| zatvor | | X ¹ | | | | |
| flatulencija | | X ¹ | | | | |
| odgođeno pražnjenje želuca | | | X ⁵ | | | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | | | | | |
| makularni i papularni osip | | | | | | X ⁴ |
| svrbež i/ili urtikarija | | X ¹ | | | | |
| angioneurotski edem | | | | | | X ⁴ |
| apscesi i celulitis na mjestu injekcije | | | | | | X ⁴ |
| hiperhidroza | | | X ¹ | | | |
| alopecija | | | X ¹ | | | |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | | | | | |
| promijenjena bubrežna funkcija, uključujući akutno zatajenje bubrega, pogoršanje kroničnog zatajenja bubrega, poremećaj funkcije bubrega, povišene razine kreatinina u serumu (vidjeti dio 4.4) | | | X ¹ | | | |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | | | | | |
| svrbež na mjestu injekcije | | X ¹ | | | | |
| umor | | X ¹ | | | | |
| eritem na mjestu injekcije | | X ¹ | | | | |
| osip na mjestu injekcije | | | X ¹ | | | |
| astenija | | X ¹ | | | | |
| osjećaj nervoze | | | | X ¹ | | |
| Pretrage | | | | | | |
| povišenje međunarodnog normaliziranog omjera (vidjeti dio 4.4) | | | | | | X ⁴ |

¹ Stopa na temelju podataka iz 12 dovršenih dugoročnih ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti eksenatida s produljenim oslobađanjem n = 2868 ukupno (bolesnici na sulfonilureji n=1002).

² Na temelju hipoglikemijskih događaja koji: 1. rezultiraju gubitkom svijesti, napadajem, ili komom koji nestaju nakon primjene glukagona ili glukoze ILI 2. zahtijevaju pomoć druge osobe zbog poremećaja svijesti ili ponašanja i kod kojih je vrijednost glukoze < 54 mg/dl (3 mmol/l) ILI 3. rezultiraju simptomima u skladu s hipoglikemijom s istodobnom vrijednosti glukoze < 54 mg/dl (3 mmol/l) prije liječenja.

³ Učestalost prijavljena iz 28-tjednog kontroliranog perioda liječenja eksenatidom s produljenim oslobađanjem kao dodatka inzulinu glarginu (N=231).

⁴ Stopa na temelju podataka iz spontanijh prijava za eksenatid s produljenim oslobađanjem (nepoznati nazivnik).

⁵ Stopa na temelju podataka iz 16 dovršenih dugoročnih ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti eksenatida s produljenim oslobađanjem n = 4086 ukupno.

⁶ Stopa na temelju završenih ispitivanja sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka BYDUREON (n=3560 ukupno); uključuje ispitivanja DURATION 7 i DURATION 8.

Opis odabranih nuspojava

Lijekom izazvana trombocitopenija

Lijekom izazvana trombocitopenija s anti-trombocitnim protutijelima ovisnima o eksenatidu prijavljena je u odraslih nakon stavljanja lijeka u promet. Lijekom izazvana trombocitopenija je imunološki posredovana reakcija koju uzrokuju protutijela reaktivna na trombocite koja su ovisna o lijeku. Ta protutijela uzrokuju razaranje trombocita u prisutnosti senzibilizirajućeg lijeka.

Hipoglikemija

Incidencija hipoglikemije je bila povećana kada se eksenatid s produljenim oslobađanjem primjenjivao u odraslih u kombinaciji sa sulfonilurejom (24,0% naspram 5,4%) (vidjeti dio 4.4). Kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije povezane s uzimanjem sulfonilureje, može se razmotriti smanjenje doze sulfonilureje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Eksenatid s produljenim oslobađanjem je bio povezan sa značajno nižom incidencijom epizoda hipoglikemije nego bazalni inzulin u bolesnika koji su također primali terapiju metforminom (3% naspram 19%) te u bolesnika koji su također primali terapiju metforminom i sulfonilurejom (20% naspram 42%).

U 12 je studija eksenatida s produljenim oslobađanjem većina epizoda (99,9% n=649) hipoglikemije bila manja, i povukla se peroralnom primjenom ugljikohidrata. Prijavljen je jedan bolesnik s jakom hipoglikemijom, budući da je imao nisku vrijednost glukoze u krvi (2,2 mmol/l), što je zahtijevalo pomoć liječenjem peroralnim ugljikohidratima, čime je događaj razriješen.

Kada je eksenatid s produljenim oslobađanjem dodan bazalnom inzulinu, nije bila potrebna prilagodba inicijalne doze inzulina. Eksenatid s produljenim oslobađanjem u kombinaciji s bazalnim inzulinom nije pokazao klinički značajne razlike u incidenciji hipoglikemijskih epizoda u usporedbi s inzulinom. Nije bilo epizoda teške hipoglikemije u skupini liječenoj eksenatidom s produljenim oslobađanjem u kombinaciji s inzulinom.

Mučnina

Najčešće prijavljena nuspojava u odraslih bila je mučnina. Općenito je barem jednu epizodu mučnine prijavilo 20% bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem u usporedbi s 34% bolesnika koji su primali eksenatid s trenutnim oslobađanjem. Epizode mučnine većinom su bile blage do umjerene. U većine bolesnika koji su na početku liječenja imali mučninu njezina se učestalost smanjila s nastavkom terapije.

Incidencija prekida liječenja zbog nuspojava tijekom 30-tjednog kontroliranog ispitivanja bila je 6% za bolesnike liječene eksenatidom s produljenim oslobađanjem, a 5% za bolesnike liječene eksenatidom s trenutnim oslobađanjem. Najčešće nuspojave koje su dovele do prekida liječenja u obje liječene skupine bile su mučnina i povraćanje. Do prekida liječenja zbog mučnine došlo je, jednako kao i zbog povraćanja, u < 1% bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem te u 1% bolesnika liječenih eksenatidom s trenutnim oslobađanjem.

Reakcije na mjestu injekcije

Reakcije na mjestu injekcije u odraslih opažene su češće u bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem naspram bolesnika koji su primali usporedni lijek (16% naspram raspona od 2-7%) tijekom 6-mjesečne kontrolirane faze ispitivanja. Ove reakcije na mjestu injekcije uglavnom su bile blage i obično nisu vodile do prekida sudjelovanja u ispitivanju. Bolesnici mogu biti liječeni ublažavanjem simptoma i istodobno nastaviti s liječenjem. Svakog tjedna narednu injekciju treba primijeniti na drugo mjesto. Nakon stavljanja lijeka u promet, prijavljeni su slučajevi s apscesima i celulitisom na mjestu primjene injekcije.

Mali potkožni čvorići na mjestu injekcije opaženi su vrlo često u kliničkim ispitivanjima, što je u skladu s poznatim svojstvima formulacija s poli (D,L-laktid ko-glikolidnim) polimernim

mikrosferama. Većina pojedinačnih čvorića bila je asimptomatska, nije ometala sudjelovanje u ispitivanju i povukla se kroz 4-8 tjedana.

Imunogenost

U skladu s potencijalnim imunogenim svojstvima proteinskih i peptidnih farmaceutskih lijekova, bolesnici mogu razviti protutijela na eksenatid nakon liječenja eksenatidom s produljenim oslobađanjem. U većine bolesnika koji razviju protutijela, razina titra se tijekom vremena smanjuje.

Prisutnost protutijela (visokih ili niskih titara) nije pretkazatelj kontrole glikemije za pojedinog bolesnika.

U kliničkim ispitivanjima eksenatida s produljenim oslobađanjem u odraslih otprilike 45% bolesnika imalo je nizak titar protutijela na eksenatid na ishodu ispitivanja. Sveukupno gledajući, postotak bolesnika s pozitivnim protutijelima bio je konzistentan u svim kliničkim ispitivanjima. Ukupno je razina kontrole glikemije (HbA_{1c}) bila usporediva s onim opaženim u bolesnika koji nisu imali titar protutijela. U prosjeku je u ispitivanjima faze 3, 12% bolesnika imalo povišen titar protutijela. U jednog dijela tih bolesnika je na kraju kontroliranog dijela ispitivanja izostao glikemijski odgovor na eksenatid s produljenim oslobađanjem; 2,6% bolesnika nije pokazalo poboljšanje razine glukoze uz viši titar protutijela, dok 1,6% bolesnika nije imalo poboljšanje razine glukoze uz negativan nalaz protutijela.

Bolesnici koji su razvili protutijela na eksenatid češće su imali reakcije na mjestu injekcije (na primjer: crvenilo kože i svrbež), ali su inače imali slične stope i vrste nuspojava kao i oni bez protutijela na eksenatid.

U odraslih bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem incidencija potencijalno imunogenih reakcija na mjestu injekcije (najčešće pruritus s eritemom ili bez njega) tijekom 30-tjednog i dva 26-tjedna ispitivanja bila je 9%. Te su reakcije manje često opažene u bolesnika koji su imali negativan nalaz protutijela (4%) u usporedbi s bolesnicima koji su bili pozitivni na protutijela (13%), s incidencijom većom u onih s višim titrom protutijela.

Pregledom uzoraka pozitivnih na protutijela nije utvrđena značajna unakrsna reaktivnost sa sličnim endogenim peptidima (glukagonom ili GLP-1).

Nagli gubitak težine

U 30-tjednom ispitivanju u odraslih približno je 3% (n=4/148) bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem imalo barem jedno razdoblje naglog gubitka tjelesne težine (zabilježeni gubitak težine između dvije uzastopne posjete veći od 1,5 kg/tjedan).

Povećanje srčane frekvencije

Srednja vrijednost povećanja srčane frekvencije od 2,6 otkucaja po minuti od početne vrijednosti (74 otkucaja po minuti) je bila primijećena u objedinjenim kliničkim studijama eksenatida s produljenim oslobađanjem u odraslih. Petnaest posto bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem je imalo srednju vrijednost povećanja srčane frekvencije od ≥ 10 otkucaja po minuti; prosječno 5% do 10% ispitanika u drugim liječenim skupinama je imalo srednju vrijednost povećanja srčane frekvencije od ≥ 10 otkucaja po minuti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil eksenatida u kliničkom ispitivanju u adolescenata i djece u dobi od 10 ili više godina (vidjeti dio 5.1) bio je sličan onom opaženom u ispitivanjima u odraslih.

U ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika nisu zabilježene epizode teške hipoglikemije.

Tijekom 24-tjednog dvostruko slijepog razdoblja liječenja jedan bolesnik (1,7%) u skupini koja je primala eksenatid s produljenim oslobađanjem i jedan bolesnik (4,3%) u skupini koja je primala placebo imali su epizodu blage hipoglikemije (koja se definirala kao epizoda hipoglikemije koja nije bila teška, a koju su karakterizirali simptomi koji su odgovarali hipoglikemiji i razina glukoze manja

od 3 mmol/l [54 mg/dl] prije liječenja epizode). Oba su bolesnika primala inzulin u sklopu osnovne terapije.

U 8 bolesnika (13,6%) u skupini koja je primala eksenatid s produljenim oslobađanjem i 1 bolesnika (4,3%) u skupini koja je primala placebo, ispitivač je prijavio druge epizode hipoglikemije, koje nisu ispunjavale kriterije ni za tešku ni za blagu hipoglikemiju. Od tih je bolesnika inzulin u sklopu osnovne terapije primalo njih 6 iz skupine liječene eksenatidom s produljenim oslobađanjem odnosno 1 bolesnik iz skupine koja je primala placebo.

U tom je pedijatrijskom ispitivanju maksimalni titar protutijela zabilježen u bilo kojem trenutku tijekom ispitivanja bio nizak (< 625) u približno 29,3% bolesnika, a visok (≥ 625) u približno 63,8% bolesnika. Postotak bolesnika pozitivnih na titre protutijela dosegao je vršnu vrijednost približno u 12. tjednu. S nastavkom ispitivanja do 52. tjedna postotak bolesnika s visokim titrima se smanjio (30,4%), dok se postotak onih s niskim titrima (41,3%) povećao. Bolesnici s višim titrima protutijela mogu imati slabiji odgovor HbA_{1c} (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja eksenatidom (na temelju kliničkih ispitivanja s eksenatidom s trenutnim oslobađanjem) uključuju tešku mučninu, teško povraćanje i brzo smanjivanje koncentracija glukoze u krvi. U slučaju predoziranja treba započeti odgovarajuće potpuno liječenje u skladu s bolesnikovim kliničkim znakovima i simptomima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, Analози receptora peptida-1 nalik glukagonu (GLP-1), ATK oznaka: A10BJ01.

Mehanizam djelovanja

Eksenatid je agonist receptora peptida-1 nalik glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) koji iskazuje nekoliko antihyperglikemijskih djelovanja peptida-1 nalik glukagonu (GLP-1). Slijed aminokiselina u eksenatidu djelomično se preklapa sa slijedom u ljudskom GLP-1. Dokazano je da se eksenatid *in vitro* veže na poznati ljudski GLP-1 receptor i aktivira ga, uz mehanizam djelovanja posredovan cikličkim AMP-om i/ili drugim intracelularnim signalnim putevima.

Ovisno o glukozi, eksenatid povećava lučenje inzulina iz beta stanica gušterače. Kako se koncentracija glukoze u krvi smanjuje, lučenje inzulina opada. Kada se eksenatid primjenjivao u kombinaciji s metforminom i/ili tiazolidindionom, nije opaženo povećanje incidencije hipoglikemije u odnosu na placebo u kombinaciji s metforminom i/ili tiazolidindionom, što može biti zbog ovog inzulintropnog mehanizma ovisnog o glukozi (vidjeti dio 4.4).

Eksenatid potiskuje lučenje glukagona, koje je neprimjereno povećano u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Niže koncentracije glukagona dovode do smanjenja jetrene produkcije glukoze. Međutim, eksenatid ne utječe na normalan odgovor glukagona i drugih hormonskih odgovora na hipoglikemiju.

Eksenatid usporava pražnjenje želuca te na taj način smanjuje brzinu kojom se glukoza iz hrane pojavljuje u krvotoku.

Pokazano je da primjena eksenatida smanjuje unos hrane, zbog smanjena apetita i povećane sitosti.

Farmakodinamički učinci

Eksenatid poboljšava glikemijsku kontrolu u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 putem održanih učinaka snižavanja koncentracija glukoze, nakon obroka i natašte. Za razliku od nativnog GLP-1, Eksenatid s produljenim oslobađanjem u ljudi posjeduje farmakokinetički i farmakodinamički profil prikladan za primjenu jednom tjedno.

Farmakodinamičko ispitivanje s eksenatidom pokazalo je da se u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (n=13), kao odgovor na intravenski bolus glukoze, ponovno uspostavlja prva faza lučenja inzulina i poboljšava druga faza lučenja inzulina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rezultati dugotrajnih kliničkih ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem prikazani su u nastavku; ovim je ispitivanjima obuhvaćeno 1356 odraslih ispitanika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem, od čega 52% muškaraca i 48% žena; 230 ispitanika (17%) je imalo ≥ 65 godina.

Osim toga, provedeno je i dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje kardiovaskularnih ishoda (EXSCCEL) u kojem se eksenatid primjenjivao kao dodatak trenutnom standardnom liječenju i koje je obuhvatilo 14 752 odrasla ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i bilo kojom razinom kardiovaskularnog rizika.

Kontrola glikemije

U dva je ispitivanja u odraslih eksenatid s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg jednom tjedno uspoređivan s primjenom eksenatida s trenutnim oslobađanjem u dozi od 5 μ g dvaput dnevno tijekom 4 tjedna, nakon čega je slijedila primjena eksenatida s trenutnim oslobađanjem u dozi od 10 μ g dvaput dnevno. Jedno je ispitivanje trajalo 24 tjedna (n=252), a drugo 30 tjedana (n=295), nakon čega je slijedio otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su svi bolesnici liječeni eksenatidom s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg jednom tjedno tijekom narednih 7 godina (n=258). U oba ispitivanja smanjenja HbA_{1c} bila su očita u obje liječene skupine već prilikom prvog mjerenja HbA_{1c} nakon primjene liječenja (tjedni 4 ili 6).

Primjena eksenatida s produljenim oslobađanjem rezultirala je statistički značajnim smanjenjem HbA_{1c} u usporedbi s bolesnicima koji su primali eksenatid s trenutnim oslobađanjem (Tablica 2).

Klinički značajan učinak na HbA_{1c} eksenatida s produljenim oslobađanjem i eksenatida s trenutnim oslobađanjem dnevno opažen je kod liječenih ispitanika u oba ispitivanja bez obzira na osnovnu antidijabetičku terapiju.

U ta dva ispitivanja, klinički i statistički značajno više ispitanika na eksenatidu s produljenim oslobađanjem u usporedbi s primjenom eksenatida s trenutnim oslobađanjem postiglo je smanjenje HbA_{1c} na $\leq 7\%$ ($p < 0,05$) ili $< 7\%$ ($p < 0,0001$).

I bolesnici koji su primali eksenatid s produljenim oslobađanjem i oni koji su primali eksenatid s trenutnim oslobađanjem postigli su smanjenje tjelesne težine u odnosu na početne vrijednosti, iako razlika između dviju liječenih skupina nije bila značajna.

U nastavku ispitivanja bez kontrolne skupine, bolesnici koje se moglo ocijeniti, a koji su se prebacili s eksenatida s trenutnim oslobađanjem na eksenatid s produljenim oslobađanjem u 30. tjednu (n=121), postigli su jednako poboljšanje u HbA_{1c} od -2,0% u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost, kao i bolesnici liječeni eksenatidom s produljenim oslobađanjem.

Svim bolesnicima koji su završili nastavak ispitivanja bez kontrolne skupine, u trajanju od 7 godina (n=122 od 258 bolesnika uključenih u fazu nastavka), HbA_{1c} se postupno povećao tijekom vremena od 52. tjedna nadalje, ali je i dalje, nakon 7 godina, bio smanjen u odnosu na početnu vrijednost (-1,5%). U tih bolesnika, gubitak tjelesne težine je bio održan tijekom 7 godina.

Tablica 2: Rezultati dva ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem naspram eksenatida s trenutnim oslobađanjem u kombinaciji samo s dijetom i tjelovježbom, metforminom i/ili sulfonilurejom odnosno metforminom i/ili tiazolidindionom (analizom obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za liječenje)

| 24-tjedno ispitivanje | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg | Eksenatid s trenutnim oslobađanjem, 10 µg dvaput dnevno |
|--|--|--|
| N | 129 | 123 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | |
| Početna vrijednost | 8,5 | 8,4 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -1,6 (±0,1)** | -0,9 (±0,1) |
| Srednja vrijednost razlike promjene u odnosu na početne vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,67 (-0,94; -0,39) ** | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤ 7% | 58 | 30 |
| Promjena glukoze u plazmi natašte (mmol/l) (± SE) | -1,4 (±0,2) | -0,3 (±0,2) |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | |
| Početna vrijednost | 97 | 94 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -2,3 (±0,4) | -1,4 (±0,4) |
| Srednja vrijednost razlike promjene u odnosu na početne vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,95 (-1,91; 0,01) | |
| 30-tjedno ispitivanje | | |
| N | 148 | 147 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | |
| Početna vrijednost | 8,3 | 8,3 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -1,9 (±0,1)* | -1,5 (±0,1) |
| Srednja vrijednost razlike promjene u odnosu na početne vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,33 (-0,54; -0,12) * | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤ 7% | 73 | 57 |
| Promjena glukoze u plazmi natašte (mmol/l) (± SE) | -2,3 (±0,2) | -1,4(±0,2) |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | |
| Početna vrijednost | 102 | 102 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -3,7 (±0,5) | -3,6 (±0,5) |
| Srednja vrijednost razlike promjene u odnosu na početne vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,08 (-1,29; 1,12) | |

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

Provedeno je ispitivanje u trajanju od 26 tjedana u odraslih, u kojemu se eksenatid s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg uspoređivao s inzulinom glarginom primijenjenim jednom dnevno. U usporedbi s inzulinom glarginom, eksenatid s produljenim oslobađanjem pokazao se boljim od inzulina glargina što se tiče promjene vrijednosti HbA_{1c}, značajno je snizio srednju vrijednost tjelesne težine te je bio povezan s manje hipoglikemijskih događaja (Tablica 3).

Tablica 3: Rezultati 26-tjednog ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem naspram inzulina glargina u kombinaciji s metforminom ili kombinacijom metformin/sulfonilureja (analizom obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za liječenje)

| | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg | Inzulin glargin¹ |
|--|--|------------------------------------|
| n | 233 | 223 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | |
| Početna vrijednost | 8,3 | 8,3 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -1,5 (±0,1)* | -1,3 (±0,1)* |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,16 (-0,29; -0,03)* | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤ 7% | 62 | 54 |
| Promjena glukoze u plazmi natašte (mmol/l) (± SE) | -2,1 (±0,2) | -2,8 (±0,2) |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | |
| Početna vrijednost | 91 | 91 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -2,6 (±0,2) | +1,4 (±0,2) |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) | -4,05 (-4,57; -3,52) * | |

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

¹ Inzulin glargin bio je doziran prema ciljnoj koncentraciji glukoze od 4,0 do 5,5 mmol/l (72 do 100 mg/dl). Srednja vrijednost doze inzulina glargina na početku liječenja bila je 10,1 IU/dan, a povećala se na 31,1 IU/dan za bolesnike liječene inzulinom glarginom.

Rezultati 156-tjednog ispitivanja su bili konzistentni s onima prethodno prijavljenima u privremenom izvješću nakon 26 tjedana. Liječenje eksenatidom s produljenim oslobađanjem je uvijek značajno poboljšalo kontrolu glikemije i tjelesne težine, u usporedbi s liječenjem inzulinom glarginom. Sigurnosni podaci nakon 156 tjedana su bili konzistentni s onima prijavljenima nakon 26 tjedana.

U 26-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju eksenatid s produljenim oslobađanjem je uspoređivan s najvišim dnevnim dozama sitagliptina i pioglitazona u odraslih ispitanika koji su uzimali i metformin. Sve liječene skupine imale su značajno smanjenje HbA_{1c} u usporedbi s početnim vrijednostima. Eksenatid s produljenim oslobađanjem se pokazao superiornim i od sitagliptina i od pioglitazona s obzirom na promjene HbA_{1c} u odnosu na početne vrijednosti.

Eksenatid s produljenim oslobađanjem je postigao značajno veće smanjenje tjelesne težine u usporedbi sa sitagliptinom. Bolesnici na pioglitazonu su dobili na tjelesnoj težini (Tablica 4).

Tablica 4: Rezultati 26-tjednog ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem naspram sitagliptina i naspram pioglitazona u kombinaciji s metforminom (analizom obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za liječenje).

| | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg | Sitagliptin 100 mg | Pioglitazon 45 mg |
|---|--|---------------------------|--------------------------|
| n | 160 | 166 | 165 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | | |
| Početna vrijednost | 8,6 | 8,5 | 8,5 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -1,6 (±0,1)* | -0,9 (±0,1)* | -1,2 (±0,1)* |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) naspram sitagliptina | -0,63 (-0,89; -0,37)** | | |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) naspram pioglitazona | -0,32 (-0,57; -0,06)* | | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤ 7% | 62 | 36 | 49 |
| Promjena glukoze u plazmi natašte (mmol/l) (± SE) | -1,8 (±0,2) | -0,9 (±0,2) | -1,5 (±0,2) |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | | |
| Početna vrijednost | 89 | 87 | 88 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -2,3 (±0,3) | -0,8 (±0,3) | +2,8 (±0,3) |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) naspram sitagliptina | -1,54 (-2,35; -0,72)* | | |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) naspram pioglitazona | -5,10 (-5,91; -4,28)** | | |

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

U dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju od 28 tjedana u odraslih, kombinacija eksenatida s produljenim oslobađanjem i dapagliflozina, uspoređena je sa samim eksenatidom s produljenim oslobađanjem i samim dapagliflozinom u ispitanika koji su koristili i metformin. Sve liječene skupine imale su smanjenje HbA_{1c} u usporedbi sa početnom vrijednosti. Skupina s eksenatidom s produljenim oslobađanjem i dapagliflozinom pokazala je superiorno smanjenje HbA_{1c} od početne vrijednosti u usporedbi sa samim eksenatidom s produljenim oslobađanjem i samim dapagliflozinom (Tablica 5).

Kombinacija eksenatida s produljenim oslobađanjem i dapagliflozina pokazala je značajno veće smanjenje tjelesne težine u usporedbi s jednom i drugom djelatnom tvari zasebno (Tablica 5).

Tablica 5. Rezultati 28-tjednog ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem i dapagliflozina u usporedbi sa samim eksenatidom s produljenim oslobađanjem i samim dapagliflozinom, u kombinaciji s metforminom (analizom obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za liječenje)

| | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg jedanput tjedno + Dapagliflozin 10 mg jedanput dnevno | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg jedanput tjedno + Placebo jedanput dnevno | Dapagliflozin 10 mg jedanput dnevno + Placebo jedanput tjedno |
|---|--|--|--|
| N | 228 | 227 | 230 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | | |
| Početna vrijednost | 9,3 | 9,3 | 9,3 |
| Promjena od početne vrijednosti(±SE) ^a | -2,0 (±0,1) | -1,6 (±0,1) | -1,4 (±0,1) |
| Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačne djelatne tvari u promjeni od početne vrijednosti (95% CI) | | -0,38* (-0,63, -0,13) | -0,59** (-0,84, -0,34) |
| Bolesnici (%) u kojih je postignut: HbA_{1c} < 7% | 45 | 27 | 19 |
| Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte (mmol/l) (±SE)^a | -3,7 (±0,2) | -2,5 (±0,2) | -2,7 (±0,2) |
| Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačne djelatne tvari u promjeni od početne vrijednosti (95% CI) | | -1,12** (-1,55, -0,68) | -0,92** (-1,36, -0,49) |
| Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi 2 sata nakon obroka (mmol/l) (±SE)^a | -4,9 (±0,2) | -3,3 (±0,2) | -3,4 (±0,2) |
| Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačne djelatne tvari u promjeni od početne vrijednosti (95% CI) | | -1,54** (-2,10, -0,98) | -1,49** (-2,04, -0,93) |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | | |
| Početna vrijednost | 92 | 89 | 91 |
| Promjena od početne vrijednosti(±SE) ^a | -3,6 (±0,3) | -1,6 (±0,3) | -2,2 (±0,3) |

| | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------|
| Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačne djelatne tvari u promjeni od početne vrijednosti (95% CI) | | -2,00** (-2,79, -1,20) | -1,33* (-2,12, -0,55) |
|---|--|---------------------------|--------------------------|

SE=standardna pogreška, CI=interval pouzdanosti, N=broj bolesnika.

^aPrilagođena srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Squares Means*) i razlika(e) među liječenim skupinama u promjeni od početnih vrijednosti u 28. tjednu dobiveni su koristeći mješoviti model s ponovljenim mjerenjima (engl. *mixed model with repeated measures*) uključujući liječenje, regiju, početni HbA_{1c} stratum (< 9,0% ili ≥ 9,0%), tjedan, i interakciju liječenja po tjednima kao fiksne faktore i početnu vrijednost kao kovarijancu.

*p < 0,01, **p < 0,001.

P-vrijednosti su sve p-vrijednosti prilagođene za multiplicitet.

Analize isključuju mjerenja nakon primjene terapije za nužno regulaciju neregulirane glikemije i nakon preranog prekida primjene ispitivanog lijeka.

U dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju od 28 tjedana u odraslih, eksenatid s produljenim oslobađanjem dodan ili samom inzulinu glarginu ili inzulinu glarginu s metforminom, uspoređen je s placebom koji je dodan ili samom inzulinu glarginu ili inzulinu glarginu s metforminom. Inzulin glargin doziran je prema ciljnoj koncentraciji glukoze u plazmi na tašte od 4,0 to 5,5 mmol/l (72 do 99 mg/dl).

Eksenatid s produljenim oslobađanjem pokazao je superiornost u odnosu na placebo u smanjenju HbA_{1c} od početne vrijednosti do 28. tjedna (Tablica 6).

Eksenatid s produljenim oslobađanjem bio je superiorniji u odnosu na placebo u smanjenju tjelesne težine u 28. tjednu (Tablica 6).

Tablica 6: Rezultati 28-tjednog ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem u usporedbi s placebom u kombinaciji sa samim inzulinom glarginom ili inzulinom glarginom s metforminom (analizom obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za liječenje)

| | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg + inzulin glargin^a | Placebo + inzulin glargin^a |
|--|--|--|
| N | 230 | 228 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | |
| Početna vrijednost | 8,5 | 8,5 |
| Promjena od početne vrijednosti (±SE) ^b | -1,0 (±0,1) | -0,2 (±0,1) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,74* (-0,94, -0,54) | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤ 7%^c | 33* | 7 |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | |
| Početna vrijednost | 94 | 94 |
| Promjena od početne vrijednosti (±SE) ^b | -1,0 (±0,3) | 0,5 (±0,3) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) | -1,52* (-2,19, -0,85) | |
| Promjena od početne vrijednosti glukoze u plazmi 2 sata nakon obroka (mmol/l) (±SE)^{b,d} | -1,6 (±0,3) | -0,1 (±0,3) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) | -1,54* (-2,17, -0,91) | |

N=broj bolesnika u svakoj liječenoj skupini, SE=standardna pogreška, CI=interval pouzdanosti, *p-vrijednost < 0,001 (prilagođeno za multiplicitet).

