

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Bydureon 2 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá liekovka obsahuje 2 mg exenatidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním.

Prášok: biely až sivobiely prášok.

Disperzné prostredie: priesačný, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Bydureon je indikovaný dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 10 rokov a starším s diabetes mellitus 2. typu na zlepšenie kontroly glykémie v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy vrátane bazálneho inzulínu, keď súčasná liečba spolu s diétou a pohybovou aktivitou neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie.

Výsledky štúdie pokiaľ ide o kombinácie, vplyv na glykemickú kontrolu a kardiovaskulárne účinky a skúmané populácie, pozri časť 4.4, 4.5 a 5.1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Oporúčaná dávka je 2 mg exenatidu raz týždenne.

Pacienti, ktorí prechádzajú z exenatidu s okamžitým uvoľňovaním (Byetta) na exenatid s predĺženým uvoľňovaním (Bydureon alebo Bydureon BCise), môžu pozorovať prechodné zvýšenie hodnôt koncentrácie krvnej glukózy, čo sa obvykle upraví v prvých dvoch týždňoch po začiatku liečby. Pacienti, ktorí prechádzajú z jedného exenatidu s predĺženým uvoľňovaním na iný exenatid s predĺženým uvoľňovaním (Bydureon alebo Bydureon BCise), tak môžu urobiť bez akéhokoľvek očakávaného významného účinku na koncentrácie glukózy v krvi.

Ak sa exenatid s predĺženým uvoľňovaním pridáva k existujúcej liečbe metformínom a/alebo tiazolidíniómom, je možné pokračovať v doterajšom dávkovaní metformínu a/alebo tiazolidíniómu. Ak sa pridáva k liečbe sulfonylmočovinou, je potrebné zvážiť zníženie dávky sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4). Kombinovaná liečba s tiazolidíniómom sa skúmala len u dospelých pacientov.

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa má podávať raz týždenne, v rovnaký deň. Deň podávania lieku možno v prípade potreby zmeniť, pokiaľ bola posledná dávka podaná minimálne tri dni predtým. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa môže podať kedykoľvek počas dňa, s jedlom alebo bez jedla.

V prípade vynechania dávky je potrebné vynechanú dávku podať ihneď ako je to možné, za predpokladu, že ďalšia pravidelná plánovaná dávka sa má podať o 3 alebo viac dní. Potom sa môžu pacienti vrátiť k ich zvyčajnému dávkovaciemu režimu jedenkrát týždenne.

Ak sa dávka vynechá a ďalšia pravidelná plánovaná dávka sa má podať o 1 alebo 2 dni neskôr, pacient si vynechanú dávku nemá podať, ale namiesto toho má pokračovať v liečbe exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v deň ďalšej pravidelnej plánovanej dávky.

Používanie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním nevyžaduje ďalšiu samokontrolu. Samokontrola hladiny glukózy v krvi je potrebná kvôli úprave dávky sulfonylmočoviny a inzulínu, najmä ak sa začína liečba exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a dávka inzulínu sa znižuje. Odporúča sa postupné znižovanie dávky inzulínu.

Ak sa po prerušení liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním začne liečba iným liekom znižujúcim hladinu glukózy, treba mať na zreteli predĺžené uvoľňovanie lieku (pozri časť 5.2).

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky v závislosti od veku. Avšak vo všeobecnosti sa so zvyšujúcim vekom funkcia obličiek znižuje, preto treba brať do úvahy renálne funkcie pacienta (pozri časť *Porucha funkcie obličiek*) (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

Podávanie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia alebo so závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [GFR] < 30 ml/min) (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

U dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov a starších nie je potrebná úprava dávky. Nie sú dostupné žiadne údaje pre deti mladšie ako 10 rokov (pozri časti 5.1 a 5.2).

### Spôsob podávania

#### Subkutánne použitie

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním si pacient podáva sám. Každá súprava je určená len pre jedného pacienta a na jedno použitie.

Pred začatím podávania exenatidu s predĺženým uvoľňovaním sa dôrazne odporúča, aby lekár nacvičil podávanie s pacientmi a ich ošetrovateľmi. Je potrebné postupovať opatrne podľa „Návodu na použitie“, ktorý je súčasťou balenia.

Každá dávka lieku sa podáva ako subkutánna injekcia do brucha, stehna alebo zadnej časti ramena ihneď po nariadení suspenzie.

V prípade podávania s inzulínom sa exenatid s predĺženým uvoľňovaním a inzulín musia podávať vo forme dvoch samostatných injekcií.

Pokyny na nariadenie suspenzie lieku pred podaním, pozri časť 6.6 a „Návod na použitie“.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy.

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním nie je náhrada za inzulín. U pacientov závislých od inzulínu bola po náhlom prerušení podávania alebo znížení dávky inzulínu hlásená diabetická ketoacidóza (pozri časť 4.2).

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa nesmie podávať intravenózne alebo intramuskulárne.

##### Porucha funkcie obličiek

U pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia, ktorí sú liečení dialýzou, jednotlivé dávky exenatidu s okamžitým uvoľňovaním zvyšovali frekvenciu a závažnosť nežiaducich gastrointestinálnych účinkov; preto sa použitie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia alebo so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min).

U exenatidu boli menej často hlásené prípady zmenenej renálnej funkcie, vrátane zvýšeného sérového kreatinínu, poruchy funkcie obličiek, zhoršenia chronického renálneho zlyhania a akútneho renálneho zlyhania, niekedy vyžadujúceho hemodialýzu. Niektoré z týchto prípadov sa objavili u pacientov, u ktorých sa vyskytli stavy, ktoré môžu ovplyvniť hydratáciu, vrátane nevoľnosti, vracania, a/alebo hnačky a/alebo u pacientov užívajúcich lieky ovplyvňujúce funkciu obličiek/stav hydratácie. Súbežne podávané lieky zahŕňali inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, antagonistov angiotenzínu II, nesteroidové protizápalové lieky a diuretiká. Reverzibilita zmenenej funkcie obličiek sa pozorovala pri podpornej liečbe a pri vysadení potenciálne príčinných liečiv, vrátane exenatidu.

##### Závažné gastrointestinálne ochorenie

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa doteraz neskúmal u pacientov so závažným gastrointestinálnym ochorením, vrátane gastroparézy. Podávanie tohto lieku je obvyčajne spojené s nežiaducimi gastrointestinálnymi účinkami, vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky. Preto sa podávanie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním neodporúča u pacientov so závažným gastrointestinálnym ochorením.

##### Akútna pankreatitída

Použitie agonistov GLP-1 receptorov je spojené s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. V klinických štúdiách s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním sa akútna pankreatitída vyskytla u 0,3% pacientov. Spontánne boli hlásené prípady akútnej pankreatitídy s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním. Vyliečenie pankreatitídy sa pozorovalo po podpornej liečbe, veľmi zriedkavo však boli hlásené prípady nekrotizujúcej alebo hemoragickej pankreatitídy a/alebo úmrtie. Pacienti majú byť informovaní o charakteristických príznakoch akútnej pankreatitídy: pretrvávajúcej, závažnej bolesti brucha. Pri podozrení na pankreatitídu sa má exenatid s predĺženým uvoľňovaním vysadiť; v prípade, že je akútna pankreatitída potvrdená s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním sa nesmie pokračovať. U pacientov s anamnézou pankreatitídy sa odporúča postupovať opatrne.

##### Súbežné použitie iných liekov

Súbežné použitie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním s derivátmi D-fenylalanínu (meglitinidmi), alfa-glukozidázovými inhibítormi, inhibítormi dipeptidyl peptidázy-4 alebo inými agonistami GLP-1 receptora sa doteraz neskúmalo. Súbežné použitie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním a exenatidu s okamžitým uvoľňovaním sa doteraz neskúmalo, a preto sa neodporúča.

##### Nedostatočná účinnosť v dôsledku protilátok proti lieku (anti-drug antibodies, ADA) u pediatrických pacientov

Pediatrickí pacienti sú pravdepodobne náchylnejší na rozvoj vysokých titrov ADA ako dospelí (pozri časť 4.8). Pacienti s vyšším titrom protilátok môžu mať oslabenú odpoveď HbA<sub>1c</sub>.

Nie je k dispozícii žiadne komerčné testovanie protilátok proti liečivu, ak sa však napriek potvrdenému dodržiavaniu liečby pacientom nedosiahne cieľná kontrola glykémie, bez ohľadu na príčinu nedostatočnej účinnosti, lekári majú zvážiť alternatívnu antidiabetickú liečbu.

#### Interakcia s warfarínom

Pri súbežnom užívaní warfarínu a exenatidu boli spontánne hlásené prípady zvýšeného INR (International Normalized Ratio - Medzinárodný normalizovaný pomer), niekedy spojeného s krvácaním (pozri časť 4.5).

#### Hypoglykémia

Riziko hypoglykémie bolo v klinických štúdiách vyššie pri použití exenatidu s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii so sulfonylmočovinou. V klinických štúdiách pacienti s miernou poruchou funkcie obličiek užívajúci sulfonylmočovinu v kombinácii mali zvýšený výskyt hypoglykémie v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Aby sa znížilo riziko hypoglykémie v súvislosti s užívaním sulfonylmočoviny, je potrebné zvážiť redukciu dávky sulfonylmočoviny.

#### Rýchly úbytok hmotnosti

U pacientov liečených exenatidom sa zaznamenal rýchly úbytok hmotnosti v priemere > 1,5 kg za týždeň. Takýto úbytok hmotnosti môže mať škodlivé dôsledky. U pacientov s prudkým znížením hmotnosti sa majú sledovať príznaky a prejavy cholelitiázy.

#### Prerušenie liečby

Po prerušení liečby môže pretrvať účinok exenatidu s predĺženým uvoľňovaním, pretože plazmatická hladina exenatidu klesá počas 10 týždňov. Pri výbere iného lieku a nastavení jeho dávky treba mať tento fakt na zreteli, keďže nežiaduce účinky môžu pretrvávajúť a účinnosť môže, hoci iba čiastočne, pokračovať až do úplného zníženia hladín exenatidu.

#### Pomocné látky

Obsah sodíka: Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Sulfonylmočovina

Môže byť potrebné upraviť dávku sulfonylmočoviny, pretože pri liečbe sulfonylmočovinou sa zvyšuje riziko hypoglykémie (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Vyprázdňovanie žalúdka

Výsledky štúdie využívajúcej paracetamol ako marker vyprázdňovania žalúdka naznačujú, že vplyv exenatidu s predĺženým uvoľňovaním na spomalenie vyprázdňovania žalúdka je mierny a nepredpokladá sa, že by mohol spôsobovať klinicky významné zníženie rýchlosti ani rozsahu absorpcie súbežne užívaných perorálnych liekov. Preto nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania perorálnych liekov citlivých na spomalené vyprázdňovanie žalúdka.

Pri podaní 1 000 mg paracetamolu vo forme tabliet, s jedlom alebo bez jedla, po 14 týždňoch liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním, neboli v AUC paracetamolu v porovnaní s kontrolným obdobím pozorované žiadne významné zmeny.  $C_{max}$  paracetamolu bola znížená o 16% (nalačno) a o 5% (s jedlom) a  $t_{max}$  bola zvýšená z približne 1 hodiny v kontrolnej perióde na 1,4 hodiny (nalačno) a 1,3 hodiny (s jedlom).

Nasledujúce štúdie interakcií sa uskutočnili s použitím 10 µg exenatidu s okamžitým uvoľňovaním, ale nie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním.

### Warfarín

Pri podaní warfarínu 35 minút po podaní exenatidu s okamžitým uvoľňovaním sa  $t_{max}$  predĺžila asi o 2 hodiny. Neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky na  $C_{max}$  alebo AUC. Zvýšený INR bol spontánne hlásený pri súbežnom užívaní warfarínu a exenatidu s predĺženým uvoľňovaním. INR sa má monitorovať na začiatku liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním u pacientov liečených warfarínom a/alebo derivátmi kumarolu (pozri časti 4.4 a 4.8).

### Inhibítory HMG CoA reductázy

Hodnoty AUC a  $C_{max}$  lovastatínu boli znížené približne o 40% resp. 28%, a  $t_{max}$  bola predĺžená približne o 4 hodiny pri podaní exenatidu s okamžitým uvoľňovaním súbežne s jednou dávkou lovastatínu (40 mg) v porovnaní s podaním lovastatínu samostatne. V 30-týždňových placebom kontrolovaných klinických štúdiách s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním nebolo súbežné podávanie exenatidu a inhibítorov HMG CoA reductázy spojené so stabilnými zmenami v lipidovom profile (pozri časť 5.1). Nie je potrebná žiadna vopred stanovená úprava dávkovania; ale lipidový profil sa má pravidelne monitorovať.

### Digoxín a lizinopril

V štúdiách interakcií účinku exenatidu s okamžitým uvoľňovaním na digoxín a lizinopril neboli pozorované žiadne klinicky relevantné účinky na  $C_{max}$  alebo AUC, ale pozorovalo sa posunutie  $t_{max}$  približne o 2 hodiny.

### Etinylestradiol a levonorgestrel

Podanie kombinovaných perorálnych kontraceptív (30 µg etinylestradiolu a 150 µg levonorgestrelu) hodinu pred podaním exenatidu s okamžitým uvoľňovaním neovplyvnilo AUC,  $C_{max}$  alebo  $C_{min}$  etinylestradiolu ani levonorgestrelu. Podanie perorálnych kontraceptív 35 minút po podaní exenatidu neovplyvnilo AUC, ale malo za následok zníženie  $C_{max}$  etinylestradiolu o 45% a  $C_{max}$  levonorgestrelu o 27-41% a predĺžilo  $t_{max}$  o 2-4 hod v dôsledku spomaleného vyprázdňovania žalúdka. Zníženie  $C_{max}$  má obmedzený klinický význam a úprava dávky perorálnych kontraceptív nie je potrebná.

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie s exenatidom sa uskutočnili len u dospelých.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku by mali počas liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním užívať kontraceptíva kvôli dlhému polčasu eliminácie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním. Tento liek sa má vysadiť aspoň 3 mesiace pred plánovanou graviditou.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití exenatidu s predĺženým uvoľňovaním u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním nesmie byť podávaný počas gravidity a odporúča sa podávanie inzulínu.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa exenatid vylučuje do materského mlieka u ľudí. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa nemá užívať počas dojčenia.

### Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility u ľudí.

#### 4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri podávaní exenatidu s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii so sulfonylmočovinou je potrebné upozorniť pacientov, aby podnikli opatrenia na zabránenie vzniku hypoglykémie počas riadenia vozidiel a obsluhy strojov.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie u dospelých boli hlavne gastrointestinálneho charakteru (nevoľnosť, ktorá bola najčastejšou reakciou a objavovala sa na začiatku liečby a časom slabla a hnačka). Okrem toho sa objavili reakcie v mieste vpichu injekcie (pruritus, nodulus, erytém), hypoglykémia (so sulfonylmočovinou) a bolesť hlavy. Väčšina nežiaducich reakcií súvisiacich s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním bola slabej až miernej intenzity.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 1 sú zhrnuté frekvencie nežiaducich reakcií exenatidu s predĺženým uvoľňovaním identifikovaných z klinických štúdií a zo spontánných hlásení u dospelých (nepozorované v klinických štúdiách, frekvencia neznáma).

Základná liečba v klinických štúdiách u dospelých s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním zahŕňala diétu a cvičenie, metformín, sulfonylmočovinu, tiazolidíndión, kombináciu perorálnych liekov znižujúcich hladinu glukózy alebo bazálny inzulín.

Reakcie sú uvedené nižšie podľa uprednostňovaných názvov MedDRA a zoradené podľa tried orgánových systémov a podľa absolútnej frekvencie. Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním zistené v klinických štúdiách a zo spontánných hlásení u dospelých**

Triedy orgánových systémov / názvy nežiaducich reakcií	Frekvencia výskytu					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>						
Liekmi indukovaná trombocytopenia						X <sup>4</sup>
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>						
Cholecystitída			X <sup>6</sup>			
Cholelitiáza			X <sup>6</sup>			
<b>Poruchy imunitného systému</b>						
Anafylaktické reakcie				X <sup>1</sup>		
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>						
Hypoglykémia (so sulfonylmočovinou)	X <sup>1</sup>					
Hypoglykémia (s inzulínom)		X <sup>2,3</sup>				
Znížená chuť do jedla		X <sup>1</sup>				
Dehydratácia			X <sup>1</sup>			
<b>Poruchy nervového systému</b>						
Bolesť hlavy		X <sup>1</sup>				
Závraty		X <sup>1</sup>				

Triedy orgánových systémov / názvy nežiaducich reakcií	Frekvencia výskytu					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Dysgeúzia			X <sup>1</sup>			
Somnolencia			X <sup>1</sup>			
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>						
Intestinálna obštrukcia			X <sup>1</sup>			
Akútna pankreatitída (pozri časť 4.4)			X <sup>1</sup>			
Nevôľnosť	X <sup>1</sup>					
Vracanie		X <sup>1</sup>				
Hnačka	X <sup>1</sup>					
Dyspepsia		X <sup>1</sup>				
Abdominálna bolesť		X <sup>1</sup>				
Gastroezofageálny reflux		X <sup>1</sup>				
Abdominálna distenzia		X <sup>1</sup>				
Erukácia			X <sup>1</sup>			
Zápcha		X <sup>1</sup>				
Plynatosť		X <sup>1</sup>				
Spomalené vyprázdňovanie žalúdka			X <sup>5</sup>			
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>						
Makulárna alebo papulárna vyrážka						X <sup>4</sup>
Pruritus a/alebo urtikária		X <sup>1</sup>				
Angioneurotický edém						X <sup>4</sup>
Abscesy v mieste vpichu a celulitída						X <sup>4</sup>
Hyperhidróza			X <sup>1</sup>			
Alopécia			X <sup>1</sup>			
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>						
Alterovaná funkcia obličiek, vrátane akútneho zlyhania obličiek, zhoršenie chronického zlyhania obličiek, poškodenie obličiek, zvýšenie sérového kreatinínu (pozri časť 4.4).			X <sup>1</sup>			
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>						
Pruritus v mieste podania injekcie		X <sup>1</sup>				
Únava		X <sup>1</sup>				
Začervenanie v mieste podania injekcie		X <sup>1</sup>				
Vyrážka v mieste podania injekcie			X <sup>1</sup>			
Asténia		X <sup>1</sup>				
Pocit nepokoja				X <sup>1</sup>		



Triedy orgánových systémov / názvy nežiaducich reakcií	Frekvencia výskytu					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>						
Zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer (pozri časť 4.4)						X <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Výskyt na základe dvanástich ukončených dlhodobých štúdií účinnosti a bezpečnosti exenatidu s predĺženým uvoľňovaním s celkovým n = 2 868, (pacienti so sulfonylmočovinou n = 1 002).

<sup>2</sup> Na základe hypoglykemických udalostí, ktoré: 1. mali za následok stratu vedomia, záchvat alebo kómu, ktorá ustúpila po podaní glukagónu alebo glukózy ALEBO 2. vyžadovali pomoc tretej strany z dôvodu poruchy vedomia alebo správania a bola pri nich hodnota glukózy < 54 mg/dl (3 mmol/l) ALEBO 3. mali za následok príznaky zhodujúce sa s hypoglykémiou pri hladine glukózy < 54 mg/dl (3 mmol/l) pred liečbou.

<sup>3</sup> Frekvencia hlásená z obdobia 28-týždňovej kontrolovanej liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním ako prídavnej liečby v rámci štúdie s inzulínom-glargín (n = 231).

<sup>4</sup> Výskyt na základe údajov zo spontánnych hlásení s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (neznáma frekvencia výskytu).

<sup>5</sup> Výskyt na základe šesťnástich ukončených dlhodobých štúdií účinnosti a bezpečnosti exenatidu s predĺženým uvoľňovaním s celkovým n = 4 086.

<sup>6</sup> Výskyt na základe ukončených štúdií bezpečnosti a účinnosti s BYDUREONOM (n = 3 560 celkovo); zahŕňa štúdie DURATION 7 a DURATION 8.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Liekmi indukovaná trombocytopenia*

Po uvedení lieku na trh sa u dospelých zaznamenala liekmi indukovaná trombocytopenia (drug-induced thrombocytopenia, DITP) s protilátkami proti trombocytom závislými od exenatidu. DITP je imunologicky sprostredkovaná reakcia spôsobená reaktívnymi protilátkami proti trombocytom, závislými od lieku. Tieto protilátky spôsobujú deštrukciu trombocytov za prítomnosti senzibilizujúceho lieku.

##### *Hypoglykémia*

Incidencia hypoglykémie sa zvýšila u dospelých pri užívaní exenatidu s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii so sulfonylmočovinou (24,0% verzus 5,4%) (pozri časť 4.4). Pre zníženie rizika hypoglykémie súvisiacej s užívaním sulfonylmočoviny by sa malo zvážiť zníženie dávky sulfonylmočoviny (pozri časti 4.2 a 4.4).

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa spája s podstatne nižšou incidenciou epizód hypoglykémie než bazálny inzulín u pacientov, ktorí sú liečení súbežne metformínom (3% oproti 19%) a u pacientov, ktorí sú liečení súbežne metformínom spolu so sulfonylmočovinou (20% oproti 42%).

V 12 štúdiách s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním väčšina epizód (99,9% n = 649) hypoglykémie bola mierna a podarilo sa ju prekonať perorálnym podaním sacharidov. Hlásený bol jeden prípad závažnej hypoglykémie s nízkou hladinou glukózy v krvi (2,2 mmol/l), ktorá bola zvládnutá perorálnym podaním sacharidov.

Po pridaní exenatidu s predĺženým uvoľňovaním k bazálnemu inzulínu nebola potrebná žiadna úprava úvodnej dávky. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s bazálnym inzulínom nepreukázal v porovnaní s inzulínom žiadne klinicky významné rozdiely v incidencii hypoglykemických epizód. V skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s inzulínom sa nezaznamenali žiadne epizódy závažnej hypoglykémie.

### *Nevoľnosť*

Najčastejšie zaznamenaným nežiaducim účinkom u dospelých bola nevoľnosť. Celkovo u 20% pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním sa zaznamenala minimálne jedna epizóda nevoľnosti, v porovnaní s 34% pacientov liečených exenatidom s okamžitým uvoľňovaním. Väčšina epizód nevoľnosti bola mierna až stredne závažná. U väčšiny pacientov, ktorí na začiatku pociťovali nevoľnosť, jej frekvencia pri pokračujúcej liečbe klesala.

V 30 týždňových kontrolovaných klinických štúdiách došlo k ukončeniu liečby z dôvodu nežiaducich účinkov u 6% pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a u 5% pacientov liečených exenatidom s okamžitým uvoľňovaním. Najčastejšími nežiaducimi účinkami, ktoré viedli k prerušeniu liečby v oboch liečebných skupinách, boli nevoľnosť a vracanie. Spomedzi pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním menej ako 1% predčasne ukončilo liečbu kvôli nevoľnosti alebo vracaniu a spomedzi pacientov liečených exenatidom s okamžitým uvoľňovaním to bolo 1% pacientov.

### *Reakcie v mieste podania injekcie*

Reakcie v mieste podania injekcie u dospelých boli zaznamenané častejšie u pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním než u pacientov liečených komparátorom (16% oproti rozpätiu 2-7%) počas 6-mesačnej kontrolnej fázy klinickej štúdie. Tieto reakcie v mieste podania injekcie boli obvykle mierne a väčšinou nevedli k ukončeniu účasti v klinickej štúdi. Pacienti môžu byť ošetrovaní za účelom zmiernenia príznakov, zatiaľ čo sa pokračuje v liečbe. Nasledujúce injekcie sa majú potom podávať každý týždeň do iného miesta. V postmarketingových sledovaniach sa zaznamenali prípady abscesov v mieste vpichu a celulitída.

Malé podkožné uzlíky v mieste podania boli v klinických štúdiách pozorované veľmi často a súviseli so známymi vlastnosťami poly(D,L-laktid-ko-glykolid) mikrosférických formulácií polyméru. Väčšina jednotlivých uzlíkov bola asymptomatická, nemala vplyv na účasť v štúdiu a vymizla v priebehu 4 až 8 týždňov.

### *Imunogenita*

V súlade s potenciálne imunogénnymi vlastnosťami liekov na báze proteínov a peptidov sa u pacientov po liečbe exenatidom s predĺženým uvoľňovaním môžu vyvinúť protilátky proti exenatidu. U väčšiny pacientov, u ktorých k tvorbe protilátok došlo, sa titer protilátok postupne znižoval.

Prítomnosť protilátok (vo vysokých alebo nízkych titroch) nie je prediktívna pre kontrolu glykémie u jednotlivých pacientov.

V klinických štúdiách s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním u dospelých približne 45% pacientov malo nízke titre protilátok proti exenatidu v študovanom ukazovateli. Celkovo bolo percento pacientov s prítomnosťou protilátok počas klinických štúdií nemenné. Vo všeobecnosti bola úroveň glykemickej kontroly (HbA<sub>1c</sub>) u týchto pacientov porovnateľná s úrovňou pozorovanou u pacientov bez zvýšenej koncentrácie protilátok. V štúdiách 3. fázy malo priemerne 12% pacientov zvýšený titer protilátok. Úmerne k tomu v závere kontrolovanej fázy štúdií chýbala glykemická odpoveď na exenatid s predĺženým uvoľňovaním; glykemická odpoveď sa neprejavila u 2,6% pacientov s vyššou koncentráciou protilátok, zatiaľ čo u 1,6% pacientov s neprítomnosťou protilátok sa odpoveď neprejavila.

Pacienti, u ktorých sa vytvoria protilátky proti exenatidu, majú sklon k početnejším reakciám v mieste podania injekcie (napríklad: začervenanie kože a svrbenie), ale inak majú podobnú frekvenciu a typ nežiaducich účinkov ako pacienti bez protilátok proti exenatidu.

Potenciálne imunogénne reakcie v mieste podania injekcie (najčastejšie pruritus s alebo bez erytému) sa vyskytli u 9% dospelých pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v priebehu jednej 30-týždňovej a dvoch 26-týždňových štúdií. Tieto reakcie sa menej často pozorovali u pacientov s neprítomnosťou protilátok (4%) v porovnaní s pacientmi s pozitívou protilátok (13%), pričom vyšší výskyt bol u pacientov s vyššou koncentráciou protilátok.

Vyšetrenie vzoriek s pozitívnym nálezom protilátok neodhalilo žiadnu významnú skríženú reaktivitu s podobnými endogénnymi peptidmi (glukagón alebo GLP-1).

#### *Rýchly úbytok hmotnosti*

Počas 30-týždňovej štúdie u dospelých, približne u 3% (n = 4/148) pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním, došlo minimálne v jednom časovom období k rýchlemu úbytku hmotnosti (zaznamenané zníženie hmotnosti medzi dvoma za sebou nasledujúcimi študijnými návštevami bolo väčšie ako 1,5 kg/týždeň).

#### *Zvýšenie srdcovej frekvencie*

V súhrnných klinických štúdiách exenatidu s predĺženým uvoľňovaním u dospelých sa pozorovalo priemerné zvýšenie srdcovej frekvencie (HR) o 2,6 tepov za minútu (bpm) oproti východiskovej hodnote (74 bpm). Pätnásť percent pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním malo priemerné zvýšenie HR  $\geq 10$  bpm, približne 5% až 10% jedincov v rámci iných liečebných skupín mali priemerné zvýšenie HR  $\geq 10$  bpm.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnostný profil exenatidu v klinickej štúdiu u dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov a starších (pozri časť 5.1) bol podobný ako profil pozorovaný v štúdiách u dospelých.

V pediatrickej štúdiu sa nevyskytli žiadne závažné hypoglykemické udalosti.

Počas 24-týždňového dvojito zaslepeného liečebného obdobia mal jeden pacient (1,7%) v skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a jeden pacient (4,3%) v skupine s placebom miernu hypoglykémiu (definovanú ako nezávažná hypoglykemická udalosť, ktorá mala rovnaké symptómy ako hypoglykémia a hodnotu glukózy nižšiu ako 3 mmol/l [54 mg/dl] pred liečbou epizódy). Oba pacienti dostávali inzulín ako základnú liečbu.

Ďalšie hypoglykemické udalosti, epizódy, ktoré nespĺňali kritériá ani závažnej ani miernej udalosti, hlásil skúšajúci u 8 pacientov (13,6%) v skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a u 1 pacienta (4,3%) v skupine s placebom. Z nich 6 pacientov v skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a 1 pacient v skupine s placebom dostávalo inzulín ako základnú liečbu.

V pediatrickej štúdiu bol maximálny titer protilátok získaný kedykoľvek počas štúdie nízky (< 625) u približne 29,3% pacientov a vysoký ( $\geq 625$ ) u približne 63,8% pacientov. Percento pacientov s pozitívnymi titrami protilátok bolo najvyššie približne v 12. týždni. Ako štúdia pokračovala do 52. týždňa, percento pacientov s vysokými titrami sa znížilo (30,4%) a percento pacientov s nízkymi titrami (41,3%) sa zvýšilo. Pacienti s vyšším titrom protilátok môžu mať oslabenú odpoveď HbA<sub>1c</sub> (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Príznaky predávkovania exenatidom (vychádzajúce z klinických skúšaní exenatidu s okamžitým uvoľňovaním) zahŕňajú závažnú nevoľnosť, prudké vracanie a rýchly pokles koncentrácie glukózy v krvi. V prípade predávkovania je potrebné začať s vhodnou podpornou liečbou podľa klinických prejavov a príznakov pacienta.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, analógy GLP (glukagónu podobný peptid)-1-receptora, ATC kód: A10BJ01.

#### Mechanizmus účinku

Exenatid je agonista receptorov glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1), ktorý vykazuje viaceré antihyperglykemické účinky glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1). Sekvencia aminokyselín sa prekrýva so sekvenciou ľudského GLP-1. U exenatidu sa dokázala väzba a aktivácia známych ľudských GLP-1 receptorov *in vitro*, mechanizmus účinku je sprostredkovaný cyklickým AMP a/alebo ďalšími vnútrobunkovými signálnymi dráhami.

Exenatid zvyšuje sekréciu inzulínu z pankreatických beta-buniek v závislosti od hladiny glukózy. So znižovaním koncentrácie krvnej glukózy klesá i sekrécia inzulínu. Pri podávaní exenatidu v kombinácii so samotným metformínom a/alebo tiazolidíniómom sa nepozorovalo žiadne zvýšenie výskytu hypoglykémie v porovnaní s placebom v kombinácii s metformínom a/alebo tiazolidíniómom, čo môže byť spôsobené glukózo-dependentným inzulínotropným mechanizmom účinku (pozri časť 4.4).

Exenatid potláča sekréciu glukagónu, o ktorom je známe, že jeho hladina je neprimerane zvýšená u pacientov s diabetom 2. typu. Nižšie hladiny glukagónu vedú k zníženiu produkcie glukózy v pečeni. Exenatid však neovplyvňuje normálnu reakciu glukagónu ani iné hormonálne reakcie na hypoglykémii.

Exenatid spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, čím spomaľuje rýchlosť prechodu glukózy z potravy do krvného obehu.

Dokázalo sa, že podávanie exenatidu znižuje príjem potravy následkom zníženej chuti do jedla a zvýšeného pocitu sýtosti.

#### Farmakodynamické účinky

Exenatid zlepšuje glykemickú kontrolu prostredníctvom trvalého pôsobenia na zníženie postprandiálnych a hladových koncentrácií glukózy u pacientov s diabetom 2. typu. Na rozdiel od prirodzeného GLP-1, farmakokinetický a farmakodynamický profil exenatidu s predĺženým uvoľňovaním u ľudí je vhodný na podávanie raz týždenne.

Farmakodynamická štúdia u pacientov s diabetom 2. typu (n = 13) dokázala obnovenie prvej fázy sekrécie inzulínu a zlepšenie druhej fázy sekrécie inzulínu ako odpoveď na intravenózne bolus glukózy.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Výsledky dlhodobých klinických štúdií s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním sú uvedené nižšie, tieto štúdie zahŕňali 1 356 dospelých pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním, 52% mužov a 48% žien; 230 pacientov (17%) bolo vo veku  $\geq 65$  rokov.

Okrem toho dvojito-zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia (EXSCEL) sledujúca kardiovaskulárne výsledky zahŕňala 14 752 dospelých jedincov s diabetom 2. typu a akoukoľvek mierou kardiovaskulárneho rizika, keď bol pridaný k bežnej zvyčajnej liečbe.

#### Glykemická kontrola

V dvoch štúdiách u dospelých bol exenatid 2 mg s predĺženým uvoľňovaním podávaný raz týždenne porovnávaný s exenatidom 5  $\mu$ g s okamžitým uvoľňovaním podávaným dvakrát denne počas 4 týždňov a pokračovalo sa exenatidom 10  $\mu$ g s okamžitým uvoľňovaním podávaným dvakrát denne. Jedna štúdia trvala 24 týždňov (n = 252) a druhá 30 týždňov (n = 295) s následným otvoreným predĺženým sledovaním, v ktorom boli všetci pacienti ďalších 7 rokov liečení exenatidom 2 mg

s predĺženým uvoľňovaním podávaným raz týždenne (n = 258). V oboch štúdiách došlo v oboch liečebných skupinách k viditeľnému poklesu HbA<sub>1c</sub> už pri prvom meraní HbA<sub>1c</sub> od začatia liečby (4. alebo 6. týždeň).