^a. Promjena srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Squares Means*) u srednjoj dnevnoj dozi inzulina bila je 1,6 jedinica za skupinu liječenu eksenatidom s produljenim oslobađanjem i 3,5 jedinica za skupinu liječenu placebom.

^b. Prilagođena srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Squares Means*) u promjeni od početnih vrijednosti u 28. tjednu dobiveni su koristeći mješoviti model s ponovljenim mjerenjima (engl. *mixed model with repeated measures*) uključujući liječenje, regiju, početni HbA_{1c} stratum (< 9,0% ili ≥ 9,0%), stratum prema početnom uzimanju sulfonilureje (da ili ne), tjedan, i interakciju liječenja po tjednima kao fiksne faktore i početnu vrijednost kao kovarijancu. Apsolutna promjena glukoze u plazmi 2 sata nakon obroka u 28. tjednu dobivena je na sličan način koristeći ANCOVA.

^c. Svi bolesnici bez podataka za mjeru ishoda uračunati su kao oni koji nisu odgovorili na terapiju.

^d. Nakon testa tolerancije standardnog obroka.

Analize isključuju mjerenja nakon primjene terapije za nužnu regulaciju neregulirane glikemije i nakon preranog prekida primjene ispitivanog lijeka.

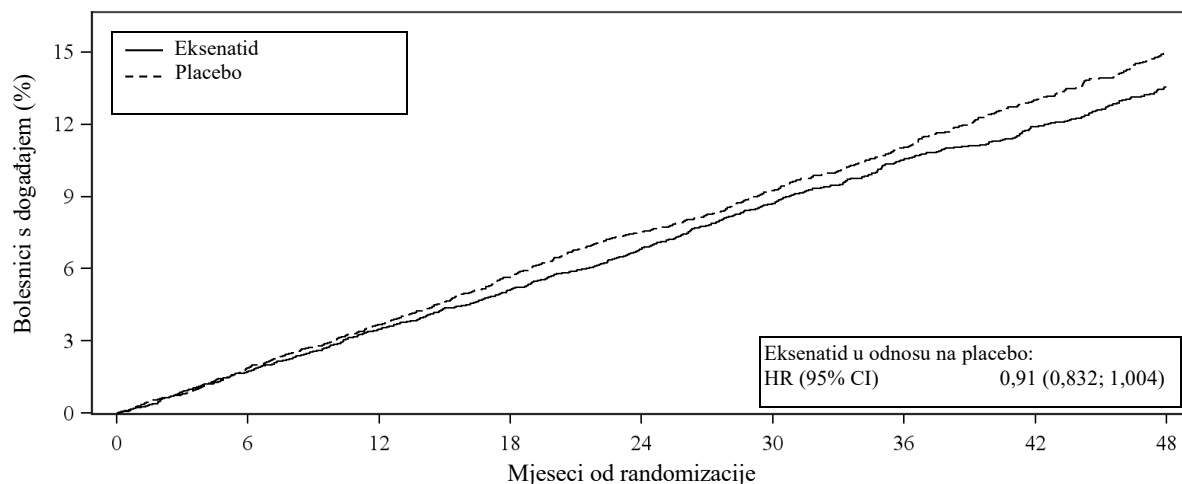
Kardiovaskularna ocjena

Ispitivanje EXSCEL bilo je ispitivanje kardiovaskularnih (KV) ishoda u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i bilo kojom razinom KV rizika u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ukupno su 14 752 bolesnika bila randomizirana u omjeru 1:1 za primanje eksenatida s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg jednom tjedno ili placebo kao dodatka trenutnom standardnom liječenju koje je moglo uključivati inhibitore SGLT2. Bolesnici su bili praćeni kao i u rutinskoj kliničkoj praksi tijekom medijana od 38,7 mjeseci, dok je medijan trajanja liječenja iznosio 27,8 mjeseci. Na kraju je ispitivanja vitalni status bio poznat za 98,9% bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem i za 98,8% onih koji su primali placebo. Srednja vrijednost dobi pri uključivanju u ispitivanje iznosila je 62 godine (8,5% bolesnika bilo je u dobi od ≥ 75 godina). Približno 62% bolesnika bilo je muškog spola. Srednja vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM) iznosila je 32,7 kg/m², a srednja vrijednost trajanja šećerne bolesti 13,1 godinu. Srednja vrijednost HbA_{1c} iznosila je 8,1%. Približno 49,3% bolesnika imalo je blago oštećenje bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] od ≥ 60 do ≤ 89 ml/min/1,73 m²), a njih 21,6% umjereno oštećenje bubrežne funkcije (eGFR od ≥ 30 do ≤ 59 ml/min/1,73 m²). Ukupno 26,9% bolesnika nije prethodno imalo nijedan KV događaj, dok je njih 73,1% imalo najmanje jedan prethodni KV događaj.

Primarna mjera ishoda za sigurnost (neinferiornost) i djelotvornost (superiornost) u ispitivanju EXSCEL bilo je vrijeme do prvog potvrđenog velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (engl. *Major Adverse Cardiac Event*, MACE): smrti zbog kardiovaskularnog (KV) uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Smrt zbog bilo kojeg uzroka bila je sekundarna mjera ishoda koja se prva ocjenjivala.

U usporedbi s placebom, eksenatid s produljenim oslobađanjem nije povećao kardiovaskularni rizik u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 kad se primjenjivao kao dodatak trenutnom standardnom liječenju (HR: 0,91; 95% CI: 0,832; 1,004; P < 0,001 za neinferiornost) (vidjeti Sliku 1). U analizi unaprijed definiranih podskupina u ispitivanju EXSCEL, omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za MACE bio je 0,86 (95% CI: 0,77 - 0,97) u bolesnika čija je početna vrijednost eGFR-a bila ≥ 60 ml/min/1,73 m² te 1,01 (95% CI: 0,86 - 1,19) u bolesnika čija je početna vrijednost eGFR-a bila < 60 ml/min/1,73 m². Rezultati za primarnu kompozitnu mjeru ishoda i sekundarne kardiovaskularne mjere ishoda prikazani su na Slici 2.

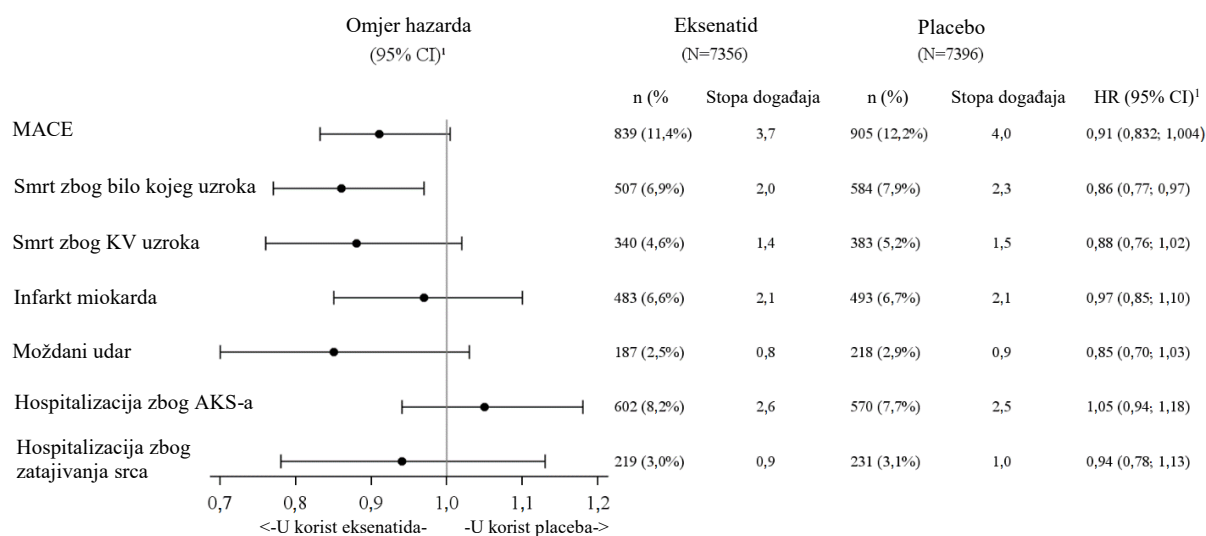
Slika 1: Vrijeme do prvog potvrđenog MACE događaja (bolesnici predviđeni za liječenje)



| | Broj bolesnika pod rizikom | | | | | | | | |
|-----------|----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 |
| Eksenatid | 7356 | 7101 | 6893 | 6580 | 5912 | 4475 | 3595 | 3053 | 2281 |
| Placebo | 7396 | 7120 | 6897 | 6565 | 5908 | 4468 | 3565 | 2961 | 2209 |

HR (engl. *hazard ratio*), omjer hazarda; CI (engl. *confidence interval*), interval pouzdanosti

Slika 2: Grafikon raspona pouzdanosti: Analiza primarnih i sekundarnih mjera ishoda (bolesnici predviđeni za liječenje)



AKS, akutni koronarni sindrom; CI, interval pouzdanosti; HR, omjer hazarda; KV, kardiovaskularni; MACE, veliki kardiovaskularni štetni događaj; n, broj bolesnika s događajem; N, broj bolesnika u liječenoj skupini.

¹ HR (aktivni lijek/placebo) i CI temelje se na Coxovom regresijskom modelu proporcionalnih hazarda, stratificiranom prema prethodnom KV događaju i uz liječenu skupinu kao jedinu objasnidbenu varijablu.

Potreba za uvođenjem dodatnog antihiperglikemika smanjila se za 33% u skupini liječenoj eksenatidom s produljenim oslobađanjem (incidencija prilagođena za izloženost: 10,5 na 100 bolesnik-godina) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (incidencija prilagođena za izloženost: 15,7 na 100 bolesnik-godina). Tijekom ispitivanja opaženo je sniženje vrijednosti HbA_{1c}, a ukupna razlika između liječenja iznosila je -0,53% (eksenatid s produljenim oslobađanjem naspram placeba).

Tjelesna težina

Smanjenje tjelesne težine u usporedbi s početnim vrijednostima opaženo je u svim ispitivanjima eksenatida s produljenim oslobađanjem. U 4 ispitivanja kontrolirana usporednim lijekom to je

smanjenje tjelesne težine viđeno u bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem bez obzira na pojavu mučnine, iako je smanjenje bilo veće u skupini bolesnika koji su imali mučninu (srednja vrijednost smanjenja od -2,9 kg do -5,2 kg s mučninom, naspram -2,2 kg do -2,9 kg bez mučnine).

U 4 ispitivanja kontrolirana usporednim lijekom, udio bolesnika u koji su imali i smanjenje tjelesne težine i sniženje razine HbA_{1c} kretao se u rasponu od 70 do 79% (udio bolesnika koji su imali smanjenje HbA_{1c} kretao se u rasponu od 88% do 96%).

Glukoza u plazmi/serumu

Liječenje eksenatidom s produljenim oslobađanjem rezultiralo je značajnim smanjenjima koncentracija glukoze u plazmi/serumu natašte, ta smanjenja su se vidjela već nakon 4 tjedna. U placebom kontroliranom ispitivanju s inzulinom glarginom, promjena od početne vrijednosti do 28. tjedna u glukozi u plazmi natašte bila je -0,7 mmol/l za skupinu liječenu eksenatidom s produljenim oslobađanjem, i -0,1 mmol/l za skupinu koja je uzimala placebo. Opaženo je i dodatno smanjenje koncentracija nakon obroka. Poboľšanje koncentracija glukoze u plazmi natašte održalo se tijekom 52 tjedna.

Funkcija beta-stanica

Klinička ispitivanja s eksenatidom s produljenim oslobađanjem ukazala su na poboljšanje funkcije beta-stanica, koristeći mjere kao što je procjena modela homeostaze (engl. *Homeostasis Assessment Model*, HOMA-B). Trajnost učinka na funkciju beta stanica bio je održan tijekom 52 tjedna.

Krvni tlak

U 4 ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem kontrolirana usporednim lijekom opaženo je sniženje sistoličkog krvnog tlaka (2,9 mmHg do 4,7 mmHg). U 30-tjednom ispitivanju usporedbe s eksenatidom s trenutnim oslobađanjem i eksenatid s produljenim oslobađanjem i eksenatid s trenutnim oslobađanjem su značajno snižavali sistolički krvni tlak od početnih vrijednosti ($4,7 \pm 1,1$ mmHg odnosno $3,4 \pm 1,1$ mmHg), a razlika između liječenja nije bila značajna. Poboľšanje krvnog tlaka bilo je održano tijekom 52 tjedna.

U placebom kontroliranom ispitivanju s inzulinom glarginom, promjena od početne vrijednosti do 28. tjedna u sistoličkom krvnom tlaku bila je -2,6 mmHg za skupinu liječenu eksenatidom s produljenim oslobađanjem, i -0,7 mmHg za skupinu koja je uzimala placebo.

Kombinirano liječenje eksenatidom s produljenim oslobađanjem i dapagliflozinom rezultiralo je značajno većim smanjenjem sistoličkog krvnog tlaka od $-4,3 \pm 0,8$ mmHg u 28. tjednu u usporedbi sa smanjenjem kod samog eksenatida s produljenim oslobađanjem od $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) ili kod samog dapagliflozina od $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$).

Lipidi natašte

Eksenatid s produljenim oslobađanjem nije pokazao negativne učinke na lipidne parametre.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost eksenatida s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg jednom tjedno u odnosu na placebo ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama provedenom u adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih dijetom i tjelovježbom samostalno ili u kombinaciji sa stabilnom dozom oralnih antidijabetika i/ili inzulina. Eksenatid s produljenim oslobađanjem pokazao se superiornim placebo s obzirom na smanjenje razine HbA_{1c} nakon 24 tjedna (Tablica 7).

Tablica 7: Rezultati jednog 24-tjednog ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem u odnosu na placebo u adolescentnih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 i više godina (bolesnici predviđeni za liječenje)

| | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg jedanput tjedno | Placebo jedanput tjedno |
|--|--|--------------------------------|
| Populacija predviđena za liječenje (N) | 58 | 24 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | |
| Početna vrijednost | 8,11 | 8,22 |
| Promjena od početne vrijednosti (± SE) | -0,36 (0,18) | 0,49 (0,27) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početne vrijednosti u odnosu na placebo (95% CI) ^a | -0,85 (-1,51; -0,19)* | |
| Srednja vrijednost glukoze u plazmi natašte (mmol/l) | | |
| Početna vrijednost | 9,24 | 9,08 |
| Promjena od početne vrijednosti (± SE) | -0,29 (0,424) | 0,91 (0,63) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početne vrijednosti u odnosu na placebo (95% CI) ^b | -1,2 (-2,72; 0,32) | |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | |
| Početna vrijednost | 100,33 | 96,96 |
| Promjena od početne vrijednosti (± SE) | -0,59 (0,67) | 0,63 (0,98) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početne vrijednosti u odnosu na placebo (95% CI) ^b | -1,22 (-3,59; 1,15) | |
| Udio bolesnika koji su postigli HbA_{1c} < 7,0% | 31,0% | 8,3% |
| Udio bolesnika koji su postigli HbA_{1c} ≤ 6,5% | 19,0% | 4,2% |
| Udio bolesnika koji su postigli HbA_{1c} < 6,5% | 19,0% | 4,2% |

*p=0,012

^a Prilagođena srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata i razlika između liječenih skupina s obzirom na promjenu od početnih vrijednosti pri svakom posjetu dobivene su koristeći mješoviti model s ponovljenim mjerenjima, u kojem su liječena skupina, regija, posjet, interakcija između liječene skupine i posjeta, početni HbA_{1c} i interakcija između početnog HbA_{1c} i posjeta bili fiksni učinci na temelju nestrukturirane kovarijantne matrice.

^b Prilagođena srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata i razlika između liječenih skupina s obzirom na promjenu od početnih vrijednosti pri svakom posjetu dobivene su koristeći mješoviti model s ponovljenim mjerenjima, u kojem su liječena skupina, regija, posjet, interakcija između liječene skupine i posjeta, početne vrijednosti, HbA_{1c} pri probiru (< 9,0% ili ≥ 9,0%) i interakcija između početnih vrijednosti i posjeta bili fiksni učinci na temelju nestrukturirane kovarijantne matrice.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Svojstva apsorpcije eksenatida odražavaju svojstva produljenog oslobađanja formulacije eksenatida s produljenim oslobađanjem. Jednom apsorbiran u krvotok, eksenatid se distribuira i eliminira prema svojim poznatim sustavnim farmakokinetičkim svojstvima (kako je opisano u ovom dijelu).

Apsorpcija

Nakon tjedne primjene eksenatida s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg, srednja vrijednost koncentracije eksenatida premašila je najniže djelotvorne koncentracije (~ 50 pg/ml) u 2 tjedna, s daljnjim postupnim povećanjem prosječne koncentracije eksenatida u plazmi tijekom 6 do 7 tjedana. Nakon toga su se koncentracije eksenatida održavale na otprilike 151-265 pg/ml, što ukazuje na to da je postignuto stanje dinamičke ravnoteže. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija eksenatida

održava se tijekom intervala od jednog tjedna između doza, uz minimalne fluktuacije najviše i najniže koncentracije u odnosu na ovu prosječnu terapijsku koncentraciju.

Distribucija

Prosječan prividni volumen distribucije eksenatida nakon supkutane primjene jedne doze je 28 l.

Biotransformacija i eliminacija

Neklinička ispitivanja pokazala su da se eksenatid uglavnom eliminira glomerularnom filtracijom s naknadnom proteolitičkom degradacijom. Prosječan prividni klirens eksenatida je 9 l/h. Ova farmakokinetička svojstva eksenatida neovisna su o dozi. Približno 10 tjedana nakon prekida terapije eksenatidom s produljenim oslobađanjem, srednje vrijednosti koncentracija eksenatida u plazmi pale su ispod najnižih mjerljivih koncentracija.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Populacijska farmakokinetička analiza u bolesnika s oštećenjem bubrega koji su primali eksenatid s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg ukazuju na moguće povećanje sustavne izloženosti od približno 74% u bolesnika s umjerenim (n=10) te približno 23% u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (n=56) (medijan predikcije u svakoj skupini), u usporedbi s bolesnicima (n=84) s normalnom bubrežnom funkcijom.

Insuficijencija jetre

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s insuficijencijom jetre. Eksenatid se primarno odstranjuje putem bubrega; stoga se ne očekuje da će disfunkcija jetre utjecati na koncentracije eksenatida u krvi.

Spol, rasa i tjelesna težina

Spol, rasa i tjelesna težina nemaju klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku eksenatida.

Starije osobe

Podaci o starijim bolesnicima su ograničeni, ali ne ukazuju na izrazite promjene u izloženosti eksenatidu s povećanjem dobi do oko 75 godina.

U farmakokinetičkom ispitivanju eksenatida s trenutnim oslobađanjem u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, primjena eksenatida (10 µg) rezultirala je srednjom vrijednošću povećanja AUC-a eksenatida za 36% u 15 starijih ispitanika u dobi od 75 do 85 godina u usporedbi s 15 ispitanika u dobi od 45 do 65 godina, što je najvjerojatnije povezano sa smanjenom bubrežnom funkcijom u starijoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Populacijska farmakokinetička analiza provedena u adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2 koji su imali nizak titar protutijela na lijek pokazala je da se primjenom eksenatida s produljenim oslobađanjem (2 mg) postiže izloženost slična onoj opaženoj u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti provedenih s eksenatidom s trenutnim ili produljenim oslobađanjem.

U štakora i miševa koji su primali dugodjelujuće agoniste GLP-1 receptora opaženi su tumori štitnjače. U 2-godišnjem ispitivanju kancerogeneze na štakorima kod primjene eksenatida s produljenim oslobađanjem, opažena je povećana incidencija adenoma C-stanica i karcinoma C-stanica pri dozama kojima je postignuta izloženost ≥ 2 puta veća od sistemske izloženosti u ljudi na temelju AUC-a. Klinički značaj tih nalaza za ljude trenutno nije poznat.

Ispitivanja s eksenatidom provedena na životinjama nisu ukazala na štetne učinke s obzirom na plodnost; visoke doze eksenatida izazvale su učinke na skeletu i smanjile fetalni i neonatalni rast.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

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

saharoza

Otapalo

karmelozanatrij

natrijev klorid

polisorbat 20

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

voda za injekcije

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon pripreme suspenzije

Suspenzija se mora injicirati odmah nakon miješanja praška i otapala.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Brizgalice se prije uporabe mogu čuvati najdulje 4 tjedna na temperaturi ispod 30 °C. Na kraju tog razdoblja brizgalica se mora iskoristiti ili baciti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon miješanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedna brizgalica s dvije komore sadrži eksenatid u obliku praška i otapalo u ulošku od stakla tip I koji je na jednome kraju zatvoren čepom od klorobutilne gume i aluminijskim zaštitnim zatvaračem, a na drugome klipom od klorobutilne gume. Dvije su komore odvojene još jednim klipom od klorobutilne gume. Sa svakom se brizgalicom isporučuje jedna igla. Svaka kutija sadrži i jednu rezervnu iglu. Smiju se koristiti samo igle isporučene s brizgalicom.

Pakiranja od 4 jednodozne napunjene brizgalice i višestruko pakiranje koje sadrži 12 (3 pakiranja s 4) jednodoznih napunjenih brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Napunjena brizgalica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Brizgalica se mora izvaditi iz hladnjaka najmanje 15 minuta prije injiciranja. Prašak u jednoj komori mora se pomiješati s otapalom u drugoj komori napunjene brizgalice.

Otapalo se prije uporabe mora vizualno provjeriti. Otapalo se smije koristiti samo ako je bistro i ne sadrži čestice. Nakon pripreme suspenzije, mješavina se smije primijeniti samo ako je bijele do bjelkaste boje i mutna. Za dodatne informacije o suspenziji i primjeni vidjeti Uputu o lijeku i Upute za korisnika.

Smiju se koristiti samo prilagođene igle koje se isporučuju s brizgalicom.

Eksenatid s produljenim oslobađanjem se mora injicirati supkutano odmah nakon miješanja praška i otapala.

Eksenatid s produljenim oslobađanjem koji je bio zamrznut ne smije se koristiti.

Bolesnika je potrebno uputiti da nakon svake injekcije brizgalicu s još uvijek pričvršćenom iglom zbrine na siguran način.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/696/003-004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. lipnja 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Bydureon 2 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena brizgalica isporučuje dozu od 2 mg eksenatida u 0,85 ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici (BCise).

Bijela do bjelkasta neprozirna suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Bydureon je indiciran u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolesti tipa 2 za poboljšanje kontrole glikemije u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje glukoze u krvi uključujući bazalni inzulin, kada trenutna terapija, uz dijetu i tjelovježbu, ne omogućava adekvatnu kontrolu glikemije.

Za rezultate ispitivanja koji se odnose na kombinirane terapije, učinke na kontrolu glikemije i kardiovaskularne događaje te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 2 mg eksenatida jednom tjedno.

U bolesnika koji prelaze s eksenatida s trenutnim oslobađanjem (Byetta) na eksenatid s produljenim oslobađanjem (Bydureon ili Bydureon BCise) može doći do prolaznog povišenja koncentracija glukoze u krvi, koje se uglavnom poboljša unutar prva četiri tjedna nakon početka terapije. Bolesnici mogu prijeći s jednog eksenatida s produljenim oslobađanjem na drugi (Bydureon ili Bydureon BCise), pri čemu se ne očekuje značajan učinak na koncentracije glukoze u krvi.

Kada se eksenatid s produljenim oslobađanjem dodaje postojećoj terapiji metforminom i/ili tiazolidindionom, može se nastaviti dotadašnjom dozom metformina i/ili tiazolidindiona. Kada se dodaje terapiji sulfonilurejom, treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4). Liječenje u kombinaciji s tiazolidindionom ispitivalo se samo u odraslih bolesnika.

Eksenatid s produljenim oslobađanjem treba primijeniti jednom tjedno, istoga dana svakoga tjedna. Ako je potrebno, može se promijeniti dan primjene lijeka, pod uvjetom da je posljednja doza primijenjena barem tri dana prije. Eksenatid s produljenim oslobađanjem se može primijeniti u bilo koje doba dana, uz obrok ili bez njega.

Ako se propusti doza, treba je primijeniti što je prije praktično moguće, pod uvjetom da je do sljedeće redovite doze preostalo 3 dana ili više. Nakon toga bolesnici mogu nastaviti liječenje prema uobičajenom rasporedu primjene jednom tjedno.

Ako bolesnik propusti dozu, a sljedeću dozu prema rasporedu treba primijeniti 1 ili 2 dana kasnije, ne smije primijeniti propuštenu dozu, već treba nastaviti s primjenom eksenatida s produljenim oslobađanjem na dan kada ga treba primijeniti prema uobičajenom rasporedu.

Primjena ovog lijeka ne zahtijeva dodatnu samokontrolu glikemije. Samokontrola razine glukoze u krvi nužna je radi prilagođavanja doze sulfonilureje ili inzulina, posebice ako je započeta terapija eksenatidom s produljenim oslobađanjem, a inzulin je smanjen. Preporučuje se smanjenje doze inzulina korak po korak.

Ako se nakon obustave eksenatida s produljenim oslobađanjem započinje primjena drugog lijeka za snižavanje glukoze, treba uzeti u obzir produljeno oslobađanje lijeka (vidjeti dio 5.2).

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na dob. Međutim, budući da se bubrežna funkcija uglavnom smanjuje s dobi, treba uzeti u obzir bolesnikovu bubrežnu funkciju (vidjeti *Oštećenje bubrega*). (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

Ne preporučuje se primjena eksenatida s produljenim oslobađanjem u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti ni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] < 30 ml/min) (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

U bolesnika s oštećenjem jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nije potrebno prilagođavati dozu u adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece mlađe od 10 godina (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Način primjene

Za supkutanu primjenu

Eksenatid s produljenim oslobađanjem namijenjen je za samoprimjenu od strane bolesnika. Svaku brizgalicu smije koristiti samo jedna osoba i namijenjena je za jednokratnu uporabu.

Prije početka liječenja eksenatidom s produljenim oslobađanjem, izrazito se preporučuje da zdravstveni radnici obuču bolesnike i njegovatelje. „Upute za korisnika“ koje su priložene u kutiji lijeka moraju se pažljivo slijediti.

Svaka se doza mora primijeniti supkutanom injekcijom u područje abdomena, bedra ili stražnjeg dijela nadlaktice odmah nakon što se lijek potpuno pomiješa.

Kada se koristi s inzulinom, eksenatid s produljenim oslobađanjem i inzulin moraju biti primijenjeni kao dvije odvojene injekcije.

Za uputu o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6 i „Upute za korisnika“.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Eksenatid s produljenim oslobađanjem se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 ni za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Eksenatid s produljenim oslobađanjem nije zamjena za inzulin. Dijabetička ketoacidoza prijavljena je u bolesnika ovisnih o inzulinu nakon brzog prekida ili smanjenja doze inzulina (vidjeti dio 4.2).

Eksenatid s produljenim oslobađanjem se ne smije primjenjivati intravenskom ili intramuskularnom injekcijom.

Oštećenje bubrega

U bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti koji su na dijalizi, jednokratne doze eksenatida s trenutnim oslobađanjem povećale su učestalost i težinu gastrointestinalnih nuspojava; stoga se ne preporučuje primjena formulacija eksenatida s produljenim oslobađanjem u bolesnika u završnom stadiju bubrežne bolesti ili u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (GFR < 30 ml/min).

Zabilježeni su manje česti slučajevi promijenjene bubrežne funkcije s primjenom eksenatida, uključujući povišen serumski kreatinin, oštećenje bubrega, pogoršanje kroničkog zatajivanja bubrega i akutno zatajenje bubrega, zbog kojeg je ponekad bila potrebna hemodijaliza. Neki od tih događaja nastupili su u bolesnika koji su imali stanja koja mogu utjecati na hidrataciju, uključujući mučninu, povraćanje i/ili proljev i/ili primanje lijekova koji mogu utjecati na bubrežnu funkciju/stanje hidratacije. Istodobno primijenjeni lijekovi uključivali su inhibitore angiotenzin konvertirajućih enzima, antagonist angiotenzina II, nesteroidne protuupalne lijekove i diuretike. Opažena je reverzibilnost promijenjene bubrežne funkcije nakon uvođenja potpornog liječenja i obustave lijekova koji su je potencijalno mogli uzrokovati, uključujući eksenatid.

Teška gastrointestinalna bolest

Eksenatid s produljenim oslobađanjem se nije ispitivao u bolesnika s teškom gastrointestinalnom bolešću, uključujući gastroparezu. Primjena ovog lijeka često je povezana s gastrointestinalnim nuspojavama, uključujući mučninu, povraćanje i proljev. Stoga se ne preporučuje primjena ovog lijeka u bolesnika s teškom gastrointestinalnom bolešću.

Akutni pankreatitis

Primjena agonista GLP-1 receptora povezuje se s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. U kliničkim ispitivanjima lijeka Bydureon BCise, akutni pankreatitis pojavio se u 0,4% bolesnika. Zabilježeni su spontano prijavljeni slučajevi akutnog pankreatitisa kod primjene eksenatida s produljenim oslobađanjem. Opaženo je da uz potpurnu terapiju dolazi do povlačenja pankreatitisa, ali su prijavljeni vrlo rijetki slučajevi nekrotizirajućeg ili hemoragičnog pankreatitisa i/ili smrti. Bolesnike treba upoznati s karakterističnim simptomom akutnog pankreatitisa: ustrajnom, jakim boli u abdomenu. Sumnja li se na pankreatitis, treba prekinuti primjenu ovog lijeka; ako je potvrđen akutni pankreatitis, ne smije se ponovo početi primjenjivati. Potreban je oprez kod bolesnika koji imaju pankreatitis u povijesti bolesti.

Lijekovi u istodobnoj primjeni

Nije ispitivana istodobna primjena formulacija eksenatida s produljenim oslobađanjem s derivatima D-fenilalanina (meglitinidima), inhibitorima alfa-glukozidaze, inhibitorima dipeptidil peptidaze-4 ili drugim agonistima GLP-1 receptora. Istodobna primjena formulacije eksenatida s produljenim oslobađanjem i eksenatida s trenutnim oslobađanjem nije ispitivana te se ne preporučuje.

Izostanak djelotvornosti zbog protutijela na lijek u pedijatrijskih bolesnika

Pedijatrijski bolesnici mogli bi biti skloniji razvoju visokih titara protutijela na lijek nego odrasli (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s višim titrom protutijela mogu imati slabiji odgovor HbA_{1c}.

Nema komercijalno dostupnih testova za utvrđivanje protutijela na lijek, no ako se ciljna kontrola glikemije ne postigne unatoč potvrđenom bolesnikovom pridržavanju liječenja, liječnici trebaju razmotriti primjenu nekog drugog antidijabetika neovisno o razlogu izostanka djelotvornosti.

Interakcija s varfarinom

Kod istodobne primjene varfarina i eksenatida spontano su prijavljeni slučajevi povećanja INR-a (međunarodnog normaliziranog omjera), ponekad povezani s krvarenjem (vidjeti dio 4.5).

Hipoglikemija

Rizik od hipoglikemije bio je povećan kada se eksenatid s produljenim oslobađanjem u kliničkim ispitivanjima primjenjivao u kombinaciji sa sulfonilurejom. Nadalje, u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega, koji su primali kombinaciju sa sulfonilurejom imali su povećanu incidenciju hipoglikemije u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije povezane s primjenom sulfonilureje, treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje.

Nagli gubitak tjelesne težine

U bolesnika koji su liječeni eksenatidom prijavljen je nagli gubitak tjelesne težine po stopi od > 1,5 kg na tjedan. Ovako brz gubitak težine može imati štetne posljedice. Bolesnike koji brzo gube na tjelesnoj težini treba pratiti zbog znakova i simptoma kolelitijaze.

Obustava liječenja

Nakon obustave liječenja učinak eksenatida s produljenim oslobađanjem može trajati sve dok se tijekom 10 tjedana ne snize plazmatske razine eksenatida. O tome treba voditi računa prilikom odabira drugog lijeka i izbora doze, s obzirom da se nuspojave mogu nastaviti, a djelotvornost, barem djelomično, i dalje održavati dok se ne snize razine eksenatida.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Sulfonilureja

Možda će biti potrebno prilagoditi dozu sulfonilureje zbog povećanog rizika od hipoglikemije povezane s terapijom sulfonilurejom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pražnjenje želuca

Rezultati ispitivanja u kojemu se paracetamol koristio kao pokazatelj pražnjenja želuca ukazuju na to da je učinak eksenatida s produljenim oslobađanjem na usporavanje želučanog pražnjenja neznatan i ne očekuje se klinički značajno smanjenje brzine i opsega apsorpcije istodobno primijenjenih peroralnih lijekova. Stoga nije potrebna prilagodba doze lijekova osjetljivih na odgođeno pražnjenje želuca.

Kada su tablete paracetamola od 1000 mg, uz obrok ili bez njega, primijenjene nakon 14-tjedne terapije eksenatidom s produljenim oslobađanjem, nisu opažene značajne promjene AUC-a paracetamola u usporedbi s kontrolnim razdobljem. C_{max} paracetamola smanjen je za 16% (natašte) odnosno 5% (nakon obroka), a t_{max} se povećao s otprilike 1 sat u kontrolnom razdoblju na 1,4 sata (natašte) odnosno 1,3 sata (nakon obroka).

Sljedeća ispitivanja interakcija provedena su s eksenatidom s trenutnim oslobađanjem u dozi od 10 µg, ali ne i s formulacijama eksenatida s produljenim oslobađanjem:

Varfarin

Kada se varfarin primjenjivao 35 minuta nakon eksenatida s trenutnim oslobađanjem, opažena je odgoda t_{max} od oko 2 sata. Nisu opaženi klinički značajni učinci na C_{max} ili AUC. Tijekom istodobne primjene varfarina i eksenatida s produljenim oslobađanjem spontano je prijavljen povećan INR. Treba pratiti vrijednosti INR-a tijekom započinjanja terapije eksenatidom s produljenim oslobađanjem u bolesnika na varfarinu i/ili derivatima kumarola (vidjeti dio 4.8).

Inhibitori hidroksimetilglutaril koenzim A reduktaze

Kad je eksenatid s trenutnim oslobađanjem primijenjen istodobno s jednom dozom lovastatina (40 mg), AUC lovastatina smanjen je za približno 40%, a C_{max} za približno 28%, dok je t_{max} odgođen za oko 4 sata u usporedbi s primjenom samog lovastatina. U 30-tjednim placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima eksenatida s trenutnim oslobađanjem, istodobna primjena eksenatida i inhibitora HMG KoA reduktaze nije bila povezana s konzistentnim promjenama lipidnih profila (vidjeti dio 5.1). Iako nije potrebna unaprijed utvrđena prilagodba doze, treba odgovarajuće kontrolirati lipidne profile.

Digoksin i lizinopril

U ispitivanjima interakcija učinka eksenatida s trenutnim oslobađanjem na digoksin i lizinopril nije bilo klinički značajnih učinaka na C_{max} ili AUC, no opažena je odgoda t_{max} od oko 2 sata.

Etinilestradiol i levonorgestrel

Primjena kombiniranog oralnog kontraceptiva (30 µg etinilestradiola i 150 µg levonorgestrela) jedan sat prije primjene eksenatida s trenutnim oslobađanjem nije promijenio AUC, C_{max} ili C_{min} etinilestradiola ili levonorgestrela. Primjena oralnog kontraceptiva 35 minuta nakon eksenatida nije utjecala na AUC, ali je rezultirala smanjenjem C_{max} etinilestradiola za 45% i smanjenjem C_{max} levonorgestrela za 27-41% te odgodom t_{max} za 2-4 sata zbog produljenog pražnjenja želuca. Smanjenje C_{max} ograničenog je kliničkog značaja i nije potrebno prilagođavati doziranje oralnih kontraceptiva.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija s eksenatidom provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

S obzirom na dug period ispiranja eksenatida s produljenim oslobađanjem iz organizma, žene reproduktivne dobi moraju koristiti kontracepciju tijekom liječenja eksenatidom s produljenim oslobađanjem. Primjenu ovog lijeka treba obustaviti najmanje 3 mjeseca prije planirane trudnoće.

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni eksenatida s produljenim oslobađanjem u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Eksenatid s produljenim oslobađanjem se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, već se preporučuje primjena inzulina.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se eksenatid u majčino mlijeko. Eksenatid s produljenim oslobađanjem se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinaka na plodnost u ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Eksenatid s produljenim oslobađanjem malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Kada se primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, bolesnicima treba savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju za vrijeme upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave u odraslih tijekom kliničkih ispitivanja bile su nuspojave vezane uz gastrointestinalni trakt (uglavnom mučnina [8%], koja se obično povukla s nastavkom liječenja), glavobolja (4%) i reakcije na mjestu injekcije, kao što su svrbež na mjestu primjene injekcije (3%) i eritem na mjestu primjene injekcije (2%). Osim toga, kod primjene sa sulfonilurejom vrlo se često javljala hipoglikemija (vidjeti „Opis odabranih nuspojava“ u nastavku). Većina nuspojava bila je blagoga do umjerenog intenziteta.

Tablični popis nuspojava

U Tablici 1 u nastavku sažeto su prikazane učestalosti nuspojava lijeka Bydureon BCise prikupljene iz kliničkih ispitivanja u odraslih.

Objedinjeni podaci iz kliničkih ispitivanja lijeka Bydureon BCise obuhvaćaju dva ispitivanja faze 3 kontrolirana usporednim lijekom u odraslih, koja su trajala od 6 do 12 mjeseci. Ti podaci uključuju i faze praćenja te nastavke ispitivanja. Osnovne terapije uključivale su dijetu i tjelovježbu, bilo same ili u kombinaciji s metforminom, sulfonilurejom, tiazolidindionom ili kombinacijom oralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi. U Tablicu 1 uključene su i nuspojave opažene kod primjene eksenatida s produljenim oslobađanjem, ali ne i u kliničkim ispitivanjima lijeka Bydureon BCise.

Osnovne terapije u kliničkim ispitivanjima eksenatida s produljenim oslobađanjem uključivale su dijetu i tjelovježbu, metformin, sulfonilureju, tiazolidindion, kombinaciju oralnih lijekova za snižavanje glukoze ili bazalni inzulin.

Nuspojave su navedene prema MedDRA preporučenim pojmovima i prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), te nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave lijeka Bydureon BCise u odraslih identificirane u kliničkim ispitivanjima i putem spontanijh prijava

| Klasifikacija organskih sustava / pojmovi nuspojava | Učestalost pojavljivanja ¹ | | | | | |
|---|---------------------------------------|-------|-------------|---------|--------------|-----------|
| | Vrlo često | Često | Manje često | Rijetko | Vrlo rijetko | Nepoznato |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | | | | | | |
| lijekom izazvana trombocitopenija ⁹ | | | | | | X |
| Poremećaji jetre i žuči | | | | | | |
| kolecistitis ¹¹ | | | X | | | |
| kolelitijaza | | | X | | | |
| Poremećaji imunološkog sustava | | | | | | |
| anafilaktička reakcija ² | | | | X | | |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | | | | | | |
| hipoglikemija (sa sulfonilurejom) ^{5,6,7} | X | | | | | |
| hipoglikemija (bez sulfonilureje) ^{5,6,7} | | | X | | | |
| hipoglikemija (s inzulinom) ^{3,4,5} | | X | | | | |
| smanjen tek | | | X | | | |
| dehidracija | | | X | | | |
| Poremećaji živčanog sustava | | | | | | |
| glavobolja | | X | | | | |
| omaglica | | X | | | | |
| disgeuzija | | | X | | | |
| somnolencija ² | | | X | | | |
| Poremećaji probavnog sustava | | | | | | |
| mučnina ⁵ | | X | | | | |
| proljevi | | X | | | | |
| povraćanje | | X | | | | |
| zatvor | | X | | | | |
| dispepsija | | X | | | | |
| gastroezofagealna refluksna bolest | | X | | | | |
| distenzija abdomena | | X | | | | |
| bol u abdomenu | | X | | | | |

| | | | | | | |
|---|--|---|---|---|--|---|
| flatulencija | | | X | | | |
| akutni pankreatitis (vidjeti dio 4.4) | | | X | | | |
| podrigivanje ² | | | X | | | |
| intestinalna opstrukcija ² | | | X | | | |
| odgođeno pražnjenje želuca ¹⁰ | | | X | | | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | | | | | |
| urtikarija | | | X | | | |
| hiperhidroza | | | X | | | |
| makularni ili papularni osip | | | X | | | |
| svrbež | | | X | | | |
| alopecija ² | | | X | | | |
| angioedem ⁹ | | | | | | X |
| apscesi i celulitis na mjestu injekcije ⁹ | | | | | | X |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | | | | | |
| promijenjena bubrežna funkcija ⁸ | | | X | | | |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | | | | | |
| svrbež na mjestu injekcije ⁵ | | X | | | | |
| eritem na mjestu injekcije ⁵ | | X | | | | |
| umor | | X | | | | |
| reakcija na mjestu injekcije ⁵ | | | X | | | |
| astenija | | | X | | | |
| osip na mjestu injekcije ⁵ | | | X | | | |
| osjećaj nervoze ² | | | | X | | |
| Pretrage | | | | | | |
| povišenje međunarodnog normaliziranog omjera ⁹ (vidjeti dio 4.4) | | | | | | X |

¹ Stopa na temelju podataka iz dovršenih dugoročnih ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti (n=526), osim ako nije drugačije navedeno. Uključuje praćenje unutar 70 dana od posljednje primijenjene doze i razdoblje nastavka ispitivanja.

² Stopa na temelju podataka iz 12 dovršenih dugoročnih ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti eksenatida s produljenim oslobađanjem n=2868 ukupno.

³ Na temelju hipoglikemijskih događaja koji: 1. rezultiraju gubitkom svijesti, napadajem, ili komom koji nestaju nakon primjene glukagona ili glukoze ILI 2. zahtijevaju pomoć druge osobe zbog poremećaja svijesti ili ponašanja i kod kojih je vrijednost glukoze <54 mg/dl (3 mmol/l) ILI 3. rezultiraju simptomima u skladu s hipoglikemijom s istodobnom vrijednosti glukoze <54 mg/dl (3 mmol/l) prije liječenja.

⁴ Učestalost prijavljena iz 28-tjednog kontroliranog perioda liječenja eksenatidom s produljenim oslobađanjem kao dodatka inzulinu glarginu (N=231).

⁵ Vidjeti „Opis odabranih nuspojava“ u nastavku.

⁶ Učestalost prijavljena u objedinjenim podacima iz kontroliranih razdoblja dvaju kliničkih ispitivanja faze 3 (n=410).

⁷ Na temelju događaja hipoglikemije praćenih simptomima koji odgovaraju hipoglikemiji, uz vrijednost glukoze < 54 mg/dl (3 mmol/l) prije liječenja.

⁸ Uključuje akutno zatajenje bubrega, pogoršanje kroničnog zatajenja bubrega, poremećaj funkcije bubrega, povišene razine kreatinina u serumu. Vidjeti dio 4.4.

⁹ Stopa na temelju podataka iz spontanih prijava za eksenatid s produljenim oslobađanjem (nepoznati nazivnik).

¹⁰ Stopa na temelju podataka iz 16 dovršenih dugoročnih ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti eksenatida s produljenim oslobađanjem n = 4086 ukupno.

¹¹ Stopa na temelju završenih ispitivanja sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka BYDUREON (n=3560 ukupno); uključuje ispitivanja DURATION 7 i DURATION 8.

Opis odabranih nuspojava

Lijekom izazvana trombocitopenija

Lijekom izazvana trombocitopenija s anti-trombocitnim protutijelima ovisnima o eksenatidu prijavljena je u odraslih nakon stavljanja lijeka u promet. Lijekom izazvana trombocitopenija je imunološki posredovana reakcija koju uzrokuju protutijela reaktivna na trombocite koja su ovisna o lijeku. Ta protutijela uzrokuju razaranje trombocita u prisutnosti senzibilizirajućeg lijeka.

Hipoglikemija

Kod primjene lijeka Bydureon BCise u kliničkim ispitivanjima u odraslih nije bilo epizoda jake hipoglikemije. Ukupna incidencija manjih epizoda hipoglikemije iznosila je 6,3%. Ta je incidencija bila povećana kada se lijek primjenjivao u kombinaciji sa sulfonilurejom (26,1%) u odnosu na primjenu bez sulfonilureje (0,9%) (vidjeti dio 4.4). Kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije povezane s uzimanjem sulfonilureje, može se razmotriti smanjenje doze sulfonilureje (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Kada je eksenatid s produljenim oslobađanjem dodan bazalnom inzulinu, nije bila potrebna prilagodba inicijalne doze inzulina. Eksenatid s produljenim oslobađanjem u kombinaciji s bazalnim inzulinom nije pokazao klinički značajne razlike u incidenciji hipoglikemijskih epizoda u usporedbi s inzulinom. Nije bilo epizoda teške hipoglikemije u skupini liječenoj eksenatidom s produljenim oslobađanjem u kombinaciji s inzulinom.

Mučnina

Najčešće prijavljena gastrointestinalna nuspojava u odraslih bila je mučnina. Tijekom kontroliranog razdoblja kliničkog ispitivanja u kojem se lijek Bydureon BCise uspoređivao s eksenatidom s trenutnim oslobađanjem, mučnina je prijavljena u 9,6% odnosno 20,5% bolesnika. Sveukupno je mučninu tijekom kontroliranog razdoblja obaju kliničkih ispitivanja prijavilo 9,3% bolesnika liječenih lijekom Bydureon BCise. Epizode mučnine većinom su bile blage do umjerene, javljale su se na početku liječenja, a s vremenom se njihov broj smanjivao.

Reakcije na mjestu injekcije

Tijekom kontroliranog razdoblja kliničkih ispitivanja u odraslih reakcije na mjestu injekcije opažene su češće u bolesnika liječenih lijekom Bydureon BCise nego u bolesnika koji su primali usporedni lijek (24% naspram 4% kod eksenatida s trenutnim oslobađanjem). Ove reakcije na mjestu injekcije uglavnom su bile blage i obično nisu vodile do prekida primjene ispitivanog lijeka. Bolesnici mogu biti liječeni ublažavanjem simptoma i istodobno nastaviti s liječenjem. Svakog tjedna narednu injekciju treba primijeniti na drugo mjesto. Nakon stavljanja eksenatida s produljenim oslobađanjem u promet, prijavljeni su slučajevi s apscesima i celulitisom na mjestu primjene injekcije.

Potkožni čvorići na mjestu injekcije opaženi su često u kliničkim ispitivanjima, što je u skladu s poznatim svojstvima formulacija s poli (D,L-laktid ko-glikolidnim) polimernim mikrosferama. Većina pojedinačnih čvorića nije ometala sudjelovanje u ispitivanju i s vremenom se povukla.

Imunogenost

U skladu s potencijalnim imunogenim svojstvima proteinskih i peptidnih farmaceutskih lijekova, bolesnici mogu razviti protutijela na eksenatid nakon liječenja eksenatidom s produljenim oslobađanjem.

U približno 42% bolesnika razvili su se niski titri protutijela na eksenatid, dok su u 32% bolesnika zabilježeni visoki titri protutijela u nekom trenutku tijekom ispitivanja u odraslih. Postotak tih ispitanika s pozitivnim titrima protutijela, osobito visokim titrima, bio je najviši nakon približno 8 - 16 tjedana primjene, a zatim se s vremenom smanjio. U trenutku određivanja mjera ishoda u ispitivanju, približno 43% bolesnika imalo je nizak titar protutijela na eksenatid, dok je 14% bolesnika imalo visok titar protutijela. Sveukupno je razina glikemijske kontrole (HbA_{1c}) u bolesnika liječenih lijekom Bydureon BCise koji su pri posljednjem posjetu imali nizak titar protutijela (-1,1% do -1,5%)

bila usporediva s onom opaženom u bolesnika bez titara protutijela (-1,1% do -1,4%). Iako su bolesnici s visokim titrom protutijela pri posljednjem posjetu imali smanjen odgovor HbA_{1c}, sniženje vrijednosti HbA_{1c} u tih bolesnika ipak je bilo klinički značajno (-0,6% do -0,7%)

Među odraslim bolesnicima liječenima lijekom Bydureon BCise u kojih se mogla odrediti razina protutijela (N = 393), incidencija potencijalno imunogenih reakcija na mjestu injekcije (najčešće čvorić na mjestu injekcije) tijekom dvaju ispitivanja iznosila je približno 20%. Te su reakcije manje često opažene u bolesnika koji su imali negativan nalaz protutijela (16%) i onih s niskim titrom protutijela (16%) nego u bolesnika s visokim titrom protutijela (27%).

Nagli gubitak težine

U 30-tjednom ispitivanju u odraslih, približno 3% (n=4/148) bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem imalo je barem jedno razdoblje naglog gubitka tjelesne težine (zabilježeni gubitak težine između dvije uzastopne posjete veći od 1,5 kg/tjedan).

Povećanje srčane frekvencije

Srednja vrijednost povećanja srčane frekvencije od 2,4 otkucaja po minuti od početne vrijednosti (74 otkucaja po minuti) primijećena je u kontroliranom razdoblju kliničkih ispitivanja lijeka Bydureon BCise u odraslih. Petnaest posto bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem imalo je srednju vrijednost povećanja srčane frekvencije od ≥ 10 otkucaja po minuti; prosječno 5% do 10% ispitanika u drugim liječenim skupinama imalo je srednju vrijednost povećanja srčane frekvencije od ≥ 10 otkucaja po minuti.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil eksenatida u kliničkom ispitivanju u adolescenata i djece u dobi od 10 ili više godina (vidjeti dio 5.1) bio je sličan onom opaženom u ispitivanjima u odraslih.

U ispitivanju provedenom u pedijatrijskih bolesnika nisu zabilježene epizode teške hipoglikemije.

Tijekom 24-tjednog dvostruko slijepog razdoblja liječenja jedan bolesnik (1,7%) u skupini koja je primala eksenatid s produljenim oslobađanjem i jedan bolesnik (4,3%) u skupini koja je primala placebo imali su epizodu blage hipoglikemije (koja se definirala kao epizoda hipoglikemije koja nije bila teška, a koju su karakterizirali simptomi koji su odgovarali hipoglikemiji i razina glukoze manja od 3 mmol/l [54 mg/dl] prije liječenja epizode). Oba su bolesnika primala inzulin u sklopu osnovne terapije.

U 8 bolesnika (13,6%) u skupini koja je primala eksenatid s produljenim oslobađanjem i 1 bolesnika (4,3%) u skupini koja je primala placebo, ispitivač je prijavio druge epizode hipoglikemije, koje nisu ispunjavale kriterije ni za tešku ni za blagu hipoglikemiju. Od tih je bolesnika inzulin u sklopu osnovne terapije primalo njih 6 iz skupine liječene eksenatidom s produljenim oslobađanjem odnosno 1 bolesnik iz skupine koja je primala placebo.

U tom je pedijatrijskom ispitivanju maksimalni titar protutijela zabilježen u bilo kojem trenutku tijekom ispitivanja bio nizak (< 625) u približno 29,3% bolesnika, a visok (≥ 625) u približno 63,8% bolesnika. Postotak bolesnika pozitivnih na titre protutijela dosegao je vršnu vrijednost približno u 12. tjednu. S nastavkom ispitivanja do 52. tjedna postotak bolesnika s visokim titrima se smanjio (30,4%), dok se postotak onih s niskim titrima (41,3%) povećao. Bolesnici s višim titrima protutijela mogu imati slabiji odgovor HbA_{1c} (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V.](#)**

4.9 Predoziranje

Učinci predoziranja eksenatidom (na temelju kliničkih ispitivanja s eksenatidom s trenutnim oslobađanjem) uključuju tešku mučninu, teško povraćanje i brzo smanjivanje koncentracija glukoze u krvi. U slučaju predoziranja treba započeti odgovarajuće potpuno liječenje u skladu s bolesnikovim kliničkim znakovima i simptomima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, analozi receptora peptida-1 nalik glukagonu (GLP-1), ATK oznaka: A10BJ01.

Mehanizam djelovanja

Eksenatid je agonist receptora peptida-1 nalik glukagonu (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) koji iskazuje nekoliko antihiperглиkemijskih djelovanja peptida-1 nalik glukagonu (GLP-1). Slijed aminokiselina u eksenatidu djelomično se preklapa sa slijedom u ljudskom GLP-1. Dokazano je da se eksenatid *in vitro* veže na poznati ljudski GLP-1 receptor i aktivira ga, uz mehanizam djelovanja posredovan cikličkim AMP-om i/ili drugim intracelularnim signalnim putevima.

Ovisno o glukozi, eksenatid povećava lučenje inzulina iz beta stanica gušterače. Kako se koncentracija glukoze u krvi smanjuje, lučenje inzulina opada. Kada se eksenatid primjenjivao u kombinaciji s metforminom i/ili tiazolidindionom, nije opaženo povećanje incidencije hipoglikemije u odnosu na placebo u kombinaciji s metforminom i/ili tiazolidindionom, što može biti zbog ovog inzulotropnog mehanizma ovisnog o glukozi (vidjeti dio 4.4).

Eksenatid potiskuje lučenje glukagona, koje je neprimjereno povećano u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Niže koncentracije glukagona dovode do smanjenja jetrene produkcije glukoze. Međutim, eksenatid ne utječe na normalan odgovor glukagona i drugih hormonskih odgovora na hipoglikemiju.

Eksenatid usporava pražnjenje želuca te na taj način smanjuje brzinu kojom se glukoza iz hrane pojavljuje u krvotoku.

Pokazano je da primjena eksenatida smanjuje unos hrane, zbog smanjena apetita i povećane sitosti.

Farmakodinamički učinci

Eksenatid poboljšava glikemijsku kontrolu u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 putem održanih učinaka snižavanja koncentracija glukoze, nakon obroka i natašte. Za razliku od nativnog GLP-1, eksenatid s produljenim oslobađanjem u ljudi posjeduje farmakokinetički i farmakodinamički profil prikladan za primjenu jednom tjedno.

Farmakodinamičko ispitivanje s eksenatidom pokazalo je da se u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (n=13), kao odgovor na intravenski bolus glukoze, ponovno uspostavlja prva faza lučenja inzulina i poboljšava druga faza lučenja inzulina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Rezultati dvaju ispitivanja lijeka Bydureon BCise i šest dugotrajnih kliničkih ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem prikazani su u nastavku; ovim je ispitivanjima obuhvaćeno 1766 odraslih ispitanika (556 liječenih lijekom Bydureon BCise), od čega 53% muškaraca i 47% žena; 304 ispitanika (17%) imala su ≥ 65 godina.

Osim toga, provedeno je i dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje kardiovaskularnih ishoda (EXSCEL) u kojem se eksenatid primjenjivao kao dodatak trenutnom standardnom liječenju i

koje je obuhvatilo 14 752 odrasla ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i bilo kojom razinom kardiovaskularnog rizika.

Kontrola glikemije

Bydureon BCise

U 28-tjednom otvorenom ispitivanju u odraslih, lijek Bydureon BCise uspoređivao se s eksenatidom s trenutnim oslobađanjem u bolesnika koji su slijedili program dijete i tjelovježbe, bilo sam ili u kombinaciji sa stabilnim režimom liječenja oralnim lijekovima za snižavanje razine glukoze. U obje je liječene skupine zabilježeno smanjenje HbA_{1c} u odnosu na početnu vrijednost. Bydureon BCise pokazao se superiornim eksenatidu s trenutnim oslobađanjem s obzirom na sniženje HbA_{1c} od početka ispitivanja do 28. tjedna (Tablica 2). Nakon 28-tjednog razdoblja ispitivanja kontroliranog usporednim lijekom uslijedio je 24-tjedni nastavak ispitivanja, u kojem su svi sudionici primali liječenje ovim lijekom. Učinak na HbA_{1c} ostao je klinički značajan tijekom 52 tjedna, ali se s vremenom djelomično smanjio u skupini koja je otpočela primala Bydureon BCise.

I u bolesnika liječenih lijekom Bydureon BCise i u onih koji su primali eksenatid s trenutnim oslobađanjem zabilježeno je smanjenje tjelesne težine u 28. tjednu u odnosu na početak ispitivanja (Tablica 2). Razlika između tih dviju liječenih skupina nije bila značajna. Smanjenja tjelesne težine održala su se do 52. tjedna.