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním viedol k štatisticky významnému zníženiu HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali exenatid s okamžitým uvoľňovaním (tabuľka 2).

Klinicky významný účinok exenatidu s predĺženým uvoľňovaním a exenatidu s okamžitým uvoľňovaním na HbA<sub>1c</sub> bol pozorovaný v oboch štúdiách, bez ohľadu na druh základnej antidiabetickej liečby.

Klinicky a štatisticky významne viac pacientov užívajúcich exenatid s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním dosiahlo v týchto dvoch štúdiách zníženie HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% alebo < 7% (p < 0,05, resp. p ≤ 0,0001).

Pacienti liečení exenatidom s predĺženým uvoľňovaním aj exenatidom s okamžitým uvoľňovaním dosiahli zníženie hmotnosti v porovnaní s východiskovými hodnotami, hoci rozdiel medzi týmito dvomi liečebnými skupinami nebol významný.

V nekontrolovanom predĺžení štúdie vyhodnocovaní pacienti, ktorí v 30. týždni prešli z exenatidu s okamžitým uvoľňovaním na exenatid s predĺženým uvoľňovaním (n = 121), dosiahli v 52. týždni rovnaké zlepšenie HbA<sub>1c</sub> o -2,0% v porovnaní s východiskovými hodnotami, ako pacienti liečení exenatidom s predĺženým uvoľňovaním.

U všetkých pacientov, ktorí dokončili nekontrolované predĺženie štúdie trvajúce 7 rokov (n = 122 z 258 pacientov zaradených do predĺzenej fázy), sa HbA<sub>1c</sub> postupne od 52. týždňa zvyšovalo, avšak stále bolo nižšie ako východisková hodnota po 7 rokoch (-1,5%). Úbytok na hmotnosti u týchto pacientov pretrvával počas 7 rokov.

**Tabuľka 2: Výsledky z dvoch klinických štúdií s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním v kombinácii iba s diétou a cvičením, metformínom a/alebo sulfonylmočovinou a metformínom a/alebo tiazolidíniódom (ITT-pacienti; ITT = intent-to-treat)**

<b>24-týždňová štúdia</b>	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg</b>	<b>Exenatid s okamžitým uvoľňovaním 10 µg 2 x denne</b>
n	129	123
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota	8,5	8,4
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-1,6 (± 0,1)**	-0,9 (± 0,1)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI)</b>	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
<b>Pacienti (%) dosahujúci hodnotu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	58	30
<b>Zmena plazmatickej glukózy nalačno (mmol/l) (± SE)</b>	-1,4 (± 0,2)	-0,3 (± 0,2)
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota	97	94
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-2,3 (± 0,4)	-1,4 (± 0,4)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI)</b>	-0,95 (-1,91; 0,01)	
<b>30-týždňová štúdia</b>		
N	148	147
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota	8,3	8,3
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-1,9 (± 0,1)*	-1,5 (± 0,1)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote</b>	-0,33 (-0,54; -0,12)*	

<b>medzi liečbami (95% CI)</b>		
<b>Pacienti (%) dosahujúci hodnotu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	73	57
<b>Zmena plazmatickej glukózy nalačno (mmol/l) (± SE)</b>	-2,3 (± 0,2)	-1,4 (± 0,2)
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota	102	102
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-3,7 (± 0,5)	-3,6 (± 0,5)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI)</b>	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval),

\*p < 0,05; \*\*p < 0,0001

V 26-týždňovej štúdiu u dospelých bol exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg porovnávaný s inzulínom-glargín podávaným raz denne. V porovnaní s liečbou inzulínom-glargín, exenatid s predĺženým uvoľňovaním preukázal významnejšiu zmenu v hodnote HbA<sub>1c</sub>, signifikantne zníženú priemernú telesnú hmotnosť a spájal sa s menším počtom hypoglykemických príhod (tabuľka 3).

**Tabuľka 3: Výsledky 26-týždňovej klinickej štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s inzulínom-glargín v kombinácii s metformínom samostatne alebo s metformínom a sulfonylmočovinou (ITT-pacienti)**

	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg</b>	<b>Inzulín-glargín<sup>1</sup></b>
n	233	223
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota	8,3	8,3
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI)</b>	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
<b>Pacienti (%) dosahujúci hodnotu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	54
<b>Zmena glukózy v sére nalačno (mmol/l) (± SE)</b>	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota	91	91
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI)</b>	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval), \*p < 0,05

<sup>1</sup>Inzulín-glargín bol dávkovaný tak, aby sa dosiahla cieľová koncentrácia glukózy v rozmedzí 4,0 až 5,5 mmol/l (72 až 100 mg/dl).

Priemerná dávka inzulínu-glargín na začiatku liečby bola 10,1 IU/deň a zvýšila sa na 31,1 IU/deň pre pacientov liečených inzulínom-glargín.

Výsledky za 156 týždňov boli konzistentné s tými, ktoré už boli predtým hlásené v 26-týždňovej predbežnej správe. Liečba exenatidom s predĺženým uvoľňovaním trvale významne zlepšovala kontrolu glykémie a kontrolu hmotnosti v porovnaní s liečbou inzulínom-glargín. Údaje týkajúce sa bezpečnosti v 156. týždni sa zhodovali s tými, ktoré sa hlásili v 26. týždni.

V 26-týždňovej dvojito zaslepenej štúdiu sa exenatid s predĺženým uvoľňovaním porovnával s maximálnymi dennými dávkami sitagliptínu a pioglitazónu u dospelých pacientov, ktorí užívali aj metformín. Vo všetkých liečebných skupinách došlo k významnému zníženiu hodnoty HbA<sub>1c</sub> oproti východiskovej hodnote. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním prevažoval sitagliptín a pioglitazón v účinku na zmenu hodnoty HbA<sub>1c</sub> vzhľadom na východiskovú hodnotu.

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní so sitagliptínom preukázal významne väčšie zníženie hmotnosti. Hmotnosť pacientov liečených pioglitazónom sa zvýšila (tabuľka 4).

**Tabuľka 4: Výsledky 26-týždňovej štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní so sitagliptínom a pioglitazónom v kombinácii s metformínom (ITT-pacienti)**

	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg</b>	<b>Sitagliptín 100 mg</b>	<b>Pioglitazón 45 mg</b>
n	160	166	165
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východiskové hodnoty	8,6	8,5	8,5
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI) oproti sitagliptínu</b>	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI) oproti pioglitazónu</b>	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
<b>Pacienti (%) dosahujúci hodnotu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	36	49
<b>Zmena glukózy v sére nalačno (mmol/l) (± SE)</b>	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>			
Východisková hodnota	89	87	88
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI) oproti sitagliptínu</b>	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI) oproti pioglitazónu</b>	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval),

\*p < 0,05; \*\*p < 0,0001

V 28-týždňovej dvojito zaslepanej štúdiu u dospelých sa porovnával exenatid s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s dapagliflozínom so samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a samotným dapagliflozínom u pacientov, ktorí užívali aj metformín. Vo všetkých liečebných skupinách došlo k zníženiu hodnoty HbA<sub>1c</sub> oproti východiskovej hodnote. V liečebnej skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a dapagliflozínom sa preukázali významnejšie zníženia hodnôt HbA<sub>1c</sub> oproti východiskovej hodnote v porovnaní so skupinami s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním samotným a samotným dapagliflozínom (tabuľka 5).

Kombinácia exenatidu s predĺženým uvoľňovaním a dapagliflozínu v porovnaní s liečivami samotnými preukázala významne väčšie zníženia hmotnosti (tabuľka 5).

**Tabuľka 5: Výsledky jednej 28-týždňovej štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s dapagliflozínom v porovnaní so samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a samotným dapagliflozínom v kombinácii s metformínom (ITT-pacienti)**

	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW + Dapagliflozín 10 mg QD</b>	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW + Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozín 10 mg QD + Placebo QW</b>
<b>n</b>	<b>228</b>	<b>227</b>	<b>230</b>
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východisková hodnota	9,3	9,3	9,3
Zmena oproti východiskovej hodnote (±SE) <sup>a</sup>	-2,0 (± 0,1)	-1,6 (± 0,1)	-1,4 (± 0,1)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi kombináciou a samotným liečivom (95% CI)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
<b>Pacienti (%) dosahujúci hodnotu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45	27	19
<b>Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote plazmatickej glukózy nalačno (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>	-3,7 (± 0,2)	-2,5 (± 0,2)	-2,7 (± 0,2)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi kombináciou a samotným liečivom (95% CI)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
<b>Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote plazmatickej glukózy 2 hodiny po jedle (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>	-4,9 (± 0,2)	-3,3 (± 0,2)	-3,4 (± 0,2)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi kombináciou a samotným liečivom (95% CI)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>			
Východisková hodnota	92	89	91
Zmena oproti východiskovej hodnote (±SE) <sup>a</sup>	-3,6 (± 0,3)	-1,6 (± 0,3)	-2,2 (± 0,3)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi kombináciou a samotným liečivom (95% CI)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW = jedenkrát týždenne (once weekly), QD = jedenkrát denne (once daily), SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval), n = počet pacientov (number of patients).

<sup>a</sup> Upravené priemery najmenších štvorcov (least squares means, LS priemery) a rozdiel(y) liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám v 28. týždni sú modelované použitím zmiešaného modelu s opakovanými meraniami (mixed model with repeated measures, MMRM), ktorý zahŕňa liečbu, región, stratifikáciu podľa východiskovej hladiny HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% alebo ≥ 9,0%), týždeň a týždeň liečby s interakciami ako fixné faktory a východiskovú hodnotu ako kovariát.



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

p-hodnoty sú všetky p-hodnoty upravené na multiplicitu.

Analýzy nezahŕňajú merania po podaní záchranej liečby a po predčasnom prerušení podávania skúšaného lieku.

V 28-týždňovej dvojito zaslepenej štúdiu u dospelých sa porovnával exenatid s predĺženým uvoľňovaním pridaný buď k samotnému inzulínu-glargín alebo ku kombinácii inzulínu-glargín s metformínom – s placebom pridaným buď k samotnému inzulínu-glargín alebo ku kombinácii inzulínu-glargín s metformínom. Inzulín-glargín bol dávkovaný s cieľom dosiahnuť hladinu plazmatickej glukózy nalačno 4,0 až 5,5 mmol/l (72 až 99 mg/dl). Exenatid s predĺženým uvoľňovaním preukázal superioritu oproti placebo v znižovaní HbA<sub>1c</sub> z východiskovej hodnoty do 28. týždňa (tabuľka 6).

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním preukázal superioritu oproti placebo v znižovaní telesnej hmotnosti v 28. týždni (tabuľka 6).

**Tabuľka 6: Výsledky jednej 28-týždňovej štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s placebom v kombinácii buď s inzulínom-glargín samotným alebo inzulínom-glargín spolu s metformínom (ITT-pacienti)**

	Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg + inzulín-glargín <sup>a</sup>	Placebo + inzulín-glargín <sup>a</sup>
n	230	228
<b>Priemer HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota	8,5	8,5
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE) <sup>b</sup>	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Priemerný rozdiel medzi liečbami v zmene z východiskovej hodnoty (95% CI)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%<sup>c</sup></b>	33*	7
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota	94	94
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE) <sup>b</sup>	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Priemerný rozdiel medzi liečbami v zmene z východiskovej hodnoty (95% CI)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
<b>Zmena z východiskovej hodnoty plazmatickej glukózy 2 hodiny po jedle (mmol/l) (± SE)<sup>b,d</sup></b>	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Priemerný rozdiel medzi liečbami v zmene z východiskovej hodnoty (95% CI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

n = počet pacientov v každej liečenej skupine, SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval), \*p-hodnota < 0,001 (upravená na multiplicitu).

<sup>a</sup>. Zmena priemerov najmenších štvorcov (least squares means, LS-priemery) priemernej dennej dávky inzulínu bola 1,6 jednotiek pre skupinu s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a 3,5 jednotiek pre skupinu s placebom.

<sup>b</sup>. Upravené priemery najmenších štvorcov (least squares means, LS-priemery) a rozdiel(y) liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám v 28. týždni sú modelované použitím zmiešaného modelu s opakovanými meraniami (mixed model with repeated measures, MMRM), ktorý zahŕňa liečbu, región, stratifikáciu podľa východiskovej hladiny HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% alebo ≥ 9,0%), stratifikáciu podľa východiskového použitia sulfonylmočoviny (SU) (áno alebo nie), týždeň a týždeň liečby s interakciami ako fixné faktory a východiskovú hodnotu ako kovariát. Absolútna zmena plazmatickej glukózy 2 hodiny po jedle v 28. týždni je modelovaná podobne použitím ANCOVA.

<sup>c</sup>. Všetci pacienti s chýbajúcimi údajmi koncových parametrov sú považovaní za nereagujúcich na liečbu.

<sup>d</sup>. Po štandardnom teste tolerancie jedla.

Analýzy nezahŕňajú merania po podaní záchranej liečby a po predčasnom prerušení podávania skúšaného lieku.

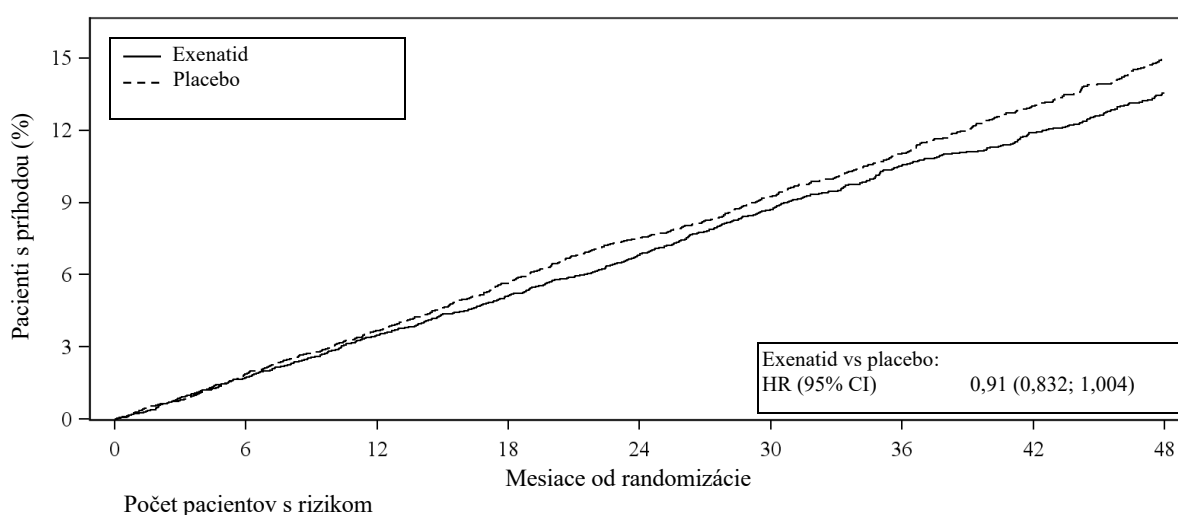
### Kardiovaskulárne hodnotenie

EXSCEL bola pragmatická štúdia sledujúca kardiovaskulárne (KV) výsledky u dospelých pacientov s diabetom 2. typu a akoukoľvek mierou KV rizika. Celkovo 14 752 pacientov bolo randomizovaných 1:1 na 2 mg exenatidu s predĺženým uvoľňovaním raz týždenne alebo placebo, pridané k bežnej zvyčajnej liečbe, ktorá môže zahŕňať inhibítory SGLT2. Pacienti boli sledovaní ako v bežnej klinickej praxi po dobu 38,7 mesiacov (medián) s mediánom trvania liečby 27,8 mesiacov. Vitálny status bol známy na konci štúdie u 98,9% pacientov s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a 98,8% pacientov s placebom. Priemerný vek pri vstupe do štúdie bol 62 rokov (8,5% pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov). Približne 62% pacientov boli muži. Priemerný BMI bol  $32,7 \text{ kg/m}^2$  a priemerné trvanie diabetu bolo 13,1 rokov. Priemerné HbA<sub>1c</sub> bolo 8,1%. Približne 49,3% malo miernu poruchu funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR]  $\geq 60$  až  $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a 21,6% malo stredne závažnú poruchu funkcie obličiek (eGFR  $\geq 30$  až  $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Celkovo 26,9% pacientov nemalo predtým KV príhodu, 73,1% malo predtým minimálne jednu KV príhodu.

Primárny ukazovateľ bezpečnosti (non-inferiorita) a účinnosti (superiorita) v štúdi EXSCEL bol čas do prvej potvrdenej závažnej nežiaducej kardiálnej príhody (MACE, Major Adverse Cardiac Event): úmrtie súvisiace s kardiovaskulárnym ochorením, nefatálny infarkt myokardu (IM) alebo nefatálna mozgová príhoda. Mortalita z akejkoľvek príčiny bola iniciálnym sekundárnym hodnoteným ukazovateľom.

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním nezvyšoval kardiovaskulárne riziko u pacientov s diabetes mellitus 2. typu v porovnaní s placebom, keď bol pridaný k bežnej zvyčajnej liečbe (HR: 0,91; 95% CI: 0,832, 1,004;  $P < 0,001$  pre non-inferioritu), pozri obrázok 1. Vo vopred špecifikovanej analýze podskupín v rámci štúdie EXSCEL bol HR pre MACE 0,86 (95% CI: 0,77–0,97) u pacientov s východiskovým eGFR  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  a 1,01 (95% CI: 0,86–1,19) u pacientov s východiskovým eGFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Výsledky primárneho kombinovaného a sekundárneho kardiovaskulárneho ukazovateľa sú uvedené na obrázku 2.

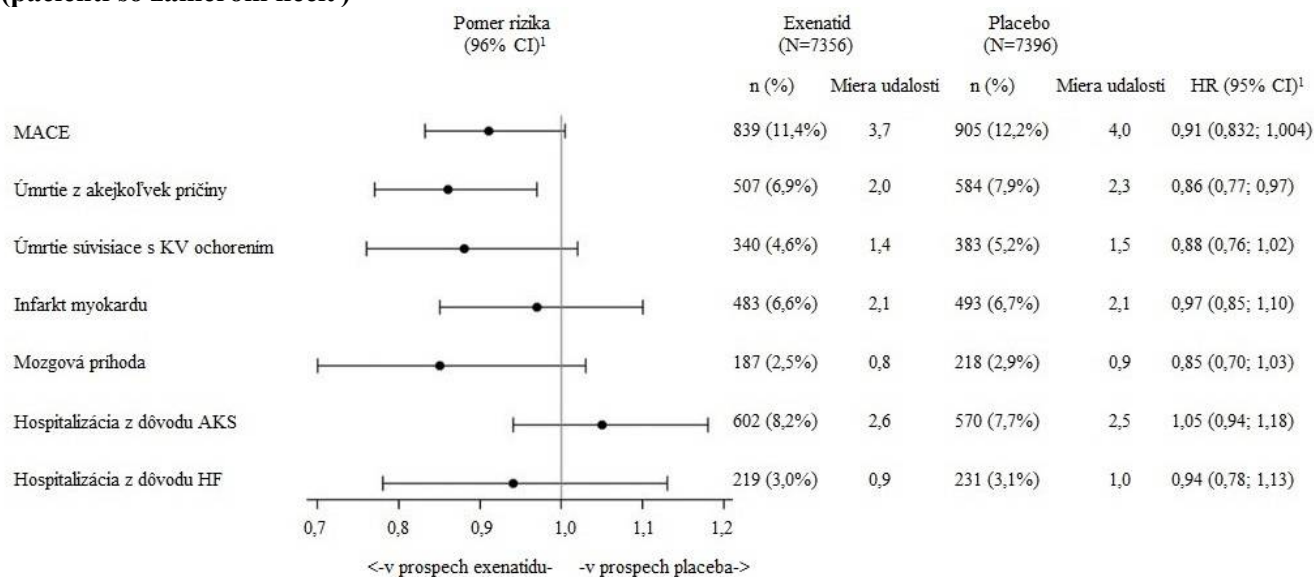
**Obrázok 1: Čas do prvej posudzovanej MACE (pacienti so zámerom liečiť)**



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

HR=pomer rizika, CI=interval spoľahlivosti

**Obrázok 2: Blobbogram (Forest Plot): Analýza primárneho a sekundárneho ukazovateľa (pacienti so zámerom liečiť)**



AKS=akútny koronárny syndróm, CI=interval spoľahlivosti, KV=kardiovaskulárny, HF=zlyhanie srdca; HR=pomer rizika; MACE=závažná nežiaduca kardiálna príhoda; IM=infarkt myokardu; n=počet pacientov s príhodou; N=počet pacientov v liečenej skupine.

<sup>1</sup> HR (aktívny/placebo) a CI na základe Coxovho regresného modelu proporčných rizík, stratifikované podľa KV príhody len s liečebnou skupinou ako vysvetľujúcou premennou.

Potreba ďalšej antihyperglykemickej liečby sa znížila o 33% v skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (incidencia upravená na expozíciu 10,5 na 100 pacientorokov) v porovnaní s placebovou skupinou (incidencia upravená na expozíciu 15,7 na 100 pacientorokov). Zníženie HbA<sub>1c</sub> sa pozorovalo počas trvania štúdie s celkovým rozdielom liečby -0,53% (exenatid s predĺženým uvoľňovaním oproti placebo).

#### Telesná hmotnosť

Vo všetkých štúdiách s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním bol pozorovaný úbytok telesnej hmotnosti v porovnaní s východiskovými hodnotami. V 4 komparátorom kontrolovaných štúdiách sa tento úbytok telesnej hmotnosti prejavil u pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním bez ohľadu na výskyt nevoľnosti, hoci v skupine s nevoľnosťou bol tento úbytok väčší (priemerný úbytok -2,9 kg až -5,2 kg s nevoľnosťou verus -2,2 kg až -2,9 kg bez nevoľnosti).

V 4 komparátorom kontrolovaných štúdiách sa podiel pacientov, u ktorých sa prejavilo aj zníženie hmotnosti aj HbA<sub>1c</sub>, pohyboval medzi 70 až 79% (podiel pacientov, u ktorých sa prejavilo zníženie HbA<sub>1c</sub>, sa pohyboval medzi 88 až 96%).

#### Plazmatická/sérová glukóza

Liečba exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok významné zníženie koncentrácií plazmatickej/sérovej glukózy nalačno (hladovej), pričom toto zníženie bolo pozorované už vo 4. týždni. V placebom kontrolovanej štúdií s inzulínom-glargín bola zmena plazmatickej glukózy nalačno z východiskovej hodnoty do 28. týždňa -0,7 mmol/l pre skupinu s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a -0,1 mmol/l pre skupinu s placebom.

Bolo tiež pozorované ďalšie zníženie postprandiálnych koncentrácií. Zlepšenie koncentrácií hladovej plazmatickej/sérovej glukózy vydržalo 52 týždňov.

#### Funkcia beta-buniek

Klinické štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním preukázali zlepšenie funkcie beta-buniek pri použití homeostatického modelu (HOMA-B). Tento účinok na funkciu beta-buniek pretrvával 52 týždňov.

### Krvný tlak

V 4 komparátorom kontrolovaných štúdiách s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním bolo pozorované zníženie systolického krvného tlaku (2,9 mmHg až 4,7 mmHg). V 30-týždňovej porovnávacej štúdií s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním obidva lieky, exenatid s predĺženým uvoľňovaním aj exenatid s okamžitým uvoľňovaním, signifikantne znížili systolický krvný tlak v porovnaní s východiskovou hodnotou ( $4,7 \pm 1,1$  mmHg a  $3,4 \pm 1,1$  mmHg v danom poradí); rozdiel medzi týmito dvoma liečebnými postupmi nebol signifikantný. Zlepšenie krvného tlaku sa udržalo počas 52 týždňov.

V placebom kontrolovanej štúdií s inzulínom-glargín bola zmena systolického krvného tlaku z východiskovej hodnoty do 28. týždňa  $-2,6$  mmHg pre skupinu s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a  $-0,7$  mmHg pre skupinu s placebom.

Liečba exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s dapagliflozínom v 28. týždni viedla k významnej priemernej zmene zníženia systolického krvného tlaku o  $4,3 \pm 0,8$  mmHg v porovnaní so samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním o  $-1,2 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,01$ ) alebo samotným dapagliflozínom o  $-1,8 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,05$ ).

### Hladiny lipidov nalačno

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním nevykazuje žiadne negatívne účinky na parametre lipidov.

### Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť exenatidu s predĺženým uvoľňovaním v dávke 2 mg jedenkrát týždenne alebo placebo sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami u dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov a starších s diabetom 2. typu liečených diétou a cvičením samostatne alebo v kombinácii so stabilnou dávkou perorálnych antidiabetík a/alebo inzulínu. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním bol účinnejší ako placebo v znižovaní HbA<sub>1c</sub> po 24 týždňoch (tabuľka 7).

**Tabuľka 7: Výsledky jednej 24-týždňovej štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s placebom u dospievajúcich a pediatrických pacientov vo veku 10 rokov a starších (ITT-pacienti)**

	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW</b>	<b>Placebo QW</b>
<b>ITT populácia (N)</b>	58	24
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota	8,11	8,22
Zmena oproti východiskovej hodnote ( $\pm$ SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote vs. placebo (95% CI) <sup>a</sup>	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
<b>Priemerná plazmatická hladina glukózy nalačno (mmol/l)</b>		
Východisková hodnota	9,24	9,08
Zmena oproti východiskovej hodnote ( $\pm$ SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote vs. placebo (95% CI) <sup>b</sup>	-1,2 (-2,72; 0,32)	

	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW</b>	<b>Placebo QW</b>
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota	100,33	96,96
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote vs. placebo (95% CI) <sup>b</sup>	-1,22 (-3,59; 1,15)	
<b>Podiel dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	31,0%	8,3%
<b>Podiel dosahujúci HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%</b>	19,0%	4,2%
<b>Podiel dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 6,5%</b>	19,0%	4,2%

\*p=0,012

<sup>a</sup> Upravené LS priemery a rozdiel liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám pri každej návšteve sú modelované použitím MMRM, ktorý zahŕňa liečebnú skupinu, región, návštevu, liečebnú skupinu podľa návštevy s interakciami, východiskovú hodnotu HbA<sub>1c</sub> a východiskovú hodnotu HbA<sub>1c</sub> podľa návštevy s interakciami ako fixné účinky, s použitím neštruktúrovanej kovariančnej matice.

<sup>b</sup> Upravené LS priemery a rozdiel liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám pri každej návšteve sú modelované použitím MMRM, ktorý zahŕňa liečebnú skupinu, región, návštevu, liečebnú skupinu podľa návštevy s interakciami, východiskovej hodnoty, skríningu HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% alebo ≥ 9,0%) a východiskovej hodnoty podľa návštevy s interakciami ako fixné účinky, s použitím neštruktúrovanej kovariančnej matice.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpčné vlastnosti exenatidu odzrkadľujú vlastnosti predĺženého uvoľňovania exenatidu s predĺženým uvoľňovaním. Potom, čo sa absorbuje v krvnom obeh, exenatid sa distribuuje a vylučuje podľa známych systémových farmakokinetických vlastností (ako je to popísané v tejto časti).

### Absorpcia

Po týždennom podávaní 2 mg exenatidu s predĺženým uvoľňovaním prekračovali priemerné koncentrácie exenatidu v priebehu 2 týždňov minimálne účinné koncentrácie (~ 50 pg/ml) a priemerné plazmatické koncentrácie exenatidu sa postupne zvyšovali v priebehu 6 až 7 týždňov. Následne sa dosiahli koncentrácie exenatidu približne 151 - 265 pg/ml, čo naznačuje, že bol dosiahnutý rovnovážny stav. Počas jednotýždňového intervalu medzi dávkami sa udržiavajú stabilné koncentrácie exenatidu, s minimálnymi výkyvmi nahor alebo nadol od priemernej terapeutickkej koncentrácie.

### Distribúcia

Priemerný zdanlivý distribučný objem exenatidu po subkutánnej aplikácii jednotlivej dávky exenatidu je 28 litrov.

### Biotransformácia a eliminácia

Predklinické štúdie ukázali, že exenatid je prednostne vylučovaný glomerulárnou filtráciou s následnou proteolytickou degradáciou. Priemerný zdanlivý klírens exenatidu je 9 l/h. Tieto farmakokinetické vlastnosti exenatidu nie sú závislé na dávke. Stredné plazmatické koncentrácie exenatidu klesnú pod detekovateľnú hranicu približne 10 týždňov po ukončení liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetické populačné analýzy pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí boli liečení 2 mg exenatidu s predĺženým uvoľňovaním, naznačili zvýšenie systémovej expozície približne o 74%

a 23% (odhad strednej hodnoty v každej skupine) u pacientov so stredne závažnou (N=10) a miernou (N=56) poruchou funkcie obličiek, v porovnaní s pacientmi s normálnymi renálnymi funkciami (N=84).

#### *Insuficiencia pečene*

Neuskutočnila sa žiadna farmakokinetická štúdia u pacientov s insuficienciou pečene. Exenatid je eliminovaný predovšetkým obličkami, preto by dysfunkcia pečene nemala ovplyvňovať koncentrácie exenatidu v krvi.

#### *Pohlavie, rasa a telesná hmotnosť*

Pohlavie, rasa a telesná hmotnosť nemajú klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku exenatidu.

#### *Starší pacienti*

Údaje o starších pacientoch sú obmedzené, ale nenaznačujú žiadne výrazné zmeny v expozícii exenatidu s narastajúcim vekom až do veku okolo 75 rokov.

Vo farmakokinetickej štúdii s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním u pacientov s diabetom 2. typu podanie exenatidu (10 µg) viedlo k priemernému zvýšeniu AUC exenatidu o 36% u 15 starších pacientov vo veku 75 až 85 rokov v porovnaní s 15 pacientmi vo veku 45 až 65 rokov, čo pravdepodobne súvisí so zníženou renálnou funkciou u vekovo staršej skupiny (pozri časť 4.2).

#### *Pediatrická populácia*

Populačná farmakokinetická analýza u dospievajúcich a detí s nízkym titrom ADA vo veku 10 rokov a starších s diabetes mellitus 2. typu preukázala, že podávanie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním (2 mg) viedlo k podobnej expozícii ako sa pozorovala u dospelých.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, uskutočnených s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním alebo s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U potkanov a myší sa pri dlhodobom účinkujúcich agonistoch GLP-1 receptorov pozorovali nádory štítnej žľazy. V 2-ročnej štúdii karcinogenity u potkanov sa pri exenatide s predĺženým uvoľňovaním pozoroval zvýšený výskyt adenómov C-buniek a karcinómov C-buniek pri dávkach  $\geq 2$ -násobok systémovej expozície u ľudí na základe AUC. Klinický význam týchto zistení nie je v súčasnosti známy.

Štúdie s exenatidom na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky na fertilitu; vysoké dávky exenatidu spôsobovali poruchy vývoja kostry a spomalenie fetálneho a neonatálneho rastu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Prášok

poly(D,L-laktid-ko-glykolid)  
sacharóza

#### Disperzné prostredie

karmelóza, sodná soľ  
chlorid sodný  
polysorbát 20  
dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát  
hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát  
voda, na injekcie

## 6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

### Po príprave suspenzie

Suspenzia sa musí injikovať bezprostredne po zmiešaní prášku a disperzného prostredia.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Súprava sa pred použitím môže uchovávať 4 týždne pri teplote do 30 °C.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po zmiešaní lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Prášok je balený v 3 ml sklenenej injekčnej liekovke typu I uzavretej chlórbutylovou gumovou zátkou a hliníkovou plombou s plastovým vyklápacím viečkom.

Disperzné prostredie je balené v 1,5 ml sklenenej naplnenej injekčnej striekačke typu I uzavretej viečkom z brómbutylovej gummy a gumovým piestom.

Každá súprava na jednu dávku obsahuje jednu liekovku s 2 mg exenatidu, jednu naplnenú injekčnú striekačku s 0,65 ml disperzného prostredia, jeden liekovkový konektor a dve injekčné ihly (jednu rezervnú).

Veľkosť balenia: 4 jednodávkové súpravy a viacnásobné balenie obsahujúce 12 (3 balenia po 4) jednodávkových súprav. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pacienta je potrebné poučiť, aby injekčnú striekačku spolu s nasadenou ihlou po každej injekcii bezpečne zlikvidoval. Pacient si nemusí uchovať žiadnu časť jednorazovej súpravy.

Disperzné prostredie treba pred použitím vizuálne skontrolovať. Disperzné prostredie sa môže použiť iba vtedy, ak je číre a neobsahuje žiadne častice. Po príprave suspenzie zmes sa môže použiť iba vtedy, ak je biela až sivobiela a zakalená.

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa musí aplikovať hneď po zmiešaní prášku s disperzným prostredím.

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním, ktorý bol zmrazený, sa nesmie používať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/696/001-002

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. júna 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. februára 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>



## 1. NÁZOV LIEKU

Bydureon 2 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním v naplnenom pere

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 2 mg exenatidu. Po príprave suspenzie každé pero dodá dávku 2 mg v 0,65 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním.

Prášok: biely až sivobiely prášok.

Disperzné prostredie: priezračný, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Bydureon je indikovaný dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 10 rokov a starším s diabetes mellitus 2. typu na zlepšenie kontroly glykémie v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy vrátane bazálneho inzulínu, keď súčasná liečba spolu s diétou a pohybovou aktivitou neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie.