Tablica 2: Rezultati jednog 28-tjednog ispitivanja lijeka Bydureon BCise naspram eksenatida s trenutnim oslobađanjem u bolesnika koji su slijedili program dijete i tjelovježbe, bilo sam ili u kombinaciji sa stabilnim režimom liječenja oralnim lijekovima za snižavanje razine glukoze (modificirana populacija ispitanika predviđenih za liječenje¹)

| | Bydureon BCise, 2 mg jednom tjedno | Eksenatid s trenutnim oslobađanjem, 10 µg dvaput dnevno |
|---|---|--|
| N | 229 | 146 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | |
| Početna vrijednost | 8,5 | 8,5 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) ² | -1,4 (±0,1) | -1,0 (±0,1) |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početne vrijednosti u odnosu na eksenatid s trenutnim oslobađanjem (95% CI)² | -0,37* (-0,63; -0,10) | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%³ | 49 | 43 |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | |
| Početna vrijednost | 97 | 97 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) ² | -1,5 (±0,3) | -1,9 (±0,4) |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početne vrijednosti u odnosu na eksenatid s trenutnim oslobađanjem (95% CI)² | +0,40 (-0,48; 1,28) | |
| Srednja vrijednost promjene razine glukoze u plazmi natašte u odnosu na početnu vrijednost (mmol/l) (± SE)² | -1,8 (±0,2) | -1,3 (±0,3) |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početne vrijednosti u odnosu na eksenatid s trenutnim oslobađanjem (95% CI)² | -0,56 (-1,20; 0,08) | |

N = broj bolesnika po liječenoj skupini, SE = standardna pogreška, CI = interval pouzdanosti.

*p-vrijednost < 0,01.

¹ Svi randomizirani bolesnici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka.

² Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata.

³ Prijenos posljednje zabilježene vrijednosti (engl. *last observation carried forward*, LOCF).

U 28-tjednom otvorenom ispitivanju (uz zasljepljenu primjenu oralnih lijekova), Bydureon BCise

uspoređivao se sa sitagliptinom i placeboom u ispitanika koji su primjenjivali i metformin u dozi od ≥ 1500 mg na dan. Bydureon BCise pokazao se superiornim i sitagliptinu i placebo s obzirom na smanjenje HbA_{1c} od početka ispitivanja do 28. tjedna (Tablica 3).

I u bolesnika liječenih lijekom Bydureon BCise i u onih koji su primali sitagliptin zabilježeno je smanjenje tjelesne težine u 28. tjednu u odnosu na početak ispitivanja (Tablica 3). Razlika između tih dviju liječenih skupina nije bila značajna.

Tablica 3: Rezultati jednog 28-tjednog ispitivanja lijeka Bydureon BCise naspram sitagliptina i placeba u kombinaciji s metforminom (modificirana populacija ispitanika predviđenih za liječenje¹)

| | Bydureon BCise, 2 mg jednom tjedno | Sitagliptin 100 mg jednom dnevno | Placebo jednom dnevno |
|--|---|---|--------------------------------------|
| N | 181 | 122 | 61 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | | |
| Početna vrijednost | 8,4 | 8,5 | 8,5 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (\pm SE) ² | -1,1 (\pm 0,1) | -0,8 (\pm 0,1) | -0,4 (\pm 0,2) |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početne vrijednosti u odnosu na sitagliptin (95% CI)² | -0,38* (-0,70; -0,06) | | |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početne vrijednosti u odnosu na placebo (95% CI)² | -0,72** (-1,15; -0,30) | | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} < 7%³ | 43* | 32 | 25 |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | | |
| Početna vrijednost | 89 | 88 | 89 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (\pm SE) ² | -1,1 (\pm 0,3) | -1,2 (\pm 0,3) | +0,2 (\pm 0,5) |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početne vrijednosti u odnosu na sitagliptin (95% CI)² | +0,07 (-0,73; 0,87) | | |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početne vrijednosti u odnosu na placebo (95% CI)² | -1,27# (-2,34; -0,20) | | |
| Srednja vrijednost promjene razine glukoze u plazmi natašte u odnosu na početnu vrijednost (mmol/l) (\pm SE)² | -1,2 (\pm 0,2) | -0,6 (\pm 0,3) | +0,5 (\pm 0,4) |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početne vrijednosti u odnosu na sitagliptin (95% CI)² | -0,56 (-1,21; 0,09) | | |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početne vrijednosti u odnosu na placebo (95% CI)² | -1,71§ (-2,59; -0,83) | | |

N = broj bolesnika po liječenoj skupini, SE = standardna pogreška, CI = interval pouzdanosti.

*p-vrijednost < 0,05, **p-vrijednost < 0,01, #nominalna p-vrijednost < 0,05, §nominalna p-vrijednost < 0,001.

¹ Svi randomizirani bolesnici koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka.

² Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata.

³ Prijenos posljednje zabilježene vrijednosti (LOCF).

Eksenatid s produljenim oslobađanjem

U dva je ispitivanja u odraslih eksenatid s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg jednom tjedno uspoređivan s primjenom eksenatida s trenutnim oslobađanjem u dozi od 5 µg dvaput dnevno tijekom 4 tjedna, nakon čega je slijedila primjena eksenatida s trenutnim oslobađanjem u dozi od 10 µg dvaput dnevno. Jedno je ispitivanje trajalo 24 tjedna (n=252), a drugo 30 tjedana (n=295), nakon čega je slijedio otvoreni produžetak ispitivanja u kojem su svi bolesnici liječeni eksenatidom s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg jednom tjedno tijekom narednih 7 godina (n=258). U oba ispitivanja smanjenja HbA_{1c} bila su očita u obje liječene skupine već prilikom prvog mjerenja HbA_{1c} nakon primjene liječenja (4. ili 6. tjedan).

Primjena eksenatida s produljenim oslobađanjem rezultirala je statistički značajnim smanjenjem HbA_{1c} u usporedbi s bolesnicima koji su primali eksenatid s trenutnim oslobađanjem (Tablica 4).

Klinički značajan učinak na HbA_{1c} eksenatida s produljenim oslobađanjem i eksenatida s trenutnim oslobađanjem opažen je kod liječenih ispitanika u oba ispitivanja bez obzira na osnovnu antidijabetsku terapiju.

U ta dva ispitivanja, klinički i statistički značajno više ispitanika na eksenatidu s produljenim oslobađanjem u usporedbi s primjenom eksenatida s trenutnim oslobađanjem postiglo je smanjenje HbA_{1c} na ≤ 7% (p < 0,05) ili < 7% (p < 0,0001).

I bolesnici koji su primali eksenatid s produljenim oslobađanjem i oni koji su primali eksenatid s trenutnim oslobađanjem postigli su smanjenje tjelesne težine u odnosu na početne vrijednosti, iako razlika između dviju liječenih skupina nije bila značajna.

U nastavku ispitivanja bez kontrolne skupine, bolesnici koje se moglo ocijeniti, a koji su se prebacili s eksenatida s trenutnim oslobađanjem na eksenatid s produljenim oslobađanjem u 30. tjednu (n=121), postigli su jednako poboljšanje u HbA_{1c} od -2,0% u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost, kao i bolesnici liječeni eksenatidom s produljenim oslobađanjem.

Svim bolesnicima koji su završili nastavak ispitivanja bez kontrolne skupine, u trajanju od 7 godina (n=122 od 258 bolesnika uključenih u fazu nastavka), HbA_{1c} se postupno povećao tijekom vremena od 52. tjedna nadalje, ali je i dalje, nakon 7 godina, bio smanjen u odnosu na početnu vrijednost (-1,5%). U tih bolesnika, gubitak tjelesne težine bio je održan tijekom 7 godina.

Tablica 4: Rezultati dva ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem naspram eksenatida s trenutnim oslobađanjem u kombinaciji samo s dijetom i tjelovježbom, metforminom i/ili sulfonilurejom odnosno metforminom i/ili tiazolidindionom (analizom su obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za liječenje)

| 24-tjedno ispitivanje | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg | Eksenatid s trenutnim oslobađanjem, 10 µg dvaput dnevno |
|--|--|--|
| N | 129 | 123 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | |
| Početna vrijednost | 8,5 | 8,4 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -1,6 (±0,1)** | -0,9 (±0,1) |
| Srednja vrijednost razlike promjene u odnosu na početne vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,67 (-0,94; -0,39) ** | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤ 7% | 58 | 30 |
| Promjena glukoze u plazmi natašte (mmol/l) (± SE) | -1,4 (±0,2) | -0,3 (±0,2) |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | |
| Početna vrijednost | 97 | 94 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -2,3 (±0,4) | -1,4 (±0,4) |
| Srednja vrijednost razlike promjene u odnosu na početne vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,95 (-1,91; 0,01) | |
| 30-tjedno ispitivanje | | |
| N | 148 | 147 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | |
| Početna vrijednost | 8,3 | 8,3 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -1,9 (±0,1)* | -1,5 (±0,1) |
| Srednja vrijednost razlike promjene u odnosu na početne vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,33 (-0,54; -0,12) * | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤ 7% | 73 | 57 |
| Promjena glukoze u plazmi natašte (mmol/l) (± SE) | -2,3 (±0,2) | -1,4(±0,2) |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | |
| Početna vrijednost | 102 | 102 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -3,7 (±0,5) | -3,6 (±0,5) |
| Srednja vrijednost razlike promjene u odnosu na početne vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,08 (-1,29; 1,12) | |

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

Provedeno je ispitivanje u trajanju od 26 tjedana u odraslih, u kojemu se eksenatid s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg uspoređivao s inzulinom glarginom primijenjenim jednom dnevno. U usporedbi s inzulinom glarginom, eksenatid s produljenim oslobađanjem pokazao se boljim što se tiče promjene vrijednosti HbA_{1c}, značajno je snizio srednju vrijednost tjelesne težine te je bio povezan s manje hipoglikemijskih događaja (Tablica 5).

Tablica 5: Rezultati 26-tjednog ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem naspram inzulina glargina u kombinaciji s metforminom ili kombinacijom metformin/sulfonilureja (analizom su obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za liječenje)

| | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg | Inzulin glargin¹ |
|--|--|------------------------------------|
| n | 233 | 223 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | |
| Početna vrijednost | 8,3 | 8,3 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -1,5 (±0,1)* | -1,3 (±0,1)* |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,16 (-0,29; -0,03)* | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤ 7% | 62 | 54 |
| Promjena glukoze u plazmi natašte (mmol/l) (± SE) | -2,1 (±0,2) | -2,8 (±0,2) |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | |
| Početna vrijednost | 91 | 91 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -2,6 (±0,2) | +1,4 (±0,2) |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) | -4,05 (-4,57; -3,52) * | |

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

¹ Inzulin glargin bio je doziran prema ciljnoj koncentraciji glukoze od 4,0 do 5,5 mmol/l (72 do 100 mg/dl). Srednja vrijednost doze inzulina glargina na početku liječenja bila je 10,1 IU/dan, a povećala se na 31,1 IU/dan za bolesnike liječene inzulinom glarginom.

Rezultati 156-tjednog ispitivanja su bili konzistentni s onima prethodno prijavljenima u privremenom izvješću nakon 26 tjedana. Liječenje eksenatidom s produljenim oslobađanjem uvijek je značajno poboljšalo kontrolu glikemije i tjelesne težine, u usporedbi s liječenjem inzulinom glarginom. Sigurnosni podaci nakon 156 tjedana su bili konzistentni s onima prijavljenima nakon 26 tjedana.

U 26-tjednom dvostruko slijepom ispitivanju eksenatid s produljenim oslobađanjem uspoređivan je s najvišim dnevnim dozama sitagliptina i pioglitazona u odraslim ispitanika koji su uzimali i metformin. Sve liječene skupine imale su značajno smanjenje HbA_{1c} u usporedbi s početnim vrijednostima. Eksenatid s produljenim oslobađanjem se pokazao superiornim i od sitagliptina i od pioglitazona s obzirom na promjene HbA_{1c} u odnosu na početne vrijednosti.

Eksenatid s produljenim oslobađanjem postigao je značajno veće smanjenje tjelesne težine u usporedbi sa sitagliptinom. Bolesnici na pioglitazonu su dobili na tjelesnoj težini (Tablica 6).

Tablica 6: Rezultati 26-tjednog ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem naspram sitagliptina i naspram pioglitazona u kombinaciji s metforminom (analizom su obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za liječenje).

| | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg | Sitagliptin 100 mg | Pioglitazon 45 mg |
|---|--|---------------------------|--------------------------|
| n | 160 | 166 | 165 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | | |
| Početna vrijednost | 8,6 | 8,5 | 8,5 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -1,6 (±0,1)* | -0,9 (±0,1)* | -1,2 (±0,1)* |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) naspram sitagliptina | -0,63 (-0,89; -0,37)** | | |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) naspram pioglitazona | -0,32 (-0,57; -0,06)* | | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤ 7% | 62 | 36 | 49 |
| Promjena glukoze u plazmi natašte (mmol/l) (± SE) | -1,8 (±0,2) | -0,9 (±0,2) | -1,5 (±0,2) |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | | |
| Početna vrijednost | 89 | 87 | 88 |
| Promjena u odnosu na početnu vrijednost (± SE) | -2,3 (±0,3) | -0,8 (±0,3) | +2,8 (±0,3) |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) naspram sitagliptina | -1,54 (-2,35; -0,72)* | | |
| Srednja vrijednost razlike promjene od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) naspram pioglitazona | -5,10 (-5,91; -4,28)** | | |

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

U dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju od 28 tjedana u odraslih, kombinacija eksenatida s produljenim oslobađanjem i dapagliflozina, uspoređena je sa samim eksenatidom s produljenim oslobađanjem i samim dapagliflozinom u ispitanika koji su koristili i metformin. Sve liječene skupine imale su smanjenje HbA_{1c} u usporedbi s početnom vrijednosti. Skupina s eksenatidom s produljenim oslobađanjem i dapagliflozinom pokazala je superiorno smanjenje HbA_{1c} od početne vrijednosti u usporedbi sa samim eksenatidom s produljenim oslobađanjem i samim dapagliflozinom (Tablica 7).

Kombinacija eksenatida s produljenim oslobađanjem i dapagliflozina pokazala je značajno veće smanjenje tjelesne težine u usporedbi s jednom i drugom djelatnom tvari zasebno (Tablica 7).

Tablica 7. Rezultati 28-tjednog ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem i dapagliflozina u usporedbi sa samim eksenatidom s produljenim oslobađanjem i samim dapagliflozinom, u kombinaciji s metforminom (analizom su obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za liječenje)

| | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg jedanput tjedno + Dapagliflozin 10 mg jedanput dnevno | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg jedanput tjedno + Placebo jedanput dnevno | Dapagliflozin 10 mg jedanput dnevno + Placebo jedanput tjedno |
|---|--|--|--|
| N | 228 | 227 | 230 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | | |
| Početna vrijednost | 9,3 | 9,3 | 9,3 |
| Promjena od početne vrijednosti(±SE) ^a | -2,0 (±0,1) | -1,6 (±0,1) | -1,4 (±0,1) |
| Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačne djelatne tvari u promjeni od početne vrijednosti (95% CI) | | -0,38* (-0,63, -0,13) | -0,59** (-0,84, -0,34) |
| Bolesnici (%) u kojih je postignut HbA_{1c} < 7% | 45 | 27 | 19 |
| Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi natašte (mmol/l) (±SE)^a | -3,7 (±0,2) | -2,5 (±0,2) | -2,7 (±0,2) |
| Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačne djelatne tvari u promjeni od početne vrijednosti (95% CI) | | -1,12** (-1,55, -0,68) | -0,92** (-1,36, -0,49) |
| Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti glukoze u plazmi 2 sata nakon obroka (mmol/l) (±SE)^a | -4,9 (±0,2) | -3,3 (±0,2) | -3,4 (±0,2) |
| Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačne djelatne tvari u promjeni od početne vrijednosti (95% CI) | | -1,54** (-2,10, -0,98) | -1,49** (-2,04, -0,93) |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | | |
| Početna vrijednost | 92 | 89 | 91 |
| Promjena od početne vrijednosti(±SE) ^a | -3,6 (±0,3) | -1,6 (±0,3) | -2,2 (±0,3) |

| | | | |
|---|--|---------------------------|--------------------------|
| Srednja vrijednost razlike između kombinacije i pojedinačne djelatne tvari u promjeni od početne vrijednosti (95% CI) | | -2,00** (-2,79, -1,20) | -1,33* (-2,12, -0,55) |
|---|--|---------------------------|--------------------------|

SE=standardna pogreška, CI=interval pouzdanosti, N=broj bolesnika.

^aPrilagođena srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Squares Means*) i razlika(e) među liječenim skupinama u promjeni od početnih vrijednosti u 28. tjednu dobiveni su koristeći mješoviti model s ponovljenim mjerenjima (engl. *mixed model with repeated measures*) uključujući liječenje, regiju, početni HbA_{1c} stratum (< 9,0% ili ≥ 9,0%), tjedan, i interakciju liječenja po tjednima kao fiksne faktore i početnu vrijednost kao kovarijancu.

*p < 0,01, **p < 0,001.

P-vrijednosti su sve p-vrijednosti prilagođene za multiplicitet.

Analize isključuju mjerenja nakon primjene terapije za nužnu regulaciju neregulirane glikemije i nakon preranog prekida primjene ispitivanog lijeka.

U dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju od 28 tjedana u odraslih, eksenatid s produljenim oslobađanjem dodan ili samom inzulinu glarginu ili inzulinu glarginu s metforminom, uspoređen je s placebom koji je dodan ili samom inzulinu glarginu ili inzulinu glarginu s metforminom. Inzulin glargin doziran je prema ciljnoj koncentraciji glukoze u plazmi natašte od 4,0 to 5,5 mmol/l (72 do 99 mg/dl).

Eksenatid s produljenim oslobađanjem pokazao je superiornost u odnosu na placebo u smanjenju HbA_{1c} od početne vrijednosti do 28. tjedna (Tablica 8).

Eksenatid s produljenim oslobađanjem bio je superiorniji u odnosu na placebo u smanjenju tjelesne težine u 28. tjednu (Tablica 8).

Tablica 8: Rezultati 28-tjednog ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem u usporedbi s placebom u kombinaciji sa samim inzulinom glarginom ili inzulinom glarginom s metforminom (analizom su obuhvaćeni svi ispitanici predviđeni za liječenje)

| | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg + inzulin glargin^a | Placebo + inzulin glargin^a |
|--|--|--|
| N | 230 | 228 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | |
| Početna vrijednost | 8,5 | 8,5 |
| Promjena od početne vrijednosti (±SE) ^b | -1,0 (±0,1) | -0,2 (±0,1) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) | -0,74* (-0,94, -0,54) | |
| Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤ 7%^c | 33* | 7 |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | |
| Početna vrijednost | 94 | 94 |
| Promjena od početne vrijednosti (±SE) ^b | -1,0 (±0,3) | 0,5 (±0,3) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) | -1,52* (-2,19, -0,85) | |
| Promjena od početne vrijednosti glukoze u plazmi 2 sata nakon obroka (mmol/l) (±SE)^{b,d} | -1,6 (±0,3) | -0,1 (±0,3) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početnih vrijednosti između liječenja (95% CI) | -1,54* (-2,17, -0,91) | |

N=broj bolesnika u svakoj liječenoj skupini, SE=standardna pogreška, CI=interval pouzdanosti, *p-vrijednost < 0,001 (prilagođeno za multiplicitet).

^a Promjena srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Squares Means*) u srednjoj dnevnoj dozi inzulina bila je 1,6 jedinica za skupinu liječenu eksenatidom s produljenim oslobađanjem i 3,5 jedinica za skupinu liječenu placebom.

^b. Prilagođena srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Squares Means*) u promjeni od početnih vrijednosti u 28. tjednu dobiveni su koristeći mješoviti model s ponovljenim mjerenjima (engl. *mixed model with repeated measures*) uključujući liječenje, regiju, početni HbA_{1c} stratum (< 9,0% ili ≥ 9,0%), stratum prema početnom uzimanju sulfonilureje (da ili ne), tjedan, i interakciju liječenja po tjednima kao fiksne faktore i početnu vrijednost kao kovarijancu. Apsolutna promjena glukoze u plazmi 2 sata nakon obroka u 28. tjednu dobivena je na sličan način koristeći ANCOVA.

^c. Svi bolesnici bez podataka za mjeru ishoda uračunati su kao oni koji nisu odgovorili na terapiju.

^d. Nakon testa tolerancije standardnog obroka.

Analize isključuju mjerenja nakon primjene terapije za nužnu regulaciju neregulirane glikemije i nakon preranog prekida primjene ispitivanog lijeka.

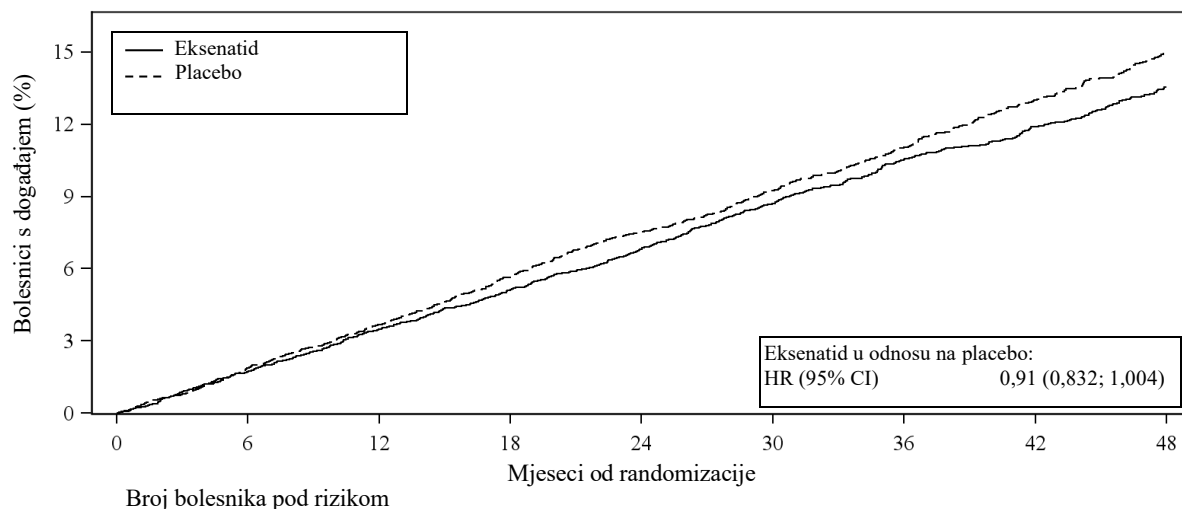
Kardiovaskularna ocjena

Ispitivanje EXSCEL bilo je ispitivanje kardiovaskularnih (KV) ishoda u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i bilo kojom razinom KV rizika u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ukupno su 14 752 bolesnika bila randomizirana u omjeru 1:1 za primanje eksenatida s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg jednom tjedno ili placebo kao dodatka trenutnom standardnom liječenju koje je moglo uključivati inhibitore SGLT2. Bolesnici su bili praćeni kao i u rutinskoj kliničkoj praksi tijekom medijana od 38,7 mjeseci, dok je medijan trajanja liječenja iznosio 27,8 mjeseci. Na kraju je ispitivanja vitalni status bio poznat za 98,9% bolesnika liječenih eksenatidom s produljenim oslobađanjem i za 98,8% onih koji su primali placebo. Srednja vrijednost dobi pri uključivanju u ispitivanje iznosila je 62 godine (8,5% bolesnika bilo je u dobi od ≥ 75 godina). Približno 62% bolesnika bilo je muškog spola. Srednja vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM) iznosila je 32,7 kg/m², a srednja vrijednost trajanja šećerne bolesti 13,1 godinu. Srednja vrijednost HbA_{1c} iznosila je 8,1%. Približno 49,3% bolesnika imalo je blago oštećenje bubrežne funkcije (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] od ≥ 60 do ≤ 89 ml/min/1,73 m²), a njih 21,6% umjereno oštećenje bubrežne funkcije (eGFR od ≥ 30 do ≤ 59 ml/min/1,73 m²). Ukupno 26,9% bolesnika nije prethodno imalo nijedan KV događaj, dok je njih 73,1% imalo najmanje jedan prethodni KV događaj.

Primarna mjera ishoda za sigurnost (neinferiornost) i djelotvornost (superiornost) u ispitivanju EXSCEL bilo je vrijeme do prvog potvrđenog velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (engl. *Major Adverse Cardiac Event*, MACE): smrti zbog kardiovaskularnog (KV) uzroka, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Smrt zbog bilo kojeg uzroka bila je sekundarna mjera ishoda koja se prva ocjenjivala.

U usporedbi s placebo, eksenatid s produljenim oslobađanjem nije povećao kardiovaskularni rizik u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 kad se primjenjivao kao dodatak trenutnom standardnom liječenju (HR: 0,91; 95% CI: 0,832; 1,004; P < 0,001 za neinferiornost) (vidjeti Sliku 1). U analizi unaprijed definiranih podskupina u ispitivanju EXSCEL, omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) za MACE bio je 0,86 (95% CI: 0,77 - 0,97) u bolesnika čija je početna vrijednost eGFR-a bila ≥ 60 ml/min/1,73 m² te 1,01 (95% CI: 0,86 - 1,19) u bolesnika čija je početna vrijednost eGFR-a bila < 60 ml/min/1,73 m². Rezultati za primarnu kompozitnu mjeru ishoda i sekundarne kardiovaskularne mjere ishoda prikazani su na Slici 2.

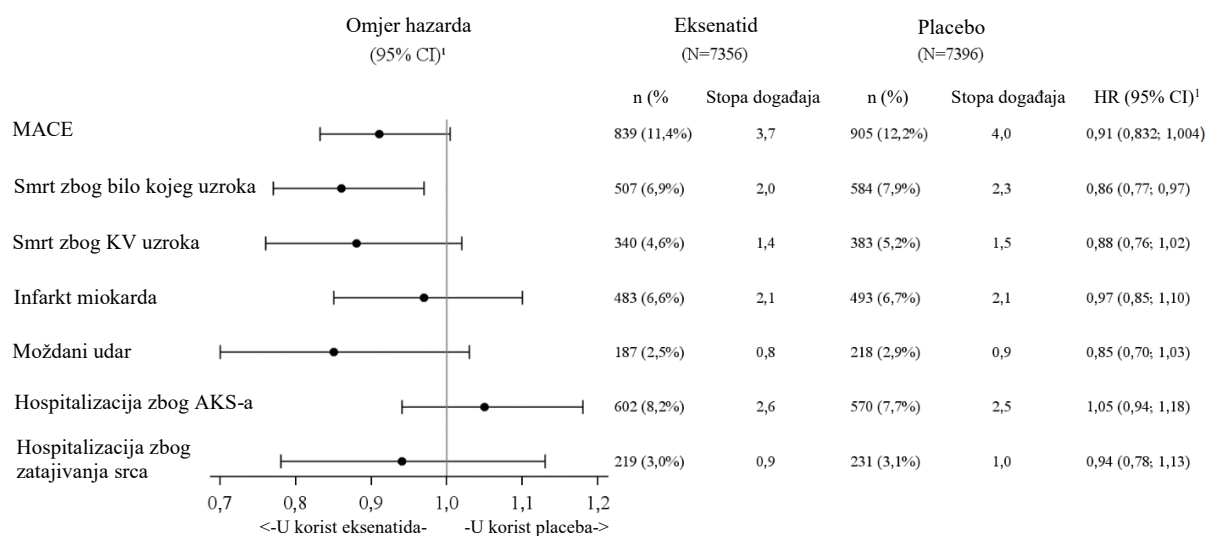
Slika 1: Vrijeme do prvog potvrđenog MACE događaja (bolesnici predviđeni za liječenje)



| | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 36 | 42 | 48 |
|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Eksenatid | 7356 | 7101 | 6893 | 6580 | 5912 | 4475 | 3595 | 3053 | 2281 |
| Placebo | 7396 | 7120 | 6897 | 6565 | 5908 | 4468 | 3565 | 2961 | 2209 |

HR (engl. *hazard ratio*), omjer hazarda; CI (engl. *confidence interval*), interval pouzdanosti

Slika 2: Grafikon raspona pouzdanosti: Analiza primarnih i sekundarnih mjera ishoda (bolesnici predviđeni za liječenje)



AKS, akutni koronarni sindrom; CI, interval pouzdanosti; HR, omjer hazarda; KV, kardiovaskularni; MACE, veliki kardiovaskularni štetni događaj; n, broj bolesnika s događajem; N, broj bolesnika u liječenoj skupini.

¹ HR (aktivni lijek/placebo) i CI temelje se na Coxovom regresijskom modelu proporcionalnih hazarda, stratificiranom prema prethodnom KV događaju i uz liječenu skupinu kao jedinu objasnidbenu varijablu.

Potreba za uvođenjem dodatnog antihiperglikemika smanjila se za 33% u skupini liječenoj eksenatidom s produljenim oslobađanjem (incidencija prilagođena za izloženost: 10,5 na 100 bolesnik-godina) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (incidencija prilagođena za izloženost: 15,7 na 100 bolesnik-godina). Tijekom ispitivanja opaženo je sniženje vrijednosti HbA_{1c}, a ukupna razlika između liječenja iznosila je -0,53% (eksenatid s produljenim oslobađanjem naspram placeba).

Tjelesna težina

Smanjenje tjelesne težine u usporedbi s početnim vrijednostima opaženo je u ispitivanjima svih formulacija eksenatida s produljenim oslobađanjem. To je smanjenje tjelesne težine viđeno bez obzira

na pojavu mučnine, iako je smanjenje bilo veće u skupini bolesnika koji su imali mučninu (srednja vrijednost smanjenja od -1,9 kg do -5,2 kg s mučninom, naspram -1,0 kg do -2,9 kg bez mučnine).

Glukoza u plazmi/serumu

Liječenje eksenatidom s produljenim oslobađanjem rezultiralo je značajnim smanjenjima koncentracija glukoze u plazmi/serumu natašte, ta smanjenja su se vidjela već nakon 4 tjedna. U placebom kontroliranom ispitivanju s inzulinom glarginom, promjena od početne vrijednosti do 28. tjedna u glukozi u plazmi natašte bila je -0,7 mmol/l za skupinu liječenu eksenatidom s produljenim oslobađanjem, i -0,1 mmol/l za skupinu koja je uzimala placebo. Opaženo je i dodatno smanjenje koncentracija nakon obroka.

Poboljšanje koncentracija glukoze u plazmi natašte održalo se tijekom 52 tjedna uz obje formulacije eksenatida s produljenim oslobađanjem.

Funkcija beta-stanica

Klinička ispitivanja formulacija eksenatida s produljenim oslobađanjem ukazala su na poboljšanje funkcije beta-stanica, koristeći mjere kao što je procjena modela homeostaze (engl. *Homeostasis Assessment Model*, HOMA-B). Učinak na funkciju beta stanica održao se tijekom 52 tjedna.

Krvni tlak

U ispitivanjima formulacija eksenatida s produljenim oslobađanjem opaženo je sniženje sistoličkog krvnog tlaka (0,8 mmHg do 4,7 mmHg). U 30-tjednom ispitivanju usporedbe s eksenatidom s trenutnim oslobađanjem i eksenatid s produljenim oslobađanjem i eksenatid s trenutnim oslobađanjem su značajno snižavali sistolički krvni tlak od početnih vrijednosti ($4,7 \pm 1,1$ mmHg odnosno $3,4 \pm 1,1$ mmHg), a razlika između liječenja nije bila značajna. Poboljšanje krvnog tlaka bilo je održano tijekom 52 tjedna.

U placebom kontroliranom ispitivanju s inzulinom glarginom, promjena od početne vrijednosti do 28. tjedna u sistoličkom krvnom tlaku bila je -2,6 mmHg za skupinu liječenu eksenatidom s produljenim oslobađanjem, i -0,7 mmHg za skupinu koja je uzimala placebo.

Kombinirano liječenje eksenatidom s produljenim oslobađanjem i dapagliflozinom rezultiralo je značajno većim smanjenjem sistoličkog krvnog tlaka od $-4,3 \pm 0,8$ mmHg u 28. tjednu u usporedbi sa smanjenjem kod samog eksenatida s produljenim oslobađanjem od $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) ili kod samog dapagliflozina od $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$).

Lipidi natašte

Formulacije eksenatida s produljenim oslobađanjem nisu pokazale negativne učinke na lipidne parametre.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost eksenatida s produljenim oslobađanjem u dozi od 2 mg jednom tjedno u odnosu na placebo ocjenjivala se u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama provedenom u adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih dijetom i tjelovježbom samostalno ili u kombinaciji sa stabilnom dozom oralnih antidijabetika i/ili inzulina. Eksenatid s produljenim oslobađanjem pokazao se superiornim placebo s obzirom na smanjenje razine HbA_{1c} nakon 24 tjedna (Tablica 9).

Tablica 9: Rezultati jednog 24-tjednog ispitivanja eksenatida s produljenim oslobađanjem u odnosu na placebo u adolescentnih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 i više godina (bolesnici predviđeni za liječenje)

| | Eksenatid s produljenim oslobađanjem 2 mg jedanput tjedno | Placebo jedanput tjedno |
|--|--|--------------------------------|
| Populacija predviđena za liječenje (N) | 58 | 24 |
| Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) | | |
| Početna vrijednost | 8,11 | 8,22 |
| Promjena od početne vrijednosti (± SE) | -0,36 (0,18) | 0,49 (0,27) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početne vrijednosti u odnosu na placebo (95% CI) ^a | -0,85 (-1,51; -0,19)* | |
| Srednja vrijednost glukoze u plazmi natašte (mmol/l) | | |
| Početna vrijednost | 9,24 | 9,08 |
| Promjena od početne vrijednosti (± SE) | -0,29 (0,424) | 0,91 (0,63) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početne vrijednosti u odnosu na placebo (95% CI) ^b | -1,2 (-2,72; 0,32) | |
| Srednja vrijednost tjelesne težine (kg) | | |
| Početna vrijednost | 100,33 | 96,96 |
| Promjena od početne vrijednosti (± SE) | -0,59 (0,67) | 0,63 (0,98) |
| Srednja vrijednost razlike u promjeni od početne vrijednosti u odnosu na placebo (95% CI) ^b | -1,22 (-3,59; 1,15) | |
| Udio bolesnika koji su postigli HbA_{1c} < 7,0% | 31,0% | 8,3% |
| Udio bolesnika koji su postigli HbA_{1c} ≤ 6,5% | 19,0% | 4,2% |
| Udio bolesnika koji su postigli HbA_{1c} < 6,5% | 19,0% | 4,2% |

*p=0,012

^a Prilagođena srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata i razlika između liječenih skupina s obzirom na promjenu od početnih vrijednosti pri svakom posjetu dobivene su koristeći mješoviti model s ponovljenim mjerenjima, u kojem su liječena skupina, regija, posjet, interakcija između liječene skupine i posjeta, početni HbA_{1c} i interakcija između početnog HbA_{1c} i posjeta bili fiksni učinci na temelju nestrukturirane kovarijantne matrice.

^b Prilagođena srednja vrijednost prema metodi najmanjih kvadrata i razlika između liječenih skupina s obzirom na promjenu od početnih vrijednosti pri svakom posjetu dobivene su koristeći mješoviti model s ponovljenim mjerenjima, u kojem su liječena skupina, regija, posjet, interakcija između liječene skupine i posjeta, početne vrijednosti, HbA_{1c} pri probiru (< 9,0% ili ≥ 9,0%) i interakcija između početnih vrijednosti i posjeta bili fiksni učinci na temelju nestrukturirane kovarijantne matrice.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Svojstva apsorpcije eksenatida odražavaju svojstva produljenog oslobađanja formulacije eksenatida s produljenim oslobađanjem. Jednom apsorbiran u krvotok, eksenatid se distribuira i eliminira prema svojim poznatim sustavnim farmakokinetičkim svojstvima (kako je opisano u ovom dijelu).

Apsorpcija

Nakon tjedne primjene lijeka Bydureon BCise u dozi od 2 mg, srednja vrijednost koncentracije eksenatida premašila je najniže djelotvorne koncentracije (~ 50 pg/ml) u 2 tjedna, s daljnjim postupnim povećanjem prosječne koncentracije eksenatida u plazmi do 8. tjedna. Nakon toga su se koncentracije eksenatida održavale na otprilike 153-208 pg/ml, što ukazuje na to da je postignuto stanje dinamičke ravnoteže. Stanje dinamičke ravnoteže koncentracija eksenatida održava se tijekom

intervala od jednog tjedna između doza, uz minimalne fluktuacije najviše i najniže koncentracije u odnosu na ovu prosječnu terapijsku koncentraciju.

Distribucija

Prosječan prividni volumen distribucije eksenatida nakon supkutane primjene jedne doze je 28 l.

Biotransformacija i eliminacija

Neklinička ispitivanja pokazala su da se eksenatid uglavnom eliminira glomerularnom filtracijom s naknadnom proteolitičkom degradacijom. Prosječan prividni klirens eksenatida je 9 l/h. Ova farmakokinetička svojstva eksenatida neovisna su o dozi. Približno 10 tjedana nakon prekida terapije eksenatidom s produljenim oslobađanjem, srednje vrijednosti koncentracija eksenatida u plazmi pale su ispod najnižih mjerljivih koncentracija.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Nisu opažene klinički značajne razlike u koncentracijama eksenatida u stanju dinamičke ravnoteže ili njegovoj podnošljivosti u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega (eGFR od 30 do 89 ml/min/1,73 m²) koji su primali Bydureon BCise u odnosu na bolesnike s normalnom bubrežnom funkcijom.

Insuficijencija jetre

Nisu provedena farmakokinetička ispitivanja u bolesnika s insuficijencijom jetre. Eksenatid se primarno odstranjuje putem bubrega; stoga se ne očekuje da će disfunkcija jetre utjecati na koncentracije eksenatida u krvi.

Spol, rasa i tjelesna težina

Spol, rasa i tjelesna težina nemaju klinički značajnog utjecaja na farmakokinetiku eksenatida.

Starije osobe

Podaci o starijim bolesnicima su ograničeni, ali ne ukazuju na izrazite promjene u izloženosti eksenatidu s povećanjem dobi do oko 75 godina.

U farmakokinetičkom ispitivanju eksenatida s trenutnim oslobađanjem u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, primjena eksenatida (10 µg) rezultirala je srednjom vrijednošću povećanja AUC-a eksenatida za 36% u 15 starijih ispitanika u dobi od 75 do 85 godina u usporedbi s 15 ispitanika u dobi od 45 do 65 godina, što je najvjerojatnije povezano sa smanjenom bubrežnom funkcijom u starijoj dobnoj skupini (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Populacijska farmakokinetička analiza provedena u adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2 koji su imali nizak titar protutijela na lijek pokazala je da se primjenom eksenatida s produljenim oslobađanjem (2 mg) postiže izloženost slična onoj opaženoj u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti provedenih s formulacijama eksenatida s trenutnim ili produljenim oslobađanjem.

U štakora i miševa koji su primali dugodjelujuće agoniste GLP-1 receptora opaženi su tumori štitnjače. U 2-godišnjem ispitivanju kancerogeneze na štakorima kod primjene eksenatida s produljenim oslobađanjem, opažena je povećana incidencija adenoma C-stanica i karcinoma C-stanica pri dozama kojima je postignuta izloženost ≥ 2 puta veća od sistemske izloženosti u ljudi na temelju AUC-a. Klinički značaj tih nalaza za ljude trenutno nije poznat.

Ispitivanja s eksenatidom provedena na životinjama nisu ukazala na štetne učinke s obzirom na plodnost; visoke doze eksenatida izazvale su učinke na skeletu i smanjile fetalni i neonatalni rast.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

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

Vehikulum

trigliceridi, srednje duljine lanca

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Brizgalica se prije uporabe može čuvati najdulje 4 tjedna na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Brizgalica se mora čuvati u vodoravnom položaju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Suspenzija dolazi u staklenom ulošku (staklo tipa I) volumena 2 ml, koji je s jedne strane zatvoren kombiniranim (brombutilnim) gumenim zatvaračem, a s druge (brombutilnim) gumenim klipom. Gotov lijek sastoji se od uloška napunjenog suspenzijom koji je uklopljen u brizgalicu. Brizgalica ima ugrađenu iglu.

Pakiranje od 4 jednodozne napunjene brizgalice (BCise) i višestruko pakiranje koje sadrži 12 (3 pakiranja s 4) jednodoznih napunjenih brizgalica (BCise).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Napunjena brizgalica je namijenjena samo za jednokratnu uporabu.

Zdravstveni radnici trebaju obučiti bolesnike i njegovatelje.

Brizgalica BCise se prije injekcije mora izvaditi iz hladnjaka, položiti vodoravno na ravnu površinu i ostaviti tako najmanje 15 minuta. Suspenzija se mora pomiješati žustrim protresanjem tijekom najmanje 15 sekundi. Suspenzija se prije uporabe mora vizualno pregledati. Suspenzija se smije primijeniti samo ako je bijele do bjelkaste boje i mutna te jednoliko pomiješana, bez vidljivih bijelih tragova lijeka na stijenkama, dnu i vrhu prozorčića na brizgalici. Nakon što se suspenzija potpuno pomiješa, odmah treba dovršiti pripremne korake i supkutano je injicirati. Za više informacija o suspenziji i njezinoj primjeni vidjeti uputu o lijeku i „Upute za korisnika“.

Bolesnika treba uputiti da nakon svake injekcije zbrine brizgalicu na siguran način.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/696/005-006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. lipnja 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 18. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Ujedinjeno Kraljevstvo

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA - 4 JEDNODOZNA SETA

1. NAZIV LIJEKA

Bydureon 2 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
eksenatid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 2 mg eksenatida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

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

Otapalo:

karmelozanatrij
natrijev klorid
polisorbat 20
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Jedna kutija sadrži 4 jednodozna seta:

1 jednodozni set sadrži:

1 bočicu sa 2 mg eksenatida
1 napunjenu štrcaljku s 0,65 ml otapala
1 priključak za bočicu
2 igle za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za pripremu i injiciranje doze slijedite Upute za korisnika.

Za supkutanu primjenu.

Bydureon se mora injicirati odmah nakon suspenzije praška u otapalu.

Jedanput tjedno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Set se prije uporabe može čuvati najdulje 4 tjedna na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/696/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

bydureon

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA OD 3 X (4 JEDNODOZNA SETA) - BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

Bydureon 2 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem eksenatid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 2 mg eksenatida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

Prašak

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

saharoza

Otapalo:

karmelozanatrij

natrijev klorid

polisorbat 20

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Dio višestrukog pakiranja od 3 x (4 jednodozna seta). Ne prodavati odvojeno.

Jedna kutija sadrži 4 jednodozna seta:

1 jednodozni set sadrži:

1 bočicu sa 2 mg eksenatida

1 napunjenu štrcaljku s 0,65 ml otapala

1 priključak za bočicu

2 igle za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za pripremu i injiciranje doze slijedite Upute za korisnika.

Za supkutanu primjenu.

Bydureon se mora injicirati odmah nakon suspenzije praška u otapalu.

Jedanput tjedno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Set se prije uporabe može čuvati najdulje 4 tjedna na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/696/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

bydureon

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA OD 3 X (4 JEDNODOZNA SETA) - S PLAVIM OKVIROM****1. NAZIV LIJEKA**

Bydureon 2 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem eksenatid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 2 mg eksenatida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

Prašak

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

saharoza

Otapalo:

karmelozanatrij

natrijev klorid

polisorbat 20

natrijev dihidrogenfosfat hidrat

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.
Višestruko pakiranje od 3 x (4 jednodozna seta). Ne prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za pripremu i injiciranje doze slijedite Upute za korisnika.

Za supkutanu primjenu.

Bydureon se mora injicirati odmah nakon suspenzije praška u otapalu.

Jedanput tjedno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Set se prije uporabe može čuvati najdulje 4 tjedna na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/696/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

bydureon

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Bydureon 2 mg prašak za injekciju
eksenatid
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 mg

6. DRUGO

AstraZeneca AB

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA ZA OTAPALO**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Otapalo za Bydureon

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,65 ml

6. DRUGO

AstraZeneca AB

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA (PAKIRANJE OD 4 JEDNODOZNE NAPUNJENE BRIZGALICE)****1. NAZIV LIJEKA**

Bydureon 2 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici
eksenatid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 2 mg eksenatida. Nakon pripreme suspenzije, isporučuje se doza od 2 mg/0,65 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

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

Otapalo:

karmelozanatrij
natrijev klorid
polisorbat 20
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
voda za injekcije
natrijev hidroksid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.
4 jednodozne napunjene brizgalice
1 rezervna igla za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za pripremu i injiciranje doze slijedite Upute za korisnika.
Za supkutanu primjenu.
Samo za jednokratnu uporabu.
Bydureon se mora injicirati odmah nakon miješanja.
Jedanput tjedno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjene brizgalice se prije uporabe mogu čuvati najdulje 4 tjedna na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/696/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

bydureon

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA OD 3 X (4 JEDNODOZNE NAPUNJENE BRIZGALICE) - BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

Bydureon 2 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici
eksenatid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 2 mg eksenatida. Nakon pripreme suspenzije, isporučuje se doza od 2 mg/0,65 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

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

Otapalo:

karmelozanatrij
natrijev klorid
polisorbat 20
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
voda za injekcije
natrijev hidroksid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.
4 jednodozne napunjene brizgalice. Dio višestrukog pakiranja, ne prodavati odvojeno.
1 rezervna igla za injekciju

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za pripremu i injiciranje doze slijedite Upute za korisnika.
Za supkutanu primjenu.
Samo za jednokratnu uporabu.
Bydureon se mora injicirati odmah nakon miješanja.
Jedanput tjedno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjene brizgalice se prije uporabe mogu čuvati najdulje 4 tjedna na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/696/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

bydureon

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA OD 3 X (4 JEDNODOZNE NAPUNJENE BRIZGALICE) - SA PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Bydureon 2 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici
eksenatid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 2 mg eksenatida. Nakon pripreme suspenzije, isporučuje se doza od 2 mg/0,65 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

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

Otapalo:

karmelozanatrij
natrijev klorid
polisorbat 20
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
voda za injekcije
natrijev hidroksid

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.
Višestruko pakiranje: 12 (3 pakiranja s 4) jednodoznih napunjenih brizgalica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za pripremu i injiciranje doze slijedite Upute za korisnika.
Za supkutanu primjenu.
Samo za jednokratnu uporabu.
Bydureon se mora injicirati odmah nakon miješanja.
Jedanput tjedno.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjene brizgalice se prije uporabe mogu čuvati najdulje 4 tjedna na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/696/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

bydureon

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA DRŠCI BRIZGALICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Bydureon 2 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
eksenatid
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 mg

6. DRUGO

AstraZeneca AB

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (PAKIRANJE OD 4 JEDNODOZNE NAPUNJENE BRIZGALICE)

1. NAZIV LIJEKA

Bydureon 2 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici
eksenatid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica isporučuje dozu od 2 mg ekstenatida u 0,85 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

Prašak

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

saharoza

Vehikulum:

trigliceridi, srednje duljine lanca

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

4 jednodozne napunjene brizgalice (BCise)

BCise

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za pripremu i injiciranje doze slijedite Upute za korisnika.

Samo za jednokratnu uporabu.

Jedanput tjedno.

Dobro protresite prije uporabe.

Bydureon se mora injicirati odmah nakon miješanja i pripreme.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Napunjena brizgalica se prije uporabe može čuvati najdulje 4 tjedna na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjena brizgalica se mora čuvati u vodoravnom položaju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/696/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

bydureon bcise

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MEĐUPAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA OD 3 X (4 JEDNODOZNE NAPUNJENE BRIZGALICE) - BEZ PLAVOG OKVIRA

1. NAZIV LIJEKA

Bydureon 2 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici eksenatid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica isporučuje dozu od 2 mg eksenatida u 0,85 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

Prašak

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

saharoza

Vehikulum:

trigliceridi, srednje duljine lanca

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

4 jednodozne napunjene brizgalice (BCise). Dio višestrukog pakiranja, ne prodavati odvojeno. BCise

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za pripremu i injiciranje doze slijedite Upute za korisnika.

Samo za jednokratnu uporabu.

Jedanput tjedno.

Dobro protresite prije uporabe.

Bydureon se mora injicirati odmah nakon miješanja i pripreme.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Napunjena brizgalica se prije uporabe može čuvati najdulje 4 tjedna na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjena brizgalica se mora čuvati u vodoravnom položaju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/696/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

bydureon bcise

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA OD 3 X (4 JEDNODOZNE NAPUNJENE BRIZGALICE) - SA PLAVIM OKVIROM

1. NAZIV LIJEKA

Bydureon 2 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici eksenatid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica isporučuje dozu od 2 mg eksenatida u 0,85 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari:

Prašak

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

saharoza

Vehikulum:

trigliceridi, srednje duljine lanca

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem

Višestruko pakiranje: 12 (3 pakiranja s 4) jednodoznih napunjenih brizgalica

BCise

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za pripremu i injiciranje doze slijedite Upute za korisnika.

Samo za jednokratnu uporabu.

Jedanput tjedno.

Dobro protresite prije uporabe.

Bydureon se mora injicirati odmah nakon miješanja i pripreme.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Napunjena brizgalica se prije uporabe može čuvati najdulje 4 tjedna na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjena brizgalica se mora čuvati u vodoravnom položaju.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/696/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

bydureon bcise

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ BRIZGALICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Bydureon 2 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem
eksenatid
s.c.
BCise

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 mg

6. DRUGO

AstraZeneca AB

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Bydureon 2 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem eksenatid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri u dijabetološkoj ambulanti.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru u dijabetološkoj ambulanti. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Bydureon i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bydureon
3. Kako primjenjivati Bydureon
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bydureon
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Bydureon i za što se koristi

Bydureon sadrži djelatnu tvar eksenatid. To je lijek koji se primjenjuje injekcijom, a koristi se kako bi se poboljšala kontrola šećera u krvi u odraslih osoba, adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2.

Ovaj lijek se primjenjuje u kombinaciji sa sljedećim lijekovima za liječenje šećerne bolesti: metforminom, sulfonilurejama, tiazolidindionima (liječenje u kombinaciji s tiazolidindionom ispitivalo se samo u odraslih bolesnika), SGLT2 inhibitorima i/ili inzulinom dugog djelovanja. Liječnik Vam je sada propisao ovaj lijek kao dodatni lijek za pomoć u kontroli šećera u krvi. Nastavite provoditi svoj plan prehrane i tjelovježbe.

Imate šećernu bolest jer Vaše tijelo ne stvara dovoljno inzulina za kontrolu šećera u krvi ili Vaše tijelo ne može iskoristiti inzulin na odgovarajući način. Ovaj lijek pomaže Vašem tijelu da poveća stvaranje inzulina kada je šećer u krvi visok.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bydureon

Nemojte primjenjivati Bydureon

- ako ste alergični na eksenatid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego primijenite Bydureon, razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom u dijabetološkoj ambulanti o sljedećem:

- Ako primjenjujete ovaj lijek u kombinaciji sa sulfonilurejom, jer može doći do sniženja šećera u krvi (hipoglikemije). Redovito provjeravajte razine glukoze u krvi. Ako niste sigurni sadrži li neki od Vaših drugih lijekova sulfonilureju, upitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru u dijabetološkoj ambulanti.

- Ako imate šećernu bolest tipa 1 ili dijabetičku ketoacidozu, jer se ovaj lijek ne smije primjenjivati.
- Kako injicirati ovaj lijek. Mora se injicirati pod kožu, a ne u venu ili u mišić.
- Ako imate teških problema s pražnjenjem želuca (uključujući gastroparezu) ili probavom hrane, jer se primjena ovog lijeka ne preporučuje. Djelatna tvar u ovom lijeku usporava pražnjenje želuca, pa hrana sporije prolazi kroz želudac.
- Ako ste ikada imali upalu gušterače (pankreatitis) (vidjeti dio 4).
- Ako prebrzo gubite na tjelesnoj težini (više od 1,5 kg na tjedan), jer to može uzrokovati probleme poput žučnih kamenaca.
- Ako imate tešku bolest bubrega ili ako ste na dijalizi, jer se primjena ovog lijeka ne preporučuje.

Lijek Bydureon nije inzulin te se stoga ne smije koristiti kao zamjena za inzulin.

Djeca i adolescenti

Bydureon se može koristiti u adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina. Nema dostupnih podataka o primjeni ovog lijeka u djece mlađe od 10 godina.

Drugi lijekovi i Bydureon

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, posebice:

- druge lijekove za liječenje šećerne bolesti tipa 2, poput lijekova koji djeluju na isti način kao Bydureon (na primjer: liraglutid ili drugi lijekovi koji sadrže eksenatid), jer se primjena tih lijekova s lijekom Bydureon ne preporučuje.
- lijekove za razrjeđivanje krvi (antikoagulanse), npr. varfarin, jer će Vam biti potrebno dodatno praćenje promjena vrijednosti INR-a (mjera razrjeđivanja krvi) tijekom početka liječenja ovim lijekom.
- lijek koji sadrži sulfonilureju, jer kod njegove primjene u kombinaciji s lijekom Bydureon može doći do niskih razina šećera u krvi (hipoglikemije)
- ako primjenjujete inzulin, Vaš će vas liječnik uputiti kako da smanjite dozu inzulina te će Vam preporučiti da učestalije pratite razinu šećera u krvi kako biste izbjegli hiperglikemiju (visoka razina šećera u krvi) i dijabetičku ketoacidozu (komplikacija dijabetesa koja se pojavljuje ako organizam ne može razgraditi glukozu jer nema dovoljno inzulina).

Trudnoća i dojenje

Nije poznato može li ovaj lijek naškoditi Vašem nerođenom djetetu, prema tome ga ne smijete uzimati tijekom trudnoće i najmanje 3 mjeseca prije planirane trudnoće.

Nije poznato izlučuje li se eksenatid u majčino mlijeko. Ne smijete uzimati ovaj lijek tijekom dojenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Tijekom liječenja ovim lijekom trebate koristiti kontracepciju ako postoji mogućnost da postanete trudni.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako primjenjujete ovaj lijek u kombinaciji sa sulfonilurejom, može doći do niskog šećera u krvi (hipoglikemije). Hipoglikemija može smanjiti sposobnost koncentracije. Molimo da imate na umu ovaj mogući problem u svim situacijama u kojima biste mogli ugroziti sebe i druge (npr. vožnja automobila ili rukovanje strojevima).

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Bydureon

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Bydureon

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra u dijabetološkoj ambulanti. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom u dijabetološkoj ambulanti ako niste sigurni.

Ovaj lijek trebate injicirati jednom na tjedan, u bilo koje doba dana, uz obrok ili bez njega.

Ovaj lijek se treba primjenjivati injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) u području trbuha (abdomen), natkoljenice (bedra) ili stražnjeg dijela nadlaktice. Ne smije se injicirati u venu niti u mišić.

Svakog tjedna možete koristiti isti dio tijela. Svakako odaberite različito mjesto injekcije na tom dijelu tijela.

Nikada ne miješajte zajedno inzulin i Bydureon u istoj injekciji. Ako morate primijeniti oba u isto vrijeme, koristite dvije zasebne injekcije. Možete primijeniti obje injekcije u isto područje na tijelu (na primjer, područje trbuha), ali ne smijete primijeniti injekcije jednu do druge.

Redovito kontrolirajte razine glukoze u krvi, što je posebno važno ako također uzimate sulfonilureju.

Prilikom injiciranja lijeka Bydureon slijedite „Upute za korisnika“ koje su priložene u kutiji lijeka.

Prije prve primjene Vaš liječnik ili medicinska sestra u dijabetološkoj ambulanti Vas moraju naučiti kako ćete injicirati ovaj lijek.

Prije nego započnete s primjenom, provjerite je li tekućina u štrcaljki prozirna i bez čestica. Nakon miješanja, suspenziju smijete upotrijebiti samo ako je bijele do bjelkaste boje i mutna. Ako vidite nakupine suhog praška na stijenkama ili dnu bočice, to znači da lijek NIJE dobro promiješan. Ponovno snažno protresite bočicu dok se lijek dobro ne promiješa.

Ovaj lijek morate injicirati odmah nakon miješanja praška i otapala.

Za svaku injekciju upotrijebite novu iglu i sigurno je zbrinite nakon svake uporabe, kako su Vas uputili Vaš liječnik ili medicinska sestra u dijabetološkoj ambulanti.

Ako primijenite više lijeka Bydureon nego što ste trebali

Ako primijenite više ovog lijeka nego što ste trebali, prvo se obratite svom liječniku jer će Vam možda trebati liječenje. Previše ovog lijeka može uzrokovati mučninu, povraćanje, omaglicu ili simptome niske razine šećera u krvi (vidjeti dio 4).

Ako ste zaboravili primijeniti Bydureon

Možda ćete htjeti izabrati dan u tjednu na koji ćete uvijek planirati injekciju lijeka Bydureon.

Ako propustite dozu, a do sljedeće je doze preostalo još 3 dana ili više, uzmite propuštenu dozu što je prije moguće. Sljedeću injekciju možete ponovno primijeniti na izabrani dan u tjednu.

Ako propustite dozu, a do sljedeće je doze preostao još samo 1 ili 2 dana, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću kao i obično, na dan kada je trebate uzeti prema uobičajenom rasporedu. Isto tako, možete promijeniti i izabrani dan u tjednu, pod uvjetom da ste posljednju dozu primijenili prije najmanje 3 dana.

Nemojte primijeniti dvije doze lijeka Bydureon u razmaku manjem od 3 dana.

Ako niste sigurni jeste li primijenili cijelu dozu lijeka Bydureon

Ako niste sigurni jeste li primijenili cijelu dozu, nemojte injicirati dodatnu dozu ovog lijeka, već ju uzmite sljedeći tjedan kako je planirano.

Ako prestanete primjenjivati Bydureon

Ako smatrate da trebate prestati primjenjivati ovaj lijek, najprije se posavjetujte sa svojim liječnikom. Prestanak primjene ovog lijeka može utjecati na razine šećera u krvi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri u dijabetološkoj ambulanti.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prijavljene su **teške alergijske reakcije** (anafilaksija) (rijetko) (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba).