Výsledky štúdie pokiaľ ide o kombinácie, vplyv na glykemickú kontrolu a kardiovaskulárne účinky a skúmané populácie, pozri časť 4.4, 4.5 a 5.1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 2 mg exenatidu raz týždenne.

Pacienti, ktorí prechádzajú z exenatidu s okamžitým uvoľňovaním (Byetta) na exenatid s predĺženým uvoľňovaním (Bydureon alebo Bydureon BCise), môžu pozorovať prechodné zvýšenie hodnôt koncentrácie krvnej glukózy, čo sa obvykle upraví v prvých dvoch týždňoch po začiatku liečby. Pacienti, ktorí prechádzajú z jedného exenatidu s predĺženým uvoľňovaním na iný exenatid s predĺženým uvoľňovaním (Bydureon alebo Bydureon BCise), tak môžu urobiť bez akéhokoľvek očakávaného významného účinku na koncentrácie glukózy v krvi.

Ak sa exenatid s predĺženým uvoľňovaním pridáva k existujúcej liečbe metformínom a/alebo tiazolidíndiónom, je možné pokračovať v doterajšom dávkovaní metformínu a/alebo tiazolidíndiónu. Ak sa pridáva k liečbe sulfonylmočovinou, je potrebné zvážiť zníženie dávky sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4). Kombinovaná liečba s tiazolidíndiónom sa skúmala len u dospelých pacientov.

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa má podávať raz týždenne, v rovnaký deň. Deň podávania lieku možno v prípade potreby zmeniť, pokiaľ bola posledná dávka podaná minimálne tri dni predtým. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa môže podať kedykoľvek počas dňa, s jedlom alebo bez jedla.

V prípade vynechania dávky je potrebné vynechanú dávku podať ihneď ako je to možné, za predpokladu, že ďalšia pravidelná plánovaná dávka sa má podať o 3 alebo viac dní. Potom sa môžu pacienti vrátiť k ich zvyčajnému dávkovaciemu režimu jedenkrát týždenne.

Ak sa dávka vynechá a ďalšia pravidelná plánovaná dávka sa má podať o 1 alebo 2 dni neskôr, pacient si vynechanú dávku nemá podať, ale namiesto toho má pokračovať v liečbe exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v deň ďalšej pravidelnej plánovanej dávky.

Používanie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním nevyžaduje ďalšiu samokontrolu. Samokontrola hladiny glukózy v krvi je potrebná kvôli úprave dávky sulfonylmočoviny a inzulínu, najmä ak sa začína liečba exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a dávka inzulínu sa znižuje. Odporúča sa postupné znižovanie dávky inzulínu.

Ak sa po prerušení liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním začne liečba iným liekom znižujúcim hladinu glukózy, treba mať na zreteli predĺžené uvoľňovanie lieku (pozri časť 5.2).

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky v závislosti od veku. Avšak vo všeobecnosti sa so zvyšujúcim vekom funkcia obličiek znižuje, preto treba brať do úvahy renálne funkcie pacienta (pozri časť *Porucha funkcie obličiek*) (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

Podávanie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia alebo so závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [GFR] < 30 ml/min) (pozri časť 4.4).

#### *Porucha funkcie pečene*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

#### *Pediatrická populácia*

U dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov a starších nie je potrebná úprava dávky. Nie sú dostupné žiadne údaje pre deti mladšie ako 10 rokov (pozri časti 5.1 a 5.2).

### Spôsob podávania

#### Subkutánne použitie

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním si pacient podáva sám. Každé pero je určené len pre jedného pacienta a na jedno použitie.

Pred začatím podávania exenatidu s predĺženým uvoľňovaním sa dôrazne odporúča, aby lekár nacvičil podávanie s pacientmi a ich ošetrovateľmi. Je potrebné postupovať opatrne podľa „Návodu na použitie“, ktorý je súčasťou balenia.

Každá dávka lieku sa podáva ako subkutánna injekcia do brucha, stehna alebo zadnej časti ramena ihneď po nariadení suspenzie.

V prípade podávania s inzulínom sa exenatid s predĺženým uvoľňovaním a inzulín musia podávať vo forme dvoch samostatných injekcií.

Pokyny na nariadenie suspenzie lieku pred podaním, pozri časť 6.6 a „Návod na použitie“.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy.

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním nie je náhrada za inzulín. U pacientov závislých od inzulínu bola po náhlom prerušení podávania alebo znížení dávky inzulínu hlásená diabetická ketoacidóza (pozri časť 4.2).

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa nesmie podávať intravenózne alebo intramuskulárne.

#### Porucha funkcie obličiek

U pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia, ktorí sú liečení dialýzou, jednotlivé dávky exenatidu s okamžitým uvoľňovaním zvyšovali frekvenciu a závažnosť nežiaducich gastrointestinálnych účinkov; preto sa použitie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia alebo so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min).

U exenatidu boli menej často hlásené prípady zmenenej renálnej funkcie, vrátane zvýšeného sérového kreatinínu, poruchy funkcie obličiek, zhoršenia chronického renálneho zlyhania a akútneho renálneho zlyhania, niekedy vyžadujúceho hemodialýzu. Niektoré z týchto prípadov sa objavili u pacientov, u ktorých sa vyskytli stavy, ktoré môžu ovplyvniť hydratáciu, vrátane nevoľnosti, vracania, a/alebo hnačky a/alebo u pacientov užívajúcich lieky ovplyvňujúce funkciu obličiek/stav hydratácie. Súbežne podávané lieky zahŕňali inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, antagonistov angiotenzínu II, nesteroidové protizápalové lieky a diuretiká. Reverzibilita zmenenej funkcie obličiek sa pozorovala pri podpornej liečbe a pri vysadení potenciálne príčinných liečiv, vrátane exenatidu.

#### Závažné gastrointestinálne ochorenie

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa doteraz neskúmal u pacientov so závažným gastrointestinálnym ochorením, vrátane gastroparézy. Podávanie tohto lieku je obvyčajne spojené s nežiaducimi gastrointestinálnymi účinkami, vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky. Preto sa podávanie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním neodporúča u pacientov so závažným gastrointestinálnym ochorením.

#### Akútna pankreatitída

Použitie agonistov GLP-1 receptorov je spojené s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. V klinických štúdiách s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním sa akútna pankreatitída vyskytla u 0,3% pacientov. Spontánne boli hlásené prípady akútnej pankreatitídy s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním. Vyliečenie pankreatitídy sa pozorovalo po podpornej liečbe, veľmi zriedkavo však boli hlásené prípady nekrotizujúcej alebo hemoragickej pankreatitídy a/alebo úmrtie. Pacienti majú byť informovaní o charakteristických príznakoch akútnej pankreatitídy: pretrvávajúcej, závažnej bolesti brucha. Pri podozrení na pankreatitídu sa má exenatid s predĺženým uvoľňovaním vysadiť; v prípade, že je akútna pankreatitída potvrdená s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním sa nesmie pokračovať. U pacientov s anamnézou pankreatitídy sa odporúča postupovať opatrne.

#### Súbežné použitie iných liekov

Súbežné použitie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním s derivátmi D-fenylalanínu (meglitinidmi), alfa-glukozidázovými inhibítormi, inhibítormi dipeptidyl peptidázy-4 alebo inými agonistami GLP-1 receptora sa doteraz neskúmalo. Súbežné použitie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním a exenatidu s okamžitým uvoľňovaním sa doteraz neskúmalo, a preto sa neodporúča.

### Nedostatočná účinnosť v dôsledku protilátok proti lieku (anti-drug antibodies, ADA) u pediatrických pacientov

Pediatrickí pacienti sú pravdepodobne náchylnejší na rozvoj vysokých titrov ADA ako dospelí (pozri časť 4.8). Pacienti s vyšším titrom protilátok môžu mať oslabenú odpoveď HbA<sub>1c</sub>.

Nie je k dispozícii žiadne komerčné testovanie protilátok proti liečivu, ak sa však napriek potvrdenému dodržiavaniu liečby pacientom nedosiahne cieľená kontrola glykémie, bez ohľadu na príčinu nedostatočnej účinnosti, lekári majú zvážiť alternatívnu antidiabetickú liečbu.

### Interakcia s warfarínom

Pri súbežnom užívaní warfarínu a exenatidu boli spontánne hlásené prípady zvýšeného INR (International Normalized Ratio - Medzinárodný normalizovaný pomer), niekedy spojeného s krvácaním (pozri časť 4.5).

### Hypoglykémia

Riziko hypoglykémie bolo v klinických štúdiách vyššie pri použití exenatidu s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii so sulfonfylmočovinou. V klinických štúdiách pacienti s miernou poruchou funkcie obličiek užívajúci sulfonfylmočovinu v kombinácii mali zvýšený výskyt hypoglykémie v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Aby sa znížilo riziko hypoglykémie v súvislosti s užívaním sulfonfylmočoviny, je potrebné zvážiť redukciu dávky sulfonfylmočoviny.

### Rýchly úbytok hmotnosti

U pacientov liečených exenatidom sa zaznamenal rýchly úbytok hmotnosti v priemere > 1,5 kg za týždeň. Takýto úbytok hmotnosti môže mať škodlivé dôsledky. U pacientov s prudkým znížením hmotnosti sa majú sledovať príznaky a prejavy cholelitiázy.

### Prerušenie liečby

Po prerušení liečby môže pretrvať účinok exenatidu s predĺženým uvoľňovaním, pretože plazmatická hladina exenatidu klesá počas 10 týždňov. Pri výbere iného lieku a nastavení jeho dávky treba mať tento fakt na zreteli, keďže nežiaduce účinky môžu pretrvávajúť a účinnosť môže, hoci iba čiastočne, pokračovať až do úplného zníženia hladín exenatidu.

### Pomocné látky

Obsah sodíka: Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Sulfonfylmočovina

Môže byť potrebné upraviť dávku sulfonfylmočoviny, pretože pri liečbe sulfonfylmočovinou sa zvyšuje riziko hypoglykémie (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Vyprázdňovanie žalúdka

Výsledky štúdie využívajúcej paracetamol ako marker vyprázdňovania žalúdka naznačujú, že vplyv exenatidu s predĺženým uvoľňovaním na spomalenie vyprázdňovania žalúdka je mierny a nepredpokladá sa, že by mohol spôsobovať klinicky významné zníženie rýchlosti ani rozsahu absorpcie súbežne užívaných perorálnych liekov. Preto nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania perorálnych liekov citlivých na spomalené vyprázdňovanie žalúdka.

Pri podaní 1 000 mg paracetamolu vo forme tabliet, s jedlom alebo bez jedla, po 14 týždňoch liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním, neboli v AUC paracetamolu v porovnaní s kontrolným obdobím pozorované žiadne významné zmeny. C<sub>max</sub> paracetamolu bola znížená o 16% (nalačno) a o 5% (s jedlom) a t<sub>max</sub> bola zvýšená z približne 1 hodiny v kontrolnej perióde na 1,4 hodiny (nalačno) a 1,3 hodiny (s jedlom).

Nasledujúce štúdie interakcií sa uskutočnili s použitím 10 µg exenatidu s okamžitým uvoľňovaním, ale nie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním.

#### Warfarín

Pri podaní warfarínu 35 minút po podaní exenatidu s okamžitým uvoľňovaním sa  $t_{max}$  predĺžila asi o 2 hodiny. Neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky na  $C_{max}$  alebo AUC. Zvýšený INR bol spontánne hlásený pri súbežnom užívaní warfarínu a exenatidu s predĺženým uvoľňovaním. INR sa má monitorovať na začiatku liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním u pacientov liečených warfarínom a/alebo derivátmi kumarolu (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### Inhibítory HMG CoA reductázy

Hodnoty AUC a  $C_{max}$  lovastatínu boli znížené približne o 40% resp. 28%, a  $t_{max}$  bola predĺžená približne o 4 hodiny pri podaní exenatidu s okamžitým uvoľňovaním súbežne s jednou dávkou lovastatínu (40 mg) v porovnaní s podaním lovastatínu samostatne. V 30-týždňových placebom kontrolovaných klinických štúdiách s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním nebolo súbežné podávanie exenatidu a inhibítorov HMG CoA reductázy spojené so stabilnými zmenami v lipidovom profile (pozri časť 5.1). Nie je potrebná žiadna vopred stanovená úprava dávkovania; ale lipidový profil sa má pravidelne monitorovať.

#### Digoxín a lizinopril

V štúdiách interakcií účinku exenatidu s okamžitým uvoľňovaním na digoxín a lizinopril neboli pozorované žiadne klinicky relevantné účinky na  $C_{max}$  alebo AUC, ale pozorovalo sa posunutie  $t_{max}$  približne o 2 hodiny.

#### Etinylestradiol a levonorgestrel

Podanie kombinovaných perorálnych kontraceptív (30 µg etinylestradiolu a 150 µg levonorgestrelu) hodinu pred podaním exenatidu s okamžitým uvoľňovaním neovplyvnilo AUC,  $C_{max}$  alebo  $C_{min}$  etinylestradiolu ani levonorgestrelu. Podanie perorálnych kontraceptív 35 minút po podaní exenatidu neovplyvnilo AUC, ale malo za následok zníženie  $C_{max}$  etinylestradiolu o 45% a  $C_{max}$  levonorgestrelu o 27-41% a predĺžilo  $t_{max}$  o 2-4 hod v dôsledku spomaleného vyprázdňovania žalúdka. Zníženie  $C_{max}$  má obmedzený klinický význam a úprava dávky perorálnych kontraceptív nie je potrebná.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie s exenatidom sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku by mali počas liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním užívať kontraceptíva kvôli dlhému polčasu eliminácie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním. Tento liek sa má vysadiť aspoň 3 mesiace pred plánovanou graviditou.

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití exenatidu s predĺženým uvoľňovaním u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním nesmie byť podávaný počas gravidity a odporúča sa podávanie inzulínu.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa exenatid vylučuje do materského mlieka u ľudí. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa nemá užívať počas dojčenia.

#### Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility u ľudí.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri podávaní exenatidu s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii so sulfonylmočovinou je potrebné upozorniť pacientov, aby podnikli opatrenia na zabránenie vzniku hypoglykémie počas riadenia vozidiel a obsluhy strojov.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie u dospelých boli hlavne gastrointestinálneho charakteru (nevoľnosť, ktorá bola najčastejšou reakciou a objavovala sa na začiatku liečby a časom slabla a hnačka). Okrem toho sa objavili reakcie v mieste vpichu injekcie (pruritus, nodulus, erytém), hypoglykémia (so sulfonylmočovinou) a bolesť hlavy. Väčšina nežiaducich reakcií súvisiacich s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním bola slabej až miernej intenzity.

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 1 sú zhrnuté frekvencie nežiaducich reakcií exenatidu s predĺženým uvoľňovaním identifikovaných z klinických štúdií a zo spontánných hlásení u dospelých (nepozorované v klinických štúdiách, frekvencia neznáma).

Základná liečba v klinických štúdiách u dospelých s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním zahŕňala diétu a cvičenie, metformín, sulfonylmočovinu, tiazolidíndión, kombináciu perorálnych liekov znižujúcich hladinu glukózy alebo bazálny inzulín.

Reakcie sú uvedené nižšie podľa uprednostňovaných názvov MedDRA a zoradené podľa tried orgánových systémov a podľa absolútnej frekvencie. Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním zistené v klinických štúdiách a zo spontánných hlásení u dospelých**

Triedy orgánových systémov / názvy nežiaducich reakcií	Frekvencia výskytu					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>						
Liekmi indukovaná trombocytopenia						X <sup>4</sup>
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>						
Cholecystitída			X <sup>6</sup>			
Cholelitiáza			X <sup>6</sup>			
<b>Poruchy imunitného systému</b>						
Anafylaktické reakcie				X <sup>1</sup>		
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>						
Hypoglykémia (so sulfonylmočovinou)	X <sup>1</sup>					
Hypoglykémia (s inzulínom)		X <sup>2,3</sup>				
Znížená chuť do jedla		X <sup>1</sup>				
Dehydratácia			X <sup>1</sup>			
<b>Poruchy nervového systému</b>						
Bolesť hlavy		X <sup>1</sup>				
Závraty		X <sup>1</sup>				

Triedy orgánových systémov / názvy nežiaducich reakcií	Frekvencia výskytu					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
Dysgeúzia			X <sup>1</sup>			
Somnolencia			X <sup>1</sup>			
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>						
Intestinálna obštrukcia			X <sup>1</sup>			
Akútna pankreatitída (pozri časť 4.4)			X <sup>1</sup>			
Nevoľnosť	X <sup>1</sup>					
Vracanie		X <sup>1</sup>				
Hnačka	X <sup>1</sup>					
Dyspepsia		X <sup>1</sup>				
Abdominálna bolesť		X <sup>1</sup>				
Gastroezofageálny reflux		X <sup>1</sup>				
Abdominálna distenzia		X <sup>1</sup>				
Erukácia			X <sup>1</sup>			
Zápcha		X <sup>1</sup>				
Plynatosť		X <sup>1</sup>				
Spomalené vyprázdňovanie žalúdka			X <sup>5</sup>			
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>						
Makulárna alebo papulárna vyrážka						X <sup>4</sup>
Pruritus a/alebo urtikária		X <sup>1</sup>				
Angioneurotický edém						X <sup>4</sup>
Abscesy v mieste vpichu a celulitída						X <sup>4</sup>
Hyperhidróza			X <sup>1</sup>			
Alopécia			X <sup>1</sup>			
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>						
Alterovaná funkcia obličiek, vrátane akútneho zlyhania obličiek, zhoršenie chronického zlyhania obličiek, poškodenie obličiek, zvýšenie sérového kreatinínu (pozri časť 4.4).			X <sup>1</sup>			
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>						
Pruritus v mieste podania injekcie		X <sup>1</sup>				
Únava		X <sup>1</sup>				
Začervenanie v mieste podania injekcie		X <sup>1</sup>				
Vyrážka v mieste podania injekcie			X <sup>1</sup>			
Asténia		X <sup>1</sup>				
Pocit nepokoja				X <sup>1</sup>		

Triedy orgánových systémov / názvy nežiaducich reakcií	Frekvencia výskytu					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>						
Zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer (pozri časť 4.4)						X <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Výskyt na základe dvanástich ukončených dlhodobých štúdií účinnosti a bezpečnosti exenatidu s predĺženým uvoľňovaním s celkovým n = 2 868, (pacienti so sulfonylmočovinou n = 1 002).

<sup>2</sup> Na základe hypoglykemických udalostí, ktoré: 1. mali za následok stratu vedomia, záchvat alebo kómu, ktorá ustúpila po podaní glukagónu alebo glukózy ALEBO 2. vyžadovali pomoc tretej strany z dôvodu poruchy vedomia alebo správania a bola pri nich hodnota glukózy < 54 mg/dl (3 mmol/l) ALEBO 3. mali za následok príznaky zhodujúce sa s hypoglykémiou pri hladine glukózy < 54 mg/dl (3 mmol/l) pred liečbou.

<sup>3</sup> Frekvencia hlásená z obdobia 28-týždňovej kontrolovanej liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním ako prídavnej liečby v rámci štúdie s inzulínom-glargín (n = 231).

<sup>4</sup> Výskyt na základe údajov zo spontánnych hlásení s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (neznáma frekvencia výskytu).

<sup>5</sup> Výskyt na základe šestnástich ukončených dlhodobých štúdií účinnosti a bezpečnosti exenatidu s predĺženým uvoľňovaním s celkovým n = 4 086.

<sup>6</sup> Výskyt na základe ukončených štúdií bezpečnosti a účinnosti s BYDUREONOM (n = 3 560 celkovo); zahŕňa štúdie DURATION 7 a DURATION 8.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Liekmí indukovaná trombocytopenia*

Po uvedení lieku na trh sa u dospelých zaznamenala liekmí indukovaná trombocytopenia (drug-induced thrombocytopenia, DITP) s protilátkami proti trombocytom závislými od exenatidu. DITP je imunologicky sprostredkovaná reakcia spôsobená reaktívnymi protilátkami proti trombocytom, závislými od lieku. Tieto protilátky spôsobujú deštrukciu trombocytov za prítomnosti senzibilizujúceho lieku.

##### *Hypoglykémia*

Incidencia hypoglykémie sa zvýšila u dospelých pri užívaní exenatidu s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii so sulfonylmočovinou (24,0% verzus 5,4%) (pozri časť 4.4). Pre zníženie rizika hypoglykémie súvisiacej s užívaním sulfonylmočoviny by sa malo zvážiť zníženie dávky sulfonylmočoviny (pozri časti 4.2 a 4.4).

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa spája s podstatne nižšou incidenciou epizód hypoglykémie než bazálny inzulín u pacientov, ktorí sú liečení súbežne metformínom (3% oproti 19%) a u pacientov, ktorí sú liečení súbežne metformínom spolu so sulfonylmočovinou (20% oproti 42%).

V 12 štúdiách s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním väčšina epizód (99,9% n = 649) hypoglykémie bola mierna a podarilo sa ju prekonať perorálnym podaním sacharidov. Hlásený bol jeden prípad závažnej hypoglykémie s nízkou hladinou glukózy v krvi (2,2 mmol/l), ktorá bola zvládnutá perorálnym podaním sacharidov.

Po pridaní exenatidu s predĺženým uvoľňovaním k bazálnemu inzulínu nebola potrebná žiadna úprava úvodnej dávky. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s bazálnym inzulínom nepreukázal v porovnaní s inzulínom žiadne klinicky významné rozdiely v incidencii hypoglykemických epizód. V skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s inzulínom sa nezaznamenali žiadne epizódy závažnej hypoglykémie.



### *Nevoľnosť*

Najčastejšie zaznamenaným nežiaducim účinkom u dospelých bola nevoľnosť. Celkovo u 20% pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním sa zaznamenala minimálne jedna epizóda nevoľnosti, v porovnaní s 34% pacientov liečených exenatidom s okamžitým uvoľňovaním. Väčšina epizód nevoľnosti bola mierna až stredne závažná. U väčšiny pacientov, ktorí na začiatku pociťovali nevoľnosť, jej frekvencia pri pokračujúcej liečbe klesala.

V 30 týždňových kontrolovaných klinických štúdiách došlo k ukončeniu liečby z dôvodu nežiaducich účinkov u 6% pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a u 5% pacientov liečených exenatidom s okamžitým uvoľňovaním. Najčastejšími nežiaducimi účinkami, ktoré viedli k prerušeniu liečby v oboch liečebných skupinách, boli nevoľnosť a vracanie. Spomedzi pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním menej ako 1% predčasne ukončilo liečbu kvôli nevoľnosti alebo vracaniu a spomedzi pacientov liečených exenatidom s okamžitým uvoľňovaním to bolo 1% pacientov.

### *Reakcie v mieste podania injekcie*

Reakcie v mieste podania injekcie u dospelých boli zaznamenané častejšie u pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním než u pacientov liečených komparátorom (16% oproti rozpätiu 2-7%) počas 6-mesačnej kontrolnej fázy klinickej štúdie. Tieto reakcie v mieste podania injekcie boli obvykle mierne a väčšinou nevedli k ukončeniu účasti v klinickej štúdi. Pacienti môžu byť ošetrovaní za účelom zmiernenia príznakov, zatiaľ čo sa pokračuje v liečbe. Nasledujúce injekcie sa majú potom podávať každý týždeň do iného miesta. V postmarketingových sledovaniach sa zaznamenali prípady abscesov v mieste vpichu a celulitída.

Malé podkožné uzlíky v mieste podania boli v klinických štúdiách pozorované veľmi často a súviseli so známymi vlastnosťami poly(D,L-laktid-ko-glykolid) mikrosférických formulácií polyméru. Väčšina jednotlivých uzlíkov bola asymptomatická, nemala vplyv na účasť v štúdiu a vymizla v priebehu 4 až 8 týždňov.

### *Imunogenita*

V súlade s potenciálne imunogénnymi vlastnosťami liekov na báze proteínov a peptidov sa u pacientov po liečbe exenatidom s predĺženým uvoľňovaním môžu vyvinúť protilátky proti exenatidu. U väčšiny pacientov, u ktorých k tvorbe protilátok došlo, sa titer protilátok postupne znižoval.

Prítomnosť protilátok (vo vysokých alebo nízkych titroch) nie je prediktívna pre kontrolu glykémie u jednotlivých pacientov.

V klinických štúdiách s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním u dospelých približne 45% pacientov malo nízke titre protilátok proti exenatidu v študovanom ukazovateli. Celkovo bolo percento pacientov s prítomnosťou protilátok počas klinických štúdií nemenné. Vo všeobecnosti bola úroveň glykemickej kontroly (HbA<sub>1c</sub>) u týchto pacientov porovnateľná s úrovňou pozorovanou u pacientov bez zvýšenej koncentrácie protilátok. V štúdiách 3. fázy malo priemerne 12% pacientov zvýšený titer protilátok. Úmerne k tomu v závere kontrolovanej fázy štúdií chýbala glykemická odpoveď na exenatid s predĺženým uvoľňovaním; glykemická odpoveď sa neprejavila u 2,6% pacientov s vyššou koncentráciou protilátok, zatiaľ čo u 1,6% pacientov s neprítomnosťou protilátok sa odpoveď neprejavila.

Pacienti, u ktorých sa vytvoria protilátky proti exenatidu, majú sklon k početnejším reakciám v mieste podania injekcie (napríklad: začervenanie kože a svrbenie), ale inak majú podobnú frekvenciu a typ nežiaducich účinkov ako pacienti bez protilátok proti exenatidu.

Potenciálne imunogénne reakcie v mieste podania injekcie (najčastejšie pruritus s alebo bez erytému) sa vyskytli u 9% dospelých pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v priebehu jednej 30-týždňovej a dvoch 26-týždňových štúdií. Tieto reakcie sa menej často pozorovali u pacientov s neprítomnosťou protilátok (4%) v porovnaní s pacientmi s pozitívou protilátok (13%), pričom vyšší výskyt bol u pacientov s vyššou koncentráciou protilátok.

Vyšetrenie vzoriek s pozitívnym nálezom protilátok neodhalilo žiadnu významnú skríženú reaktivitu s podobnými endogénnymi peptidmi (glukagón alebo GLP-1).

#### *Rýchly úbytok hmotnosti*

Počas 30-týždňovej štúdie u dospelých, približne u 3% (n = 4/148) pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním, došlo minimálne v jednom časovom období k rýchlemu úbytku hmotnosti (zaznamenané zníženie hmotnosti medzi dvoma za sebou nasledujúcimi študijnými návštevami bolo väčšie ako 1,5 kg/týždeň).

#### *Zvýšenie srdcovej frekvencie*

V súhrnných klinických štúdiách exenatidu s predĺženým uvoľňovaním u dospelých sa pozorovalo priemerné zvýšenie srdcovej frekvencie (HR) o 2,6 tepov za minútu (bpm) oproti východiskovej hodnote (74 bpm). Pätnásť percent pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním malo priemerné zvýšenie HR  $\geq 10$  bpm, približne 5% až 10% jedincov v rámci iných liečebných skupín mali priemerné zvýšenie HR  $\geq 10$  bpm.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnostný profil exenatidu v klinickej štúdiu u dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov a starších (pozri časť 5.1) bol podobný ako profil pozorovaný v štúdiách u dospelých.

V pediatrickej štúdiu sa nevyskytli žiadne závažné hypoglykemické udalosti.

Počas 24-týždňového dvojito zaslepeného liečebného obdobia mal jeden pacient (1,7%) v skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a jeden pacient (4,3%) v skupine s placebom miernu hypoglykémiu (definovanú ako nezávažná hypoglykemická udalosť, ktorá mala rovnaké symptómy ako hypoglykémia a hodnotu glukózy nižšiu ako 3 mmol/l [54 mg/dl] pred liečbou epizódy). Oba pacienti dostávali inzulín ako základnú liečbu.

Ďalšie hypoglykemické udalosti, epizódy, ktoré nespĺňali kritériá ani závažnej ani miernej udalosti, hlásil skúšajúci u 8 pacientov (13,6%) v skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a u 1 pacienta (4,3%) v skupine s placebom. Z nich 6 pacientov v skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a 1 pacient v skupine s placebom dostávalo inzulín ako základnú liečbu.

V pediatrickej štúdiu bol maximálny titer protilátok získaný kedykoľvek počas štúdie nízky ( $< 625$ ) u približne 29,3% pacientov a vysoký ( $\geq 625$ ) u približne 63,8% pacientov. Percento pacientov s pozitívnymi titrami protilátok bolo najvyššie približne v 12. týždni. Ako štúdia pokračovala do 52. týždňa, percento pacientov s vysokými titrami sa znížilo (30,4%) a percento pacientov s nízkymi titrami (41,3%) sa zvýšilo. Pacienti s vyšším titrom protilátok môžu mať oslabenú odpoveď HbA<sub>1c</sub> (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Príznaky predávkovania exenatidom (vychádzajúce z klinických skúšaní exenatidu s okamžitým uvoľňovaním) zahŕňajú závažnú nevoľnosť, prudké vracanie a rýchly pokles koncentrácie glukózy v krvi. V prípade predávkovania je potrebné začať s vhodnou podpornou liečbou podľa klinických prejavov a príznakov pacienta.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, analógy GLP (glukagónu podobný peptid)-1-receptora, ATC kód: A10BJ01.

#### Mechanizmus účinku

Exenatid je agonista receptorov glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1), ktorý vykazuje viaceré antihyperglykemické účinky glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1). Sekvencia aminokyselín sa prekrýva so sekvenciou ľudského GLP-1. U exenatidu sa dokázala väzba a aktivácia známych ľudských GLP-1 receptorov *in vitro*, mechanizmus účinku je sprostredkovaný cyklickým AMP a/alebo ďalšími vnútrobunkovými signálnymi dráhami.

Exenatid zvyšuje sekréciu inzulínu z pankreatických beta-buniek v závislosti od hladiny glukózy. So znižovaním koncentrácie krvnej glukózy klesá i sekrécia inzulínu. Pri podávaní exenatidu v kombinácii so samotným metformínom a/alebo tiazolidíniómom sa nepozorovalo žiadne zvýšenie výskytu hypoglykémie v porovnaní s placebom v kombinácii s metformínom a/alebo tiazolidíniómom, čo môže byť spôsobené glukózo-dependentným inzulínotropným mechanizmom účinku (pozri časť 4.4).

Exenatid potláča sekréciu glukagónu, o ktorom je známe, že jeho hladina je neprimerane zvýšená u pacientov s diabetom 2. typu. Nižšie hladiny glukagónu vedú k zníženiu produkcie glukózy v pečeni. Exenatid však neovplyvňuje normálnu reakciu glukagónu ani iné hormonálne reakcie na hypoglykémii.

Exenatid spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, čím spomaľuje rýchlosť prechodu glukózy z potravy do krvného obehu.

Dokázalo sa, že podávanie exenatidu znižuje príjem potravy následkom zníženej chuti do jedla a zvýšeného pocitu sýtosti.

#### Farmakodynamické účinky

Exenatid zlepšuje glykemickú kontrolu prostredníctvom trvalého pôsobenia na zníženie postprandiálnych a hladových koncentrácií glukózy u pacientov s diabetom 2. typu. Na rozdiel od prirodzeného GLP-1, farmakokinetický a farmakodynamický profil exenatidu s predĺženým uvoľňovaním u ľudí je vhodný na podávanie raz týždenne.

Farmakodynamická štúdia u pacientov s diabetom 2. typu (n = 13) dokázala obnovenie prvej fázy sekrécie inzulínu a zlepšenie druhej fázy sekrécie inzulínu ako odpoveď na intravenózne bolus glukózy.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Výsledky dlhodobých klinických štúdií s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním sú uvedené nižšie, tieto štúdie zahŕňali 1 356 dospelých pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním, 52% mužov a 48% žien; 230 pacientov (17%) bolo vo veku  $\geq$  65 rokov.

Okrem toho dvojito-zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia (EXSCEL) sledujúca kardiovaskulárne výsledky zahŕňala 14 752 dospelých jedincov s diabetom 2. typu a akoukoľvek mierou kardiovaskulárneho rizika, keď bol pridaný k bežnej zvyčajnej liečbe.

#### Glykemická kontrola

V dvoch štúdiách u dospelých bol exenatid 2 mg s predĺženým uvoľňovaním podávaný raz týždenne porovnávaný s exenatidom 5  $\mu$ g s okamžitým uvoľňovaním podávaným dvakrát denne počas 4 týždňov a pokračovalo sa exenatidom 10  $\mu$ g s okamžitým uvoľňovaním podávaným dvakrát denne. Jedna štúdia trvala 24 týždňov (n = 252) a druhá 30 týždňov (n = 295) s následným otvoreným predĺženým sledovaním, v ktorom boli všetci pacienti ďalších 7 rokov liečení exenatidom 2 mg

s predĺženým uvoľňovaním podávaným raz týždenne (n = 258). V oboch štúdiách došlo v oboch liečebných skupinách k viditeľnému poklesu HbA<sub>1c</sub> už pri prvom meraní HbA<sub>1c</sub> od začatia liečby (4. alebo 6. týždeň).

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním viedol k štatisticky významnému zníženiu HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali exenatid s okamžitým uvoľňovaním (tabuľka 2).

Klinicky významný účinok exenatidu s predĺženým uvoľňovaním a exenatidu s okamžitým uvoľňovaním na HbA<sub>1c</sub> bol pozorovaný v oboch štúdiách, bez ohľadu na druh základnej antidiabetickej liečby.