Odmah se javite svom liječniku ako primijetite simptome kao što su:

- oticanje lica, jezika ili grla (angioedem)
- preosjetljivost (osip, svrbež i naglo oticanje tkiva vrata, lica, usta ili grla)
- teškoće pri gutanju
- koprivnjača i teškoće pri disanju

Prijavljeni su **slučajevi upale gušterače** (pankreatitis) sa učestalošću manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) u bolesnika koji su primali ovaj lijek. Pankreatitis može biti ozbiljna bolest, koja može biti opasna po život.

- Obavijestite liječnika ako ste imali pankreatitis, žučne kamence, probleme s alkoholizmom ili vrlo visoke trigliceride. Ova medicinska stanja mogu povećati rizik da dobijete upalu gušterače, odnosno da ju ponovo dobijete, bez obzira uzimate li ovaj lijek ili ne.
- **PRESTANITE** uzimati ovaj lijek i odmah se javite svom liječniku ako dobijete **tešku i upornu** bol u trbuhu, s povraćanjem ili bez njega, jer biste mogli imati upalu gušterače (pankreatitis).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- mučnina (mučnina je najčešća u početku liječenja ovim lijekom, a u većine se bolesnika smanjuje s vremenom)
- proljev
- hipoglikemija (niske razine šećera u krvi) kod primjene u kombinaciji s lijekom koji sadrži **sulfonilureju**

Kada se ovaj lijek primjenjuje s lijekom koji sadrži **sulfonilureju**, može doći do pojave epizoda niskog šećera u krvi (hipoglikemija, općenito blaga do umjerena). Možda će trebati smanjiti dozu lijeka koji sadrži sulfonilureju tijekom liječenja ovim lijekom. Znakovi i simptomi niskog šećera u krvi uključuju glavobolju, omamljenost, slabost, omaglicu, smetenost, razdražljivost, glad, ubrzani otkucaji srca, znojenje i osjećaj nervoze. Liječnik će Vam reći kako liječiti niski šećer u krvi.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- hipoglikemija (niske razine šećera u krvi) kod primjene u kombinaciji s inzulinom
- omaglica
- glavobolja
- povraćanje
- gubitak energije i snage
- umor (iscrpljenost)
- zatvor
- bol u području trbuha
- nadutost
- probavne tegobe

- plinovi (vjetrovi)
- žgaravica
- smanjen apetit

Ovaj lijek može smanjiti apetit, količinu hrane koju jedete i Vašu tjelesnu težinu.

Ako prebrzo gubite na tjelesnoj težini (više od 1,5 kg na tjedan), porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom jer to može uzrokovati probleme poput žučnih kamenaca.

- reakcije na mjestu injekcije

Ako imate reakciju na mjestu injekcije (crvenilo, osip ili svrbež), možete zamoliti liječnika da Vam propiše nešto za ublažavanje znakova ili simptoma. Možda ćete vidjeti ili osjetiti malu kvržicu ispod kože nakon injekcije; ona bi trebala nestati nakon 4 do 8 tjedana. Neće biti potrebno prekidati liječenje.

Manje česte nuspojave

- smanjenje bubrežne funkcije
- dehidracija, ponekad uz smanjenje bubrežne funkcije
- intestinalna opstrukcija (zastoj u crijevima)
- podrigivanje
- neobičan okus u ustima
- pojačano znojenje
- gubitak kose
- pospanost
- odgoda u pražnjenju želuca
- upala žučnog mjehura
- žučni kamenci

Rijetke nuspojave

- osjećaj nervoze

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Dodatno, prijavljene su neke **druge nuspojave**:

- krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego što je normalno zbog niske razine trombocita u krvi.
- promjene INR-a (mjerilo razrjeđivanja krvi) prijavljene kada je lijek primijenjen zajedno s varfarinom.
- kožne reakcije na mjestu primjene injekcije nakon davanja injekcije eksenatida. One uključuju: šupljinu ispunjenu gnojem (apsces) i otečeni, crveni dio kože vruć i osjetljiv na dodir (celulitis).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru u dijabetološkoj ambulanti. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Bydureon

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“ ili „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Set se prije uporabe može čuvati najdulje 4 tjedna na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Svaki set lijeka Bydureon koji je bio zamrznut mora se baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bydureon sadrži

- Djelatna tvar je eksenatid. Jedna bočica sadrži 2 mg eksenatida.
- Drugi sastojci su:
- U prašku: poli(D,L-laktid-ko-glikolid) i saharoza.
- U otapalu: karmelozanatrij, natrijev klorid, polisorbit 20, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat i voda za injekcije.

Kako Bydureon izgleda i sadržaj pakiranja

Prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Prašak je bijele do bjelkaste boje, a otapalo je bistra, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa otopina.

Svaki jednodozni set sadrži jednu bočicu s 2 mg praška eksenatida, jednu napunjenu štrcaljku s 0,65 ml otapala, jedan priključak za bočicu i dvije igle za injekciju. Jedna igla je rezervna.

Ovaj lijek je dostupan u veličinama pakiranja od 4 jednodozna seta i 3 pakiranja s 4 jednodozna seta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Ujedinjeno Kraljevstvo

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

Malta

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Bydureon 2 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici eksenatid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri u dijabetološkoj ambulanti.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru u dijabetološkoj ambulanti. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Bydureon i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bydureon
3. Kako primjenjivati Bydureon
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bydureon
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Bydureon i za što se koristi

Bydureon sadrži djelatnu tvar eksenatid. To je lijek koji se primjenjuje injekcijom, a koristi se kako bi se poboljšala kontrola šećera u krvi u odraslih osoba, adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2.

Ovaj lijek se primjenjuje u kombinaciji sa sljedećim lijekovima za liječenje šećerne bolesti: metforminom, sulfonilurejama, tiazolidindionima (liječenje u kombinaciji s tiazolidindionom ispitivalo se samo u odraslih bolesnika), SGLT2 inhibitorima i/ili inzulinom dugog djelovanja. Liječnik Vam je sada propisao ovaj lijek kao dodatni lijek za pomoć u kontroli šećera u krvi. Nastavite provoditi svoj plan prehrane i tjelovježbe.

Imate šećernu bolest jer Vaše tijelo ne stvara dovoljno inzulina za kontrolu šećera u krvi ili Vaše tijelo ne može iskoristiti inzulin na odgovarajući način. Ovaj lijek pomaže Vašem tijelu da poveća stvaranje inzulina kada je šećer u krvi visok.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bydureon

Nemojte primjenjivati Bydureon

- ako ste alergični na eksenatid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego primijenite Bydureon, razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom u dijabetološkoj ambulanti o sljedećem:

- Ako primjenjujete ovaj lijek u kombinaciji sa sulfonilurejom, jer može doći do sniženja šećera u krvi (hipoglikemije). Redovito provjeravajte razine glukoze u krvi. Ako niste sigurni sadrži li neki od Vaših drugih lijekova sulfonilureju, upitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru u dijabetološkoj ambulanti.

- Ako imate šećernu bolest tipa 1 ili dijabetičku ketoacidozu, jer se ovaj lijek ne smije primjenjivati.
- Kako injicirati ovaj lijek. Mora se injicirati pod kožu, a ne u venu ili u mišić.
- Ako imate teških problema s pražnjenjem želuca (uključujući gastroparezu) ili probavom hrane, jer se primjena ovog lijeka ne preporučuje. Djelatna tvar u ovom lijeku usporava pražnjenje želuca, pa hrana sporije prolazi kroz želudac.
- Ako ste ikada imali upalu gušterače (pankreatitis) (vidjeti dio 4).
- Ako prebrzo gubite na tjelesnoj težini (više od 1,5 kg na tjedan), jer to može uzrokovati probleme poput žučnih kamenaca.
- Ako imate tešku bolest bubrega ili ako ste na dijalizi, jer se primjena ovog lijeka ne preporučuje.

Lijek Bydureon nije inzulin te se stoga ne smije koristiti kao zamjena za inzulin.

Djeca i adolescenti

Bydureon se može koristiti u adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina. Nema dostupnih podataka o primjeni ovog lijeka u djece mlađe od 10 godina.

Drugi lijekovi i Bydureon

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, posebice:

- druge lijekove za liječenje šećerne bolesti tipa 2, poput lijekova koji djeluju na isti način kao Bydureon (na primjer: liraglutid ili drugi lijekovi koji sadrže eksenatid), jer se primjena tih lijekova s lijekom Bydureon ne preporučuje.
- lijekove za razrjeđivanje krvi (antikoagulanse), npr. varfarin, jer će Vam biti potrebno dodatno praćenje promjena vrijednosti INR-a (mjera razrjeđivanja krvi) tijekom početka liječenja ovim lijekom
- lijek koji sadrži sulfonilureju, jer kod njegove primjene u kombinaciji s lijekom Bydureon može doći do niskih razina šećera u krvi (hipoglikemije)
- ako primjenjujete inzulin, Vaš će vas liječnik uputiti kako da smanjite dozu inzulina te će Vam preporučiti da učestalije pratite razinu šećera u krvi kako biste izbjegli hiperglikemiju (visoka razina šećera u krvi) i dijabetičku ketoacidozu (komplikacija dijabetesa koja se pojavljuje ako organizam ne može razgraditi glukozu jer nema dovoljno inzulina).

Trudnoća i dojenje

Nije poznato može li ovaj lijek naškoditi Vašem nerođenom djetetu, prema tome ga ne smijete uzimati tijekom trudnoće i najmanje 3 mjeseca prije planirane trudnoće.

Nije poznato izlučuje li se eksenatid u majčino mlijeko. Ne smijete uzimati ovaj lijek tijekom dojenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Tijekom liječenja ovim lijekom trebate koristiti kontracepciju ako postoji mogućnost da postanete trudni.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako primjenjujete ovaj lijek u kombinaciji sa sulfonilurejom, može doći do niskog šećera u krvi (hipoglikemije). Hipoglikemija može smanjiti sposobnost koncentracije. Molimo da imate na umu ovaj mogući problem u svim situacijama u kojima biste mogli ugroziti sebe i druge (npr. vožnja automobila ili rukovanje strojevima).

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Bydureon

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Bydureon

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra u dijabetološkoj ambulanti. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom u dijabetološkoj ambulanti ako niste sigurni.

Ovaj lijek trebate injicirati jednom na tjedan, u bilo koje doba dana, uz obrok ili bez njega.

Ovaj lijek se treba primijeniti injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) u području trbuha (abdomen), natkoljenice (bedra) ili stražnjeg dijela nadlaktice. Ne smije se injicirati u venu niti u mišić.

Svakog tjedna možete koristiti isti dio tijela. Svakako odaberite različito mjesto injekcije na tom dijelu tijela.

Nikada ne miješajte zajedno inzulin i Bydureon u istoj injekciji. Ako morate primijeniti oba u isto vrijeme, koristite dvije zasebne injekcije. Možete primijeniti obje injekcije u isto područje na tijelu (na primjer, područje trbuha), ali ne smijete primijeniti injekcije jednu do druge.

Redovito kontrolirajte razine glukoze u krvi, što je posebno važno ako također uzimate sulfonilureju.

Prilikom injiciranja lijeka Bydureon slijedite „Upute za korisnika“ koje su priložene u kutiji lijeka.

Prije prve primjene Vaš liječnik ili medicinska sestra u dijabetološkoj ambulanti Vas moraju naučiti kako ćete injicirati ovaj lijek.

Izvadite jednu brizgalicu iz hladnjaka i ostavite ju najmanje 15 minuta na sobnoj temperaturi. Prije nego započnete s primjenom, provjerite je li tekućina u brizgalici prozirna i bez čestica. Nakon miješanja tekućine i praška, suspenziju smijete upotrijebiti samo ako je bijele do bjelkaste boje i mutna. Ako vidite nakupine suhog praška na stijenkama brizgalice, to znači da lijek NIJE dobro promiješan. Ponovno snažno lupkajte brizgalicom o dlan dok se lijek dobro ne promiješa.

Ovaj lijek morate injicirati odmah nakon miješanja praška i otapala.

Za svaku injekciju upotrijebite novu brizgalicu. Nakon primjene, brizgalicu trebate zbrinuti na siguran način, s pričvršćenom iglom, kako su Vas uputili Vaš liječnik ili medicinska sestra u dijabetološkoj ambulanti.

Ako primijenite više lijeka Bydureon nego što ste trebali

Ako primijenite više ovog lijeka nego što ste trebali, prvo se obratite svom liječniku jer će Vam možda trebati liječenje. Previše ovog lijeka može uzrokovati mučninu, povraćanje, omaglicu ili simptome niske razine šećera u krvi (vidjeti dio 4).

Ako ste zaboravili primijeniti Bydureon

Možda ćete htjeti izabrati dan u tjednu na koji ćete uvijek planirati injekciju lijeka Bydureon.

Ako propustite dozu, a do sljedeće je doze preostalo još 3 dana ili više, uzmite propuštenu dozu što je prije moguće. Sljedeću injekciju možete ponovno primijeniti na izabrani dan u tjednu.

Ako propustite dozu, a do sljedeće je doze preostao još samo 1 ili 2 dana, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću kao i obično, na dan kada je trebate uzeti prema uobičajenom rasporedu. Isto tako, možete promijeniti i izabrani dan u tjednu, pod uvjetom da ste posljednju dozu primijenili prije najmanje 3 dana.

Nemojte primijeniti dvije doze lijeka Bydureon u razmaku manjem od 3 dana.

Ako niste sigurni jeste li primijenili cijelu dozu lijeka Bydureon

Ako niste sigurni jeste li primijenili cijelu dozu, nemojte injicirati dodatnu dozu ovog lijeka, već ju uzmite sljedeći tjedan kako je planirano.

Ako prestanete primjenjivati Bydureon

Ako smatrate da trebate prestati primjenjivati ovaj lijek, najprije se posavjetujte sa svojim liječnikom. Prestanak primjene ovog lijeka može utjecati na razine šećera u krvi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri u dijabetološkoj ambulanti.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prijavljene su **teške alergijske reakcije** (anafilaksija) (rijetko) (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba).

Odmah se javite svom liječniku ako primijetite simptome kao što su:

- oticanje lica, jezika ili grla (angioedem)
- preosjetljivost (osip, svrbež i naglo oticanje tkiva vrata, lica, usta ili grla)
- teškoće pri gutanju
- koprivnjača i teškoće pri disanju

Prijavljeni su **slučajevi upale gušterače** (pankreatitis) sa učestalošću manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) u bolesnika koji su primali ovaj lijek. Pankreatitis može biti ozbiljna bolest, koja može biti opasna po život.

- Obavijestite liječnika ako ste imali pankreatitis, žučne kamence, probleme s alkoholizmom ili vrlo visoke trigliceride. Ova medicinska stanja mogu povećati rizik da dobijete upalu gušterače, odnosno da ju ponovo dobijete, bez obzira uzimate li ovaj lijek ili ne.
- **PRESTANITE** uzimati ovaj lijek i odmah se javite svom liječniku ako dobijete **tešku i upornu** bol u trbuhu, s povraćanjem ili bez njega, jer biste mogli imati upalu gušterače (pankreatitis).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- mučnina (mučnina je najčešća u početku liječenja ovim lijekom, a u većine se bolesnika smanjuje s vremenom)
- proljev
- hipoglikemija (niske razine šećera u krvi) kod primjene u kombinaciji s lijekom koji sadrži **sulfonilureju**

Kada se ovaj lijek primjenjuje s lijekom koji sadrži **sulfonilureju**, može doći do pojave epizoda niskog šećera u krvi (hipoglikemija, općenito blaga do umjerena). Možda će trebati smanjiti dozu lijeka koji sadrži sulfonilureju tijekom liječenja ovim lijekom. Znakovi i simptomi niskog šećera u krvi uključuju glavobolju, omamljenost, slabost, omaglicu, smetenost, razdražljivost, glad, ubrzani otkucaji srca, znojenje i osjećaj nervoze. Liječnik će Vam reći kako liječiti niski šećer u krvi.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- hipoglikemija (niske razine šećera u krvi) kod primjene u kombinaciji s inzulinom
- omaglica
- glavobolja
- povraćanje
- gubitak energije i snage
- umor (iscrpljenost)
- zatvor
- bol u području trbuha

- nadutost
- probavne tegobe
- plinovi (vjetрови)
- žgaravica
- smanjen apetit

Ovaj lijek može smanjiti apetit, količinu hrane koju jedete i Vašu tjelesnu težinu.

Ako prebrzo gubite na tjelesnoj težini (više od 1,5 kg na tjedan), porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom jer to može uzrokovati probleme poput žučnih kamenaca.

- reakcije na mjestu injekcije

Ako imate reakciju na mjestu injekcije (crvenilo, osip ili svrbež), možete zamoliti liječnika da Vam propiše nešto za ublažavanje znakova ili simptoma. Možda ćete vidjeti ili osjetiti malu kvržicu ispod kože nakon injekcije; ona bi trebala nestati nakon 4 do 8 tjedana. Neće biti potrebno prekidati liječenje.

Manje česte nuspojave

- smanjenje bubrežne funkcije
- dehidracija, ponekad uz smanjenje bubrežne funkcije
- intestinalna opstrukcija (zastoj u crijevima)
- podrigivanje
- neobičan okus u ustima
- pojačano znojenje
- gubitak kose
- pospanost
- odgoda u pražnjenju želuca
- upala žučnog mjehura
- žučni kamenci

Rijetke nuspojave

- osjećaj nervoze

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Dodatno, prijavljene su neke **druge nuspojave**:

- krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego što je normalno zbog niske razine trombocita u krvi.
- promjene INR-a (mjerilo razrjeđivanja krvi) prijavljene kada je lijek primijenjen zajedno s varfarinom.
- kožne reakcije na mjestu primjene injekcije nakon davanja injekcije eksenatida. One uključuju: šupljinu ispunjenu gnojem (apsces) i otečeni, crveni dio kože vruć i osjetljiv na dodir (celulitis).

Prijavlivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru u dijabetološkoj ambulanti. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Bydureon

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“ ili „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Brizgalica se prije uporabe može čuvati najdulje 4 tjedna na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Svaka brizgalica lijeka Bydureon koja je bila zamrznuta mora se baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bydureon sadrži

- Djelatna tvar je eksenatid. Jedna napunjena brizgalica sadrži 2 mg eksenatida. Nakon pripreme suspenzije, isporučuje se doza od 2 mg/0,65 ml.
- Drugi sastojci su:
- U prašku: poli(D,L-laktid-ko-glikolid) i saharoza.
- U otapalu: karmelozanatrij, natrijev klorid, polisorbit 20, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, voda za injekcije i natrijev hidroksid (za podešavanje pH).

Kako Bydureon izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj lijek dolazi u obliku praška i otapala (tekućine) za suspenziju za injekciju u napunjenoj brizgalici. U jednoj se komori nalazi prašak (2 mg) bijele do bjelkaste boje, a u drugoj otapalo (0,65 ml), koje je bistra, bezbojna do blijedožuta ili blijedosmeđa otopina. Svaka jednodozna napunjena brizgalica dolazi s jednom prilagođenom iglom. U svakoj kutiji se nalazi i jedna rezervna igla.

Ovaj lijek je dostupan u pakiranju od 4 jednodozne napunjene brizgalice te u višestrukom pakiranju koje sadrži 12 (3 pakiranja s 4) jednodoznih napunjenih brizgalica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Ujedinjeno Kraljevstvo

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Bydureon 2 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici eksenatid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri u dijabetološkoj ambulanti.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru u dijabetološkoj ambulanti. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Bydureon i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bydureon
3. Kako primjenjivati Bydureon
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Bydureon
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Bydureon i za što se koristi

Bydureon sadrži djelatnu tvar eksenatid. To je lijek koji se primjenjuje injekcijom, a koristi se kako bi se poboljšala kontrola šećera u krvi u odraslih osoba, adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina sa šećernom bolešću tipa 2.

Ovaj lijek se primjenjuje u kombinaciji sa sljedećim lijekovima za liječenje šećerne bolesti: metforminom, sulfonilurejama, tiazolidindionima (liječenje u kombinaciji s tiazolidindionom ispitivalo se samo u odraslih bolesnika), SGLT2 inhibitorima i/ili inzulinom dugog djelovanja. Liječnik Vam je sada propisao ovaj lijek kao dodatni lijek za pomoć u kontroli šećera u krvi. Nastavite provoditi svoj plan prehrane i tjelovježbe.

Imate šećernu bolest jer Vaše tijelo ne stvara dovoljno inzulina za kontrolu šećera u krvi ili Vaše tijelo ne može iskoristiti inzulin na odgovarajući način. Ovaj lijek pomaže Vašem tijelu da poveća stvaranje inzulina kada je šećer u krvi visok.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Bydureon

Nemojte primjenjivati Bydureon

- ako ste alergični na eksenatid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego primijenite Bydureon, razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom u dijabetološkoj ambulanti o sljedećem:

- Ako primjenjujete ovaj lijek u kombinaciji sa sulfonilurejom, jer može doći do sniženja šećera u krvi (hipoglikemije). Redovito provjeravajte razine glukoze u krvi. Ako niste sigurni sadrži li neki od Vaših drugih lijekova sulfonilureju, upitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru u dijabetološkoj ambulanti.

- Ako imate šećernu bolest tipa 1 ili dijabetičku ketoacidozu, jer se ovaj lijek ne smije primjenjivati.
- Kako injicirati ovaj lijek. Mora se injicirati pod kožu, a ne u venu ili u mišić.
- Ako imate teških problema s pražnjenjem želuca (uključujući gastroparezu) ili probavom hrane, jer se primjena ovog lijeka ne preporučuje. Djelatna tvar u ovom lijeku usporava pražnjenje želuca, pa hrana sporije prolazi kroz želudac.
- Ako ste ikada imali upalu gušterače (pankreatitis) (vidjeti dio 4).
- Ako prebrzo gubite na tjelesnoj težini (više od 1,5 kg na tjedan), jer to može uzrokovati probleme poput žučnih kamenaca.
- Ako imate tešku bolest bubrega ili ako ste na dijalizi, jer se primjena ovog lijeka ne preporučuje.

Lijek Bydureon nije inzulin te se stoga ne smije koristiti kao zamjena za inzulin.

Djeca i adolescenti

Bydureon se može koristiti u adolescenata i djece u dobi od 10 i više godina. Nema dostupnih podataka o primjeni ovog lijeka u djece mlađe od 10 godina.

Drugi lijekovi i Bydureon

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, posebice:

- druge lijekove za liječenje šećerne bolesti tipa 2, poput lijekova koji djeluju na isti način kao Bydureon (na primjer: liraglutid i drugi lijekovi koji sadrže eksenatid), jer se primjena tih lijekova s lijekom Bydureon ne preporučuje.
- lijekove za razrjeđivanje krvi (antikoagulanse), npr. varfarin, jer će Vam biti potrebno dodatno praćenje promjena vrijednosti INR-a (mjera razrjeđivanja krvi) tijekom početka liječenja ovim lijekom.
- lijek koji sadrži sulfonilureju, jer kod njegove primjene u kombinaciji s lijekom Bydureon može doći do niskih razina šećera u krvi (hipoglikemije)
- ako primjenjujete inzulin, Vaš će vas liječnik uputiti kako da smanjite dozu inzulina te će Vam preporučiti da učestalije pratite razinu šećera u krvi kako biste izbjegli hiperglikemiju (visoka razina šećera u krvi) i dijabetičku ketoacidozu (komplikacija dijabetesa koja se pojavljuje ako organizam ne može razgraditi glukozu jer nema dovoljno inzulina).

Trudnoća i dojenje

Nije poznato može li ovaj lijek naškoditi Vašem nerođenom djetetu, prema tome ga ne smijete uzimati tijekom trudnoće i najmanje 3 mjeseca prije planirane trudnoće.

Nije poznato izlučuje li se eksenatid u majčino mlijeko. Ne smijete uzimati ovaj lijek tijekom dojenja.

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Tijekom liječenja ovim lijekom trebate koristiti kontracepciju ako postoji mogućnost da postanete trudni.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako primjenjujete ovaj lijek u kombinaciji sa sulfonilurejom, može doći do niskog šećera u krvi (hipoglikemije). Hipoglikemija može smanjiti sposobnost koncentracije. Molimo da imate na umu ovaj mogući problem u svim situacijama u kojima biste mogli ugroziti sebe i druge (npr. vožnja automobila ili rukovanje strojevima).

3. Kako primjenjivati Bydureon

BCise je naziv napunjene brizgalice koja se koristi za injiciranje lijeka Bydureon.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako su Vam rekli Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra u dijabetološkoj ambulanti. Provjerite sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom u dijabetološkoj ambulanti ako niste sigurni.

Ovaj lijek trebate injicirati jednom na tjedan, u bilo koje doba dana, uz obrok ili bez njega.

Ovaj lijek se treba primjenjivati injekcijom pod kožu (supkutanom injekcijom) u području trbuha (abdomen), natkoljenice (bedra) ili stražnjeg dijela nadlaktice. Ne smije se injicirati u venu niti u mišić.

Svakog tjedna možete koristiti isti dio tijela. Svakako odaberite različito mjesto injekcije na tom dijelu tijela.

Redovito kontrolirajte razine glukoze u krvi, što je posebno važno ako također uzimate sulfonilureju.

Prilikom injiciranja lijeka Bydureon BCise slijedite „Upute za korisnika“ koje su priložene u kutiji lijeka.

Prije prve primjene Vaš liječnik ili medicinska sestra u dijabetološkoj ambulanti Vas moraju naučiti kako ćete injicirati ovaj lijek.

Izvadite jednu brizgalicu iz hladnjaka, položite ju vodoravno na ravnu površinu i ostavite da odstoji tako najmanje 15 minuta. Promiješajte suspenziju žustrim protresanjem tijekom najmanje 15 sekundi. Suspenziju smijete primijeniti samo ako je jednoliko pomiješana te bijele do bjelkaste boje i mutna. Ako vidite bijele tragove lijeka na stijenkama, dnu ili vrhu prozorčića na brizgalici, to znači da lijek NIJE dobro promiješan. Ponovno ga snažno protresite, dok se dobro ne promiješa.

Ovaj lijek morate injicirati odmah nakon miješanja suspenzije.

Za svaku injekciju upotrijebite novu brizgalicu. Nakon svake uporabe brizgalicu trebate zbrinuti na siguran način, kako su Vas uputili Vaš liječnik ili medicinska sestra u dijabetološkoj ambulanti.

Ako primijenite više lijeka Bydureon nego što ste trebali

Ako primijenite više ovog lijeka nego što ste trebali, prvo se obratite svom liječniku jer će Vam možda trebati liječenje. Previše ovog lijeka može uzrokovati mučninu, povraćanje, omaglicu ili simptome niske razine šećera u krvi (vidjeti dio 4).

Ako ste zaboravili primijeniti Bydureon

Možda ćete htjeti izabrati dan u tjednu na koji ćete uvijek planirati injekciju lijeka Bydureon.

Ako propustite dozu, a do sljedeće je doze preostalo još 3 dana ili više, uzmite propuštenu dozu što je prije moguće. Sljedeću injekciju možete ponovno primijeniti na izabrani dan u tjednu.

Ako propustite dozu, a do sljedeće je doze preostao još samo 1 ili 2 dana, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću kao i obično, na dan kada je trebale uzeti prema uobičajenom rasporedu. Isto tako, možete promijeniti i izabrani dan u tjednu, pod uvjetom da ste posljednju dozu primijenili prije najmanje 3 dana.

Nemojte primijeniti dvije doze lijeka Bydureon u razmaku manjem od 3 dana.

Ako niste sigurni jeste li primijenili cijelu dozu lijeka Bydureon

Ako niste sigurni jeste li primijenili cijelu dozu, nemojte injicirati dodatnu dozu ovog lijeka, već ju uzmite sljedeći tjedan kako je planirano.

Ako prestanete primjenjivati Bydureon

Ako smatrate da trebate prestati primjenjivati ovaj lijek, najprije se posavjetujte sa svojim liječnikom. Prestanak primjene ovog lijeka može utjecati na razine šećera u krvi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri u dijabetološkoj ambulanti.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prijavljene su **teške alergijske reakcije** (anafilaksija) (rijetko) (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba).

Odmah se javite svom liječniku ako primijetite simptome kao što su:

- oticanje lica, jezika ili grla (angioedem)
- preosjetljivost (osip, svrbež i naglo oticanje tkiva vrata, lica, usta ili grla)
- teškoće pri gutanju
- koprivnjača i teškoće pri disanju

Prijavljene su **slučajevi upale gušterače** (pankreatitis) sa učestalošću manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) u bolesnika koji su primali ovaj lijek. Pankreatitis može biti ozbiljna bolest, koja može biti opasna po život.