Klinicky a štatisticky významne viac pacientov užívajúcich exenatid s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním dosiahlo v týchto dvoch štúdiách zníženie HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% alebo < 7% (p < 0,05, resp. p ≤ 0,0001).

Pacienti liečení exenatidom s predĺženým uvoľňovaním aj exenatidom s okamžitým uvoľňovaním dosiahli zníženie hmotnosti v porovnaní s východiskovými hodnotami, hoci rozdiel medzi týmito dvomi liečebnými skupinami nebol významný.

V nekontrolovanom predĺžení štúdie vyhodnocovaní pacienti, ktorí v 30. týždni prešli z exenatidu s okamžitým uvoľňovaním na exenatid s predĺženým uvoľňovaním (n = 121), dosiahli v 52. týždni rovnaké zlepšenie HbA<sub>1c</sub> o -2,0% v porovnaní s východiskovými hodnotami, ako pacienti liečení exenatidom s predĺženým uvoľňovaním.

U všetkých pacientov, ktorí dokončili nekontrolované predĺženie štúdie trvajúce 7 rokov (n = 122 z 258 pacientov zaradených do predĺzenej fázy), sa HbA<sub>1c</sub> postupne od 52. týždňa zvyšovalo, avšak stále bolo nižšie ako východisková hodnota po 7 rokoch (-1,5%). Úbytok na hmotnosti u týchto pacientov pretrvával počas 7 rokov.

**Tabuľka 2: Výsledky z dvoch klinických štúdií s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním v kombinácii iba s diétou a cvičením, metformínom a/alebo sulfonylmočovinou a metformínom a/alebo tiazolidíniódom (ITT-pacienti; ITT = intent-to-treat)**

<b>24-týždňová štúdia</b>	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg</b>	<b>Exenatid s okamžitým uvoľňovaním 10 µg 2 x denne</b>
n	129	123
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota	8,5	8,4
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-1,6 (± 0,1)**	-0,9 (± 0,1)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI)</b>	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
<b>Pacienti (%) dosahujúci hodnotu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	58	30
<b>Zmena plazmatickej glukózy nalačno (mmol/l) (± SE)</b>	-1,4 (± 0,2)	-0,3 (± 0,2)
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota	97	94
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-2,3 (± 0,4)	-1,4 (± 0,4)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI)</b>	-0,95 (-1,91; 0,01)	
<b>30-týždňová štúdia</b>		
N	148	147
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota	8,3	8,3
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-1,9 (± 0,1)*	-1,5 (± 0,1)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote</b>	-0,33 (-0,54; -0,12)*	

<b>medzi liečbami (95% CI)</b>		
<b>Pacienti (%) dosahujúci hodnotu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	73	57
<b>Zmena plazmatickej glukózy nalačno (mmol/l) (± SE)</b>	-2,3 (± 0,2)	-1,4 (± 0,2)
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota	102	102
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-3,7 (± 0,5)	-3,6 (± 0,5)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI)</b>	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval),

\*p < 0,05; \*\*p < 0,0001

V 26-týždňovej štúdiu u dospelých bol exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg porovnávaný s inzulínom-glargín podávaným raz denne. V porovnaní s liečbou inzulínom-glargín, exenatid s predĺženým uvoľňovaním preukázal významnejšiu zmenu v hodnote HbA<sub>1c</sub>, signifikantne zníženú priemernú telesnú hmotnosť a spájal sa s menším počtom hypoglykemických príhod (tabuľka 3).

**Tabuľka 3: Výsledky 26-týždňovej klinickej štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s inzulínom-glargín v kombinácii s metformínom samostatne alebo s metformínom a sulfonylmočovinou (ITT-pacienti)**

	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg</b>	<b>Inzulín-glargín<sup>1</sup></b>
n	233	223
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota	8,3	8,3
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI)</b>	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
<b>Pacienti (%) dosahujúci hodnotu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	54
<b>Zmena glukózy v sére nalačno (mmol/l) (± SE)</b>	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota	91	91
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI)</b>	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval), \*p < 0,05

<sup>1</sup>Inzulín-glargín bol dávkovaný tak, aby sa dosiahla cieľová koncentrácia glukózy v rozmedzí 4,0 až 5,5 mmol/l (72 až 100 mg/dl).

Priemerná dávka inzulínu-glargín na začiatku liečby bola 10,1 IU/deň a zvýšila sa na 31,1 IU/deň pre pacientov liečených inzulínom-glargín.

Výsledky za 156 týždňov boli konzistentné s tými, ktoré už boli predtým hlásené v 26-týždňovej predbežnej správe. Liečba exenatidom s predĺženým uvoľňovaním trvale významne zlepšovala kontrolu glykémie a kontrolu hmotnosti v porovnaní s liečbou inzulínom-glargín. Údaje týkajúce sa bezpečnosti v 156. týždni sa zhodovali s tými, ktoré sa hlásili v 26. týždni.

V 26-týždňovej dvojito zaslepenej štúdiu sa exenatid s predĺženým uvoľňovaním porovnával s maximálnymi dennými dávkami sitagliptínu a pioglitazónu u dospelých pacientov, ktorí užívali aj metformín. Vo všetkých liečebných skupinách došlo k významnému zníženiu hodnoty HbA<sub>1c</sub> oproti východiskovej hodnote. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním prevažoval sitagliptín a pioglitazón v účinku na zmenu hodnoty HbA<sub>1c</sub> vzhľadom na východiskovú hodnotu.

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní so sitagliptínom preukázal významne väčšie zníženie hmotnosti. Hmotnosť pacientov liečených pioglitazónom sa zvýšila (tabuľka 4).

**Tabuľka 4: Výsledky 26-týždňovej štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní so sitagliptínom a pioglitazónom v kombinácii s metformínom (ITT-pacienti)**

	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg</b>	<b>Sitagliptín 100 mg</b>	<b>Pioglitazón 45 mg</b>
n	160	166	165
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východiskové hodnoty	8,6	8,5	8,5
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI) oproti sitagliptínu</b>	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI) oproti pioglitazónu</b>	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
<b>Pacienti (%) dosahujúci hodnotu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	36	49
<b>Zmena glukózy v sére nalačno (mmol/l) (± SE)</b>	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>			
Východisková hodnota	89	87	88
Zmena oproti východiskovej hodnote(± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI) oproti sitagliptínu</b>	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI) oproti pioglitazónu</b>	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval),

\*p < 0,05; \*\*p < 0,0001

V 28-týždňovej dvojito zaslepanej štúdiu u dospelých sa porovnával exenatid s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s dapagliflozínom so samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a samotným dapagliflozínom u pacientov, ktorí užívali aj metformín. Vo všetkých liečebných skupinách došlo k zníženiu hodnoty HbA<sub>1c</sub> oproti východiskovej hodnote. V liečebnej skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a dapagliflozínom sa preukázali významnejšie zníženia hodnôt HbA<sub>1c</sub> oproti východiskovej hodnote v porovnaní so skupinami s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním samotným a samotným dapagliflozínom (tabuľka 5).

Kombinácia exenatidu s predĺženým uvoľňovaním a dapagliflozínu v porovnaní s liečivami samotnými preukázala významne väčšie zníženia hmotnosti (tabuľka 5).

**Tabuľka 5: Výsledky jednej 28-týždňovej štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s dapagliflozínom v porovnaní so samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a samotným dapagliflozínom v kombinácii s metformínom (ITT-pacienti)**

	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW + Dapagliflozín 10 mg QD</b>	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW + Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozín 10 mg QD + Placebo QW</b>
<b>n</b>	<b>228</b>	<b>227</b>	<b>230</b>
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východisková hodnota	9,3	9,3	9,3
Zmena oproti východiskovej hodnote (±SE) <sup>a</sup>	-2,0 (± 0,1)	-1,6 (± 0,1)	-1,4 (± 0,1)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi kombináciou a samotným liečivom (95% CI)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
<b>Pacienti (%) dosahujúci hodnotu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45	27	19
<b>Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote plazmatickej glukózy nalačno (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>	-3,7 (± 0,2)	-2,5 (± 0,2)	-2,7 (± 0,2)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi kombináciou a samotným liečivom (95% CI)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
<b>Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote plazmatickej glukózy 2 hodiny po jedle (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>	-4,9 (± 0,2)	-3,3 (± 0,2)	-3,4 (± 0,2)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi kombináciou a samotným liečivom (95% CI)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>			
Východisková hodnota	92	89	91
Zmena oproti východiskovej hodnote (±SE) <sup>a</sup>	-3,6 (± 0,3)	-1,6 (± 0,3)	-2,2 (± 0,3)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi kombináciou a samotným liečivom (95% CI)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW = jedenkrát týždenne (once weekly), QD = jedenkrát denne (once daily), SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval), n = počet pacientov (number of patients).

<sup>a</sup> Upravené priemery najmenších štvorcov (least squares means, LS-priemery) a rozdiel(y) liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám v 28. týždni sú modelované použitím zmiešaného modelu s opakovanými meraniami (mixed model with repeated measures, MMRM), ktorý zahŕňa liečbu, región, stratifikáciu podľa východiskovej hladiny HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% alebo ≥ 9,0%), týždeň a týždeň liečby s interakciami ako fixné faktory a východiskovú hodnotu ako kovariát.

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

p-hodnoty sú všetky p-hodnoty upravené na multiplicitu.

Analýzy nezahŕňajú merania po podaní záchranej liečby a po predčasnom prerušení podávania skúšaného lieku.

V 28-týždňovej dvojito zaslepenej štúdiu u dospelých sa porovnával exenatid s predĺženým uvoľňovaním pridaný buď k samotnému inzulínu-glargín alebo ku kombinácii inzulínu-glargín s metformínom – s placebom pridaným buď k samotnému inzulínu-glargín alebo ku kombinácii inzulínu-glargín s metformínom. Inzulín-glargín bol dávkovaný s cieľom dosiahnuť hladinu plazmatickej glukózy nalačno 4,0 až 5,5 mmol/l (72 až 99 mg/dl). Exenatid s predĺženým uvoľňovaním preukázal superioritu oproti placebo v znižovaní HbA<sub>1c</sub> z východiskovej hodnoty do 28. týždňa (tabuľka 6).

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním preukázal superioritu oproti placebo v znižovaní telesnej hmotnosti v 28. týždni (tabuľka 6).

**Tabuľka 6: Výsledky jednej 28-týždňovej štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s placebom v kombinácii buď s inzulínom-glargín samotným alebo inzulínom-glargín spolu s metformínom (ITT-pacienti)**

	Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg + inzulín-glargín <sup>a</sup>	Placebo + inzulín-glargín <sup>a</sup>
n	230	228
<b>Priemer HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota	8,5	8,5
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE) <sup>b</sup>	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Priemerný rozdiel medzi liečbami v zmene z východiskovej hodnoty (95% CI)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%<sup>c</sup></b>	33*	7
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota	94	94
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE) <sup>b</sup>	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Priemerný rozdiel medzi liečbami v zmene z východiskovej hodnoty (95% CI)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
<b>Zmena z východiskovej hodnoty plazmatickej glukózy 2 hodiny po jedle (mmol/l) (± SE)<sup>b,d</sup></b>	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Priemerný rozdiel medzi liečbami v zmene z východiskovej hodnoty (95% CI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

n = počet pacientov v každej liečenej skupine, SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval), \*p-hodnota < 0,001 (upravená na multiplicitu).

<sup>a</sup>. Zmena priemerov najmenších štvorcov (least squares means, LS-priemery) priemernej dennej dávky inzulínu bola 1,6 jednotiek pre skupinu s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a 3,5 jednotiek pre skupinu s placebom.

<sup>b</sup>. Upravené priemery najmenších štvorcov (least squares means, LS-priemery) a rozdiel(y) liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám v 28. týždni sú modelované použitím zmiešaného modelu s opakovanými meraniami (mixed model with repeated measures, MMRM), ktorý zahŕňa liečbu, región, stratifikáciu podľa východiskovej hladiny HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% alebo ≥ 9,0%), stratifikáciu podľa východiskového použitia sulfonylmočoviny (SU) (áno alebo nie), týždeň a týždeň liečby s interakciami ako fixné faktory a východiskovú hodnotu ako kovariát. Absolútna zmena plazmatickej glukózy 2 hodiny po jedle v 28. týždni je modelovaná podobne použitím ANCOVA.

<sup>c</sup>. Všetci pacienti s chýbajúcimi údajmi koncových parametrov sú považovaní za nereagujúcich na liečbu.

<sup>d</sup>. Po štandardnom teste tolerancie jedla.



Analýzy nezahŕňajú merania po podaní záchranej liečby a po predčasnom prerušení podávania skúšaného lieku.

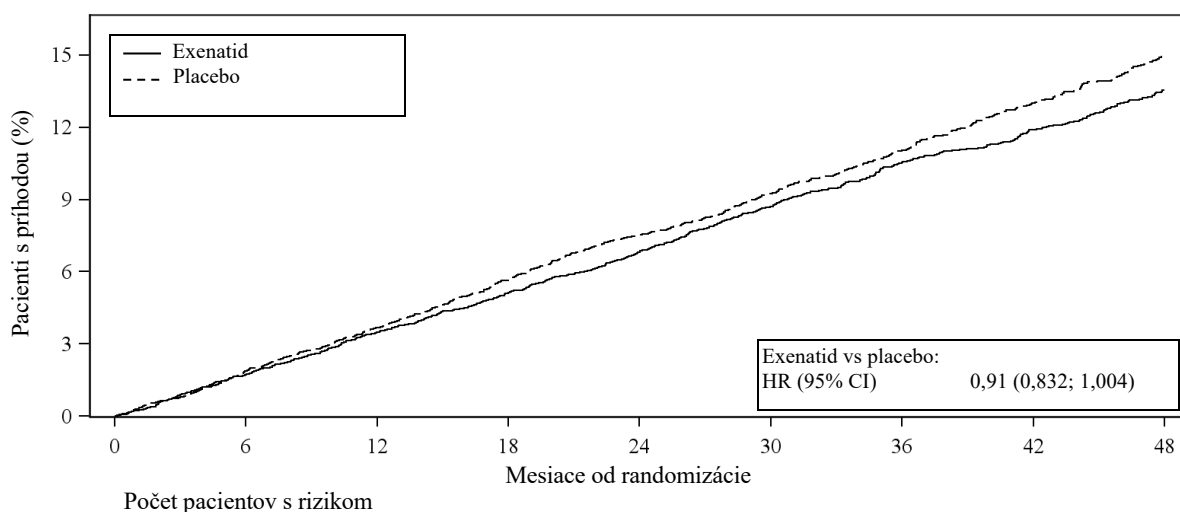
### Kardiovaskulárne hodnotenie

EXSCEL bola pragmatická štúdia sledujúca kardiovaskulárne (KV) výsledky u dospelých pacientov s diabetom 2. typu a akoukoľvek mierou KV rizika. Celkovo 14 752 pacientov bolo randomizovaných 1:1 na 2 mg exenatidu s predĺženým uvoľňovaním raz týždenne alebo placebo, pridané k bežnej zvyčajnej liečbe, ktorá môže zahŕňať inhibítory SGLT2. Pacienti boli sledovaní ako v bežnej klinickej praxi po dobu 38,7 mesiacov (medián) s mediánom trvania liečby 27,8 mesiacov. Vitálny status bol známy na konci štúdie u 98,9% pacientov s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a 98,8% pacientov s placebom. Priemerný vek pri vstupe do štúdie bol 62 rokov (8,5% pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov). Približne 62% pacientov boli muži. Priemerný BMI bol  $32,7 \text{ kg/m}^2$  a priemerné trvanie diabetu bolo 13,1 rokov. Priemerné HbA<sub>1c</sub> bolo 8,1%. Približne 49,3% malo miernu poruchu funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR]  $\geq 60$  až  $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a 21,6% malo stredne závažnú poruchu funkcie obličiek (eGFR  $\geq 30$  až  $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Celkovo 26,9% pacientov nemalo predtým KV príhodu, 73,1% malo predtým minimálne jednu KV príhodu.

Primárny ukazovateľ bezpečnosti (non-inferiorita) a účinnosti (superiorita) v štúdi EXSCEL bol čas do prvej potvrdenej závažnej nežiaducej kardiálnej príhody (MACE, Major Adverse Cardiac Event): úmrtie súvisiace s kardiovaskulárnym ochorením, nefatálny infarkt myokardu (IM) alebo nefatálna mozgová príhoda. Mortalita z akejkoľvek príčiny bola iniciálnym sekundárnym hodnoteným ukazovateľom.

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním nezvyšoval kardiovaskulárne riziko u pacientov s diabetes mellitus 2. typu v porovnaní s placebom, keď bol pridaný k bežnej zvyčajnej liečbe (HR: 0,91; 95% CI: 0,832, 1,004;  $P < 0,001$  pre non-inferioritu), pozri obrázok 1. Vo vopred špecifikovanej analýze podskupín v rámci štúdie EXSCEL bol HR pre MACE 0,86 (95% CI: 0,77–0,97) u pacientov s východiskovým eGFR  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  a 1,01 (95% CI: 0,86–1,19) u pacientov s východiskovým eGFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Výsledky primárneho kombinovaného a sekundárneho kardiovaskulárneho ukazovateľa sú uvedené na obrázku 2.

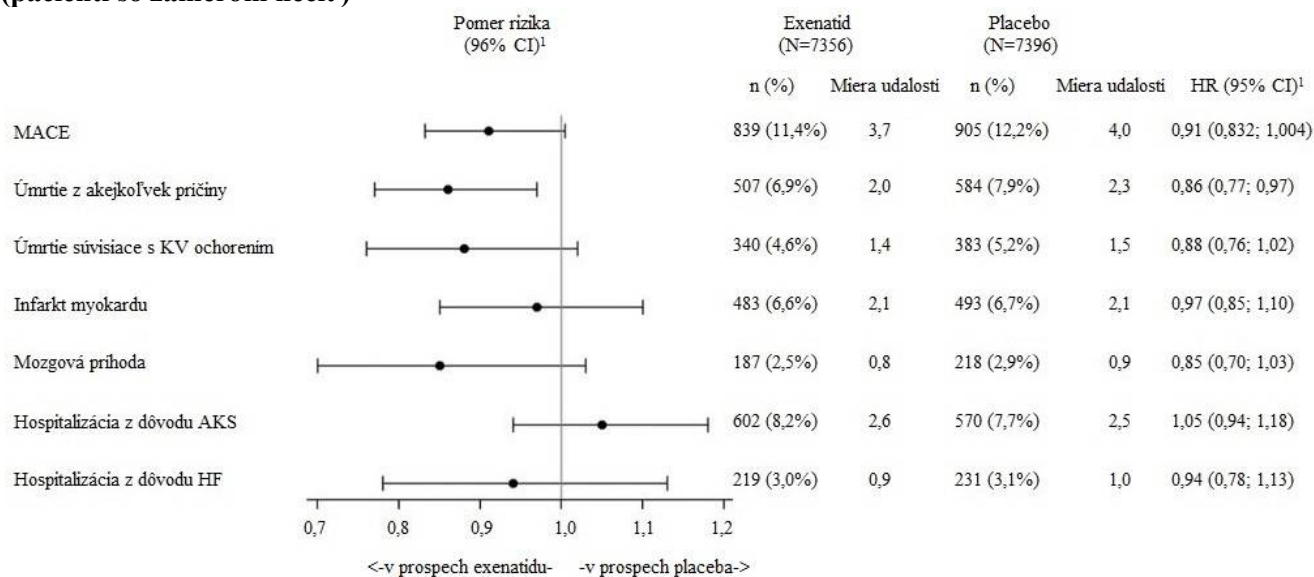
**Obrázok 1: Čas do prvej posudzovanej MACE (pacienti so zámerom liečiť)**



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

HR=pomer rizika, CI=interval spoľahlivosti

**Obrázok 2: Blobbogram (Forest Plot): Analýza primárneho a sekundárneho ukazovateľa (pacienti so zámerom liečiť)**



AKS=akútny koronárny syndróm, CI=interval spoľahlivosti, KV=kardiovaskulárny, HF=zlyhanie srdca; HR=pomer rizika; MACE=závažná nežiaduca kardiálna príhoda; IM=infarkt myokardu; n=počet pacientov s príhodou; N=počet pacientov v liečenej skupine.

<sup>1</sup> HR (aktívny/placebo) a CI na základe Coxovho regresného modelu proporčných rizík, stratifikované podľa KV príhody len s liečebnou skupinou ako vysvetľujúcou premennou.

Potreba ďalšej antihyperglykemickej liečby sa znížila o 33% v skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (incidencia upravená na expozíciu 10,5 na 100 pacientorokov) v porovnaní s placebovou skupinou (incidencia upravená na expozíciu 15,7 na 100 pacientorokov). Zníženie HbA<sub>1c</sub> sa pozorovalo počas trvania štúdie s celkovým rozdielom liečby -0,53% (exenatid s predĺženým uvoľňovaním oproti placebo).

#### Telesná hmotnosť

Vo všetkých štúdiách s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním bol pozorovaný úbytok telesnej hmotnosti v porovnaní s východiskovými hodnotami. V 4 komparátorom kontrolovaných štúdiách sa tento úbytok telesnej hmotnosti prejavil u pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním bez ohľadu na výskyt nevoľnosti, hoci v skupine s nevoľnosťou bol tento úbytok väčší (priemerný úbytok -2,9 kg až -5,2 kg s nevoľnosťou verzus -2,2 kg až -2,9 kg bez nevoľnosti).

V 4 komparátorom kontrolovaných štúdiách sa podiel pacientov, u ktorých sa prejavilo aj zníženie hmotnosti aj HbA<sub>1c</sub>, pohyboval medzi 70 až 79% (podiel pacientov, u ktorých sa prejavilo zníženie HbA<sub>1c</sub>, sa pohyboval medzi 88 až 96%).

#### Plazmatická/sérová glukóza

Liečba exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok významné zníženie koncentrácií plazmatickej/sérovej glukózy nalačno (hladovej), pričom toto zníženie bolo pozorované už vo 4. týždni. V placebom kontrolovanej štúdii s inzulínom-glargín bola zmena plazmatickej glukózy nalačno z východiskovej hodnoty do 28. týždňa -0,7 mmol/l pre skupinu s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a -0,1 mmol/l pre skupinu s placebom.

Bolo tiež pozorované ďalšie zníženie postprandiálnych koncentrácií. Zlepšenie koncentrácií hladovej plazmatickej/sérovej glukózy vydržalo 52 týždňov.

#### Funkcia beta-buniek

Klinické štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním preukázali zlepšenie funkcie beta-buniek pri použití homeostatického modelu (HOMA-B). Tento účinok na funkciu beta-buniek pretrvával 52 týždňov.

### Krvný tlak

V 4 komparátorom kontrolovaných štúdiách s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním bolo pozorované zníženie systolického krvného tlaku (2,9 mmHg až 4,7 mmHg). V 30-týždňovej porovnávacej štúdií s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním obidva lieky, exenatid s predĺženým uvoľňovaním aj exenatid s okamžitým uvoľňovaním, signifikantne znížili systolický krvný tlak v porovnaní s východiskovou hodnotou ( $4,7 \pm 1,1$  mmHg a  $3,4 \pm 1,1$  mmHg v danom poradí); rozdiel medzi týmito dvoma liečebnými postupmi nebol signifikantný. Zlepšenie krvného tlaku sa udržalo počas 52 týždňov.

V placebom kontrolovanej štúdií s inzulínom-glargín bola zmena systolického krvného tlaku z východiskovej hodnoty do 28. týždňa  $-2,6$  mmHg pre skupinu s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a  $-0,7$  mmHg pre skupinu s placebom.

Liečba exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s dapagliflozínom v 28. týždni viedla k významnej priemernej zmene zníženia systolického krvného tlaku o  $4,3 \pm 0,8$  mmHg v porovnaní so samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním o  $-1,2 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,01$ ) alebo samotným dapagliflozínom o  $-1,8 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,05$ ).

### Hladiny lipidov nalačno

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním nevykazuje žiadne negatívne účinky na parametre lipidov.

### Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť exenatidu s predĺženým uvoľňovaním v dávke 2 mg jedenkrát týždenne alebo placebo sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami u dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov a starších s diabetom 2. typu liečených diétou a cvičením samostatne alebo v kombinácii so stabilnou dávkou perorálnych antidiabetík a/alebo inzulínu. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním bol účinnejší ako placebo v znižovaní HbA<sub>1c</sub> po 24 týždňoch (tabuľka 7).

**Tabuľka 7: Výsledky jednej 24-týždňovej štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s placebom u dospievajúcich a pediatrických pacientov vo veku 10 rokov a starších (ITT-pacienti)**

	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW</b>	<b>Placebo QW</b>
<b>ITT populácia (N)</b>	58	24
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota	8,11	8,22
Zmena oproti východiskovej hodnote ( $\pm$ SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote vs. placebo (95% CI) <sup>a</sup>	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
<b>Priemerná plazmatická hladina glukózy nalačno (mmol/l)</b>		
Východisková hodnota	9,24	9,08
Zmena oproti východiskovej hodnote ( $\pm$ SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote vs. placebo (95% CI) <sup>b</sup>	-1,2 (-2,72; 0,32)	
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota	100,33	96,96
Zmena oproti východiskovej hodnote	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)

	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW</b>	<b>Placebo QW</b>
(± SE)		
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote vs. placebo (95% CI) <sup>b</sup>	-1,22 (-3,59; 1,15)	
<b>Podiel dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	31,0%	8,3%
<b>Podiel dosahujúci HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%</b>	19,0%	4,2%
<b>Podiel dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 6,5%</b>	19,0%	4,2%

\*p=0,012

<sup>a</sup> Upravené LS priemery a rozdiel liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám pri každej návšteve sú modelované použitím MMRM, ktorý zahŕňa liečebnú skupinu, región, návštevu, liečebnú skupinu podľa návštevy s interakciami, východiskovú hodnotu HbA<sub>1c</sub> a východiskovú hodnotu HbA<sub>1c</sub> podľa návštevy s interakciami ako fixné účinky, s použitím neštruktúrovanej kovariančnej matice.

<sup>b</sup> Upravené LS priemery a rozdiel liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám pri každej návšteve sú modelované použitím MMRM, ktorý zahŕňa liečebnú skupinu, región, návštevu, liečebnú skupinu podľa návštevy s interakciami, východiskovej hodnoty, skriningu HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% alebo ≥ 9,0%) a východiskovej hodnoty podľa návštevy s interakciami ako fixné účinky, s použitím neštruktúrovanej kovariančnej matice.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpčné vlastnosti exenatidu odzrkadľujú vlastnosti predĺženého uvoľňovania exenatidu s predĺženým uvoľňovaním. Potom, čo sa absorbuje v krvnom obeh, exenatid sa distribuuje a vylučuje podľa známych systémových farmakokinetických vlastností (ako je to popísané v tejto časti).

### Absorpcia

Po týždennom podávaní 2 mg exenatidu s predĺženým uvoľňovaním prekračovali priemerné koncentrácie exenatidu v priebehu 2 týždňov minimálne účinné koncentrácie (~ 50 pg/ml) a priemerné plazmatické koncentrácie exenatidu sa postupne zvyšovali v priebehu 6 až 7 týždňov. Následne sa dosiahli koncentrácie exenatidu približne 151 - 265 pg/ml, čo naznačuje, že bol dosiahnutý rovnovážny stav. Počas jednotýždňového intervalu medzi dávkami sa udržiavajú stabilné koncentrácie exenatidu, s minimálnymi výkyvmi nahor alebo nadol od priemernej terapeutickú koncentrácie.

### Distribúcia

Priemerný zdanlivý distribučný objem exenatidu po subkutánnej aplikácii jednotlivej dávky exenatidu je 28 litrov.

### Biotransformácia a eliminácia

Predklinické štúdie ukázali, že exenatid je prednostne vylučovaný glomerulárnou filtráciou s následnou proteolytickou degradáciou. Priemerný zdanlivý klírens exenatidu je 9 l/h. Tieto farmakokinetické vlastnosti exenatidu nie sú závislé na dávke. Stredné plazmatické koncentrácie exenatidu klesnú pod detekovateľnú hranicu približne 10 týždňov po ukončení liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetické populačné analýzy pacientov s poruchou funkcie obličiek, ktorí boli liečení 2 mg exenatidu s predĺženým uvoľňovaním, naznačili zvýšenie systémovej expozície približne o 74% a 23% (odhad strednej hodnoty v každej skupine) u pacientov so stredne závažnou (N=10) a miernou (N=56) poruchou funkcie obličiek, v porovnaní s pacientmi s normálnymi renálnymi funkciami (N=84).

### *Insuficiencia pečene*

Neuskutočnila sa žiadna farmakokinetická štúdia u pacientov s insuficienciou pečene. Exenatid je eliminovaný predovšetkým obličkami, preto by dysfunkcia pečene nemala ovplyvňovať koncentrácie exenatidu v krvi.

### *Pohlavie, rasa a telesná hmotnosť*

Pohlavie, rasa a telesná hmotnosť nemajú klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku exenatidu.

### *Starší pacienti*

Údaje o starších pacientoch sú obmedzené, ale nenaznačujú žiadne výrazné zmeny v expozícii exenatidu s narastajúcim vekom až do veku okolo 75 rokov.

Vo farmakokinetickej štúdii s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním u pacientov s diabetom 2. typu podanie exenatidu (10 µg) viedlo k priemernému zvýšeniu AUC exenatidu o 36% u 15 starších pacientov vo veku 75 až 85 rokov v porovnaní s 15 pacientmi vo veku 45 až 65 rokov, čo pravdepodobne súvisí so zníženou renálnou funkciou u vekovo staršej skupiny (pozri časť 4.2).

### *Pediatrická populácia*

Populačná farmakokinetická analýza u dospievajúcich a detí s nízkym titrom ADA vo veku 10 rokov a starších s diabetes mellitus 2. typu preukázala, že podávanie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním (2 mg) viedlo k podobnej expozícii ako sa pozorovala u dospelých.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, uskutočnených s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním alebo s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U potkanov a myši sa pri dlhodobo účinkujúcich agonistoch GLP-1 receptorov pozorovali nádory štítnej žľazy. V 2-ročnej štúdii karcinogenity u potkanov sa pri exenatide s predĺženým uvoľňovaním pozoroval zvýšený výskyt adenómov C-buniek a karcinómov C-buniek pri dávkach  $\geq 2$ -násobok systémovej expozície u ľudí na základe AUC. Klinický význam týchto zistení nie je v súčasnosti známy.

Štúdie s exenatidom na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky na fertilitu; vysoké dávky exenatidu spôsobovali poruchy vývoja kostry a spomalenie fetálneho a neonatálneho rastu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Prášok

poly(D,L-laktid-ko-glykolid)  
sacharóza

#### Disperzné prostredie

karmelóza, sodná soľ  
chlorid sodný  
polysorbát 20  
dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát  
hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát  
voda, na injekcie  
hydroxid sodný (na úpravu pH)

## 6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

### Po príprave suspenzie

Suspenzia sa musí injikovať bezprostredne po zmiešaní prášku a disperzného prostredia.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C)

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Perá sa pred použitím môžu uchovávať 4 týždne pri teplote do 30 °C. Na konci tohto obdobia sa musí pero použiť alebo zlikvidovať.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po zmiešaní lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Každé dvojkomorové pero obsahuje prášok exenatidu a disperzné prostredie v sklenenej náplni typu 1 uzatvorenej na jednom konci chlórbutylovou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom a na druhom konci chlórbutylokaučukovým piestom. Dve komory sú od seba oddelené druhým chlórbutylokaučukovým piestom. K peru je priložená jedna ihla. Každá škatuľka obsahuje jednu náhradnú ihlu. Používajte s perom len priložené ihly.

Veľkosť balenia: 4 jednodávkové naplnené perá a viacnásobné balenie obsahujúce 12 (3 balenia po 4) jednodávkové naplnené perá.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Naplnené pero je určené len na jednorazové použitie.

Perá sa musia vybrať z chladničky minimálne 15 minút pred aplikáciou. Prášok v jednej komore sa musí zmiešať s disperzným prostredím v druhej komore naplneného pera. Disperzné prostredie treba pred použitím vizuálne skontrolovať. Disperzné prostredie sa môže použiť iba vtedy, ak je číre a neobsahuje žiadne častice. Po príprave suspenzie sa má zmes použiť iba vtedy, ak je zmes biela až sivobiela a zakalená. Ďalšie informácie o suspenzii a podaní nájdete v písomnej informácii pre používateľa a v Návode na použitie.

Používajte len ihly priložené k peru.

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa musí aplikovať subkutánne hneď po zmiešaní prášku a disperzného prostredia.

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním, ktorý bol zmrazený, sa nesmie používať.

Pacient má byť poučený, ako po každej aplikácii bezpečne zlikvidovať pero s pripojenou ihlou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/11/696/003-004

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. júna 2011  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. februára 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZOV LIEKU

Bydureon 2 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenom pere

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero dodá dávku 2 mg exenatidu v 0,85 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenom pere (BCise).

Biela až sivobiela nepriehľadná suspenzia.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Bydureon je indikovaný dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 10 rokov a starším s diabetes mellitus 2. typu na zlepšenie kontroly glykémie v kombinácii s inými liekmi znižujúcimi hladinu glukózy vrátane bazálneho inzulínu, keď súčasná liečba spolu s diétou a pohybovou aktivitou neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie.

Výsledky štúdie pokiaľ ide o kombinácie, vplyv na glykemickú kontrolu a kardiovaskulárne účinky a skúmané populácie, pozri časť 4.4, 4.5 a 5.1.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 2 mg exenatidu raz týždenne.

Pacienti, ktorí prechádzajú z exenatidu s okamžitým uvoľňovaním (Byetta) na exenatid s predĺženým uvoľňovaním (Bydureon alebo Bydureon BCise), môžu pozorovať prechodné zvýšenie hodnôt koncentrácie krvnej glukózy, čo sa obvykle upraví v prvých štyroch týždňoch po začiatku liečby. Pacienti, ktorí prechádzajú z jedného exenatidu s predĺženým uvoľňovaním na iný exenatid s predĺženým uvoľňovaním (Bydureon alebo Bydureon BCise), tak môžu urobiť bez akéhokoľvek očakávaného významného účinku na koncentrácie glukózy v krvi.

Ak sa exenatid s predĺženým uvoľňovaním pridáva k existujúcej liečbe metformínom a/alebo tiazolidíniómom, je možné pokračovať v doterajšom dávkovaní metformínu a/alebo tiazolidíniómu. Ak sa pridáva k liečbe sulfonylmočovinou, je potrebné zvážiť zníženie dávky sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4). Kombinovaná liečba s tiazolidíniómom sa skúmala len u dospelých pacientov.

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa má podávať raz týždenne, v rovnaký deň. Deň podávania lieku možno v prípade potreby zmeniť, pokiaľ bola posledná dávka podaná minimálne tri dni predtým. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa môže podať kedykoľvek počas dňa, s jedlom alebo bez jedla.

V prípade vynechania dávky je potrebné vynechanú dávku podať ihneď ako je to možné, za predpokladu, že ďalšia pravidelná plánovaná dávka sa má podať o 3 alebo viac dní. Potom sa môžu pacienti vrátiť k ich zvyčajnému dávkovaciemu režimu jedenkrát týždenne.



Ak sa dávka vynechá a ďalšia pravidelná plánovaná dávka sa má podať o 1 alebo 2 dni neskôr, pacient si vynechanú dávku nemá podať, ale namiesto toho má pokračovať v liečbe exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v deň ďalšej pravidelnej plánovanej dávky.

Používanie tohto lieku nevyžaduje ďalšiu samokontrolu. Samokontrola hladiny glukózy v krvi je potrebná kvôli úprave dávky sulfonylmočoviny a inzulínu, najmä ak sa začína liečba exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a dávka inzulínu sa znižuje. Odporúča sa postupné znižovanie dávky inzulínu.

Ak sa po prerušení liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním začne liečba iným liekom znižujúcim hladinu glukózy, treba mať na zreteli predĺžené uvoľňovanie lieku (pozri časť 5.2).

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší pacienti*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky v závislosti od veku. Avšak vo všeobecnosti sa so zvyšujúcim vekom funkcia obličiek znižuje, preto treba brať do úvahy renálne funkcie pacienta (pozri časť *Porucha funkcie obličiek*) (pozri časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek.

Podávanie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním sa neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia alebo so závažnou poruchou funkcie obličiek (rýchlosť glomerulárnej filtrácie [GFR] < 30 ml/min) (pozri časť 4.4).

##### *Porucha funkcie pečene*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

U dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov a starších nie je potrebná úprava dávky. Nie sú dostupné žiadne údaje pre deti mladšie ako 10 rokov (pozri časti 5.1 a 5.2).

#### Spôsob podávania

##### Subkutánne použitie

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním si pacient podáva sám. Každé pero je určené len pre jedného pacienta a na jedno použitie.

Pred začatím podávania exenatidu s predĺženým uvoľňovaním sa dôrazne odporúča, aby lekár nacvičil podávanie s pacientmi a ich ošetrovateľmi. Je potrebné postupovať opatrne podľa „Návodu na použitie“, ktorý je súčasťou balenia.

Každá dávka lieku sa podáva ako subkutánna injekcia do brucha, stehna alebo zadnej časti ramena ihneď po úplnom zmiešaní lieku.

V prípade podávania s inzulínom sa exenatid s predĺženým uvoľňovaním a inzulín musia podávať vo forme dvoch samostatných injekcií.

Pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6 a „Návod na použitie“.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy.

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním nie je náhrada za inzulín. U pacientov závislých od inzulínu bola po náhlom prerušení podávania alebo znížení dávky inzulínu hlásená diabetická ketoacidóza (pozri časť 4.2).

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa nesmie podávať intravenózne alebo intramuskulárne.

##### Porucha funkcie obličiek

U pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia, ktorí sú liečení dialýzou, jednotlivé dávky exenatidu s okamžitým uvoľňovaním zvyšovali frekvenciu a závažnosť nežiaducich gastrointestinálnych účinkov; preto sa použitie liekových foriem exenatidu s predĺženým uvoľňovaním neodporúča u pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia alebo so závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min).

U exenatidu boli menej často hlásené prípady zmenenej renálnej funkcie, vrátane zvýšeného sérového kreatinínu, poruchy funkcie obličiek, zhoršenia chronického renálneho zlyhania a akútneho renálneho zlyhania, niekedy vyžadujúceho hemodialýzu. Niektoré z týchto prípadov sa objavili u pacientov, u ktorých sa vyskytli stavy, ktoré môžu ovplyvniť hydratáciu, vrátane nevoľnosti, vracania, a/alebo hnačky a/alebo u pacientov užívajúcich lieky ovplyvňujúce funkciu obličiek/stav hydratácie. Súbežne podávané lieky zahŕňali inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, antagonistov angiotenzínu II, nesteroidové protizápalové lieky a diuretiká. Reverzibilita zmenenej funkcie obličiek sa pozorovala pri podpornej liečbe a pri vysadení potenciálne príčinných liečiv, vrátane exenatidu.

##### Závažné gastrointestinálne ochorenie

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa doteraz neskúmal u pacientov so závažným gastrointestinálnym ochorením, vrátane gastroparézy. Podávanie tohto lieku je obyčajne spojené s nežiaducimi gastrointestinálnymi účinkami, vrátane nevoľnosti, vracania a hnačky. Preto sa podávanie tohto lieku neodporúča u pacientov so závažným gastrointestinálnym ochorením.

##### Akútna pankreatitída

Použitie agonistov GLP-1 receptorov je spojené s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. V klinických štúdiách s Bydureonom BCise sa akútna pankreatitída vyskytla u 0,4% pacientov. Spontánne boli hlásené prípady akútnej pankreatitídy s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním. Vyliečenie pankreatitídy sa pozorovalo po podpornej liečbe, veľmi zriedkavo však boli hlásené prípady nekrotizujúcej alebo hemoragickej pankreatitídy a/alebo úmrtie. Pacienti majú byť informovaní o charakteristických príznakoch akútnej pankreatitídy: pretrvávajúcej, závažnej bolesti brucha. Pri podozrení na pankreatitídu sa má tento liek vysadiť; v prípade, že je akútna pankreatitída potvrdená v liečbe sa nesmie pokračovať. U pacientov s anamnézou pankreatitídy sa odporúča postupovať opatrne.

##### Súbežné použitie iných liekov

Súbežné použitie liekových foriem exenatidu s predĺženým uvoľňovaním s derivátmi D-fenylalanínu (meglitinidmi), alfa-glukozidázovými inhibítormi, inhibítormi dipeptidyl peptidázy-4 alebo inými agonistami GLP-1 receptora sa doteraz neskúmalo. Súbežné použitie liekovej formy exenatidu s predĺženým uvoľňovaním a exenatidu s okamžitým uvoľňovaním sa doteraz neskúmalo, a preto sa neodporúča.

##### Nedostatočná účinnosť v dôsledku protilátok proti lieku (anti-drug antibodies, ADA) u pediatrických pacientov

Pediatrickí pacienti sú pravdepodobne náchylnejší na rozvoj vysokých titrov ADA ako dospelí (pozri časť 4.8). Pacienti s vyšším titrom protilátok môžu mať oslabenú odpoveď HbA<sub>1c</sub>.

Nie je k dispozícii žiadne komerčné testovanie protilátok proti liečivu, ak sa však napriek potvrdenému dodržiavaniu liečby pacientom nedosiahne cieľná kontrola glykémie, bez ohľadu na príčinu nedostatočnej účinnosti, lekári majú zvážiť alternatívnu antidiabetickú liečbu.

#### Interakcia s warfarínom

Pri súbežnom užívaní warfarínu a exenatidu boli spontánne hlásené prípady zvýšeného INR (International Normalized Ratio - Medzinárodný normalizovaný pomer), niekedy spojeného s krvácaním (pozri časť 4.5).

#### Hypoglykémia

Riziko hypoglykémie bolo v klinických štúdiách vyššie pri použití exenatidu s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii so sulfonylmočovinou. V klinických štúdiách pacienti s miernou poruchou funkcie obličiek užívajúci sulfonylmočovinu v kombinácii mali zvýšený výskyt hypoglykémie v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Aby sa znížilo riziko hypoglykémie v súvislosti s užívaním sulfonylmočoviny, je potrebné zvážiť redukciiu dávky sulfonylmočoviny.

#### Rýchly úbytok hmotnosti

U pacientov liečených exenatidom sa zaznamenal rýchly úbytok hmotnosti v priemere > 1,5 kg za týždeň. Takýto úbytok hmotnosti môže mať škodlivé dôsledky. U pacientov s prudkým znížením hmotnosti sa majú sledovať príznaky a prejavy cholelitiázy.

#### Prerušenie liečby

Po prerušení liečby môže pretrvať účinok exenatidu s predĺženým uvoľňovaním, pretože plazmatická hladina exenatidu klesá počas 10 týždňov. Pri výbere iného lieku a nastavení jeho dávky treba mať tento fakt na zreteli, keďže nežiaduce účinky môžu pretrvávajúť a účinnosť môže, hoci iba čiastočne, pokračovať až do úplného zníženia hladín exenatidu.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Sulfonylmočovina

Môže byť potrebné upraviť dávku sulfonylmočoviny, pretože pri liečbe sulfonylmočovinou sa zvyšuje riziko hypoglykémie (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Vyprázdňovanie žalúdka

Výsledky štúdie využívajúcej paracetamol ako marker vyprázdňovania žalúdka naznačujú, že vplyv exenatidu s predĺženým uvoľňovaním na spomalenie vyprázdňovania žalúdka je mierny a nepredpokladá sa, že by mohol spôsobovať klinicky významné zníženie rýchlosti ani rozsahu absorpcie súbežne užívaných perorálnych liekov. Preto nie sú potrebné žiadne úpravy dávkovania perorálnych liekov citlivých na spomalené vyprázdňovanie žalúdka.

Pri podaní 1 000 mg paracetamolu vo forme tabliet, s jedlom alebo bez jedla, po 14 týždňoch liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním, neboli v AUC paracetamolu v porovnaní s kontrolným obdobím pozorované žiadne významné zmeny.  $C_{max}$  paracetamolu bola znížená o 16% (nalačno) a o 5% (s jedlom) a  $t_{max}$  bola zvýšená z približne 1 hodiny v kontrolnej perióde na 1,4 hodiny (nalačno) a 1,3 hodiny (s jedlom).

Nasledujúce štúdie interakcií sa uskutočnili s použitím 10 µg exenatidu s okamžitým uvoľňovaním, ale nie s liekovými formami exenatidu s predĺženým uvoľňovaním.

#### Warfarín

Pri podaní warfarínu 35 minút po podaní exenatidu s okamžitým uvoľňovaním sa  $t_{max}$  predĺžila asi o 2 hodiny. Neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky na  $C_{max}$  alebo AUC. Zvýšený INR bol spontánne hlásený pri súbežnom užívaní warfarínu a exenatidu s predĺženým uvoľňovaním. INR sa má monitorovať na začiatku liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním u pacientov liečených warfarínom a/alebo derivátmi kumarolu (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### Inhibitory HMG CoA reductázy

Hodnoty AUC a  $C_{\max}$  lovastatínu boli znížené približne o 40% resp. 28%, a  $t_{\max}$  bola predĺžená približne o 4 hodiny pri podaní exenatidu s okamžitým uvoľňovaním súbežne s jednou dávkou lovastatínu (40 mg) v porovnaní s podaním lovastatínu samostatne. V 30-týždňových placebom kontrolovaných klinických štúdiách s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním nebolo súbežné podávanie exenatidu a inhibítorov HMG CoA reductázy spojené so stabilnými zmenami v lipidovom profile (pozri časť 5.1). Nie je potrebná žiadna vopred stanovená úprava dávkovania; ale lipidový profil sa má pravidelne monitorovať.

#### Digoxín a lizinopril

V štúdiách interakcií účinku exenatidu s okamžitým uvoľňovaním na digoxín a lizinopril neboli pozorované žiadne klinicky relevantné účinky na  $C_{\max}$  alebo AUC, ale pozorovalo sa posunutie  $t_{\max}$  približne o 2 hodiny.

#### Etinylestradiol a levonorgestrel

Podanie kombinovaných perorálnych kontraceptív (30 µg etinylestradiolu a 150 µg levonorgestrelu) hodinu pred podaním exenatidu s okamžitým uvoľňovaním neovplyvnilo AUC,  $C_{\max}$  alebo  $C_{\min}$  etinylestradiolu ani levonorgestrelu. Podanie perorálnych kontraceptív 35 minút po podaní exenatidu neovplyvnilo AUC, ale malo za následok zníženie  $C_{\max}$  etinylestradiolu o 45% a  $C_{\max}$  levonorgestrelu o 27-41% a predĺžilo  $t_{\max}$  o 2-4 hod v dôsledku spomaleného vyprázdňovania žalúdka. Zníženie  $C_{\max}$  má obmedzený klinický význam a úprava dávky perorálnych kontraceptív nie je potrebná.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie s exenatidom sa uskutočnili len u dospelých.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku by mali počas liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním užívať kontraceptíva kvôli dlhému polčasu eliminácie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním. Tento liek sa má vysadiť aspoň 3 mesiace pred plánovanou graviditou.

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití exenatidu s predĺženým uvoľňovaním u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním nesmie byť podávaný počas gravidity a odporúča sa podávanie inzulínu.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa exenatid vylučuje do materského mlieka u ľudí. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním sa nemá užívať počas dojčenia.

#### Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility u ľudí.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri podávaní v kombinácii so sulfonylmočovinou je potrebné upozorniť pacientov, aby podnikli opatrenia na zabránenie vzniku hypoglykémie počas riadenia vozidiel a obsluhy strojov.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie nežiaduce reakcie počas klinických štúdií u dospelých boli gastrointestinálneho charakteru (najmä nevoľnosť (8%), ktorá pri pokračovaní liečby zvyčajne vymizla), bolesť hlavy (4%) a reakcie v mieste vpichu injekcie, ako napríklad pruritus v mieste vpichu injekcie (3%) a erytém

v mieste vpichu injekcie (2%). Okrem toho sa veľmi často objavila hypoglykémia so sulfonylmočovinou (pozri nižšie, Popis vybraných nežiaducich reakcií). Väčšina nežiaducich reakcií bola slabej až miernej intenzity.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V tabuľke 1 sú zhrnuté frekvencie nežiaducich reakcií Bydureonu BCise identifikovaných z klinických štúdií u dospelých.

Súbor údajov zo združených klinických štúdií s Bydureonom BCise zahŕňa dve komparátorm kontrolované štúdie fázy 3 u dospelých s trvaním 6 až 12 mesiacov. V súbore sú zahrnuté fázy sledovania a rozšírenia štúdií. Základná liečba zahŕňala diétu a cvičenie samostatne alebo s metformínom, sulfonylmočovinu, tiazolidíndión alebo kombináciu perorálnych liekov znižujúcich hladinu glukózy. Nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali pri exenatide s predĺženým uvoľňovaním, ale nepozorovali sa v klinických štúdiách s Bydureonom BCise, sú tiež zahrnuté v tabuľke 1.

Základná liečba v klinických štúdiách s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním zahŕňala diétu a cvičenie, metformín, sulfonylmočovinu, tiazolidíndión, kombináciu perorálnych liekov znižujúcich hladinu glukózy alebo bazálny inzulín.

Reakcie sú uvedené nižšie podľa uprednostňovaných názvov MedDRA a zoradené podľa tried orgánových systémov a podľa absolútnej frekvencie. Frekvencie výskytu sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ) a neznáme (z dostupných údajov).

#### **Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie Bydureonu BCise zistené v klinických štúdiách a zo spontánnych hlásení u dospelých**

Triedy orgánových systémov / názvy nežiaducich reakcií	Frekvencia výskytu <sup>1</sup>					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>						
Liekmi indukovaná trombocytopenia <sup>9</sup>						X
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>						
Cholecystitída <sup>11</sup>			X			
Cholelitiáza			X			
<b>Poruchy imunitného systému</b>						
Anafylaktická reakcia <sup>2</sup>				X		
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>						
Hypoglykémia (so sulfonylmočovinou) <sup>5,6,7</sup>	X					
Hypoglykémia (bez sulfonylmočoviny) <sup>5,6,7</sup>			X			
Hypoglykémia (s inzulínom) <sup>3,4,5</sup>		X				
Znížená chuť do jedla			X			
Dehydratácia			X			
<b>Poruchy nervového systému</b>						
Bolesť hlavy		X				
Závraty		X				
Dysgeúzia			X			
Somnolencia <sup>2</sup>			X			

Triedy orgánových systémov / názvy nežiaducich reakcií	Frekvencia výskytu <sup>1</sup>					
	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>						
Nevôľnosť <sup>5</sup>		X				
Hnačka		X				
Vracanie		X				
Zápcha		X				
Dyspepsia		X				
Gastroezofageálny reflux		X				
Abdominálna distenzia		X				
Abdominálna bolesť <sup>7</sup>		X				
Plynatosť			X			
Akútna pankreatitída (pozri časť 4.4)			X			
Eruktácia <sup>2</sup>			X			
Intestinálna obštrukcia <sup>2</sup>			X			
Spomalené vyprázdňovanie žalúdka <sup>10</sup>			X			
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>						
Urtikária			X			
Hyperhidróza			X			
Makulárna alebo papulárna vyrážka			X			
Pruritus			X			
Alopécia <sup>2</sup>			X			
Angioedém <sup>9</sup>						X
Abscesy v mieste vpichu a celulitída <sup>9</sup>						X
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>						
Alterovaná funkcia obličiek <sup>8</sup>			X			
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>						
Pruritus v mieste podania injekcie <sup>5</sup>		X				
Erytém v mieste podania injekcie <sup>5</sup>		X				
Únava		X				
Reakcia v mieste podania injekcie <sup>5</sup>			X			
Asténia			X			
Vyrážka v mieste podania injekcie <sup>5</sup>			X			
Pocit nepokoja <sup>2</sup>				X		
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>						
Zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer <sup>9</sup> (pozri časť 4.4)						X

<sup>1</sup> Výskyt na základe ukončených dlhodobých štúdií účinnosti a bezpečnosti (n = 526), pokiaľ nie je uvedené inak. Zahŕňa sledovanie v priebehu sedemdesiatich dní po podaní poslednej dávky a obdobie rozšírenia.

<sup>2</sup> Výskyt na základe dvanástich ukončených dlhodobých štúdií účinnosti a bezpečnosti exenatidu s predĺženým uvoľňovaním s celkovým n = 2 868.

<sup>3</sup> Na základe hypoglykemických udalostí, ktoré: 1. mali za následok stratu vedomia, záchvat alebo kómu, ktorá ustúpila po podaní glukagónu alebo glukózy ALEBO 2. vyžadovali pomoc tretej strany z dôvodu poruchy vedomia alebo správania a bola pri nich hodnota glukózy < 54 mg/dl (3 mmol/l) ALEBO 3. mali za následok príznaky zhodujúce sa s hypoglykémiou pri hladine glukózy < 54 mg/dl (3 mmol/l) pred liečbou.

<sup>4</sup> Frekvencia hlásená z obdobia 28-týždňovej kontrolovanej liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním ako prídavnej liečby v rámci štúdie s inzulínom-glargín (n = 231).

<sup>5</sup> Pozri nižšie, Popis vybraných nežiaducich reakcií.

<sup>6</sup> Frekvencie hlásené v združených údajoch z kontrolných období dvoch klinických skúšaní fázy 3 (n = 410).

<sup>7</sup> Na základe hypoglykemických udalostí, ktoré majú príznaky zhodujúce sa s hypoglykémiou pri hladine glukózy < 54 mg/dl (3 mmol/l) pred liečbou.

<sup>8</sup> Zahŕňa akútne zlyhanie obličiek, zhoršené chronické zlyhávajúce obličiek, poruchu funkcie obličiek, zvýšenie kreatinínu v sére. Pozri časť 4.4.

<sup>9</sup> Výskyt na základe údajov zo spontánnych hlásení s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (neznáma frekvencia výskytu).

<sup>10</sup> Výskyt na základe šestnástich ukončených dlhodobých štúdií účinnosti a bezpečnosti exenatidu s predĺženým uvoľňovaním s celkovým n = 4 086.

<sup>11</sup> Výskyt na základe ukončených štúdií bezpečnosti a účinnosti s BYDUREONOM (n = 3 560 celkovo); zahŕňa štúdie DURATION 7 a DURATION 8.

#### Popis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Liekmi indukovaná trombocytopenia*

Po uvedení lieku na trh sa u dospelých zaznamenala liekmi indukovaná trombocytopenia (drug-induced thrombocytopenia, DITP) s protilátkami proti trombocytom závislými od exenatidu. DITP je imunologicky sprostredkovaná reakcia spôsobená reaktívnymi protilátkami proti trombocytom, závislými od lieku. Tieto protilátky spôsobujú deštrukciu trombocytov za prítomnosti senzibilizujúceho lieku.

##### *Hypoglykémia*

Pri Bydureone BCise sa v klinických štúdiách u dospelých nevyskytli žiadne udalosti závažnej hypoglykémie. Celková incidencia miernej hypoglykémie bola 6,3%. Táto incidencia sa zvýšila pri jeho používaní v kombinácii so sulfonylmočovinou (26,1%) v porovnaní bez sulfonylmočoviny (0,9%) (pozri časť 4.4). Pre zníženie rizika hypoglykémie súvisiacej s užívaním sulfonylmočoviny by sa malo zvážiť zníženie dávky sulfonylmočoviny (pozri časti 4.2 a 4.4).

Po pridaní exenatidu s predĺženým uvoľňovaním k bazálnemu inzulínu nebola potrebná žiadna úprava úvodnej dávky inzulínu. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s bazálnym inzulínom nepreukázal v porovnaní s inzulínom žiadne klinicky významné rozdiely v incidencii hypoglykemických epizód. V skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s inzulínom sa nezaznamenali žiadne epizódy závažnej hypoglykémie.

##### *Nevolnosť*

Najčastejšie zaznamenanou nežiaducou gastrointestinálnou reakciou u dospelých bola nevoľnosť. Počas kontrolného obdobia klinickej štúdie porovnávajúcej Bydureon BCise s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním sa nevoľnosť hlásila u 9,6% a 20,5% pacientov v jednotlivých skupinách. Celkovo u 9,3% pacientov liečených Bydureonom BCise sa zaznamenala nevoľnosť počas kontrolného obdobia oboch klinických štúdií. Väčšina epizód nevoľnosti bola mierna až stredne závažná, spájala sa so začatím liečby a jej frekvencia postupne klesala.

### *Reakcie v mieste podania injekcie*

Počas kontrolného obdobia klinických štúdií u dospelých sa reakcie v mieste podania injekcie zaznamenali častejšie u pacientov liečených Bydureonom BCise než u pacientov liečených komparátorom (24% oproti 4% pri exenatide s okamžitým uvoľňovaním). Tieto reakcie v mieste podania injekcie boli obvykle mierne a väčšinou nevedli k ukončeniu skúšanej liečby. Pacienti môžu byť ošetrení za účelom zmiernenia príznakov, zatiaľ čo sa pokračuje v liečbe. Nasledujúce injekcie sa majú potom podávať každý týždeň do iného miesta. V rámci skúseností po uvedení exenatidu s predĺženým uvoľňovaním na trh sa zaznamenali prípady abscesov v mieste vpichu a celulitída.

Podkožné uzlíky v mieste podania boli v klinických štúdiách pozorované často a súviseli so známymi vlastnosťami mikrosférických liekových foriem polyméru poly(D,L-laktid-ko-glykolid). Väčšina jednotlivých uzlíkov nemala vplyv na účasť v štúdiu a vymizla v priebehu času.

### *Imunogenita*

V súlade s potenciálne imunogénnymi vlastnosťami liekov na báze proteínov a peptidov sa u pacientov po liečbe exenatidom s predĺženým uvoľňovaním môžu vyvinúť protilátky proti exenatidu.

U približne 42% pacientov sa vyvinuli nízke titry protilátok proti exenatidu a u 32% pacientov sa vyvinuli vysoké titry protilátok kedykoľvek v priebehu štúdií u dospelých. Percento týchto osôb s pozitívnymi titrami protilátok, obzvlášť vysokými titrami, dosiahlo maximum približne v 8. až 16. týždni dávkovania a následne sa v priebehu času znížilo. Pri dosiahnutí cieľového ukazovateľa štúdie približne 43% pacientov malo nízke titry protilátok proti exenatidu a 14% pacientov malo vysoké titry protilátok. Vo všeobecnosti bola úroveň glykemickej kontroly (HbA<sub>1c</sub>) u pacientov liečených Bydureonom BCise s nízkymi titrami protilátok pri poslednej návšteve (-1,1% až -1,5%) porovnateľná s úrovňou pozorovanou u pacientov bez titrov protilátok (-1,1% až -1,4%). Zatiaľ čo pacienti s vysokými titrami protilátok pri poslednej návšteve mali oslabenú HbA<sub>1c</sub> odpoveď, zníženia HbA<sub>1c</sub> u týchto pacientov boli klinicky významné (-0,6% až -0,7%).

U dospelých pacientov liečených Bydureonom BCise hodnotiteľných na prítomnosť protilátok (n = 393) bola incidencia potenciálne imunogénnych reakcií v mieste podania injekcie (najčastejšie uzlík v mieste podania injekcie) v rámci oboch štúdií približne 20%. Tieto reakcie sa menej často pozorovali u pacientov s neprítomnosťou protilátok (16%) a pacientov s nízkymi titrami protilátok (16%) v porovnaní s pacientmi s vysokými titrami protilátok (27%).

### *Rýchly úbytok hmotnosti*

Počas 30-týždňovej štúdie u dospelých, približne u 3% (n = 4/148) pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním, došlo minimálne v jednom časovom období k rýchlemu úbytku hmotnosti (zaznamenané zníženie hmotnosti medzi dvoma za sebou nasledujúcimi návštevami v štúdiu bolo väčšie ako 1,5 kg/týždeň).

### *Zvýšenie srdcovej frekvencie*

V kontrolnom období klinických štúdií Bydureonu BCise sa pozorovalo priemerné zvýšenie srdcovej frekvencie (HR) o 2,4 tepov za minútu (bpm) oproti východiskovej hodnote (74 bpm) u dospelých. Pätnásť percent pacientov liečených exenatidom s predĺženým uvoľňovaním malo priemerné zvýšenie HR  $\geq 10$  bpm; približne 5% až 10% osôb v rámci iných liečebných skupín malo priemerné zvýšenie HR  $\geq 10$  bpm.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnostný profil exenatidu v klinickej štúdiu u dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov a starších (pozri časť 5.1) bol podobný ako profil pozorovaný v štúdiách u dospelých.

V pediatrickej štúdiu sa nevyskytli žiadne závažné hypoglykemické udalosti.

Počas 24-týždňového dvojito zaslepeného liečebného obdobia mal jeden pacient (1,7%) v skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a jeden pacient (4,3%) v skupine s placebom miernu hypoglykémii (definovanú ako nezávažná hypoglykemická udalosť, ktorá mala rovnaké symptómy



ako hypoglykémia a hodnotu glukózy nižšiu ako 3 mmol/l [54 mg/dl] pred liečbou epizódy). Obaja pacienti dostávali inzulín ako základnú liečbu.

Ďalšie hypoglykemické udalosti, epizódy, ktoré nespĺňali kritériá ani závažnej ani miernej udalosti, hlásil skúšajúci u 8 pacientov (13,6%) v skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a u 1 pacienta (4,3%) v skupine s placebom. Z nich 6 pacientov v skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a 1 pacient v skupine s placebom dostávalo inzulín ako základnú liečbu.

V pediatrickej štúdií bol maximálny titer protilátok získaný kedykoľvek počas štúdie nízky (< 625) u približne 29,3% pacientov a vysoký ( $\geq$  625) u približne 63,8% pacientov. Percento pacientov s pozitívnymi titrami protilátok bolo najvyššie približne v 12. týždni. Ako štúdia pokračovala do 52. týždňa, percento pacientov s vysokými titrami sa znížilo (30,4%) a percento pacientov s nízkymi titrami (41,3%) sa zvýšilo. Pacienti s vyšším titrom protilátok môžu mať oslabenú odpoveď HbA<sub>1c</sub> (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

Účinky predávkovania exenatidom (vychádzajúce z klinických štúdií exenatidu s okamžitým uvoľňovaním) zahŕňajú závažnú nevoľnosť, prudké vracanie a rýchly pokles koncentrácie glukózy v krvi. V prípade predávkovania je potrebné začať s vhodnou podpornou liečbou podľa klinických prejavov a príznakov pacienta.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, analógy GLP (glukagónu podobný peptid)-1-receptora, ATC kód: A10BJ01.

#### Mechanizmus účinku

Exenatid je agonista receptorov glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1), ktorý vykazuje viaceré antihyperglykemické účinky glukagónu podobného peptidu 1 (GLP-1). Sekvencia aminokyselín exenatidu sa prekrýva so sekvenciou ľudského GLP-1. U exenatidu sa dokázala väzba a aktivácia známych ľudských GLP-1 receptorov *in vitro*, mechanizmus účinku je sprostredkovaný cyklickým AMP a/alebo ďalšími vnútrobunkovými signálnymi dráhami.

Exenatid zvyšuje sekréciu inzulínu z pankreatických beta-buniek v závislosti od hladiny glukózy. So znižovaním koncentrácie krvnej glukózy klesá i sekrécia inzulínu. Pri podávaní exenatidu v kombinácii so samotným metformínom a/alebo tiazolidíniómom sa nepozorovalo žiadne zvýšenie výskytu hypoglykémie v porovnaní s placebom v kombinácii s metformínom a/alebo tiazolidíniómom, čo môže byť spôsobené glukózo-dependentným inzulínotropným mechanizmom účinku (pozri časť 4.4).

Exenatid potláča sekréciu glukagónu, o ktorom je známe, že jeho hladina je neprimerane zvýšená u pacientov s diabetom 2. typu. Nižšie hladiny glukagónu vedú k zníženiu produkcie glukózy v pečeni. Exenatid však neovplyvňuje normálnu reakciu glukagónu ani iné hormonálne reakcie na hypoglykémii.

Exenatid spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, čím spomaľuje rýchlosť prechodu glukózy z potravy do krvného obehu.

Dokázalo sa, že podávanie exenatidu znižuje príjem potravy následkom zníženej chuti do jedla a zvýšeného pocitu sýtosti.

#### Farmakodynamické účinky

Exenatid zlepšuje glykemickú kontrolu prostredníctvom trvalého pôsobenia na zníženie postprandiálnych a hladových koncentrácií glukózy u pacientov s diabetom 2. typu. Na rozdiel od prirodzeného GLP-1, farmakokinetický a farmakodynamický profil exenatidu s predĺženým uvoľňovaním u ľudí je vhodný na podávanie raz týždenne.

Farmakodynamická štúdia s exenatidom u pacientov s diabetom 2. typu (n = 13) dokázala obnovenie prvej fázy sekrécie inzulínu a zlepšenie druhej fázy sekrécie inzulínu ako odpoveď na intravenózný bolus glukózy.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Výsledky dvoch štúdií s Bydureonom BCise a šiestich dlhodobých klinických štúdií s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním sú uvedené nižšie, tieto štúdie zahŕňali 1 766 dospelých osôb (556 liečených Bydureonom BCise), 53% mužov a 47% žien; 304 osôb (17%) bolo vo veku  $\geq$  65 rokov.

Okrem toho dvojito-zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia (EXSCEL) sledujúca kardiovaskulárne výsledky zahŕňala 14 752 dospelých jedincov s diabetom 2. typu a akoukoľvek mierou kardiovaskulárneho rizika, keď bol pridaný k bežnej zvyčajnej liečbe.

#### Glykemická kontrola

##### *Bydureon BCise*

V 28-týždňovej otvorenej štúdií u dospelých sa Bydureon BCise porovnával s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním u osôb podstupujúcich diétu a cvičebný program samostatne alebo spolu so stabilným režimom perorálnych liekov znižujúcich hladinu glukózy. Obe liečebné skupiny dosiahli oproti východiskovej hodnote zníženie HbA<sub>1c</sub>. Pri Bydureone BCise oproti exenatidu s okamžitým uvoľňovaním sa preukázala superiorita týkajúca sa zníženia HbA<sub>1c</sub> v 28. týždni oproti východiskovej hodnote (tabuľka 2). Po 28-týždňovom komparátore kontrolovanom období štúdie nasledovalo 24-týždňové obdobie rozšírenia, počas ktorého všetky zaradené osoby dostávali liečbu týmto liekom. Klinicky významný účinok na HbA<sub>1c</sub> pretrvával počas 52 týždňov, v skupine, ktorá na začiatku dostávala Bydureon BCise, však v priebehu času čiastočne vymizol.