- Obavijestite liječnika ako ste imali pankreatitis, žučne kamence, probleme s alkoholizmom ili vrlo visoke trigliceride. Ova medicinska stanja mogu povećati rizik da dobijete upalu gušterače, odnosno da ju ponovo dobijete, bez obzira uzimate li ovaj lijek ili ne.
- **PRESTANITE** uzimati ovaj lijek i odmah se javite svom liječniku ako dobijete **tešku i upornu** bol u trbuhu, s povraćanjem ili bez njega, jer biste mogli imati upalu gušterače (pankreatitis).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- hipoglikemija (niske razine šećera u krvi) kod primjene u kombinaciji s lijekom koji sadrži **sulfonilureju**

Kada se ovaj lijek primjenjuje s lijekom koji sadrži **sulfonilureju**, može doći do pojave epizoda niskog šećera u krvi (hipoglikemija, općenito blaga do umjerena). Možda će trebati smanjiti dozu lijeka koji sadrži sulfonilureju tijekom liječenja ovim lijekom. Znakovi i simptomi niskog šećera u krvi uključuju glavobolju, omamljenost, slabost, omaglicu, smetenost, razdražljivost, glad, ubrzani otkucaji srca, znojenje i osjećaj nervoze. Liječnik će Vam reći kako liječiti niski šećer u krvi.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- hipoglikemija (niske razine šećera u krvi) kod primjene u kombinaciji s inzulinom
- glavobolja
- omaglica
- mučnina (mučnina je najčešća u početku liječenja ovim lijekom, a u većine se bolesnika smanjuje s vremenom)
- proljev
- povraćanje
- zatvor
- probavne tegobe
- žgaravica
- nadutost
- bol u području trbuha
- svrbež ili crvenilo na mjestu injekcije

- umor (iscrpljenost)

Manje česte nuspojave

- hipoglikemija (niske razine šećera u krvi) kod primjene u kombinaciji s lijekom koji ne sadrži **sulfonilureju**
- smanjen apetit

Ovaj lijek može smanjiti apetit, količinu hrane koju jedete i Vašu tjelesnu težinu.

Ako prebrzo gubite na tjelesnoj težini (više od 1,5 kg na tjedan), porazgovarajte o tome sa svojim liječnikom jer to može uzrokovati probleme poput žučnih kamenaca.

- dehidracija
- neobičan okus u ustima
- pospanost
- plinovi (vjetrovi)
- podrigivanje
- intestinalna opstrukcija (zastoj u crijevima)
- koprivnjača
- pojačano znojenje
- osip, svrbež
- gubitak kose
- smanjenje bubrežne funkcije
- reakcije na mjestu injekcije

Ako imate reakciju na mjestu injekcije (crvenilo, osip ili svrbež), možete zamoliti liječnika da Vam propiše nešto za ublažavanje znakova ili simptoma. Možda ćete vidjeti ili osjetiti malu kvržicu ispod kože nakon injekcije; ona bi trebala nestati nakon 4 do 8 tjedana. Neće biti potrebno prekidati liječenje.

- gubitak energije i snage
- odgoda u pražnjenju želuca
- žučni kamenci
- upala žučnog mjehura

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- osjećaj nervoze

Nuspojave nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Dodatno, prijavljene su neke **druge nuspojave** (njihova se učestalost ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego što je normalno zbog niske razine trombocita u krvi.
- kožne reakcije na mjestu primjene injekcije nakon davanja injekcije eksenatida. One uključuju: šupljinu ispunjenu gnojem (apsces) i otečeni, crveni dio kože vruć i osjetljiv na dodir (celulitis).
- promjene INR-a (mjerilo razrjeđivanja krvi) prijavljene kada je lijek primijenjen zajedno s varfarinom

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru u dijabetološkoj ambulanti. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Bydureon

elk

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“ ili „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Bydureon BCise brizgalicu treba čuvati na sljedeći način:

- Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).
- Brizgalica se prije uporabe može čuvati najdulje 4 tjedna na temperaturi ispod 30 °C.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Brizgalica se mora čuvati u vodoravnom položaju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bydureon BCise brizgalica sadrži

- Djelatna tvar je eksenatid. Jedna napunjena brizgalica sadrži 2 mg eksenatida.
- Drugi sastojci su: poli(D,L-laktid-ko-glikolid), saharoza i trigliceridi srednje duljine lanca.

Kako Bydureon izgleda i sadržaj pakiranja

Suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici (BCise).

Bijela do bjelkasta neprozirna suspenzija.

Svaka napunjena brizgalica isporučuje 2 mg eksenatida u volumenu od 0,85 ml.

Ovaj je lijek dostupan u pakiranju od 4 jednodozne napunjene brizgalice (BCise) te u višestrukom pakiranju koje sadrži 12 (3 pakiranja s 4) jednodoznih napunjenih brizgalica (BCise). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Ujedinjeno Kraljevstvo

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

UPUTE ZA KORISNIKA

Vodič korak po korak

Bydureon 2 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem

Ako imate pitanja o primjeni lijeka Bydureon

- pogledajte dio **Česta pitanja i odgovori**

Korisni savjeti

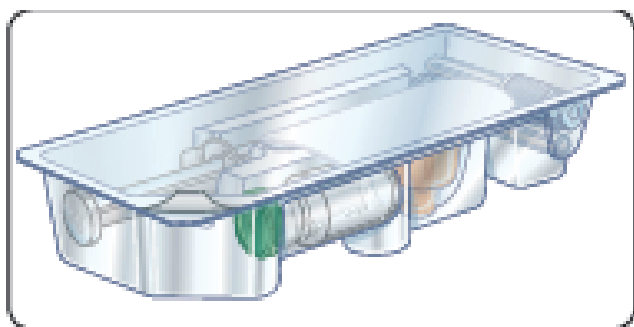
- Nemojte žuriti.
- Slijedite ove upute korak po korak.
- Trebat će Vam dovoljno vremena da dovršite sve korake bez prekida.
- Kad steknete iskustvo u primjeni injekcija, vjerojatno će Vam trebati manje vremena.

VAŽNO:

Pažljivo pročitajte i slijedite svaki korak u ovim uputama *svaki puta* kada primjenjujete Bydureon. Nemojte preskakati korake. Pročitajte i *Uputu o lijeku* priloženu u kutiji.

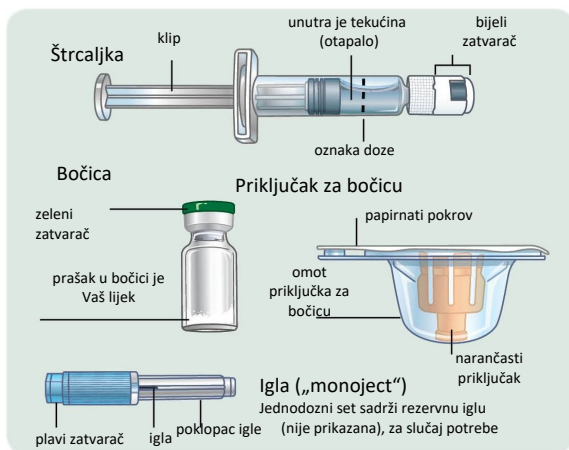
Vodič kroz dijelove

- **Jednodozni set**



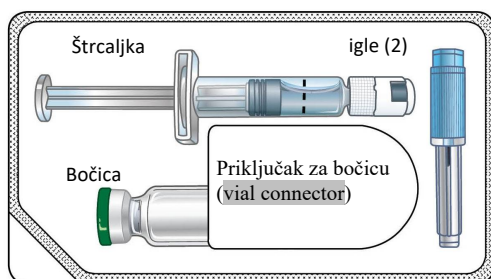
Podignite ovdje za detaljan pregled sastavnih dijelova

Držite ovaj poklopac otvorenim da se možete vratiti kako budete prolazili kroz pojedine korake.



Vodič kroz dijelove

Jednodozni set



Što je unutra

Da biste primijenili točnu dozu, pročitajte svako poglavlje, kako biste sve korake napravili točnim redoslijedom.

Ovaj vodič je podijeljen u poglavlja:

1. Početak
2. Spajanje dijelova
3. Miješanje lijeka i punjenje štrcaljke
4. Injiciranje lijeka

Česta pitanja i odgovori.

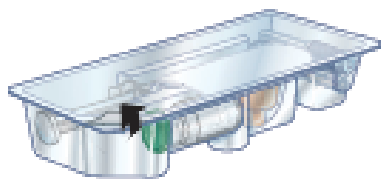
1. Početak

1a Izvadite jednodozni set iz hladnjaka.

Pripremite se za sigurno odlaganje upotrijebljenih igala i štrcaljki. Pripremite sve što Vam je potrebno kako biste na siguran način odložili upotrijebljene igle i štrcaljke.

1b Operite ruke.

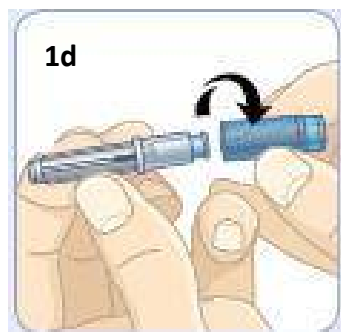
1c



Odljepite poklopac da otvorite set.

Izvadite štrcaljku. Tekućina u štrcaljki mora biti bistra i bez čestica. U redu je ako se u njoj nalaze mjehurići zraka.

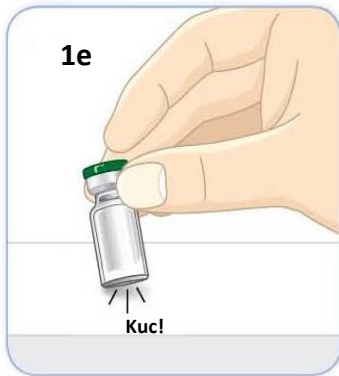
Stavite iglu, omot s priključkom za bočicu, bočicu i štrcaljku na čistu, ravnu površinu.



Uzmite iglu i odvrnite plavi zatvarač.

Odložite pokrivenu iglu. Igla je sada pripremljena. Trebat će Vam kasnije.

U setu se nalazi i rezervna igla, za slučaj da je zatrebate.



Uzmite bočicu.

Lagano kucnite bočicom nekoliko puta o tvrdu podlogu da rastresete prašak.



Palcem skinite zeleni zatvarač.

Odložite bočicu.

2. Spajanje dijelova



Uzмите omot s priključkom za bočicu i odlijepite papirnati pokrov. Ne dotičite narančasti priključak koji se nalazi u omotu.



Držite omot s priključkom za bočicu.

U drugoj ruci držite bočicu.



Pritisnite vrh bočice čvrsto u narančasti priključak.



Izvadite iz omota bočicu na koju je sada pričvršćen narančasti priključak.



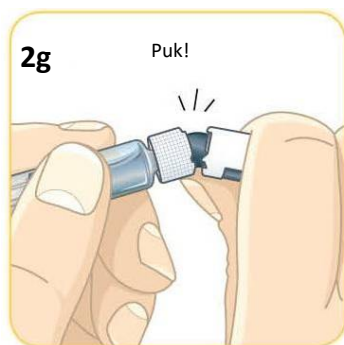
Bočica sada treba izgledati ovako.

Odložite je za kasnije.



Uzmite štrcaljku.

Drugom rukom čvrsto uhvatite 2 siva kvadratića na bijelom zatvaraču.



Odlomite zatvarač

Pazite da ne potisnete klip.

Zatvarač odlomite kao da lomite štapić.

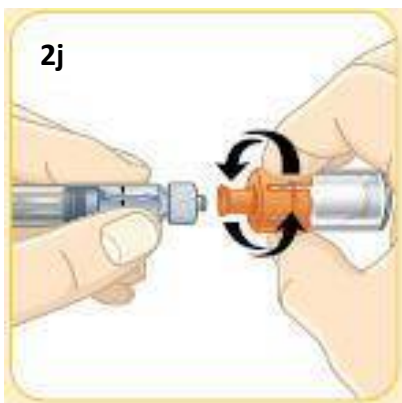


Ovako izgleda odlomljeni zatvarač.

Zatvarač Vam više neće trebati te ga možete baciti.

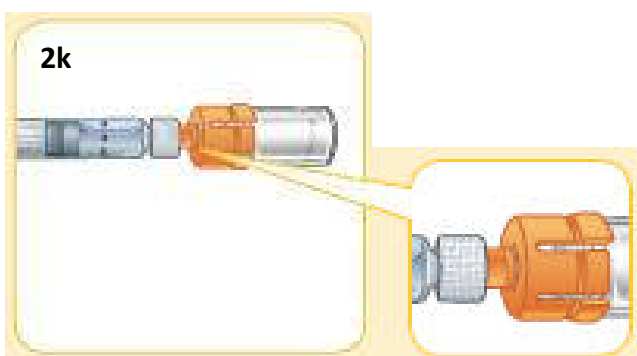


Štrcaljka sada treba izgledati ovako.



Sada uzмите бојицу с причвршћеним наранџастим прикључком.

Zavrните narančasti priključak na štrcaljku dok se čvrsto ne spoje. Pazite da držite narančasti priključak dok ga zavrćete. Nemojte prejako stegnuti. Pazite da ne potisnete klip.

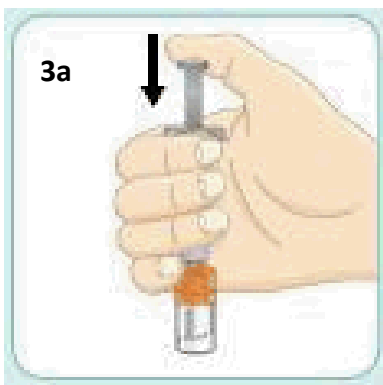


Ovako trebaju izgledati dijelovi sada kada su spojeni.

3. Miješanje lijeka i punjenje štrcaljke

VAŽNO:

Tijekom sljedećih koraka, miješat ćete lijek i puniti štrcaljku. Nakon što pomiješate lijek, morate ga odmah injicirati. **Ne smijete čuvati pomiješani lijek da biste ga kasnije injicirali.**



Palcem potisnite klip prema dolje dok se ne zaustavi i zadržite palac na mjestu.

Možete osjetiti kako se klip malo vraća unatrag.



Nastavite pritiskati klip palcem i **snažno tresite**. Tresite sve dok se tekućina i prašak dobro ne izmiješaju.

Ne brinite da bi bočica mogla otpasti. Narančasti priključak je drži pričvršćenom za štrcaljku.

Snažno tresite kao što biste tresli mješavinu ulja i octa za preljev za salatu.



Kada je lijek dobro izmiješan, treba izgledati mutno.



Ako vidite nakupine suhog praška na stijenkama ili na dnu bočice, to znači da lijek NIJE dobro promiješan.

Ponovno snažno tresite dok se lijek dobro ne promiješa.

Nastavite pritiskati klip palcem dok tresete.

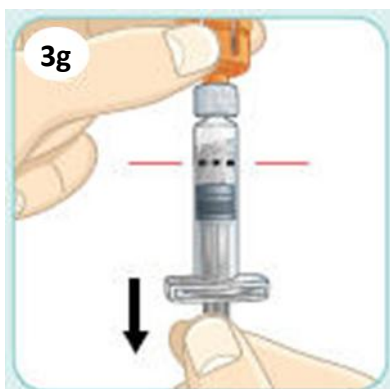


Sada držite bočicu tako da je štrcaljka okrenuta prema gore. Pritišćite klip palcem dok se ne zaustavi i držite ga na mjestu.



Nježno lupkajte po bočici drugom rukom. I dalje pritišćite klip palcem kako biste ga zadržali na mjestu.

Lupkanje po bočici pomaže da se lijek otpusti sa stijenki bočice. U redu je ako vidite mjehuriće zraka.



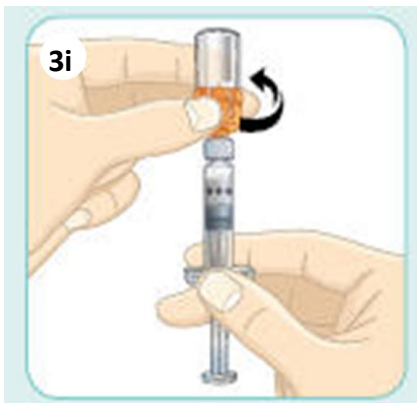
Povucite klip prema dolje, ispod crne isprekidane oznake doze.

Na taj način ćete povući lijek iz bočice u štrcaljku. Možda ćete vidjeti mjehuriće zraka. To je normalno.

Na stijenkama bočice možda će se zadržati malo tekućine. To je također normalno.



Jednom rukom držite klip na mjestu da se ne pomiče.



Drugom rukom odvrnite narančasti priključak kako biste ga odvojili.

Nakon odvajanja priključka pazite da ne potisnete klip.

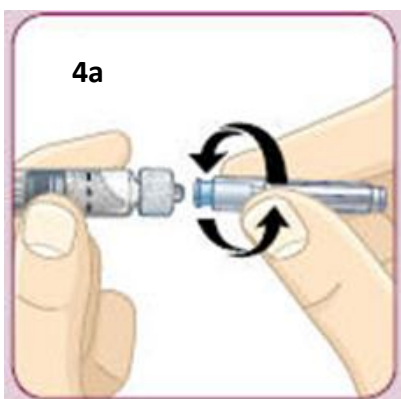


Štrcaljka sada treba izgledati ovako.

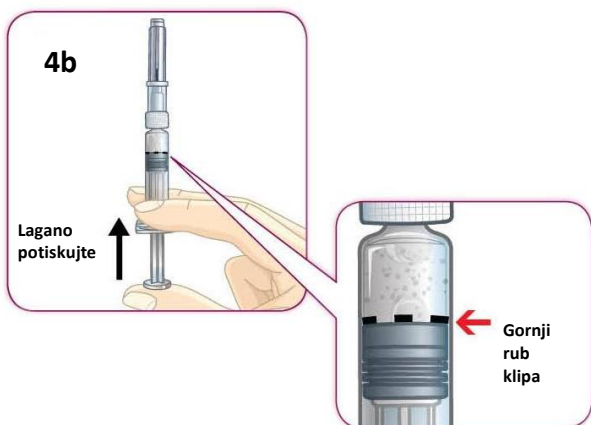
4. Injiciranje lijeka

VAŽNO:

**Pažljivo pročitajte sljedeće korake i dobro pogledajte slike.
To će vam pomoći da primijenite točnu dozu lijeka.**



Zavrnite iglu na štrcaljku dok se čvrsto ne spoje. Još nemojte skidati poklopac s igle.
Pazite da ne potisnete klip.



Polako potiskujte klip dok se njegov gornji rub ne poravna s crnom isprekidanom oznakom doze. Tada maknite palac s klipa.

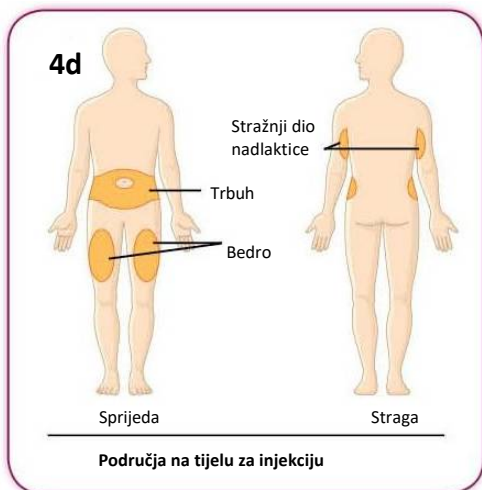
Važno je da u ovom trenutku prestanete potiskivati klip jer ćete inače izgubiti dio lijeka i nećete moći primijeniti točnu dozu.



Tijekom sljedećih koraka gornji rub klipa mora ostati poravnat s crnom isprekidanom oznakom doze. To će Vam omogućiti da dobijete točnu dozu lijeka.

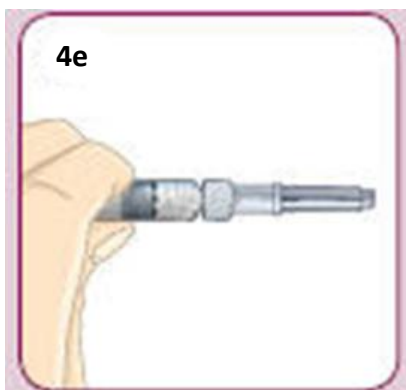
VAŽNO:

Normalno je da vidite nekoliko mjehurića zraka u mješavini. Mjehurići zraka Vam neće naškoditi niti će utjecati na dozu.

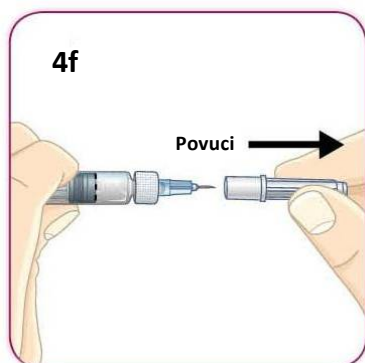


Svaku dozu lijeka možete injicirati u područje trbuha (abdomena), u bedro ili u stražnju stranu nadlaktice.

Svakog tjedna možete koristiti isti dio tijela. Međutim, svakako odaberite različito mjesto injekcije na tom području.



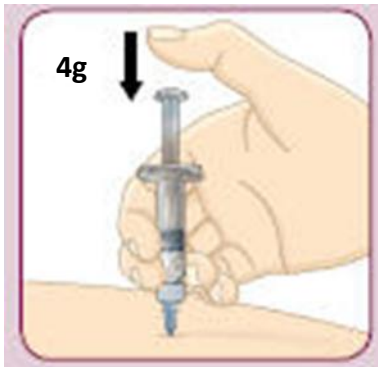
Uхватite štrcaljku blizu crne isprekidane oznake doze.



Povucite poklopac ravno s igle.
Nemojte ga odvrnati.

Pazite da ne potisnete klip.

Kad skinete poklopac s igle, možda ćete vidjeti 1 ili 2 kapljice tekućine. To je normalno.



Svakako primijenite tehniku injiciranja koju su Vam preporučili liječnik ili medicinska sestra u dijabetološkoj ambulanti.

Zapamtite: Bydureon morate injicirati odmah nakon što ste ga pomiješali.

Zabodite iglu u kožu (potkožno). Kako biste injicirali čitavu dozu, palcem potisnite klip dok se ne zaustavi.

Izvućite iglu.

Ako niste sigurni da ste primijenili čitavu dozu lijeka, pogledajte uputu o lijeku (dio 3).

4h. Uklonite štrcaljku zajedno s pričvršćenom iglom, kako su Vas uputili liječnik ili medicinska sestra u dijabetološkoj ambulanti. NEMOJTE pokušavati vratiti poklopac na iglu ili ponovno koristiti iglu.

Ne trebate čuvati dijelove seta. Svaki jednodozni set sadrži sve što trebate za svoju tjednu dozu lijeka Bydureon.

Lijekovi se ne smiju uklanjati putem otpadnih voda ili kućnog otpada. Pitajte svog ljekarnika kako ukloniti lijekove koje više ne trebate. Ove mjere pomoći će u zaštiti okoliša.

Kada je vrijeme za sljedeću tjednu dozu, ponovno krenite od koraka 1.

Česta pitanja i odgovori

Ako se Vaše pitanje odnosi na:

| | |
|---|----------|
| Koliko dugo nakon miješanja treba injicirati lijek | 1 |
| Miješanje lijeka | 2 |
| Mjehuriće zraka u štrcaljki | 3 |
| Pričvršćivanje igle | 4 |
| Skidanje poklopca s igle | 5 |
| Klip koji nije poravnat s crnom isprekidanom oznakom doze | 6 |
| Nemogućnost potiskivanja klipa prilikom injiciranja lijeka | 7 |

Vidjeti pitanje broj:

Česta pitanja i odgovori

1. Nakon što pomiješam lijek, koliko dugo mogu čekati prije nego ga injiciram?

Bydureon morate primijeniti odmah nakon što ste ga pomiješali. Ako Bydureon ne injicirate odmah, početak će se stvarati male grudice lijeka u štrcaljki. Te bi grudice mogle začepiti iglu tijekom injiciranja (vidjeti pitanje 7).

2. Kako ću znati da je lijek dobro promiješan?

Kada je lijek dobro promiješan, mora izgledati mutno. Na stijenkama i na dnu bočice ne smije biti suhog praška. Ako vidite suhi prašak, snažno tresite dok palcem i dalje pritišćete klip. (Ovo se pitanje odnosi na korake prikazane u dijelovima 3a do 3d).

3. Spreman/spremna sam injicirati lijek. Što trebam učiniti ako vidim mjehuriće zraka u štrcaljki?

Normalno je da mjehurići zraka budu u štrcaljki. Mjehurići zraka Vam neće naškoditi, niti će utjecati na dozu. Bydureon se injicira pod kožu (supkutano). Mjehurići zraka ne predstavljaju problem kod ove vrste injekcije.

4. Što trebam učiniti ako imam poteškoća s pričvršćivanjem igle?

Prvo, provjerite jeste li skinuli plavi poklopac. Zatim, zavrnite iglu na štrcaljku dok se čvrsto ne spoje. Kako biste spriječili gubitak lijeka, nemojte potiskivati klip dok pričvršćujete iglu. Za više informacija o tehnikama injiciranja lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri. (Ovo se pitanje odnosi na korak 4a.)

5. Što trebam učiniti ako imam poteškoća sa skidanjem poklopca s igle?

Jednom rukom držite štrcaljku blizu crne isprekidane oznake doze. Drugom rukom držite poklopac igle. Povucite poklopac ravno s igle. Nemojte ga odvrtati. (Ovo pitanje se odnosi na korak 4f.)

6. Ja sam na koraku 4c. Što trebam učiniti ako je gornji rub klipa potisnut preko crne isprekidane oznake doze?

Crna isprekidana oznaka doze pokazuje točnu dozu. Ako je gornji rub klipa potisnut preko crte, trebate nastaviti s korakom 4d i primijeniti injekciju. Prije sljedeće injekcije za tjedan dana pažljivo proučite upute za korake od 3a do 4h.

7. Kada injiciram, što trebam učiniti ako ne mogu potisnuti klip do kraja?

To znači da se igla začepila. Skinite iglu i zamijenite ju rezervnom iglom iz seta. Nakon toga izaberite drugo mjesto za injiciranje i dovršite primjenu injekcije.

Da se podsjetite kako:

- skinuti plavi zatvarač sa igle, pogledajte korak 1d
- pričvrstiti iglu, pogledajte korak 4a
- skinuti poklopac s igle i dati injekciju, pogledajte korake 4e do 4g

Ako i dalje ne možete potisnuti klip do kraja, izvucite iglu. Pogledajte u uputi o lijeku (dio 3) što učiniti ako niste sigurni da ste primili čitavu dozu.

Kako biste spriječili začepljenje igle, uvijek vrlo dobro izmiješajte lijek i injicirajte ga odmah nakon miješanja.

Bydureon treba primjenjivati samo jednom tjedno.

Zabilježite da ste danas primijenili **Bydureon** i označite na kalendaru kada je vrijeme za sljedeću injekciju.

Gdje možete saznati više o lijeku Bydureon

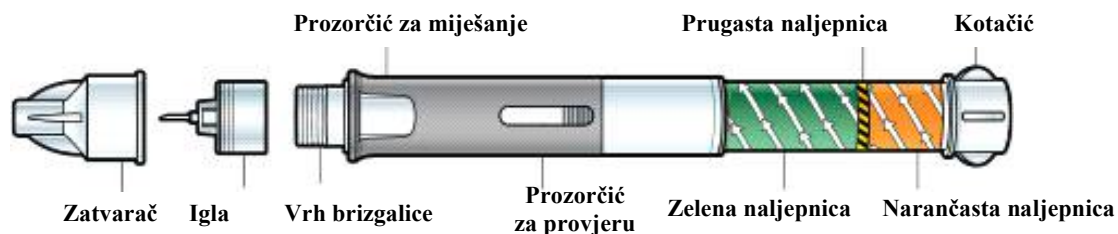
- **Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri u dijabetološkoj ambulanti**
- **Pažljivo pročitajte uputu o lijeku**

UPUTE ZA KORISNIKA

Prije uporabe pažljivo pročitajte ove upute

Bydureon 2 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici

Kako koristiti Bydureon napunjenu brizgalicu



Prije nego što upotrijebite brizgalicu, preporučuje se da Vas o njezinoj pravilnoj uporabi obučni liječnik ili medicinska sestra u dijabetološkoj ambulanti.

Ovaj se lijek ne preporučuje slijepim i slabovidnim osobama osim ako za njegovo injiciranje nemaju pomoć druge za to obučene osobe.

1. korak: Pripremite brizgalicu

A. Pustite da se brizgalica ugrije.

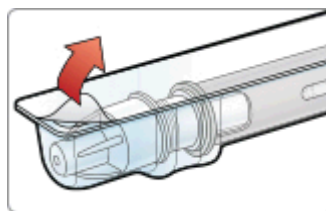
Izvadite jednu brizgalicu iz hladnjaka i ostavite je na sobnoj temperaturi najmanje 15 minuta. **NE SMIJETE** upotrijebiti brizgalicu kojoj je istekao rok valjanosti.