Pacienti s Bydureonom BCise aj pacienti s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním dosiahli v 28. týždni oproti východiskovej hodnote zníženie hmotnosti (tabuľka 2). Rozdiel medzi oboma liečebnými skupinami nebol významný. Zníženia telesnej hmotnosti sa zachovali aj v 52. týždni.

**Tabuľka 2: Výsledky 28-týždňovej štúdie Bydureonu BCise oproti exenatidu s okamžitým uvoľňovaním s diétou a cvičením samostatne alebo so stabilným režimom perorálnych liekov znižujúcich hladinu glukózy (pacienti z modifikovanej populácie podľa liečebného zámeru<sup>1</sup>)**

	<b>Bydureon BCise 2 mg QW</b>	<b>Exenatid s okamžitým uvoľňovaním 10 µg BID</b>
N	229	146
<b>Priemerný HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota	8,5	8,5
Zmena oproti východiskovej hodnote ( $\pm$ SE) <sup>2</sup>	-1,4 ( $\pm$ 0,1)	-1,0 ( $\pm$ 0,1)
<b>Priemerný rozdiel zmeny oproti východiskovej hodnote v porovnaní s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním (95% CI)<sup>2</sup></b>	-0,37* (-0,63; -0,10)	
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%<sup>3</sup></b>	49	43
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota	97	97
Zmena oproti východiskovej hodnote ( $\pm$ SE) <sup>2</sup>	-1,5 ( $\pm$ 0,3)	-1,9 ( $\pm$ 0,4)

	<b>Bydureon BCise 2 mg QW</b>	<b>Exenatid s okamžitým uvoľňovaním 10 µg BID</b>
<b>Priemerný rozdiel zmeny oproti východiskovej hodnote v porovnaní s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním (95% CI)<sup>2</sup></b>	+0,40 (-0,48; 1,28)	
<b>Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote plazmatickej hladiny glukózy nalačno (mmol/l) (± SE)<sup>2</sup></b>	-1,8 (± 0,2)	-1,3 (± 0,3)
<b>Priemerný rozdiel zmeny oproti východiskovej hodnote v porovnaní s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním (95% CI)<sup>2</sup></b>	-0,56 (-1,20; 0,08)	

QW = raz týždenne, BID = dvakrát denne, N = počet pacientov v liečebnej skupine, SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval).

\*p-hodnota < 0,01.

<sup>1</sup> Všetci randomizovaní pacienti, ktorí dostali aspoň jednu dávku skúšaného lieku.

<sup>2</sup> Priemery najmenších štvorcov.

<sup>3</sup> Prenesená posledná pozorovaná hodnota (Last Observation Carried Forward, LOCF).

V 28-týždňovej otvorenej (zaslepenej perorálnou liečbou) štúdií sa Bydureon BCise porovnával so sitagliptínom a placebom u osôb, ktoré užívali aj metformín  $\geq 1\ 500$  mg denne. Bydureon BCise preukázal superioritu oproti sitagliptínu a placebo týkajúcu sa zníženia HbA<sub>1c</sub> v 28. týždni oproti východiskovej hodnote (tabuľka 3).

Pacienti s Bydureonom BCise aj pacienti so sitagliptínom dosiahli v 28. týždni oproti východiskovej hodnote zníženie hmotnosti (tabuľka 3). Rozdiel medzi oboma liečebnými skupinami nebol významný.

**Tabuľka 3: Výsledky 28-týždňovej štúdie Bydureonu BCise oproti sitagliptínu a placebo v kombinácii s metformínom (pacienti z modifikovanej populácie podľa liečebného zámeru<sup>1</sup>)**

	<b>Bydureon BCise 2 mg QW</b>	<b>Sitagliptín 100 mg QD</b>	<b>Placebo QD</b>
N	181	122	61
<b>Priemerný HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východisková hodnota	8,4	8,5	8,5
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE) <sup>2</sup>	-1,1 (± 0,1)	-0,8 (± 0,1)	-0,4 (± 0,2)
<b>Priemerný rozdiel zmeny oproti východiskovej hodnote v porovnaní so sitagliptínom (95% CI)<sup>2</sup></b>	-0,38* (-0,70; -0,06)		
<b>Priemerný rozdiel zmeny oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom (95% CI)<sup>2</sup></b>	-0,72** (-1,15; -0,30)		
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%<sup>3</sup></b>	43*	32	25
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>			
Východisková hodnota	89	88	89
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE) <sup>2</sup>	-1,1 (± 0,3)	-1,2 (± 0,3)	+0,2 (± 0,5)
<b>Priemerný rozdiel zmeny oproti východiskovej hodnote v porovnaní so sitagliptínom (95% CI)<sup>2</sup></b>	+0,07 (-0,73; 0,87)		
<b>Priemerný rozdiel zmeny oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom (95% CI)<sup>2</sup></b>	-1,27 <sup>#</sup> (-2,34; -0,20)		

	<b>Bydureon BCise 2 mg QW</b>	<b>Sitagliptín 100 mg QD</b>	<b>Placebo QD</b>
<b>Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote plazmatickej hladiny glukózy nalačno (mmol/l) (<math>\pm</math> SE)<sup>2</sup></b>	-1,2 ( $\pm$ 0,2)	-0,6 ( $\pm$ 0,3)	+0,5 ( $\pm$ 0,4)
<b>Priemerný rozdiel zmeny oproti východiskovej hodnote v porovnaní so sitagliptínom (95% CI)<sup>2</sup></b>	-0,56 (-1,21; 0,09)		
<b>Priemerný rozdiel zmeny oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom (95% IS)<sup>2</sup></b>	-1,71 <sup>§</sup> (-2,59; -0,83)		

QW = raz týždenne, QD = raz denne, N = počet pacientov v liečebnej skupine, SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval).

\*p-hodnota < 0,05; \*\*p-hodnota < 0,01; #nominálna p-hodnota < 0,05; §nominálna p-hodnota < 0,001.

<sup>1</sup> Všetci randomizovaní pacienti, ktorí dostali aspoň jednu dávku skúšaného lieku.

<sup>2</sup> Priemery najmenších štvorcov.

<sup>3</sup> Prenesená posledná pozorovaná hodnota (Last Observation Carried Forward, LOCF).

### *Exenatid s predĺženým uvoľňovaním*

V dvoch štúdiách u dospelých bol exenatid 2 mg s predĺženým uvoľňovaním podávaný raz týždenne porovnávaný s exenatidom 5  $\mu$ g s okamžitým uvoľňovaním podávaným dvakrát denne počas 4 týždňov a pokračovalo sa exenatidom 10  $\mu$ g s okamžitým uvoľňovaním podávaným dvakrát denne. Jedna štúdia trvala 24 týždňov (n = 252) a druhá 30 týždňov (n = 295) s následným otvoreným predĺženým sledovaním, v ktorom boli všetci pacienti ďalších 7 rokov liečení exenatidom 2 mg s predĺženým uvoľňovaním podávaným raz týždenne (n = 258). V oboch štúdiách došlo v oboch liečebných skupinách k viditeľnému poklesu HbA<sub>1c</sub> už pri prvom meraní HbA<sub>1c</sub> od začatia liečby (4. alebo 6. týždeň).

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním viedol k štatisticky významnému zníženiu HbA<sub>1c</sub> v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali exenatid s okamžitým uvoľňovaním (tabuľka 4).

Klinicky významný účinok exenatidu s predĺženým uvoľňovaním a exenatidu s okamžitým uvoľňovaním na HbA<sub>1c</sub> bol pozorovaný v oboch štúdiách, bez ohľadu na druh základnej antidiabetickej liečby.

Klinicky a štatisticky významne viac pacientov užívajúcich exenatid s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním dosiahlo v týchto dvoch štúdiách zníženie HbA<sub>1c</sub>  $\leq$  7% alebo < 7% (p < 0,05, resp. p  $\leq$  0,0001).

Pacienti liečení exenatidom s predĺženým uvoľňovaním aj exenatidom s okamžitým uvoľňovaním dosiahli zníženie hmotnosti v porovnaní s východiskovými hodnotami, hoci rozdiel medzi týmito dvomi liečebnými skupinami nebol významný.

V nekontrolovanom predĺžení štúdie vyhodnocovaní pacienti, ktorí v 30. týždni prešli z exenatidu s okamžitým uvoľňovaním na exenatid s predĺženým uvoľňovaním (n = 121), dosiahli v 52. týždni rovnaké zlepšenie HbA<sub>1c</sub> o -2,0% v porovnaní s východiskovými hodnotami, ako pacienti liečení exenatidom s predĺženým uvoľňovaním.

U všetkých pacientov, ktorí dokončili nekontrolované predĺženie štúdie trvajúce 7 rokov (n = 122 z 258 pacientov zaradených do predĺzenej fázy), sa HbA<sub>1c</sub> postupne od 52. týždňa zvyšovalo, avšak stále bolo nižšie ako východisková hodnota po 7 rokoch (-1,5%). Úbytok na hmotnosti u týchto pacientov pretrvával počas 7 rokov.

**Tabuľka 4: Výsledky z dvoch štúdií s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním v kombinácii iba s diétou a cvičením, metformínom a/alebo sulfonylmočovinou a metformínom a/alebo tiazolidíndiónom (ITT-pacienti; ITT = intent-to-treat)**

<b>24-týždňová štúdia</b>	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg</b>	<b>Exenatid s okamžitým uvoľňovaním 10 µg 2 x denne</b>
n	129	123
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota	8,5	8,4
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-1,6 (± 0,1)**	-0,9 (± 0,1)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI)</b>	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
<b>Pacienti (%) dosahujúci hodnotu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	58	30
<b>Zmena plazmatickej glukózy nalačno (mmol/l) (± SE)</b>	-1,4 (± 0,2)	-0,3 (± 0,2)
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota	97	94
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-2,3 (± 0,4)	-1,4 (± 0,4)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI)</b>	-0,95 (-1,91; 0,01)	
<b>30-týždňová štúdia</b>		
N	148	147
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota	8,3	8,3
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-1,9 (± 0,1)*	-1,5 (± 0,1)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI)</b>	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
<b>Pacienti (%) dosahujúci hodnotu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	73	57
<b>Zmena plazmatickej glukózy nalačno (mmol/l) (± SE)</b>	-2,3 (± 0,2)	-1,4 (± 0,2)
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota	102	102
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-3,7 (± 0,5)	-3,6 (± 0,5)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI)</b>	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval), \*p < 0,05; \*\*p < 0,0001

V 26-týždňovej štúdií u dospelých bol exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg porovnávaný s inzulínom-glargín podávaným raz denne. V porovnaní s liečbou inzulínom-glargín, exenatid s predĺženým uvoľňovaním preukázal významnejšiu zmenu v hodnote HbA<sub>1c</sub>, signifikantne zníženú priemernú telesnú hmotnosť a spájal sa s menším počtom hypoglykemických príhod (tabuľka 5).

**Tabuľka 5: Výsledky 26-týždňovej štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s inzulínom-glargín v kombinácii s metformínom samostatne alebo s metformínom a sulfonylmočovinou (ITT-pacienti)**

	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg</b>	<b>Inzulín-glargín<sup>1</sup></b>
n	233	223
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota	8,3	8,3
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI)</b>	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
<b>Pacienti (%) dosahujúci hodnotu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	54
<b>Zmena glukózy v sére nalačno (mmol/l) (± SE)</b>	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota	91	91
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI)</b>	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval), \*p < 0,05

<sup>1</sup> Inzulín-glargín bol dávkovaný tak, aby sa dosiahla cieľová koncentrácia glukózy v rozmedzí 4,0 až 5,5 mmol/l (72 až 100 mg/dl).

Priemerná dávka inzulínu-glargín na začiatku liečby bola 10,1 IU/deň a zvýšila sa na 31,1 IU/deň pre pacientov liečených inzulínom-glargín.

Výsledky za 156 týždňov boli konzistentné s tými, ktoré už boli predtým hlásené v 26-týždňovej predbežnej správe. Liečba exenatidom s predĺženým uvoľňovaním trvale významne zlepšovala kontrolu glykémie a kontrolu hmotnosti v porovnaní s liečbou inzulínom-glargín. Údaje týkajúce sa bezpečnosti v 156. týždni sa zhodovali s tými, ktoré sa hlásili v 26. týždni.

V 26-týždňovej dvojito zaslepenej štúdií sa exenatid s predĺženým uvoľňovaním porovnával s maximálnymi dennými dávkami sitagliptínu a pioglitazónu u dospelých pacientov, ktorí užívali aj metformín. Vo všetkých liečebných skupinách došlo k významnému zníženiu hodnoty HbA<sub>1c</sub> oproti východiskovej hodnote. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním prevažoval sitagliptín a pioglitazón v účinku na zmenu hodnoty HbA<sub>1c</sub> vzhľadom na východiskovú hodnotu.

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní so sitagliptínom preukázal významne väčšie zníženie hmotnosti. Hmotnosť pacientov liečených pioglitazónom sa zvýšila (tabuľka 6).

**Tabuľka 6: Výsledky 26-týždňovej štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní so sitagliptínom a pioglitazónom v kombinácii s metformínom (ITT-pacienti)**

	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg</b>	<b>Sitagliptín 100 mg</b>	<b>Pioglitazón 45 mg</b>
n	160	166	165
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východiskové hodnoty	8,6	8,5	8,5
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI) oproti sitagliptínu</b>	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI) oproti pioglitazónu</b>	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
<b>Pacienti (%) dosahujúci hodnotu HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	62	36	49
<b>Zmena glukózy v sére nalačno (mmol/l) (± SE)</b>	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>			
Východisková hodnota	89	87	88
Zmena oproti východiskovej hodnote(± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI) oproti sitagliptínu</b>	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
<b>Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi liečbami (95% CI) oproti pioglitazónu</b>	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval),

\*p < 0,05; \*\*p < 0,0001

V 28-týždňovej dvojito zaslepenej štúdiu u dospelých sa porovnával exenatid s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s dapagliflozínom so samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a samotným dapagliflozínom u pacientov, ktorí užívali aj metformín. Vo všetkých liečebných skupinách došlo k zníženiu hodnoty HbA<sub>1c</sub> oproti východiskovej hodnote. V liečebnej skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a dapagliflozínom sa preukázali významnejšie zníženia hodnôt HbA<sub>1c</sub> oproti východiskovej hodnote v porovnaní so skupinami s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním samotným a samotným dapagliflozínom (tabuľka 7).

Kombinácia exenatidu s predĺženým uvoľňovaním a dapagliflozínu v porovnaní s liečivami samotnými preukázala významne väčšie zníženia hmotnosti (tabuľka 7).

**Tabuľka 7: Výsledky jednej 28-týždňovej štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s dapagliflozínom v porovnaní so samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a samotným dapagliflozínom v kombinácii s metformínom (ITT-pacienti)**

	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW + Dapagliflozín 10 mg QD</b>	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW + Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozín 10 mg QD + Placebo QW</b>
<b>n</b>	<b>228</b>	<b>227</b>	<b>230</b>
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Východisková hodnota	9,3	9,3	9,3
Zmena oproti východiskovej hodnote (±SE) <sup>a</sup>	-2,0 (± 0,1)	-1,6 (± 0,1)	-1,4 (± 0,1)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi kombináciou a samotným liečivom (95% CI)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
<b>Pacienti (%) dosahujúci hodnotu HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45	27	19
<b>Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote plazmatickej glukózy nalačno (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>	-3,7 (± 0,2)	-2,5 (± 0,2)	-2,7 (± 0,2)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi kombináciou a samotným liečivom (95% CI)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
<b>Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote plazmatickej glukózy 2 hodiny po jedle (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>	-4,9 (± 0,2)	-3,3 (± 0,2)	-3,4 (± 0,2)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi kombináciou a samotným liečivom (95% CI)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>			
Východisková hodnota	92	89	91
Zmena oproti východiskovej hodnote (±SE) <sup>a</sup>	-3,6 (± 0,3)	-1,6 (± 0,3)	-2,2 (± 0,3)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote medzi kombináciou a samotným liečivom (95% CI)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW = jedenkrát týždenne (once weekly), QD = jedenkrát denne (once daily), SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval), n = počet pacientov (number of patients).

<sup>a</sup> Upravené priemery najmenších štvorcov (least squares means, LS-priemery) a rozdiel(y) liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám v 28. týždni sú modelované použitím zmiešaného modelu s opakovanými meraniami (mixed model with repeated measures, MMRM), ktorý zahŕňa liečbu, región, stratifikáciu podľa východiskovej hladiny HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% alebo ≥ 9,0%), týždeň a týždeň liečby s interakciami ako fixné faktory a východiskovú hodnotu ako kovariát.



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

p-hodnoty sú všetky p-hodnoty upravené na multiplicitu.

Analýzy nezahŕňajú merania po podaní záchranej liečby a po predčasnom prerušení podávania skúšaného lieku.

V 28-týždňovej dvojito zaslepenej štúdiu u dospelých sa porovnával exenatid s predĺženým uvoľňovaním pridaný buď k samotnému inzulínu-glargín alebo ku kombinácii inzulínu-glargín s metformínom – s placebom pridaným buď k samotnému inzulínu-glargín alebo ku kombinácii inzulínu-glargín s metformínom. Inzulín-glargín bol dávkovaný s cieľom dosiahnuť hladinu plazmatickej glukózy nalačno 4,0 až 5,5 mmol/l (72 až 99 mg/dl). Exenatid s predĺženým uvoľňovaním preukázal superioritu oproti placebo v znižovaní HbA<sub>1c</sub> z východiskovej hodnoty do 28. týždňa (tabuľka 8).

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním preukázal superioritu oproti placebo v znižovaní telesnej hmotnosti v 28. týždni (tabuľka 8).

**Tabuľka 8: Výsledky jednej 28-týždňovej štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s placebom v kombinácii buď s inzulínom-glargín samotným alebo inzulínom-glargín spolu s metformínom (ITT-pacienti)**

	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg + inzulín-glargín<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + inzulín-glargín<sup>a</sup></b>
n	230	228
<b>Priemer HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota	8,5	8,5
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE) <sup>b</sup>	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Priemerný rozdiel medzi liečbami v zmene z východiskovej hodnoty (95% CI)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
<b>Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%<sup>c</sup></b>	33*	7
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota	94	94
Zmena oproti východiskovej hodnote (± SE) <sup>b</sup>	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Priemerný rozdiel medzi liečbami v zmene z východiskovej hodnoty (95% CI)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
<b>Zmena z východiskovej hodnoty plazmatickej glukózy 2 hodiny po jedle (mmol/l) (± SE)<sup>b,d</sup></b>	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Priemerný rozdiel medzi liečbami v zmene z východiskovej hodnoty (95% CI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

n = počet pacientov v každej liečenej skupine, SE = štandardná odchýlka (standard error), CI = interval spoľahlivosti (confidence interval), \*p-hodnota < 0,001 (upravená na multiplicitu).

<sup>a</sup>. Zmena priemerov najmenších štvorcov (least squares means, LS-priemery) priemernej dennej dávky inzulínu bola 1,6 jednotiek pre skupinu s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a 3,5 jednotiek pre skupinu s placebom.

<sup>b</sup>. Upravené priemery najmenších štvorcov (least squares means, LS-priemery) a rozdiel(y) liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám v 28. týždni sú modelované použitím zmiešaného modelu s opakovanými meraniami (mixed model with repeated measures, MMRM), ktorý zahŕňa liečbu, región, stratifikáciu podľa východiskovej hladiny HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% alebo ≥ 9,0%), stratifikáciu podľa východiskového použitia sulfonylmočoviny (SU) (áno alebo nie), týždeň a týždeň liečby s interakciami ako fixné faktory a východiskovú hodnotu ako kovariát. Absolútna zmena plazmatickej glukózy 2 hodiny po jedle v 28. týždni je modelovaná podobne použitím ANCOVA.

<sup>c</sup>. Všetci pacienti s chýbajúcimi údajmi koncových parametrov sú považovaní za nereagujúcich na liečbu.

<sup>d</sup>. Po štandardnom teste tolerancie jedla.

Analýzy nezahŕňajú merania po podaní záchranej liečby a po predčasnom prerušení podávania skúšaného lieku.

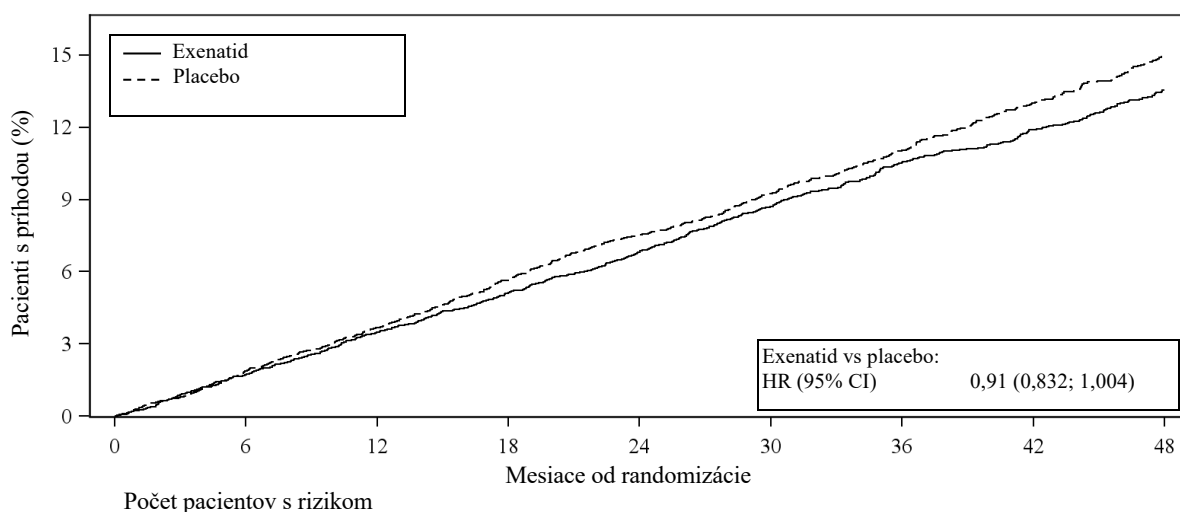
### Kardiovaskulárne hodnotenie

EXSCEL bola pragmatická štúdia sledujúca kardiovaskulárne (KV) výsledky u dospelých pacientov s diabetom 2. typu a akoukoľvek mierou KV rizika. Celkovo 14 752 pacientov bolo randomizovaných 1:1 na 2 mg exenatidu s predĺženým uvoľňovaním raz týždenne alebo placebo, pridané k bežnej zvyčajnej liečbe, ktorá môže zahŕňať inhibítory SGLT2. Pacienti boli sledovaní ako v bežnej klinickej praxi po dobu 38,7 mesiacov (medián) s mediánom trvania liečby 27,8 mesiacov. Vitálny status bol známy na konci štúdie u 98,9% pacientov s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a 98,8% pacientov s placebom. Priemerný vek pri vstupe do štúdie bol 62 rokov (8,5% pacientov vo veku  $\geq 75$  rokov). Približne 62% pacientov boli muži. Priemerný BMI bol  $32,7 \text{ kg/m}^2$  a priemerné trvanie diabetu bolo 13,1 rokov. Priemerné HbA<sub>1c</sub> bolo 8,1%. Približne 49,3% malo miernu poruchu funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR]  $\geq 60$  až  $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) a 21,6% malo stredne závažnú poruchu funkcie obličiek (eGFR  $\geq 30$  až  $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Celkovo 26,9% pacientov nemalo predtým KV príhodu, 73,1% malo predtým minimálne jednu KV príhodu.

Primárny ukazovateľ bezpečnosti (non-inferiorita) a účinnosti (superiorita) v štúdiu EXSCEL bol čas do prvej potvrdenej závažnej nežiaducej kardiálnej príhody (MACE, Major Adverse Cardiac Event): úmrtie súvisiace s kardiovaskulárnym ochorením, nefatálny infarkt myokardu (IM) alebo nefatálna mozgová príhoda. Mortalita z akejkoľvek príčiny bola iniciálnym sekundárnym hodnoteným ukazovateľom.

Exenatid s predĺženým uvoľňovaním nezvyšoval kardiovaskulárne riziko u pacientov s diabetes mellitus 2. typu v porovnaní s placebom, keď bol pridaný k bežnej zvyčajnej liečbe (HR: 0,91; 95% CI: 0,832, 1,004;  $P < 0,001$  pre non-inferioritu), pozri obrázok 1. Vo vopred špecifikovanej analýze podskupín v rámci štúdie EXSCEL bol HR pre MACE 0,86 (95% CI: 0,77–0,97) u pacientov s východiskovým eGFR  $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  a 1,01 (95% CI: 0,86–1,19) u pacientov s východiskovým eGFR  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Výsledky primárneho kombinovaného a sekundárneho kardiovaskulárneho ukazovateľa sú uvedené na obrázku 2.

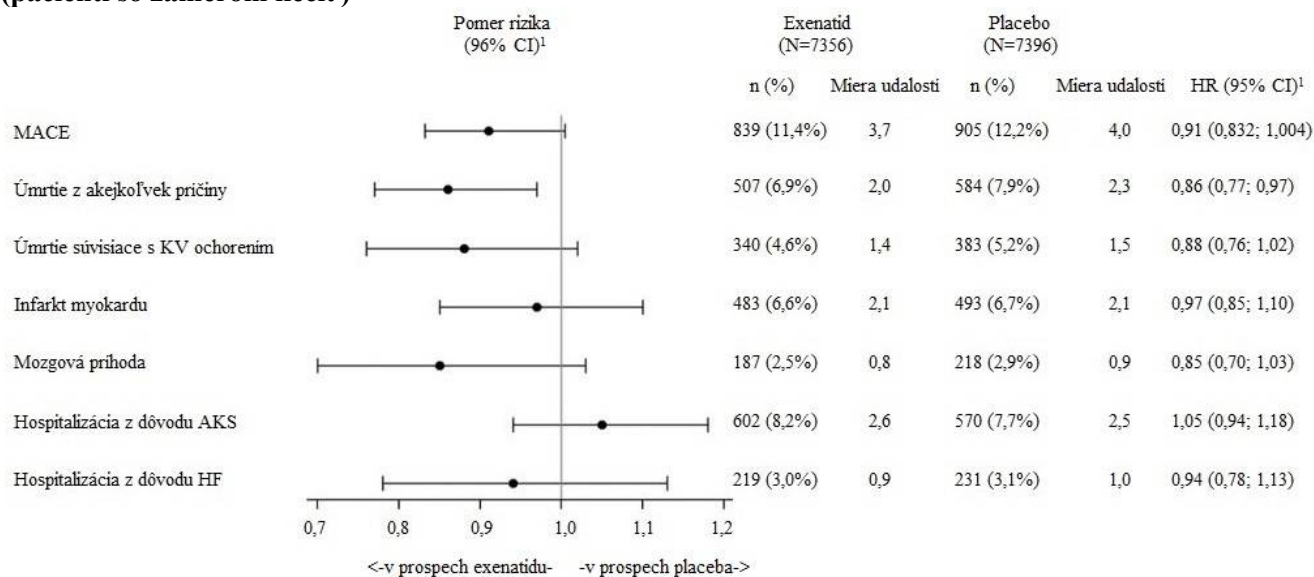
**Obrázok 1: Čas do prvej posudzovanej MACE (pacienti so zámerom liečiť)**



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

HR=pomer rizika, CI=interval spoľahlivosti

**Obrázok 2: Blobogram (Forest Plot): Analýza primárneho a sekundárneho ukazovateľa (pacienti so zámerom liečiť)**



AKS=akútny koronárny syndróm, CI=interval spoľahlivosti, KV=kardiovaskulárny, HF=zlyhanie srdca; HR=pomer rizika; MACE=závažná nežiaduca kardiálna príhoda; IM=infarkt myokardu; n=počet pacientov s príhodou; N=počet pacientov v liečenej skupine.

<sup>1</sup> HR (aktívny/placebo) a CI na základe Coxovho regresného modelu proporčných rizík, stratifikované podľa KV príhody len s liečebnou skupinou ako vysvetľujúcou premennou.

Potreba ďalšej antihyperglykemickej liečby sa znížila o 33% v skupine s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním (incidencia upravená na expozíciu 10,5 na 100 pacientorokov) v porovnaní s placebovou skupinou (incidencia upravená na expozíciu 15,7 na 100 pacientorokov). Zníženie HbA<sub>1c</sub> sa pozorovalo počas trvania štúdie s celkovým rozdielom liečby -0,53% (exenatid s predĺženým uvoľňovaním oproti placebo).

#### Telesná hmotnosť

V štúdiách s liekovými formami exenatidu s predĺženým uvoľňovaním bol pozorovaný úbytok telesnej hmotnosti v porovnaní s východiskovými hodnotami. Tento úbytok telesnej hmotnosti prejavil bez ohľadu na výskyt nevoľnosti, hoci v skupine s nevoľnosťou bol tento úbytok väčší (priemerný úbytok -1,9 kg až -5,2 kg s nevoľnosťou verzus -1,0 kg až -2,9 kg bez nevoľnosti).

#### Plazmatická/sérová glukóza

Liečba exenatidom s predĺženým uvoľňovaním mala za následok významné zníženie koncentrácií plazmatickej/sérovej glukózy nalačno (hladovej), pričom toto zníženie bolo pozorované už vo 4. týždni. V placebom kontrolovanej štúdii s inzulínom-glargín bola zmena plazmatickej glukózy nalačno z východiskovej hodnoty do 28. týždňa -0,7 mmol/l pre skupinu s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a -0,1 mmol/l pre skupinu s placebom. Bolo tiež pozorované ďalšie zníženie postprandiálnych koncentrácií.

Pre obe liekové formy exenatidu s predĺženým uvoľňovaním zlepšenie koncentrácií hladovej plazmatickej glukózy pretrvávalo aj v 52. týždni.

#### Funkcia beta-buniek

Klinické štúdie s liekovými formami exenatidu s predĺženým uvoľňovaním preukázali zlepšenie funkcie beta-buniek pri použití homeostatického modelu (HOMA-B). Tento účinok na funkciu beta-buniek pretrvával aj v 52. týždni.

#### Krvný tlak

V štúdiách s liekovými formami exenatidu s predĺženým uvoľňovaním bolo pozorované zníženie systolického krvného tlaku (0,8 mmHg až 4,7 mmHg). V 30-týždňovej porovnávacjej štúdii

s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním obidva lieky, exenatid s predĺženým uvoľňovaním aj exenatid s okamžitým uvoľňovaním, signifikantne znížili systolický krvný tlak v porovnaní s východiskovou hodnotou ( $4,7 \pm 1,1$  mmHg a  $3,4 \pm 1,1$  mmHg v danom poradí), rozdiel medzi týmito dvoma liečebnými postupmi nebol signifikantný. Zlepšenie krvného tlaku sa udržalo počas 52 týždňov.

V placebom kontrolovanej štúdií s inzulínom-glargín bola zmena systolického krvného tlaku z východiskovej hodnoty do 28. týždňa  $-2,6$  mmHg pre skupinu s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním a  $-0,7$  mmHg pre skupinu s placebom.

Liečba exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v kombinácii s dapagliflozínom v 28. týždni viedla k významnej priemernej zmene zníženia systolického krvného tlaku o  $4,3 \pm 0,8$  mmHg v porovnaní so samotným exenatidom s predĺženým uvoľňovaním o  $-1,2 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,01$ ) alebo samotným dapagliflozínom o  $-1,8 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,05$ ).

#### Hladiny lipidov nalačno

Liekové formy exenatidu s predĺženým uvoľňovaním nevykazujú žiadne negatívne účinky na parametre lipidov.

#### Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť exenatidu s predĺženým uvoľňovaním v dávke 2 mg jedenkrát týždenne alebo placebo sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami u dospelých a detí vo veku 10 rokov a starších s diabetom 2. typu liečených diétou a cvičením samostatne alebo v kombinácii so stabilnou dávkou perorálnych antidiabetík a/alebo inzulínu. Exenatid s predĺženým uvoľňovaním bol účinnejší ako placebo v znižovaní HbA<sub>1c</sub> po 24 týždňoch (tabuľka 9).

**Tabuľka 9: Výsledky jednej 24-týždňovej štúdie s exenatidom s predĺženým uvoľňovaním v porovnaní s placebom u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 10 rokov a starších (ITT-pacienti)**

	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW</b>	<b>Placebo QW</b>
<b>ITT populácia (N)</b>	58	24
<b>Priemerná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Východisková hodnota	8,11	8,22
Zmena oproti východiskovej hodnote ( $\pm$ SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote vs. placebo (95% CI) <sup>a</sup>	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
<b>Priemerná plazmatická hladina glukózy nalačno (mmol/l)</b>		
Východisková hodnota	9,24	9,08
Zmena oproti východiskovej hodnote ( $\pm$ SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote vs. placebo (95% CI) <sup>b</sup>	-1,2 (-2,72; 0,32)	
<b>Priemerná telesná hmotnosť (kg)</b>		
Východisková hodnota	100,33	96,96
Zmena oproti východiskovej hodnote ( $\pm$ SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Priemerný rozdiel oproti východiskovej hodnote vs. placebo (95% CI) <sup>b</sup>	-1,22 (-3,59; 1,15)	

	<b>Exenatid s predĺženým uvoľňovaním 2 mg QW</b>	<b>Placebo QW</b>
<b>Podiel dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	31,0%	8,3%
<b>Podiel dosahujúci HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%</b>	19,0%	4,2%
<b>Podiel dosahujúci HbA<sub>1c</sub> &lt; 6,5%</b>	19,0%	4,2%

\*p=0,012

<sup>a</sup> Upravené LS priemery a rozdiel liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám pri každej návšteve sú modelované použitím MMRM, ktorý zahŕňa liečebnú skupinu, región, návštevu, liečebnú skupinu podľa návštevy s interakciami, východiskovú hodnotu HbA<sub>1c</sub> a východiskovú hodnotu HbA<sub>1c</sub> podľa návštevy s interakciami ako fixné účinky, s použitím neštruktúrovanej kovariančnej matice.

<sup>b</sup> Upravené LS priemery a rozdiel liečebnej skupiny v zmene oproti východiskovým hodnotám pri každej návšteve sú modelované použitím MMRM, ktorý zahŕňa liečebnú skupinu, región, návštevu, liečebnú skupinu podľa návštevy s interakciami, východiskovej hodnoty, skriningu HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% alebo ≥ 9,0%) a východiskovej hodnoty podľa návštevy s interakciami ako fixné účinky, s použitím neštruktúrovanej kovariančnej matice.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpčné vlastnosti exenatidu odzrkadľujú vlastnosti predĺženého uvoľňovania exenatidu s predĺženým uvoľňovaním. Potom, čo sa absorbuje v krvnom obeh, exenatid sa distribuuje a vylučuje podľa známych systémových farmakokinetických vlastností (ako je to popísané v tejto časti).

### Absorpcia

Po týždennej podávaní 2 mg Bydureonu BCise prekračovali priemerné koncentrácie exenatidu v priebehu 2 týždňov minimálne účinné koncentrácie (~ 50 pg/ml) a priemerné plazmatické koncentrácie exenatidu sa postupne zvyšovali až do 8. týždňa. Následne sa dosiahli koncentrácie exenatidu približne 153 - 208 pg/ml, čo naznačuje, že bol dosiahnutý rovnovážny stav. Počas jednotýždňového intervalu medzi dávkami sa udržiavajú stabilné koncentrácie exenatidu, s minimálnymi výkyvmi nahor alebo nadol od priemernej terapeutickú koncentrácie.

### Distribúcia

Priemerný zdanlivý distribučný objem exenatidu po subkutánnej aplikácii jednotlivej dávky exenatidu je 28 litrov.

### Biotransformácia a eliminácia

Predklinické štúdie ukázali, že exenatid je prednostne vylučovaný glomerulárnou filtráciou s následnou proteolytickou degradáciou. Priemerný zdanlivý klírens exenatidu je 9 l/h. Tieto farmakokinetické vlastnosti exenatidu nie sú závislé na dávke. Stredné plazmatické koncentrácie exenatidu klesnú pod detekovateľnú hranicu približne 10 týždňov po ukončení liečby exenatidom s predĺženým uvoľňovaním.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30 až 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ktorí boli liečení Bydureonom BCise, sa v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely rovnovážnych koncentrácií exenatidu alebo znášanlivosti.

#### *Insuficiencia pečene*

Neuskutočnila sa žiadna farmakokinetická štúdia u pacientov s insuficienciou pečene. Exenatid je eliminovaný predovšetkým obličkami; preto by dysfunkcia pečene nemala ovplyvňovať koncentrácie exenatidu v krvi.

### *Pohlavie, rasa a telesná hmotnosť*

Pohlavie, rasa a telesná hmotnosť nemajú klinicky relevantný vplyv na farmakokinetiku exenatidu.

### *Starší pacienti*

Údaje o starších pacientoch sú obmedzené, ale nenaznačujú žiadne výrazné zmeny v expozícii exenatidu s narastajúcim vekom až do veku okolo 75 rokov.

Vo farmakokinetickej štúdií s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním u pacientov s diabetom 2. typu podanie exenatidu (10 µg) viedlo k priemernému zvýšeniu AUC exenatidu o 36% u 15 starších pacientov vo veku 75 až 85 rokov v porovnaní s 15 pacientmi vo veku 45 až 65 rokov, čo pravdepodobne súvisí so zníženou renálnou funkciou u vekovo staršej skupiny (pozri časť 4.2).

### *Pediatrická populácia*

Populačná farmakokinetická analýza u dospievajúcich a detí s nízkym titrom ADA vo veku 10 rokov a starších s diabetes mellitus 2. typu preukázala, že podávanie exenatidu s predĺženým uvoľňovaním (2 mg) viedlo k podobnej expozícii ako sa pozorovala u dospelých.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity, uskutočnených s exenatidom s okamžitým uvoľňovaním alebo s liekovými formami exenatidu s predĺženým uvoľňovaním, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U potkanov a myší sa pri dlhodobom účinkujúcich agonistoch GLP-1 receptorov pozorovali nádory štítnej žľazy. V 2-ročnej štúdií karcinogenity u potkanov sa pri exenatide s predĺženým uvoľňovaním pozoroval zvýšený výskyt adenómov C-buniek a karcinómov C-buniek pri dávkach  $\geq 2$ -násobok systémovej expozície u ľudí na základe AUC. Klinický význam týchto zistení nie je v súčasnosti známy.

Štúdie s exenatidom na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky na fertilitu; vysoké dávky exenatidu spôsobovali poruchy vývoja kostry a spomalenie fetálneho a neonatálneho rastu.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Prášok

poly(D,L-laktid-ko-glykolid)  
sacharóza

#### Vehikulum

triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C)

Pero sa pred použitím môže uchovávať 4 týždne pri teplote do 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.  
Pero sa musí uchovávať vo vodorovnej polohe.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Suspenzia je obsiahnutá v 2 ml sklenenej náplni typu 1 uzatvorenej na jednom konci kombináciou (brómbutylovej) gumenej zátky/viečka (combiseal) a na druhom konci (brómbutylovým) gumeným piestom. Liek sa skladá z náplne obsahujúcej suspenziu, ktorá je zabudovaná v pere. Pero obsahuje zabudovanú ihlu.

Veľkosť balenia: 4 jednodávkové naplnené perá (BCise) a viacnásobné balenie obsahujúce 12 (3 balenia po 4) jednodávkových naplnených pier (BCise).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Naplnené pero je určené len na jednorazové použitie.

Lekár má nacvičiť podávanie lieku s pacientmi a ich ošetrovateľmi.

Pero BCise sa pred aplikáciou musí vybrať z chladničky a nechať ležať vo vodorovnej polohe aspoň 15 minút. Suspenzia sa musí premiešať silným pretrepávaním aspoň po dobu 15 sekúnd. Suspenzia sa pred použitím musí vizuálne skontrolovať. Suspenzia sa môže použiť iba vtedy, ak je rovnomerne premiešaná, biela až sivobiela a zakalená, bez akýchkoľvek bielych stôp lieku po stranách, na dne alebo vrchnej strane okienka pera. Po úplnom premiešaní suspenzie je nutné okamžite nasledovať kroky na prípravu a suspenzia sa má podať subkutánnou injekciou. Ďalšie informácie o suspenzii a podaní nájdete v písomnej informácii pre používateľa a v „Návode na použitie“.

Pacient má byť poučený, ako po každej aplikácii pero bezpečne zlikvidoval.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/11/696/005-006

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. júna 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. februára 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švédsko

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA  
Spojené kráľovstvo

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽA SO 4 JEDNODÁVKOVÝMI SÚPRAVAMI

#### 1. NÁZOV LIEKU

Bydureon 2 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním exenatid

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 2 mg exenatidu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Prášok

poly(D,L-laktid-ko-glykolid)

sacharóza

Disperzné prostredie:

karmelóza, sodná soľ

chlorid sodný

polysorbát 20

dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát

hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát

voda, na injekcie

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

Každá škatuľa obsahuje 4 jednodávkové súpravy:

1 jednodávková súprava obsahuje:

1 injekčnú liekovku s 2 mg exenatidu

1 naplnenú injekčnú striekačku s 0,65 ml disperzného prostredia

1 konektor injekčnej liekovky

2 injekčné ihly

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pri príprave a aplikácii dávky postupujte podľa návodu na používanie.

Na podkožné použitie

Bydureon sa musí aplikovať ihneď po zmiešaní prášku s disperzným prostredím.

Raz týždenne

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIE), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Súprava sa pred použitím môže uchovávať 4 týždne pri teplote do 30 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/11/696/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

bydureon

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

### VNÚTORNÁ ŠKATUĽA, VIACNÁSOBNÉ BALENIE OBSAHUJÚCE 3 X (4 JEDNODÁVKOVÉ SÚPRAVY) – BEZ „BLUE BOX“

#### 1. NÁZOV LIEKU

Bydureon 2 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním exenatid

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 2 mg exenatidu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Prášok

poly(D,L-laktid-ko-glykolid)

sacharóza

Disperzné prostredie:

karmelóza, sodná soľ

chlorid sodný

polysorbát 20

dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát

hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát

voda, na injekcie

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

Súčasť viacnásobného balenia obsahujúceho 3 x (4 jednodávkové súpravy). Nepredávajte jednotlivo.

Každá škatuľa obsahuje 4 jednodávkové súpravy.

1 jednodávková súprava obsahuje:

1 injekčnú liekovku s 2 mg exenatidu

1 naplnenú injekčnú striekačku s 0,65 ml disperzného prostredia

1 konektor injekčnej liekovky

2 injekčné ihly

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pri príprave a aplikácii dávky postupujte podľa návodu na používanie.

Na podkožné použitie

Bydureon sa musí aplikovať ihneď po zmiešaní prášku s disperzným prostredím.

Raz týždenne



**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Súprava sa pred použitím môže uchovávať 4 týždne pri teplote do 30 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/11/696/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

bydureon

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA, VIACNÁSOBNÉ BALENIE OBSAHUJÚCE 3 X (4 JEDNODÁVKOVÉ SÚPRAVY) – VRÁTANE „BLUE BOX“**

### 1. NÁZOV LIEKU

Bydureon 2 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním exenatid

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 2 mg exenatidu.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Prášok

poly(D,L-laktid-ko-glykolid)

sacharóza

Disperzné prostredie:

karmelóza, sodná soľ

chlorid sodný

polysorbát 20

dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát

hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát

voda, na injekcie

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

Viacnásobné balenie obsahujúce 3 x (4 jednodávkové súpravy). Samostatne nepredajné.

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pri príprave a aplikácii dávky postupujte podľa návodu na používanie.

Na podkožné použitie

Bydureon sa musí aplikovať ihneď po zmiešaní prášku s disperzným prostredím.

Raz týždenne

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Súprava sa pred použitím môže uchovávať 4 týždne pri teplote do 30 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/11/696/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

bydureon

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Bydureon 2 mg prášok na injekciu  
exenatid  
s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

2 mg

**6. INÉ**

AstraZeneca AB

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK STRIEKAČKY S DISPERZNÝM PROSTREDÍM**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Disperzné prostredie pre Bydureon

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

0,65 ml

**6. INÉ**

AstraZeneca AB

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### ŠKATUĽA (BALENIE OBSAHUJÚCE 4 JEDNODÁVKOVÉ NAPLNENÉ PERÁ)

#### 1. NÁZOV LIEKU

Bydureon 2 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním v naplnenom pere  
exenatid

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 2 mg exenatidu. Po zmiešaní je dodaná dávka 2 mg/0,65 ml.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Prášok

poly(D,L-laktid-ko-glykolid)

sacharóza

Disperzné prostredie:

karmelóza, sodná soľ

chlorid sodný

polysorbát 20

dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát

hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát

voda, na injekcie

hydroxid sodný

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

4 jednodávkové naplnené perá

1 náhradná injekčná ihla

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pri príprave a aplikácii dávky postupujte podľa návodu na používanie.

Na podkožné použitie

Len na jednorazové použitie

Bydureon sa musí aplikovať ihneď po zmiešaní.

Raz týždenne



**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené pero sa pred použitím môže uchovávať 4 týždne pri teplote do 30 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/11/696/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

bydureon

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽA, VIACNÁSOBNÉ BALENIE OBSAHUJÚCE 3 X (4 JEDNODÁVKOVÉ NAPLNENÉ PERÁ) – BEZ „BLUE BOX“**

### 1. NÁZOV LIEKU

Bydureon 2 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním v naplnenom pere  
exenatid

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 2 mg exenatidu. Po zmiešaní je dodaná dávka 2 mg/0,65 ml.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Prášok

poly(D,L-laktid-ko-glykolid)

sacharóza

Disperzné prostredie:

karmelóza, sodná soľ

chlorid sodný

polysorbát 20

dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát

hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát

voda, na injekcie

hydroxid sodný

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

4 jednodávkové naplnené perá. Súčasť viacnásobného balenia, samostatne nepredajné.

1 náhradná injekčná ihla

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pri príprave a aplikácii dávky postupujte podľa návodu na používanie.

Na podkožné použitie

Len na jednorazové použitie

Bydureon sa musí aplikovať ihneď po zmiešaní.

Raz týždenne

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené pero sa pred použitím môže uchovávať 4 týždne pri teplote do 30 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/11/696/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

bydureon

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA, VIACNÁSObNÉ BALENIE OBSAHUJÚCE 3 X (4 JEDNODÁVKOVÉ NAPLNENÉ PERÁ) – VRÁTANE „BLUE BOX“**

### 1. NÁZOV LIEKU

Bydureon 2 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním v naplnenom pere exenatid

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 2 mg exenatidu. Po zmiešaní je dodaná dávka 2 mg/0,65 ml.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky:

Prášok

poly(D,L-laktid-ko-glykolid)

sacharóza

Disperzné prostredie:

karmelóza, sodná soľ

chlorid sodný

polysorbát 20

dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát

hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát

voda, na injekcie

hydroxid sodný

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

Viacnásobné balenie: 12 (3 balenia po 4) jednodávkových naplnených pier

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pri príprave a aplikácii dávky postupujte podľa návodu na používanie.

Na podkožné použitie

Len na jednorazové použitie

Bydureon sa musí aplikovať ihneď po zmiešaní.

Raz týždenne

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Naplnené pero sa pred použitím môže uchovávať 4 týždne pri teplote do 30 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/11/696/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

bydureon

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTOK RUKOVÄTE PERA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Bydureon 2 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním  
exenatid  
s.c.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

2 mg

**6. INÉ**

AstraZeneca AB

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA (BALENIE OBSAHUJÚCE 4 JEDNODÁVKOVÉ NAPLNENÉ PERÁ)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Bydureon 2 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenom pere  
exenatid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každé naplnené pero dodá dávku 2 mg exenatidu v 0,85 ml.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky:

Prášok

poly(D,L-laktid-ko-glykolid)

sacharóza

Vehikulum

triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

4 jednodávkové naplnené perá (BCise)

BCise

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pri príprave a aplikácii dávky postupujte podľa návodu na používanie.

Len na jednorazové použitie

Raz týždenne

Pred použitím dôkladne pretrepte.

Bydureon sa musí aplikovať ihneď po zmiešaní a príprave.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na podkožné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v chladničke.

Naplnené pero sa pred použitím môže uchovávať 4 týždne pri teplote do 30 °C.

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené pero sa musí uchovávať vo vodorovnej polohe.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/11/696/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

bydureon bcise

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN

NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**VNÚTORNÁ ŠKATUĽA, VIACNÁSOBNÉ BALENIE OBSAHUJÚCE 3 X (4 JEDNODÁVKOVÉ NAPLNENÉ PERÁ) – BEZ „BLUE BOX“**

**1. NÁZOV LIEKU**

Bydureon 2 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenom pere exenatid

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každé naplnené pero dodá dávku 2 mg exenatidu v 0,85 ml.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky:

Prášok

poly(D,L-laktid-ko-glykolid)

sacharóza

Vehikulum

triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

**Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním**

4 jednodávkové naplnené perá (BCise). Súčasť viacnásobného balenia, samostatne nepredajné.

BCise

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pri príprave a aplikácii dávky postupujte podľa návodu na používanie.

Len na jednorazové použitie

Raz týždenne

Pred použitím dôkladne pretrepte.

Bydureon sa musí aplikovať ihneď po zmiešaní a príprave.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na podkožné použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v chladničke.

Naplnené pero sa pred použitím môže uchovávať 4 týždne pri teplote do 30 °C.

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené pero sa musí uchovávať vo vodorovnej polohe.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/11/696/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

bydureon bcise

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA, VIACNÁSOBNÉ BALENIE OBSAHUJÚCE 3 X (4 JEDNODÁVKOVÉ NAPLNENÉ PERÁ) – VRÁTANE „BLUE BOX“

### 1. NÁZOV LIEKU

Bydureon 2 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenom pere exenatid

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero dodá dávku 2 mg exenatidu v 0,85 ml.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Pomocné látky:

Prášok

poly(D,L-laktid-ko-glykolid)

sacharóza

Vehikulum

triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním

Viacnásobné balenie: 12 (3 balenia po 4) jednodávkových naplnených pier (BCise)

BCise

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pri príprave a aplikácii dávky postupujte podľa návodu na používanie.

Len na jednorazové použitie

Raz týždenne

Pred použitím dôkladne pretrepte.

Bydureon sa musí aplikovať ihneď po zmiešaní a príprave.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na podkožné použitie

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce v chladničke.

Naplnené pero sa pred použitím môže uchovávať 4 týždne pri teplote do 30 °C.

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Naplnené pero sa musí uchovávať vo vodorovnej polohe.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/11/696/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

bydureon bcise

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN



NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE  
ŠTÍTKU NAPLNENÉHO PERA**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Bydureon 2 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenom pere  
exenatid  
s.c.  
BCise

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

2 mg

**6. INÉ**

AstraZeneca AB

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Bydureon 2 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním exenatid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Bydureon a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Bydureon
3. Ako používať Bydureon
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Bydureon
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Bydureon a na čo sa používa

Bydureon obsahuje liečivo exenatid. Je to injekčný liek, ktorý sa používa na zlepšenie kontroly hladiny cukru v krvi u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov a starších s cukrovkou 2. typu.

Tento liek sa používa v kombinácii s nasledovnými liekmi používanými na liečbu cukrovky: metformínom, sulfonylmočovinou, tiazolidíndiónmi (kombinovaná liečba s tiazolidíndiónom sa skúmala len u dospelých pacientov), inhibítormi SGLT2 a/alebo dlhodobo účinkujúcim inzulínom. Lekár vám teraz predpísal tento liek ako doplnujúci liek na zlepšenie kontroly hladiny cukru v krvi. Pokračujte v dodržiavaní vášho stravovacieho a cvičebného plánu.

Cukrovku máte preto, lebo vaše telo netvorí dostatok inzulínu na kontrolu hladiny cukru v krvi, alebo preto, že vaše telo nie je schopné inzulín správne využívať. Tento liek pomáha vášmu telu zvýšiť tvorbu inzulínu, keď máte vysokú hladinu cukru v krvi.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Bydureon

##### Nepoužívajte Bydureon:

- ak ste alergický na exenatid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Bydureon, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickú sestru:

- ak používate tento liek v kombinácii so sulfonylmočovinou, pretože môže dôjsť k zníženiu hladiny cukru v krvi (hypoglykémii). Pravidelne si kontrolujte hladinu cukru v krvi. Ak si nie ste istí, či niektorý z vašich liekov neobsahuje sulfonylmočovinu, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo diabetologickou sestrou.

- ak máte cukrovku 1. typu, alebo diabetickú ketoacidózu, pretože tento liek sa nemá použiť.
- Ako injekčne podať tento liek. Má sa podávať injekčne pod kožu a nie do žily alebo svalu.
- ak máte závažné problémy s vyprázdňovaním žalúdka (vrátane gastroparézy - svalové ochabnutie žalúdka s predĺženým vyprázdňovaním jeho obsahu) alebo s trávením jedla, pretože používanie tohto lieku sa neodporúča. Liečivo v tomto lieku spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, takže jedlo prechádza cez žalúdok pomalšie.
- ak ste niekedy prekonali zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitídu) (pozri časť 4).
- ak chudnete veľmi rýchlo (viac ako 1,5 kg za týždeň), oznámte to svojmu lekárovi, pretože to môže spôsobiť problémy ako sú žlčové kamene.
- ak máte závažné ochorenie obličiek alebo ste liečený dialýzou (umelou obličkou), pretože použitie tohto lieku sa neodporúča.

Bydureon nie je inzulín, a preto sa nemá používať ako náhrada za inzulín.

### **Deti a dospelí**

Bydureon sa môže používať u dospelých a detí vo veku 10 rokov a starších. Nie sú dostupné žiadne údaje o použití tohto lieku u detí mladších ako 10 rokov.

### **Iné lieky a Bydureon**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, hlavne:

- iné lieky na liečbu cukrovky 2. typu, ako sú lieky, ktoré účinkujú ako Bydureon (napríklad: liraglutid alebo iné lieky obsahujúce exenatid), pretože užívanie týchto liekov s Bydureonom sa neodporúča.
- lieky používané na zriedenie krvi (antikoagulanty), napr. warfarín, pretože na začiatku liečby týmto liekom bude možno potrebné doplnkové sledovanie INR zmien (miera zrážavosti krvi).
- liek, ktorý obsahuje sulfonylmočovinu, pretože pri kombinácii s Bydureonom sa môže objaviť nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia).
- ak používate inzulín, váš lekár vám povie, ako máte znižovať dávku inzulínu a odporučí vám, aby ste si častejšie sledovali hladinu cukru v krvi s cieľom predísť hyperglykémii (vysoké hladine cukru v krvi) a diabetickému ketoacidóze (komplikácii cukrovky, ktorá sa vyskytuje v prípade, že organizmus nie je schopný rozložiť glukózu kvôli nedostatku inzulínu).

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Nie je známe, či tento liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa, preto ho nemáte používať počas tehotenstva a počas minimálne 3 mesiacov pred plánovaným tehotenstvom.

Nie je známe, či exenatid prechádza do materského mlieka. Nepoužívajte tento liek počas dojčenia.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak počas liečby týmto liekom môžete otehotnieť, používajte antikoncepciu.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Ak používate tento liek v kombinácii so sulfonylmočovinou, môže sa u vás vyskytnúť nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia). Hypoglykémia môže znížiť vašu schopnosť sústrediť sa. Prosím, majte tento možný problém na pamäti vo všetkých situáciách, v ktorých by ste mohli seba a svoje okolie vystaviť riziku (napr. pri vedení auta alebo obsluhu strojov).

### **Dôležité informácie o niektorých zložkách Bydureonu**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **3. Ako používať Bydureon**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo diabetologická sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickej sestry.

Tento liek podávajte injekčne raz týždenne, kedykoľvek počas dňa, bez ohľadu na jedlo, teda, či ste najedený alebo lačný.

Tento liek podávajte injekčne pod kožu (subkutánnu injekcia) do oblasti žalúdka (brucha), hornej časti nohy (stehna) alebo zadnej časti ramena. Nepodávajte injekčne do žily alebo svalu.

Každý týždeň môžete použiť tú istú časť tela. Uistite sa, že ste si vybrali na injekciu odlišné miesto.

Nikdy nemiešajte inzulín spolu s Bydureonom v tej istej injekcii. Ak si musíte podať obidve v rovnakom čase, použite dve samostatné injekcie. Môžete si podať obidve injekcie do tej istej časti tela (napríklad v oblasti brucha), ale nepodávajte si ich vedľa seba. Pravidelne si kontrolujte hladinu cukru v krvi, je to zvlášť dôležité, ak užívate aj sulfonylmočovinu.

#### **Pri podávaní Bydureonu postupujte presne podľa pokynov v „Návode na použitie“.**

Pred prvým použitím vás musí váš lekár alebo diabetologická sestra naučiť, ako si podať tento liek.

Predtým ako začnete, skontrolujte, či je tekutina v injekčnej striekačke číra a bez častíc. Po zmiešaní použite suspenziu len ak je biela alebo sivobiela a zakalená. Ak si všimnete zhluky suchého prášku na stenách alebo na dne liekovky, liek NIE JE dobre rozmiešaný. Dôkladne pretrepávajte, kým sa liek úplne nezmieša.

Tento liek podávajte injekčne ihneď po zmiešaní prášku s disperzným prostredím.

Pre každú injekciu použite novú ihlu a po každom použití ju bezpečne zlikvidujte tak, ako vás poučil váš lekár alebo diabetologická sestra.

#### **Ak použijete viac Bydureonu, ako máte**

Ak použijete viac lieku, ako máte, obráťte sa najprv na svojho lekára keďže u vás môže byť potrebné lekárske ošetrenie. Príliš veľké množstvo tohto lieku môže spôsobiť nevoľnosť, vracanie, závrat alebo prejavy nízkej hladiny cukru v krvi (pozri časť 4).

#### **Ak zabudnete použiť Bydureon**

Možno si vyberiete jeden deň, kedy si budete vždy podávať injekciu Bydureonu.

Ak vynecháte dávku a do vašej ďalšej plánovanej dávky ostávajú 3 alebo viac dní, vynechanú dávku si podajte hneď ako je to možné. Ďalšiu injekciu si podajte v pôvodne vybranom dni.

Ak vynecháte dávku a do vašej ďalšej plánovanej dávky ostávajú iba 1 alebo 2 dni, vynechanú dávku preskočte a ďalšiu dávku si podajte ako zvyčajne, v pôvodne vybranom dni. Váš vybraný deň si takisto môžete zmeniť, ak ste si vašu poslednú dávku podali pred 3 alebo viacerými dňami.

Nepodávajte si dve dávky Bydureonu v priebehu 3 po sebe nasledujúcich dní.

#### **Ak si nie ste istý, či ste si podali celú dávku Bydureonu**

Ak si nie ste istý, či ste si podali celú dávku, nepodávajte si ďalšiu dávku tohto lieku, podajte si ju až v pôvodne plánovanom čase ďalší týždeň.

#### **Ak prestanete používať Bydureon**

Ak máte pocit, že by ste mali prestať používať tento liek, poradte sa so svojím lekárom. Ak prerušíte používanie tohto lieku, môže to ovplyvniť hladinu cukru v krvi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickej sestry.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Zriedkavo boli hlásené **závažné alergické reakcie** (anafylaktické) (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb).

Bezodkladne navštívte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú nasledujúce príznaky:

- opuch tváre, jazyka alebo hrdla (angioedém)
- precitlivosť (vyrážky, svrbenie a prudké opuchy tkanív krku, tváre, úst alebo hrdla)
- problémy s prehĺtaním
- žihľavka a problémy s dýchaním

**Prípady zápalu podžalúdkovej žľazy - pankreasu** (pankreatitída) boli hlásené menej často (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) u pacientov, ktorí užívali tento liek. Pankreatitída môže byť závažný, potenciálne život ohrozujúci stav.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste prekonali pankreatitídu, trpíte žlčnými kameňmi, alkoholizmom, alebo máte vysokú hladinu tukov (triglyceridov) v krvi. Tieto stavy môžu zvýšiť riziko, že dostanete pankreatitídu, alebo že sa pankreatitída znova objaví, a to nezávisle od toho, či užívate tento liek alebo nie.
- **PRESTAŇTE** používať tento liek a okamžite kontaktujte svojho lekára v prípade, že sa u vás objaví **silná a pretrvávajúca** bolesť žalúdka, či už sprevádzaná vracaním alebo bez neho, pretože môže ísť o zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitídu).

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť (nevoľnosť je najčastejšia po prvom použití tohto lieku, ale časom u väčšiny pacientov ustupuje)
- hnačka
- hypoglykémia (nízka hladina cukru v krvi), ak sa používa s liekom, ktorý obsahuje **sulfonylmočovinu**.

Keď sa tento liek používa s liekom obsahujúcim **sulfonylmočovinu**, môžu sa vyskytnúť prípady nízkej hladiny cukru v krvi (hypoglykémia, ktorá je väčšinou mierna až stredne závažná). Možno bude potrebné znížiť dávku sulfonylmočoviny počas užívania tohto lieku. Medzi príznaky a prejavy nízkej hladiny cukru v krvi môžu patriť bolesť hlavy, ospalosť, telesná slabosť, závraty, zmätenosť, podráždenosť, hlad, rýchly srdcový pulz, potenie a nervozita. Váš lekár vás bude informovať o tom, ako sa lieči nízka hladina cukru v krvi.

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- hypoglykémia (nízka hladina cukru v krvi), ak sa používa s inzulínom
- závraty
- bolesť hlavy
- vracanie
- strata energie a sily
- únava
- zápcha
- bolesť v oblasti žalúdka
- nadúvanie
- porucha trávenia
- plynatosť (odchádzanie črevných plynov)
- pálenie záhy

- zníženie chuti do jedla

Tento liek môže znížiť chuť do jedla, množstvo potravín, ktoré zjete a vašu telesnú hmotnosť. Ak strácate hmotnosť veľmi rýchlo (viac ako 1,5 kg za týždeň), porozprávajte sa o tom so svojím lekárom, nakoľko môže spôsobiť problémy ako sú žlčové kamene.

- reakcie v mieste vpichu injekcie

Ak sa u vás vyskytne reakcia v mieste podania injekcie (začervenanie, vyrážka alebo svrbenie), môžete požiadať svojho lekára, aby vám predpísal liek, ktorý zmierni všetky príznaky a prejavy. Pod kožou môžete po injekcii spozorovať alebo cítiť malú hrčku, ktorá vymizne počas 4 až 8 týždňov. Nie je nutné prerušiť liečbu.

#### **Menej časté vedľajšie účinky**

- znížená funkcia obličiek
- dehydratácia (nedostatok vody v tele), niekedy so zníženou funkciou obličiek
- intestinálna obštrukcia (upchatie čriev)
- grganie
- nezvyčajná chuť v ústach
- zvýšené potenie
- vypadávanie vlasov
- ospalivosť
- spomalené vyprázdňovanie žalúdka
- zapálený žlčník
- žlčové kamene

#### **Zriedkavé vedľajšie účinky**

- pocit nepokoja

**Neznáme** (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Okrem toho sa zaznamenali niektoré **ďalšie vedľajšie účinky**:

- krvácanie alebo podliatiny, ktoré sa vyskytujú častejšie ako zvyčajne z dôvodu nízkeho počtu krvných doštičiek.
- zmeny INR (miera zrážavosti krvi) sa zaznamenali, keď sa používal spolu s warfarínom.
- kožné reakcie v mieste vpichu po podaní injekcie exenatidu. Patria medzi ne: dutina obsahujúca hnis (absces) a opuchnuté alebo červené oblasti kože, ktoré sú horúce a bolestivé (celulitída).

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Bydureon**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávajú v mrazničke.

Súprava sa pred použitím môže uchovávať 4 týždne pri teplote do 30 °C.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Zlikvidujte všetky súpravy Bydureonu, ktoré boli zmrazené.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.



## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Bydureon obsahuje

- Liečivo je exenatid. Každá liekovka obsahuje 2 mg exenatidu.
- Ďalšie zložky sú:
- V prášku: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) a sacharóza.
- V disperznom prostredí: karmelóza, sodná soľ; chlorid sodný; polysorbát 20; dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát; hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát a voda, na injekcie.

### Ako vyzerá Bydureon a obsah balenia

Prášok a disperzné prostredie (rozpúšťadlo) na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním.

Prášok je biely až sivobiely a rozpúšťadlo je číry, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý roztok.

Každá jednodávková súprava obsahuje jednu injekčnú liekovku s 2 mg prášku exenatidu, jednu injekčnú striekačku naplnenú s 0,65 ml disperzného prostredia, jeden konektor (spojovacia súčiastka) na liekovku a dve injekčné ihly. Jedna ihla je náhradná.

Tento liek je dostupný v dvoch veľkostiach balenia ako štyri jednodávkové súpravy a ako trojbalenie štyroch jednodávkových súprav. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

### Výrobca

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA  
Spojené kráľovstvo

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### 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 4455000

### 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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## Písomná informácia pre používateľa

### Bydureon 2 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním v naplnenom pere exenatid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Bydureon a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Bydureon
3. Ako používať Bydureon
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Bydureon
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Bydureon a na čo sa používa

Bydureon obsahuje liečivo exenatid. Je to injekčný liek, ktorý sa používa na zlepšenie kontroly hladiny cukru v krvi u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov a starších s cukrovkou 2. typu.

Tento liek sa používa v kombinácii s nasledovnými liekmi používanými na liečbu cukrovky: metformínom, sulfonylmočovinou, tiazolidíndiónmi (kombinovaná liečba s tiazolidíndiónom sa skúmala len u dospelých pacientov), inhibítormi SGLT2 a/alebo dlhodobo účinkujúcim inzulínom. Lekár vám teraz predpísal tento liek ako doplnujúci liek na zlepšenie kontroly hladiny cukru v krvi. Pokračujte v dodržiavaní vášho stravovacieho a cvičebného plánu.

Cukrovku máte preto, lebo vaše telo netvorí dostatok inzulínu na kontrolu hladiny cukru v krvi, alebo preto, že vaše telo nie je schopné inzulín správne využívať. Tento liek pomáha vášmu telu zvýšiť tvorbu inzulínu, keď máte vysokú hladinu cukru v krvi.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Bydureon

##### Nepoužívajte Bydureon:

- ak ste alergický na exenatid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Bydureon, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickú sestru:

- ak používate tento liek v kombinácii so sulfonylmočovinou, pretože môže dôjsť k zníženiu hladiny cukru v krvi (hypoglykémii). Pravidelne si kontrolujte hladinu cukru v krvi. Ak si nie ste istí, či niektorý z vašich liekov neobsahuje sulfonylmočovinu, poraďte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo diabetologickou sestrou.