Dok se brizgalica grije, operite ruke.

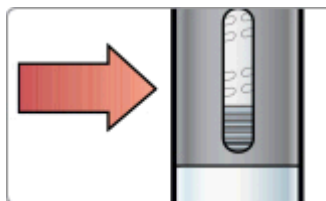
B. Otvorite podložak,

povlačenjem jezičca. Zatim izvadite brizgalicu i iglu. Brizgalicu i iglu **NE SMIJETE** upotrijebiti ako im je bilo koji dio oštećen ili nedostaje.



C. Pregledajte tekućinu,

unutar prozorčića za provjeru. Mora biti bistra i ne smije sadržavati čestice. Zračni mjehurići u tekućini normalna su pojava.



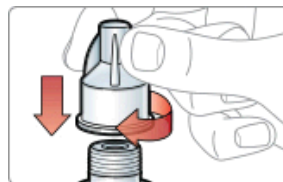
D. Odljepite papirni pokrov,

sa zatvarača igle.



E. Pričvrstite iglu na brizgalicu,

tako što ćete je pritisnuti i čvrsto naviti na vrh brizgalice. **NEMOJTE** još skinuti zatvarač igle.

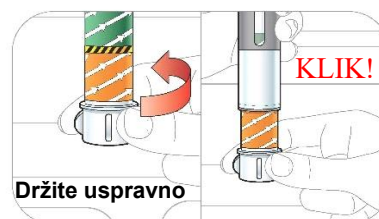


NE SMIJETE nastaviti ako igla nije pričvršćena

2. korak: Izmiješajte dozu

A. Pomiješajte lijek.

Držeći **brizgalicu uspravno** sa zatvaračem igle na vrhu, **polako** okrećite kotačić u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. **STANITE** kad začujete klik, a zelena naljepnica nestane.

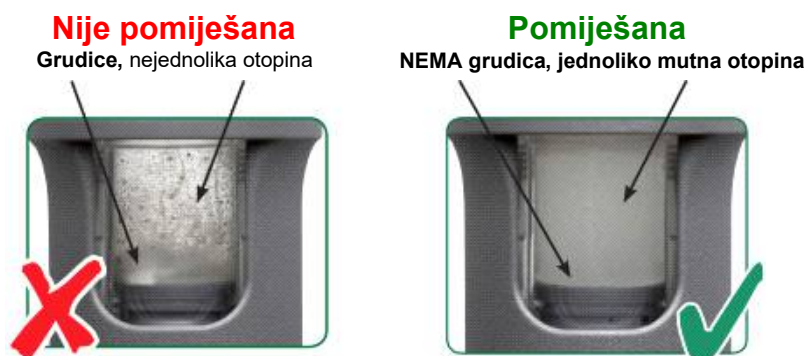


B. Snažno lupkajte brizgalicom da pomiješate lijek.

- Uhvatite brizgalicu za onaj kraj na kojem se nalazi narančasta naljepnica i **snažno lupkajte njome o dlan**.
- **OKRENITE** brizgalicu nakon svakih nekoliko udaraca, ali **NEMOJTE** pritom okretati kotačić.
- Čvrsto lupkajte napunjenom brizgalicom sve dok ne dobijete jednoliko mutnu suspenziju bez grudica.
- Možda ćete morati lupnuti 80 puta ili više.



C. Pregledajte suspenziju. Usmjerite brizgalicu prema svjetlu i pogledajte kroz obje strane prozorčića za miješanje. Otopina **NE SMIJE** sadržavati **GRUDICE** i mora biti jednoliko mutna.



Da biste primili cijelu dozu, lijek mora biti dobro pomiješan.

Ako nije dobro pomiješan, lupkajte dulje i snažnije.

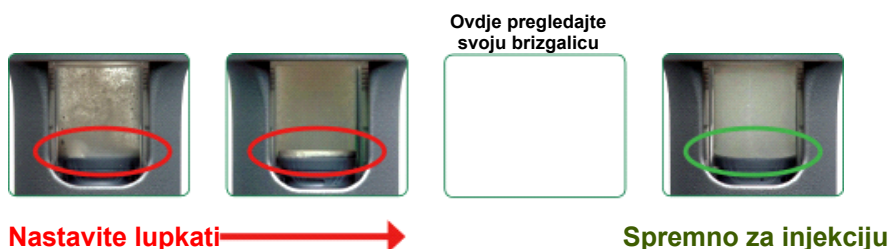


NE SMIJETE nastaviti ako otopina nije dobro pomiješana

Da biste primili cijelu dozu, lijek mora biti dobro pomiješan. Ako nije dobro pomiješan, lupkajte dulje i snažnije. Normalno je da u tekućini vidite mjehuriće zraka i oni Vam neće naškoditi.

D. Usporedite obje strane prozorčića za miješanje s fotografijama u nastavku,

tako što ćete brizgalicu položiti uz papir. Obratite pozornost na **dno**. Ako **ne vidite grudice**, lijek je spreman za injiciranje.

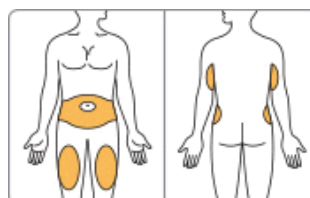


3. korak: Injicirajte dozu

VAŽNO Nakon što dobro pomiješate lijek, morate odmah injicirati dozu. Ne možete ga ostaviti za kasniju primjenu.

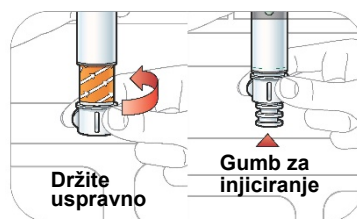
A. Odaberite mjesto za injiciranje,

u području trbuha, bedra ili stražnje strane nadlaktice. Svakog tjedna možete injicirati u isti dio tijela, ali odaberite različito mjesto za injiciranje na tom području. **Nježno očistite područje** sapunom i vodom ili alkoholnim tupferom.



B. Okrenite kotačić da biste oslobodili gumb za injiciranje.

Držeći **brizgalicu uspravno** sa zatvaračem igle na vrhu, okrećite kotačić u smjeru suprotnom od kazaljke na satu sve dok narančasta naljepnica ne nestane i dok se ne oslobodi gumb za injiciranje. **NEMOJTE** još pritisnuti gumb za injiciranje.



C. Skinite zatvarač igle,

tako što ćete ga povući ravno s igle. **NEMOJTE** ga zakretati. Možda ćete vidjeti nekoliko kapi tekućine na igli ili u zatvaraču.



D. Injicirajte lijek.

Ubodite iglu u kožu (potkožno). Palcem pritišćite gumb za injiciranje sve dok ne čujete klik. **Držite ga tako 10 sekundi** kako biste bili sigurni da ste primili cijelu dozu.



E. Propisno zbrinite brizgalicu,

s pričvršćenom iglom u neprobojan spremnik. **NEMOJTE** pokušati vratiti zatvarač niti ponovno upotrijebiti iglu.



Česta pitanja i odgovori

1. Kako ću znati da je lijek dobro pomiješan?

Lijek je dobro pomiješan kada tekućina izgleda mutno kroz obje strane prozorčića. U tekućini ne smije biti vidljivih grudica. Možda ćete bolje vidjeti kroz prozorčić ako brizgalicu usmjerite prema svjetlu. Ako vidite grudicu bilo koje veličine, nastavite čvrsto lupkati brizgalicom o dlan dok se lijek ne pomiješa.

2. Imam poteškoća s miješanjem doze. Što da učinim?

Nemojte zaboraviti da brizgalicu morate izvaditi iz hladnjaka najmanje 15 minuta prije pripreme doze. To će omogućiti da se brizgalice ugrije na sobnu temperaturu. Lakše ćete pomiješati lijek ako je brizgalice ugrijana na sobnu temperaturu.

Pripazite da brizgalicu držite za onaj dio na kojem se nalaze kotačić i narančasta naljepnica. To će Vam omogućiti da čvršće uhvatite brizgalicu i da snažnije njome lupkate o dlan.

Možda će pomoći i ako objema stranama prozorčića za miješanje lupkate o dlan. Ako vidite bilo kakve grudice, nastavite lupkati.

3. Nakon što pomiješam lijek, koliko dugo mogu čekati prije nego što ga injiciram?

Dozu morate injicirati odmah nakon miješanja. Ako dozu ne injicirate odmah, u brizgalici se mogu stvoriti sitne grudice lijeka pa možda nećete primiti cijelu dozu.

4. Spreman sam injicirati dozu. Što trebam učiniti ako u brizgalici vidim mjehuriće zraka?

Normalno je da u brizgalici budu mjehurići zraka. Lijek se injicira pod kožu (supkutano). Kod te vrste injekcije mjehurići zraka neće Vam naškoditi niti će utjecati na dozu.

5. Što trebam učiniti ako ne mogu pritisnuti gumb za injiciranje do kraja kada pokušam injicirati dozu?

Provjerite jeste li do kraja navili iglu na brizgalicu. Također provjerite jeste li okrenuli kotačić do kraja, je li narančasta naljepnica nestala i je li se pojavio gumb za injiciranje.

Ako ni tada ne možete pritisnuti gumb do kraja, to bi moglo značiti da je igla začepljena. Izvadite iglu iz kože i zamijenite je rezervnom iglom koja se nalazi u kutiji. Ponovno pogledajte upute za pričvršćivanje igle. Zatim odaberite drugo mjesto za injiciranje i završite primjenu.

Ako ni tada ne možete pritisnuti gumb do kraja, izvadite iglu iz kože. Brizgalicu s još uvijek pričvršćenom iglom odložite u neprobojan spremnik.

6. Kako ću znati jesam li injicirao cijelu dozu?

Kako biste bili sigurni da ste injicirali cijelu dozu, palcem pritišćite gumb za injiciranje sve dok ne čujete klik. Nakon što čujete klik, zadržite iglu u koži još 10 sekundi. To je dovoljno vremena da sav lijek iz brizgalice uđe pod kožu.

7. Kako zbrinuti Bydureon brizgalicu?

Trebat će Vam neprobojan spremnik koji je dovoljno velik za odlaganje cijele brizgalice s pričvršćenom upotrijebljenom iglom. Spremnik svakako mora imati poklopac. Možete upotrijebiti spremnik za opasan biološki otpad, neki drugi spremnik od tvrde plastike ili metalni spremnik. Spremnik nije uključen u pakiranje.

Pitajte ljekarnika kako sigurno baciti spremnik s upotrijebljenim brizgalicama i iglama. Spremnik ne smijete baciti u kućni otpad.

UPUTE ZA KORISNIKA

Prije uporabe pažljivo pročitajte ove upute

Također pročitajte Uputu o lijeku koja se nalazi u kutiji

Bydureon 2 mg suspenzija za injekciju s produljenim oslobađanjem u napunjenoj brizgalici eksenatid

Jednom tjedno

Samo za supkutanu primjenu

Jednodozna napunjena brizgalica za primjenu

BCise je naziv napunjene brizgalice koja se koristi za injiciranje lijeka Bydureon.



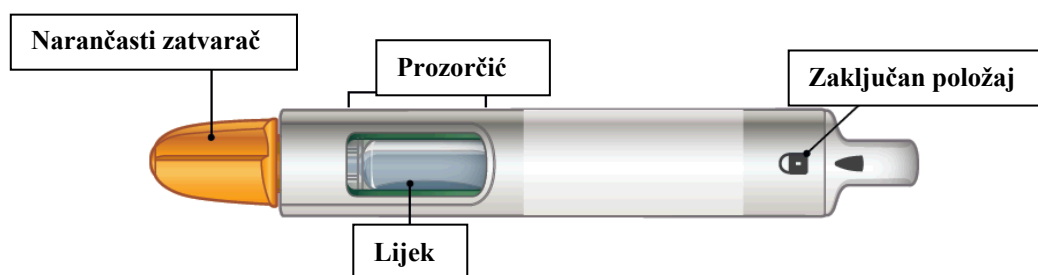
Prije nego što počnete

Bydureon BCise brizgalica:

- Namijenjena je za jednokratnu uporabu, sadrži fiksnu dozu i automatski injicira lijek.
- Dolazi u zaključanom položaju (prije uporabe). Nemojte otključati brizgalicu dok ne budete spremni injicirati lijek.
- Igla je skrivena. Nećete je vidjeti ni prije, ni tijekom, ni nakon uporabe brizgalice.
- **Nemojte** upotrijebiti brizgalicu ako bilo koji njezin dio izgleda slomljeno ili oštećeno.
- Čuvajte je u vodoravnom položaju u hladnjaku, na temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Bydureon BCise brizgalicu **ne smiju** koristiti slijepe ili slabovidne osobe, osim ako nemaju pomoć druge osobe obučene za njezinu uporabu.
- Čuvajte brizgalicu i sve druge lijekove izvan dohvata djece.

Prije uporabe

Prije prve primjene Vaš liječnik ili medicinska sestra u dijabetološkoj ambulanti moraju Vas naučiti kako ćete injicirati ovaj lijek.



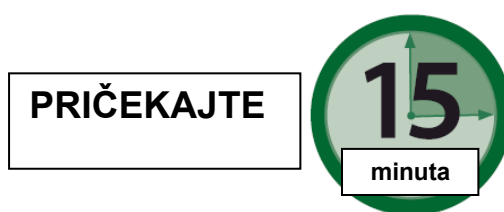
Slika A

Pribor potreban za primjenu injekcije:

- Bydureon BCise brizgalica
- alkoholni tupfer
- čista, ravna površina
- neprobojan spremnik (pogledajte upute za zbrinjavanje na kraju ovih uputa za uporabu)

1. KORAK: Pripremite se za injekciju

- A. Pričekajte da se brizgalica ugrije na sobnu temperaturu.** Izvadite 1 brizgalicu iz hladnjaka, položite ju vodoravno na ravnu površinu i ostavite da odstoji tako 15 minuta. Bydureon Bcise brizgalica može se čuvati na sobnoj temperaturi do 4 tjedna.



Slika B

- B. Provjerite rok valjanosti (označen oznakom 'EXP') otisnut na naljepnici brizgalice.** Nemojte upotrijebiti brizgalicu ako joj je istekao rok valjanosti.



Slika C

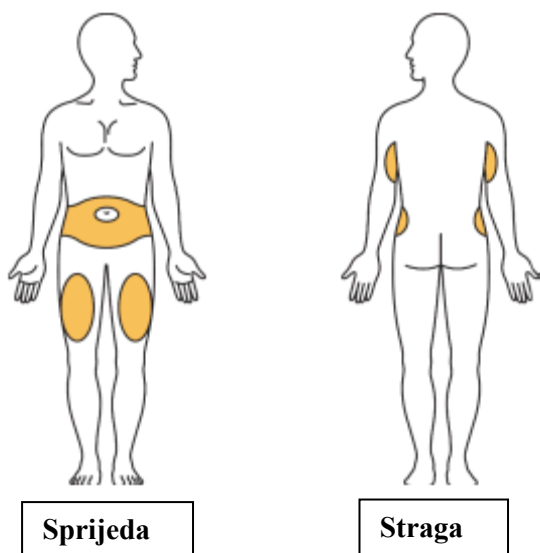
- C. Operite ruke.**

- D. Odaberite mjesto za injiciranje.**

Odaberite mjesto na trbuhu, bedru ili stražnjem dijelu nadlaktice (pogledajte sliku D).

Svakog tjedna možete injicirati u isti dio tijela, ali odaberite različito mjesto za injiciranje na tom području

Očistite odabrano područje alkoholnim tupferom.



Slika D

2. KORAK: Promiješajte lijek

A. Pogledajte kroz prozorčić.

Možda ćete vidjeti bijele tragove lijeka na stijenkama, dnu ili vrhu. To znači da lijek nije jednoliko pomiješan.

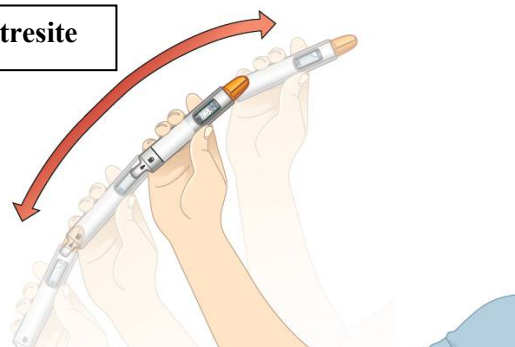
Pogledajte



Slika E

B. Žustro protresite brizgalicu, gore-dolje, sve dok lijek ne bude jednoliko pomiješan i dok na stijenkama, dnu ili vrhu prozorčića više ne bude bijelih tragova lijeka. Tresite brizgalicu najmanje 15 sekundi.

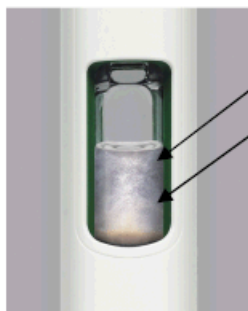
Žustro protresite



Slika F

C. Pregledajte suspenziju.

Podignite brizgalicu, usmjerite ju prema svjetlosti i pogledajte kroz obje bočne strane i donji dio prozorčića. Ako lijek nije dobro pomiješan, ponovite 2. korak i zatim ponovno pregledajte suspenziju.

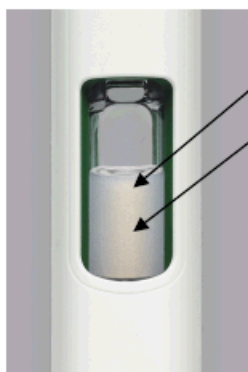


Lijek NIJE dobro pomiješan

Nejednoliko pomiješana suspenzija
Vide se bijeli tragovi lijeka na stijenkama, dnu ili vrhu prozorčića



Slika G



Lijek je dobro pomiješan

Jednoliko pomiješana suspenzija
Mutan izgled
Mjehurići su normalna pojava



Slika H



Nemojte prijeći na sljedeći korak ako niste dobro promiješali lijek. Da biste primili cijelu dozu, lijek mora biti dobro promiješan i mora izgledati mutno.

Ako nije dobro promiješan, nastavite ga žustro tresti.

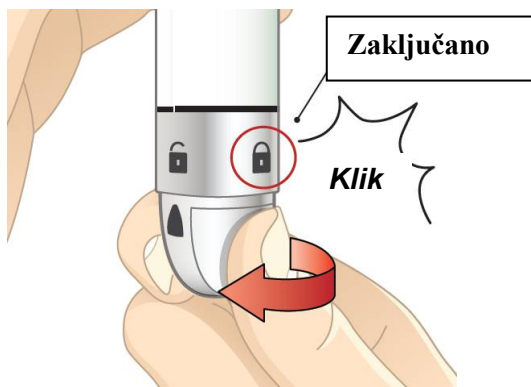
3. KORAK: Pripremite brizgalicu

Važno: Nakon što dobro promiješate lijek, morate **odmah** dovršiti pripremne korake i injicirati lijek, da biste primili cijelu dozu. Nemojte odgađati primjenu za kasnije.

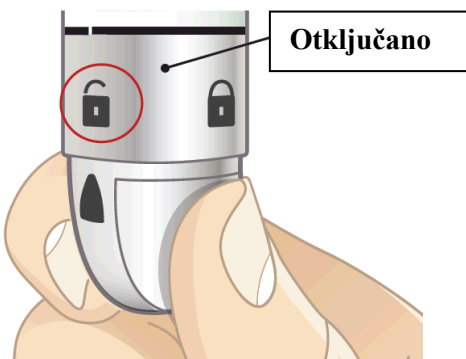
Otključajte brizgalicu tek kada budete spremni injicirati lijek.

A. Otključajte brizgalicu.

Držite brizgalicu uspravno, tako da narančasti zatvarač bude usmjeren prema gore. Okrenite kotačić iz zaključanog u otključani položaj, dok ne čujete klik.



Slika I



Slika J

B. Držeći brizgalicu usmjerenu ravno prema gore, čvrsto uhvatite i odvijte narančasti zatvarač.

- Zatvarač ćete možda morati okrenuti nekoliko puta prije nego se oslobodi (ako čujete klikove, okrećete ga u krivom smjeru).

- I dalje držite brizgalicu uspravno, da biste spriječili slučajno istjecanje lijeka.
 - Nakon što skinete zatvarač iskočit će zeleni zaštitni pokrov, koji skriva iglu.
- Normalno je da u zatvaraču bude nekoliko kapljica tekućine. **Nemojte** vraćati zatvarač na brizgalicu.
Bacite zatvarač.

Držeći brizgalicu **uspravno**, čvrsto uhvatite **zatvarač** i odvijte ga



Slika K



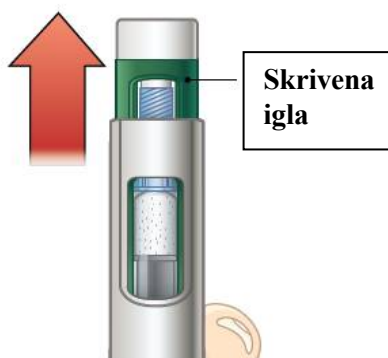
Slika L

Skinuti zatvarač



Slika M

Iskače zeleni zaštitni pokrov

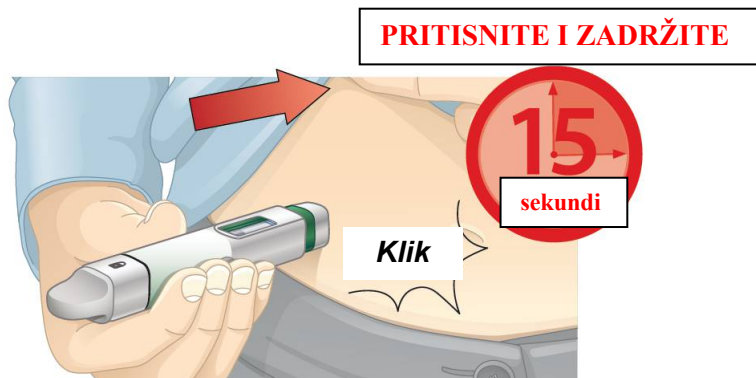


Slika N

4. KORAK: Injicirajte dozu

A. Injicirajte i zadržite:

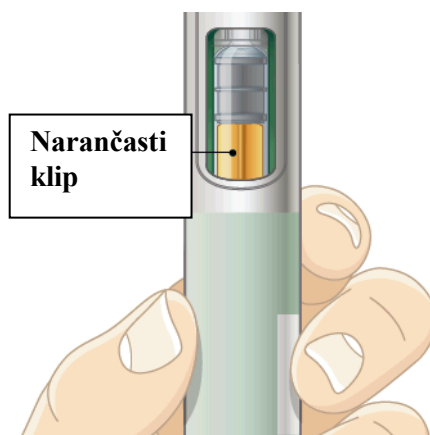
- Pritisnite brizgalicu na kožu. Čut ćete 'klik' kad injekcija započne.
- Držite brizgalicu pritisnutu na kožu 15 sekundi. Tako ćete biti sigurni da ste primijenili cijelu dozu.



Slika O

B. Provjerite jeste li primili cijelu dozu.

Nakon što primijenite injekciju, u prozorčiću ćete vidjeti narančasti klip. Kada podignete brizgalicu s kože, zeleni zaštitni pokrov pomaknut će se i ponovno prekriti iglu. Pogledajte dio s čestim pitanjima i odgovorima za upute o tome što učiniti ako se nakon injekcije u prozorčiću ne pojavi narančasti klip.



Slika P

C. Odlaganje.

Odmah nakon primjene propisno zbrinite brizgalicu, u skladu s uputama koje su Vam dali liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra u dijabetološkoj ambulanti.

Trebat će Vam neprobojan spremnik:

- koji je dovoljno velik da u njega stane cijela brizgalice
- koji ima poklopac
- iz kojega neće istjecati lijek
- koji ima odgovarajuću oznaku s upozorenjem da se u spremniku nalazi opasan otpad.

Možete upotrijebiti spremnik za opasan biološki otpad, neki drugi spremnik od tvrde plastike ili metalni spremnik.



Slika Q

Česta pitanja i odgovori

1. Gdje je igla?

Igla je pričvršćena za brizgalicu i prekrivena narančastim zatvaračem.

Nakon što skinete narančasti zatvarač, zeleni zaštitni pokrov prekriva iglu sve do injiciranja lijeka.

Za više informacija pogledajte sliku N u koraku 3B u Uputama za korisnika.

2. Kako ću znati je li lijek potpuno pomiješan?

Nakon što protresete brizgalicu, pogledajte kroz obje strane prozorčića. Ne smiju se vidjeti bijeli tragovi lijeka uz stijenke, dno ni vrh prozorčića. Ako vidite bijele tragove, lijek nije dobro promiješan. Da biste ga promiješali, žustro tresite brizgalicu sve dok na dnu, vrhu i stijenkama prozorčića više ne bude bijelih tragova. Lijek mora izgledati sasvim jednoliko (pogledajte Sliku G i Sliku H u koraku 2C).

3. Zašto moram držati brizgalicu uspravno dok skidam narančasti zatvarač?

Držanje brizgalice s narančastim zatvaračem usmjerenim prema gore pomaže spriječiti istjecanje lijeka. Normalno je da u narančastom zatvaraču bude nekoliko kapljica lijeka kada ga skinete.

4. Zašto moram injicirati lijek odmah nakon miješanja?

Ako ne injicirate lijek odmah nakon miješanja, može doći do njegovog razdvajanja, pa nećete primiti cijelu dozu. Lijek možete ponovno promiješati ako je brizgatica u zaključanom položaju. Međutim, nakon što otključate brizgalicu, morate odmah dovršiti pripremne korake i injicirati lijek da biste primili cijelu dozu. Ne možete odgoditi primjenu za kasnije.

5. Kako ću znati jesam li primijenio/la cijelu dozu lijeka?

Kako biste bili sigurni da ćete primiti cijelu dozu lijeka, pritisnite brizgalicu na kožu i držite ju tako pritisnutom. Osjetit ćete kako igla ulazi u kožu. Držite iglu ubodenom u kožu 15 sekundi. To je dovoljno da sav lijek iz brizgalice uđe pod kožu. Nakon što izvučete iglu, pogledajte je li se u prozorčiću pojavio narančasti klip, koji je znak da je doza primijenjena. Ako se narančasti klip nije pojavio, obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (pogledajte dio 6. upute o lijeku za popis kontaktnih podataka po zemljama).

6. Zašto moram brizgalicu čuvati u vodoravnom položaju u hladnjaku?

Ako se brizgatica čuva u okomitom položaju (s iglom okrenutom prema gore ili dolje), teže je promiješati lijek. On se i dalje može pravilno promiješati, ali ga treba snažnije i dulje tresti.

7. Kako zbrinuti Bydureon BCise brizgalicu?

Nemojte baciti brizgalicu u kućni otpad. Trebat će Vam neprobojan spremnik koji je dovoljno velik da u njega stane cijela brizgatica. Spremnik svakako mora imati poklopac. Možete upotrijebiti spremnik za opasan biološki otpad, neki drugi spremnik od tvrde plastike ili metalni spremnik. Spremnik nije uključen u pakiranje.

Nemojte reciklirati spremnik s upotrijebljenim brizgalicama. Pitajte svog ljekarnika kako ga zbrinuti na siguran način. Spremnik ne smijete baciti u kućni otpad.

8. Što ako se brizgatica zaglavi i ne mogu je otključati?

Ponovno pogledajte 3. korak u Uputama za korisnika kako biste provjerili jeste li točno slijedili upute, a zatim se obratite lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (pogledajte dio 6. upute o lijeku za popis kontaktnih podataka po zemljama). Nemojte pokušavati otključati brizgalicu uporabom prekomjerne sile ili alata.

9. Što ako se brizgatica zaglavi i ne mogu skinuti narančasti zatvarač?

Ponovno pogledajte 3. korak u Uputama za korisnika kako biste provjerili jeste li točno slijedili upute, provjerite je li kotačić pravilno postavljen u otključan položaj, a zatim se obratite lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (pogledajte dio 6. upute o lijeku za popis kontaktnih podataka po zemljama). Nemojte koristiti alat niti silom pokušavati skinuti zatvarač.

10. Gdje mogu doznati više o lijeku Bydureon BCise brizgalici?

- **Razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom u dijabetološkoj ambulanti.**
- **Pažljivo pročitajte uputu o lijeku.**

Kako čuvati Bydureon BCise brizgalicu

- Čuvajte je u vodoravnom položaju u hladnjaku, na temperaturi od 2 °C do 8 °C.
- Svaka brizgalica se po potrebi može čuvati na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C) tijekom najviše 4 tjedna.
- Čuvajte je u originalnom pakiranju, kako biste ju zaštitili od svjetlosti dok ne budete spremni pripremiti i primijeniti dozu.
- Nemojte je upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti, koji je naveden na naljepnici iza oznake 'EXP'.
- Održavajte brizgalicu čistom i pazite da je ne polijete nečime.