- ak máte cukrovku 1. typu, alebo diabetickú ketoacidózu, pretože tento liek sa nemá použiť.
- Ako injekčne podať tento liek. Má sa podávať injekčne pod kožu a nie do žily alebo svalu.
- ak máte závažné problémy s vyprázdňovaním žalúdka (vrátane gastroparézy - svalové ochabnutie žalúdka s predĺženým vyprázdňovaním jeho obsahu) alebo s trávením jedla, pretože používanie tohto lieku sa neodporúča. Liečivo v tomto lieku spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, takže jedlo prechádza cez žalúdok pomalšie.
- ak ste niekedy prekonali zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitídu) (pozri časť 4).
- ak chudnete veľmi rýchlo (viac ako 1,5 kg za týždeň), oznámte to svojmu lekárovi, pretože to môže spôsobiť problémy ako sú žlčové kamene.
- ak máte závažné ochorenie obličiek alebo ste liečený dialýzou (umelou obličkou), pretože použitie tohto lieku sa neodporúča.

Bydureon nie je inzulín, a preto sa nemá používať ako náhrada za inzulín.

### **Deti a dospelí**

Bydureon sa môže používať u dospelých a detí vo veku 10 rokov a starších. Nie sú dostupné žiadne údaje o použití tohto lieku u detí mladších ako 10 rokov.

### **Iné lieky a Bydureon**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, hlavne:

- iné lieky na liečbu cukrovky 2. typu, ako sú lieky, ktoré účinkujú ako Bydureon (napríklad: liraglutid alebo iné lieky obsahujúce exenatid), pretože užívanie týchto liekov s Bydureonom sa neodporúča.
- lieky používané na zriedenie krvi (antikoagulanty), napr. warfarín, pretože na začiatku liečby týmto liekom bude možno potrebné doplnkové sledovanie INR zmien (miera zrážavosti krvi).
- liek, ktorý obsahuje sulfonylmočovinu, pretože pri kombinácii s Bydureonom sa môže objaviť nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia).
- ak používate inzulín, váš lekár vám povie, ako máte znižovať dávku inzulínu a odporučí vám, aby ste si častejšie sledovali hladinu cukru v krvi s cieľom predísť hyperglykémii (vysoké hladiny cukru v krvi) a diabetickej ketoacidóze (komplikácii cukrovky, ktorá sa vyskytuje v prípade, že organizmus nie je schopný rozložiť glukózu kvôli nedostatku inzulínu).

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Nie je známe, či tento liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa, preto ho nemáte používať počas tehotenstva a počas minimálne 3 mesiacov pred plánovaným tehotenstvom.

Nie je známe, či exenatid prechádza do materského mlieka. Nepoužívajte tento liek počas dojčenia.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak počas liečby týmto liekom môžete otehotnieť, používajte antikoncepciu.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Ak používate tento liek v kombinácii so sulfonylmočovinou, môže sa u vás vyskytnúť nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia). Hypoglykémia môže znížiť vašu schopnosť sústrediť sa. Prosím, majte tento možný problém na pamäti vo všetkých situáciách, v ktorých by ste mohli seba a svoje okolie vystaviť riziku (napr. pri vedení auta alebo obsluhu strojov).

### **Dôležité informácie o niektorých zložkách Bydureonu**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **3. Ako používať Bydureon**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo diabetologická sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickej sestry.

Tento liek podávajte injekčne raz týždenne, kedykoľvek počas dňa, bez ohľadu na jedlo, teda, či ste najedený alebo lačný.

Tento liek podávajte injekčne pod kožu (subkutánna injekcia) do oblasti žalúdka (brucha), hornej časti nohy (stehna) alebo zadnej časti ramena. Nepodávajte injekčne do žily alebo svalu.

Každý týždeň môžete použiť tú istú časť tela. Uistite sa, že ste si vybrali na injekciu odlišné miesto.

Nikdy nemiešajte inzulín spolu s Bydureonom v tej istej injekcii. Ak si musíte podať obidve v rovnakom čase, použite dve samostatné injekcie. Môžete si podať obidve injekcie do tej istej časti tela (napríklad v oblasti brucha), ale nepodávajte si ich vedľa seba.

Pravidelne si kontrolujte hladinu cukru v krvi, je zo zvlášť dôležité, ak užívate aj sulfonylmočovinu.

#### **Pri podávaní Bydureonu postupujte presne podľa pokynov v „Návode na použitie“.**

Pred prvým použitím vás musí váš lekár alebo diabetologická sestra naučiť, ako si podať tento liek.

Vyberte jedno pero z chladničky a ponechajte ho pri izbovej teplote aspoň 15 minút. Predtým ako začnete, skontrolujte, či je tekutina v pere číra a bez častíc. Po zmiešaní tekutiny s práškom použite suspenziu len ak je biela alebo sivobiela a zakalená. Ak si všimnete zhluky suchého prášku na stenách pera, liek NIE JE dobre rozmiešaný. Dôkladne pretrepávajte, kým sa liek úplne nezmieša.

Tento liek podávajte injekčne ihneď po zmiešaní prášku s disperzným prostredím.

Pre každú injekciu použite nové pero. Po použití pero bezpečne zlikvidujte s nasadenou ihlou tak, ako vás poučil váš lekár alebo diabetologická sestra.

#### **Ak použijete viac Bydureonu, ako máte**

Ak použijete viac lieku, ako máte, obráťte sa najprv na svojho lekára keďže u vás môže byť potrebné lekárske ošetrenie. Príliš veľké množstvo tohto lieku môže spôsobiť nevoľnosť, vracanie, závrat alebo prejavy nízkej hladiny cukru v krvi (pozri časť 4).

#### **Ak zabudnete použiť Bydureon**

Možno si vyberiete jeden deň, kedy si budete vždy podávať injekciu Bydureonu.

Ak vynecháte dávku a do vašej ďalšej plánovanej dávky ostávajú 3 alebo viac dní, vynechanú dávku si podajte hneď ako je to možné. Ďalšiu injekciu si podajte v pôvodne vybranom dni.

Ak vynecháte dávku a do vašej ďalšej plánovanej dávky ostávajú iba 1 alebo 2 dni, vynechanú dávku preskočte a ďalšiu dávku si podajte ako zvyčajne, v pôvodne vybranom dni. Váš vybraný deň si takisto môžete zmeniť, ak ste si vašu poslednú dávku podali pred 3 alebo viacerými dňami.

Nepodávajte si dve dávky Bydureonu v priebehu 3 po sebe nasledujúcich dní.

#### **Ak si nie ste istý, či ste si podali celú dávku Bydureonu**

Ak si nie ste istý, či ste si podali celú dávku, nepodávajte si ďalšiu dávku tohto lieku, podajte si ju až v pôvodne plánovanom čase ďalší týždeň.

#### **Ak prestanete používať Bydureon**

Ak máte pocit, že by ste mali prestať používať tento liek, poradte sa so svojím lekárom. Ak prerušíte používanie tohto lieku, môže to ovplyvniť hladinu cukru v krvi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickej sestry.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Zriedkavo boli hlásené **závažné alergické reakcie** (anafylaktické) (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb).

Bezodkladne navštívte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú nasledujúce príznaky:

- opuch tváre, jazyka alebo hrdla (angioedém)
- precitlivosť (vyrážky, svrbenie a prudké opuchy tkanív krku, tváre, úst alebo hrdla)
- problémy s prehĺtaním
- žihľavka a problémy s dýchaním

**Prípady zápalu podžalúdkovej žľazy - pankreasu** (pankreatitída) boli hlásené menej často (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) u pacientov, ktorí užívali tento liek. Pankreatitída môže byť závažný, potenciálne život ohrozujúci stav.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste prekonali pankreatitídu, trpíte žlčnými kameňmi, alkoholizmom, alebo máte vysokú hladinu tukov (triglyceridov) v krvi. Tieto stavy môžu zvýšiť riziko, že dostanete pankreatitídu, alebo že sa pankreatitída znova objaví, a to nezávisle od toho, či užívate tento liek alebo nie.
- **PRESTAŇTE** používať tento liek a okamžite kontaktujte svojho lekára v prípade, že sa u vás objaví **silná a pretrvávajúca** bolesť žalúdka, či už sprevádzaná vracaním alebo bez neho, pretože môže ísť o zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitídu).

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť (nevoľnosť je najčastejšia po prvom použití tohto lieku, ale časom u väčšiny pacientov ustupuje)
- hnačka
- hypoglykémia (nízka hladina cukru v krvi), ak sa používa s liekom, ktorý obsahuje **sulfonylmočovinu**.

Keď sa tento liek používa s liekom obsahujúcim **sulfonylmočovinu**, môžu sa vyskytnúť prípady nízkej hladiny cukru v krvi (hypoglykémia, ktorá je väčšinou mierna až stredne závažná). Možno bude potrebné znížiť dávku sulfonylmočoviny počas užívania tohto lieku. Medzi príznaky a prejavy nízkej hladiny cukru v krvi môžu patriť bolesť hlavy, ospalosť, telesná slabosť, závraty, zmätenosť, podráždenosť, hlad, rýchly srdcový pulz, potenie a nervozita. Váš lekár vás bude informovať o tom, ako sa lieči nízka hladina cukru v krvi.

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- hypoglykémia (nízka hladina cukru v krvi), ak sa používa s inzulínom
- závraty
- bolesť hlavy
- vracanie
- strata energie a sily
- únava
- zápcha
- bolesť v oblasti žalúdka
- nadúvanie
- porucha trávenia
- plynatosť (odchádzanie črevných plynov)
- pálenie záhy
- zníženie chuti do jedla

Tento liek môže znížiť chuť do jedla, množstvo potravín, ktoré zjete a vašu telesnú hmotnosť. Ak strácate hmotnosť veľmi rýchlo (viac ako 1,5 kg za týždeň), porozprávajte sa o tom so svojim lekárom, nakoľko môže spôsobiť problémy ako sú žľčové kamene.

- reakcie v mieste vpichu injekcie

Ak sa u vás vyskytne reakcia v mieste podania injekcie (začervenanie, vyrážka alebo svrbenie), môžete požiadať svojho lekára, aby vám predpísal liek, ktorý zmierni všetky príznaky a prejavy. Pod kožou môžete po injekcii spozorovať alebo cítiť malú hrčku, ktorá vymizne počas 4 až 8 týždňov. Nie je nutné prerušiť liečbu.

#### **Menej časté vedľajšie účinky**

- znížená funkcia obličiek
- dehydrácia (nedostatok vody v tele), niekedy so zníženou funkciou obličiek
- intestinálna obštrukcia (upchatie čriev)
- grganie
- nezvyčajná chuť v ústach
- zvýšené potenie
- vypadávanie vlasov
- ospalivosť
- spomalené vyprázdňovanie žalúdka
- zapálený žľčník
- žľčové kamene

#### **Zriedkavé vedľajšie účinky**

- pocit nepokoja

**Neznáme** (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Okrem toho sa zaznamenali niektoré **ďalšie vedľajšie účinky**:

- krvácanie alebo podliatiny, ktoré sa vyskytujú častejšie ako zvyčajne z dôvodu nízkeho počtu krvných doštičiek.
- zmeny INR (mera zrážavosti krvi) sa zaznamenali, keď sa používal spolu s warfarínom.
- kožné reakcie v mieste vpichu po podaní injekcie exenatidu. Patria medzi ne: dutina obsahujúca hnis (absces) a opuchnuté alebo červené oblasti kože, ktoré sú horúce a bolestivé (celulitída).

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Bydureon**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávajú v mrazničke.

Pero sa pred použitím môže uchovávať 4 týždne pri teplote do 30 °C.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Zlikvidujte každé pero Bydureon, ktoré bolo zmrazené.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Bydureon obsahuje

- Liečivo je exenatid. Každé naplnené pero obsahuje 2 mg exenatidu. Po príprave suspenzie je dodaná dávka 2 mg/0,65 ml.
- Ďalšie zložky sú:
- V prášku: poly(D,L-laktid-ko-glykolid) a sacharóza.
- V disperznom prostredí sú: karmelóza, sodná soľ; chlorid sodný; polysorbát 20; dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát; hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát; voda, na injekcie a hydroxid sodný (na úpravu pH).

### Ako vyzerá Bydureon a obsah balenia

Tento liek je dodávaný vo forme prášku a disperzného prostredia (rozpúšťadlo) na injekčnú suspenziu v naplnenom pere. Prášok (2 mg) v jednej komore je biely až sivobiely a rozpúšťadlo (0,65 ml) v druhej komore je číry, bezfarebný až bledožltý alebo bledohnedý roztok. Každé jednodávkové naplnené pero je dodávané s jednou ihlou. Každá škatuľa obsahuje aj jednu náhradnú ihlu.

Tento liek je dostupný vo veľkostiach balenia 4 jednodávkové naplnené perá a veľké balenie obsahujúce 12 (3 balenia po 4) jednodávkových naplnených pier. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

### Výrobca

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švédsko

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA  
Spojené kráľovstvo

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

### 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 4455000

### 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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## Písomná informácia pre používateľa

### Bydureon 2 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenom pere exenatid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

#### V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Bydureon a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Bydureon
3. Ako používať Bydureon
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Bydureon
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Bydureon a na čo sa používa

Bydureon obsahuje liečivo exenatid. Je to injekčný liek, ktorý sa používa na zlepšenie kontroly hladiny cukru v krvi u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 10 rokov a starších s cukrovkou 2. typu.

Tento liek sa používa v kombinácii s nasledovnými liekmi používanými na liečbu cukrovky: metformínom, sulfonylmočovinou, tiazolidíndiónmi (kombinovaná liečba s tiazolidíndiónom sa skúmala len u dospelých pacientov), inhibítormi SGLT2 a/alebo dlhodobo účinkujúcim inzulínom. Lekár vám teraz predpísal tento liek ako doplnujúci liek na zlepšenie kontroly hladiny cukru v krvi. Pokračujte v dodržiavaní vášho stravovacieho a cvičebného plánu.

Cukrovku máte preto, lebo vaše telo netvorí dostatok inzulínu na kontrolu hladiny cukru v krvi, alebo preto, že vaše telo nie je schopné inzulín správne využívať. Tento liek pomáha vášmu telu zvýšiť tvorbu inzulínu, keď máte vysokú hladinu cukru v krvi.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Bydureon

##### Nepoužívajte Bydureon:

- ak ste alergický na exenatid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Bydureon, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickú sestru:

- ak používate tento liek v kombinácii so sulfonylmočovinou, pretože môže dôjsť k zníženiu hladiny cukru v krvi (hypoglykémii). Pravidelne si kontrolujte hladinu cukru v krvi. Ak si nie ste istí, či niektorý z vašich liekov neobsahuje sulfonylmočovinu, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo diabetologickou sestrou.

- ak máte cukrovku 1. typu, alebo diabetickú ketoacidózu, pretože tento liek sa nemá použiť.
- Ako injekčne podať tento liek. Má sa podávať injekčne pod kožu a nie do žily alebo svalu.
- ak máte závažné problémy s vyprázdňovaním žalúdka (vrátane gastroparézy - svalové ochabnutie žalúdka s predĺženým vyprázdňovaním jeho obsahu) alebo s trávením jedla, pretože používanie tohto lieku sa neodporúča. Liečivo v tomto lieku spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka, takže jedlo prechádza cez žalúdok pomalšie.
- ak ste niekedy prekonali zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitídu) (pozri časť 4).
- ak chudnete veľmi rýchlo (viac ako 1,5 kg za týždeň), oznámte to svojmu lekárovi, pretože to môže spôsobiť problémy ako sú žlčové kamene.
- ak máte závažné ochorenie obličiek alebo ste liečený dialýzou (umelou obličkou), pretože použitie tohto lieku sa neodporúča.

Bydureon nie je inzulín, a preto sa nemá používať ako náhrada za inzulín.

### **Deti a dospelí**

Bydureon sa môže používať u dospelých a detí vo veku 10 rokov a starších. Nie sú dostupné žiadne údaje o použití tohto lieku u detí mladších ako 10 rokov.

### **Iné lieky a Bydureon**

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, hlavne:

- iné lieky na liečbu cukrovky 2. typu, ako sú lieky, ktoré účinkujú ako Bydureon (napríklad: liraglutid alebo iné lieky obsahujúce exenatid), pretože užívanie týchto liekov s Bydureonom sa neodporúča.
- lieky používané na zriedenie krvi (antikoagulanty), napr. warfarín, pretože na začiatku liečby týmto liekom bude možno potrebné doplnkové sledovanie INR zmien (miera zrážavosti krvi).
- liek, ktorý obsahuje sulfonylmočovinu, pretože pri kombinácii s Bydureonom sa môže objaviť nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia).
- ak používate inzulín, váš lekár vám povie, ako máte znižovať dávku inzulínu a odporučí vám, aby ste si častejšie sledovali hladinu cukru v krvi s cieľom predísť hyperglykémii (vysoké hladiny cukru v krvi) a diabetickej ketoacidóze (komplikácii cukrovky, ktorá sa vyskytuje v prípade, že organizmus nie je schopný rozložiť glukózu kvôli nedostatku inzulínu).

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Nie je známe, či tento liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa, preto ho nemáte používať počas tehotenstva a počas minimálne 3 mesiacov pred plánovaným tehotenstvom.

Nie je známe, či exenatid prechádza do materského mlieka. Nepoužívajte tento liek počas dojčenia.

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak počas liečby týmto liekom môžete otehotnieť, používajte antikoncepciu.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Ak používate tento liek v kombinácii so sulfonylmočovinou, môže sa u vás vyskytnúť nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia). Hypoglykémia môže znížiť vašu schopnosť sústrediť sa. Prosím, majte tento možný problém na pamäti vo všetkých situáciách, v ktorých by ste mohli seba a svoje okolie vystaviť riziku (napr. pri vedení auta alebo obsluhu strojov).

## **3. Ako používať Bydureon**

**BCise je názov naplneného pera používaného na injekčnú aplikáciu Bydureonu.**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo diabetologická sestra. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickej sestry.

Tento liek podávajte injekčne raz týždenne, kedykoľvek počas dňa, bez ohľadu na jedlo, teda, či ste najedený alebo lačný.

Tento liek podávajte injekčne pod kožu (subkutánna injekcia) do oblasti žalúdka (brucha), hornej časti nohy (stehna) alebo zadnej časti ramena. Nepodávajte injekčne do žily alebo svalu.

Každý týždeň môžete použiť tú istú časť tela. Uistite sa, že ste si vybrali na injekciu odlišné miesto.

Pravidelne si kontrolujte hladinu cukru v krvi, je zo zvlášť dôležité, ak užívate aj sulfonylmočovinu.

**Pri podávaní Bydureonu BCise postupujte presne podľa pokynov v „Návode na použitie“.**

Pred prvým použitím vás musí váš lekár alebo diabetologická sestra naučiť, ako si podať tento liek.

Vyberte jedno pero z chladničky a nechajte ho ležať vo vodorovnej polohe aspoň 15 minút. Suspenziu premiešajte silným pretrepávaním aspoň po dobu 15 sekúnd. Suspenziu použite iba vtedy, ak je rovnomerne premiešaná, biela až sivobiela a zakalená. Ak po stranách, na dne alebo vrchnej strane okienka pera spozorujete biele stopy lieku, liek NIE je dostatočne premiešaný. Opätovne silno pretrepte až kým liek nie je dostatočne premiešaný.

Tento liek podávajte injekčne ihneď po premiešaní suspenzie.

Pre každú injekciu použite nové pero. Po každom použití pero bezpečne zlikvidujte tak, ako vás poučil váš lekár alebo diabetologická sestra.

**Ak použijete viac Bydureonu, ako máte**

Ak použijete viac lieku, ako máte, obráťte sa najprv na svojho lekára keďže u vás môže byť potrebné lekárske ošetrenie. Príliš veľké množstvo tohto lieku môže spôsobiť nevoľnosť, vracanie, závrat alebo prejavy nízkej hladiny cukru v krvi (pozri časť 4).

**Ak zabudnete použiť Bydureon**

Možno si vyberiete jeden deň, kedy si budete vždy podávať injekciu Bydureonu.

Ak vynecháte dávku a do vašej ďalšej plánovanej dávky ostávajú 3 alebo viac dní, vynechanú dávku si podajte hneď ako je to možné. Ďalšiu injekciu si podajte v pôvodne vybranom dni.

Ak vynecháte dávku a do vašej ďalšej plánovanej dávky ostávajú iba 1 alebo 2 dni, vynechanú dávku preskočte a ďalšiu dávku si podajte ako zvyčajne, v pôvodne vybranom dni. Váš vybraný deň si takisto môžete zmeniť, ak ste si vašu poslednú dávku podali pred 3 alebo viacerými dňami.

Nepodávajte si dve dávky Bydureonu v priebehu 3 po sebe nasledujúcich dní.

**Ak si nie ste istý, či ste si podali celú dávku Bydureonu**

Ak si nie ste istý, či ste si podali celú dávku, nepodávajte si ďalšiu dávku tohto lieku, podajte si ju až v pôvodne plánovanom čase ďalší týždeň.

**Ak prestanete používať Bydureon**

Ak máte pocit, že by ste mali prestať používať tento liek, poraďte sa so svojím lekárom. Ak prerušíte používanie tohto lieku, môže to ovplyvniť hladinu cukru v krvi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickej sestry.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Zriedkavo boli hlásené **závažné alergické reakcie** (anafylaktické) (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb).

Bezodkladne navštívte svojho lekára, ak sa u vás vyskytnú nasledujúce príznaky:

- opuch tváre, jazyka alebo hrdla (angioedém)
- precitlivosť (vyrážky, svrbenie a prudké opuchy tkanív krku, tváre, úst alebo hrdla)
- problémy s prehĺtaním
- žihľavka a problémy s dýchaním

**Prípady zápalu podžalúdkovej žľazy - pankreasu** (pankreatitída) boli hlásené menej často (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb) u pacientov, ktorí užívali tento liek. Pankreatitída môže byť závažný, potenciálne život ohrozujúci stav.

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste prekonali pankreatitídu, trpíte žlčnými kameňmi, alkoholizmom, alebo máte vysokú hladinu tukov (triglyceridov) v krvi. Tieto stavy môžu zvýšiť riziko, že dostanete pankreatitídu, alebo že sa pankreatitída znova objaví, a to nezávisle od toho, či užívate tento liek alebo nie.
- **PRESTAŇTE** používať tento liek a okamžite kontaktujte svojho lekára v prípade, že sa u vás objaví **silná a pretrvávajúca** bolesť žalúdka, či už sprevádzaná vracaním alebo bez neho, pretože môže ísť o zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitídu).

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- hypoglykémia (nízka hladina cukru v krvi), ak sa používa s liekom, ktorý obsahuje **sulfonylmočovinu**

Keď sa tento liek používa s liekom obsahujúcim **sulfonylmočovinu**, môžu sa vyskytnúť prípady nízkej hladiny cukru v krvi (hypoglykémia, ktorá je väčšinou mierna až stredne závažná). Možno bude potrebné znížiť dávku sulfonylmočoviny počas užívania tohto lieku. Medzi príznaky a prejavy nízkej hladiny cukru v krvi môžu patriť bolesť hlavy, ospalosť, telesná slabosť, závraty, zmätenosť, podráždenosť, hlad, rýchly srdcový pulz, potenie a nervozita. Váš lekár vás bude informovať o tom, ako sa lieči nízka hladina cukru v krvi.

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- hypoglykémia (nízka hladina cukru v krvi), ak sa používa s inzulínom
- bolesť hlavy
- závraty
- nevoľnosť (nevoľnosť je najčastejšia po začatí používania tohto lieku, ale časom u väčšiny pacientov ustupuje)
- hnačka
- vracanie
- zápcha
- porucha trávenia
- pálenie záhy
- nadúvanie
- bolesť v oblasti žalúdka
- svrbenie alebo začervenanie v mieste vpichu injekcie
- únava

**Menej časté vedľajšie účinky**

- hypoglykémia (nízka hladina cukru v krvi), ak sa tento liek používa s liekom, ktorý neobsahuje **sulfonylmočovinu**
- znížená chuť do jedla

Tento liek môže znížiť chuť do jedla, množstvo potravín, ktoré zjete a vašu telesnú hmotnosť. Ak strácate hmotnosť veľmi rýchlo (viac ako 1,5 kg za týždeň), porozprávajte sa o tom so svojím lekárom, nakoľko to môže spôsobiť problémy ako sú žlčové kamene.

- dehydratácia (nedostatok vody tele)
- nezvyčajná chuť v ústach
- ospalivosť
- plynatosť (odchádzanie črevných plynov)
- grganie
- intestinálna obštrukcia (upchatie čriev)
- žihľavka
- zvýšené potenie
- vyrážka, svrbenie
- vypadávanie vlasov
- znížená funkcia obličiek
- reakcie v mieste vpichu injekcie

Ak sa u vás vyskytne reakcia v mieste podania injekcie (začervenanie, vyrážka alebo svrbenie), môžete požiadať svojho lekára, aby vám predpísal liek, ktorý zmierni všetky príznaky a prejavy. Pod kožou môžete po injekcii spozorovať alebo cítiť malú hrčku, ktorá vymizne počas 4 až 8 týždňov. Nie je nutné prerušiť liečbu.

- strata energie a sily
- spomalené vyprázdňovanie žalúdka
- žlčové kamene
- zapálený žlčník

#### **Zriedkavé vedľajšie účinky**

- pocit nepokoja

**Neznáme** (častotť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Okrem toho sa zaznamenali niektoré **d'alsie vedľajšie účinky**:

- krvácanie alebo podliatiny, ktoré sa vyskytujú častejšie ako zvyčajne z dôvodu nízkeho počtu krvných doštičiek.
- kožné reakcie v mieste vpichu po podaní injekcie exenatidu. Patria medzi ne: dutina obsahujúca hnis (absces) a opuchnuté alebo červené oblasti kože, ktoré sú horúce a bolestivé (celulitída).
- zmeny INR (miera zrážavosti krvi) sa zaznamenali, keď sa používal spolu s warfarínom.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo diabetologickú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu d'alsích informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Bydureon BCise**

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Pero Bydureon BCise sa má uchovávať nasledovne:

- Uchováajte v chladničke (2 °C až 8 °C).
- Pero sa pred použitím môže uchovávať 4 týždne pri teplote do 30 °C.
- Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Pero sa musí uchovávať vo vodorovnej polohe.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Bydureon obsahuje

- Liečivo je exenatid. Každé naplnené pero obsahuje 2 mg exenatidu.
- Ďalšie zložky sú: poly(D,L-laktid-ko-glykolid), sacharóza a triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom.

### Ako vyzerá Bydureon a obsah balenia

Injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenom pere (BCise).

Biela až sivobiela nepriehľadná suspenzia.

Každé naplnené pero dodá dávku 2 mg exenatidu v objeme 0,85 ml.

Tento liek je dostupný vo veľkosti balenia po 4 jednodávkové naplnené perá (BCise) a veľké balenie obsahujúce 12 (3 balenia po 4) jednodávkových naplnených pier (BCise). Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

### Výrobca

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Švédsko

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park  
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA  
Spojené kráľovstvo

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### 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 4455000

#### 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

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

#### Malta

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000



**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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## NÁVOD NA POUŽITIE

### Postup krok za krokom

### Bydureon 2 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním

### Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa užívania Bydureonu

- Pozrite si **Časté otázky a odpovede**

### Užitočné rady

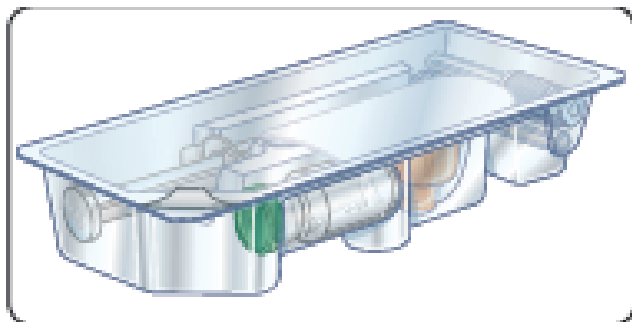
- Neponáhľajte sa.
- Postupujte presne podľa pokynov, krok za krokom.
- Budete potrebovať dostatok času na vykonanie všetkých krokov bez prestávky.
- Menej času budete potrebovať, keď sa sami dôkladne naučíte podávať si injekciu.

### DÔLEŽITÉ:

**Pri každom podávaní svojej dávky Bydureonu si pozorne prečítajte tieto pokyny a dodržiavajte ich. Nevynechávajte žiadne kroky. Prečítajte si aj *Písomnú informáciu pre používateľa*, ktorá je súčasťou balenia.**

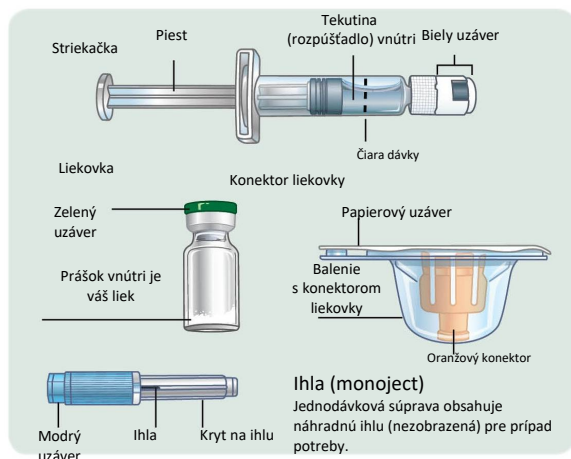
### Návod na použitie jednotlivých častí súpravy

#### Jednodávková súprava



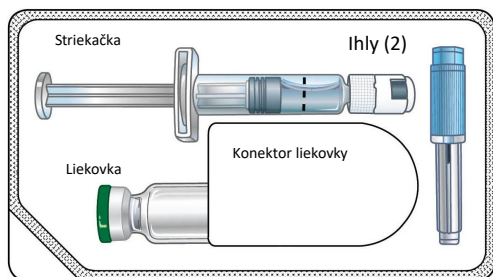
*Tu nadvihnite a pozrite si súčasti súpravy zblízka*

*Nechajte rožtek otvorený, aby ste sa k nemu mohli pri prechádzaní jednotlivými krokmi vrátiť*



### Váš návod na použitie jednotlivých častí súpravy

## Jednodávková súprava



### Čo je vo vnútri

Na podanie správnej dávky si prečítajte **každú** časť, aby ste **každý** krok urobili správne.

Tento návod sa delí na nasledovné časti:

- 1 **Začíname**
- 2 **Spájanie jednotlivých častí**
- 3 **Zmiešanie lieku a naplnenie injekčnej striekačky**
- 4 **Injekčné podanie lieku**

Najčastejšie otázky a odpovede.

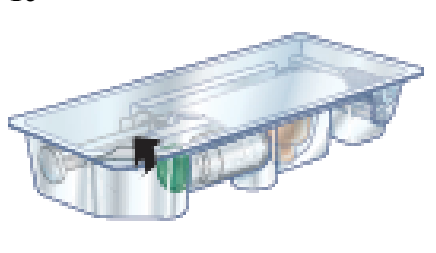
### 1. Začíname

1a **Vyberte jednodávkovú súpravu z chladničky.**

**Pripravte sa na bezpečnú likvidáciu použitých ihlých a striekačiek.** Pripravte sa, aby ste mali všetko, čo potrebujete na bezpečnú likvidáciu použitých ihlých a striekačiek, poruke.

1b **Umyte si ruky.**

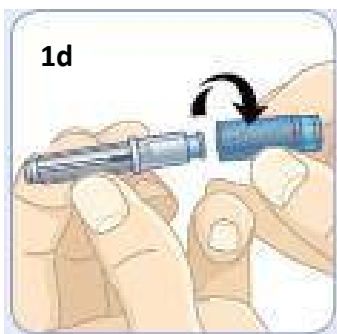
1c



**Odstráňte vrchnák a otvorte škatuľku.**

Vyberte injekčnú striekačku. Tekutina v striekačke musí byť číra a bez častíc. Vzduchové bublinky v striekačke sú normálny jav.

Položte ihlu, balenie s konektorom liekovky, liekovku a injekčnú striekačku na čistú a rovnú plochu.



**1d**  
Vezmite ihlu a odskrutkujte modrý kryt.

Odložte uzavretú ihlu bokom. Ihla je teraz pripravená. Budete ju potrebovať neskôr.

Pre prípad potreby máte aj náhradnú ihlu.



**1e**  
Uchopte liekovku.

**Poklopkajte liekovkou niekoľkokrát o nejakú tvrdú plochu, aby sa prášok uvoľnil.**



**1f**  
Pomocou palca odstráňte zelený uzáver.

Odložte liekovku bokom.

## 2. Spájanie jednotlivých častí



**Veźmite obal s konektorom liekovky a odstráňte papierový kryt. Nedotýkajte sa oranžového konektora vo vnútri.**



**Uchopte obal s konektorom.  
Do druhej ruky uchopte liekovku.**



**Zatlačte silno vrchnú časť liekovky do oranžového konektora.**

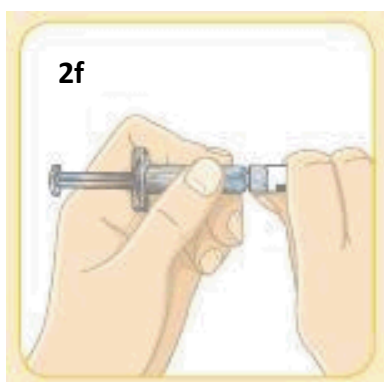


**Vyberte liekovku s nasadeným oranžovým konektorom von z obalu.**



**Takto má teraz liekovka vyzerat'.**

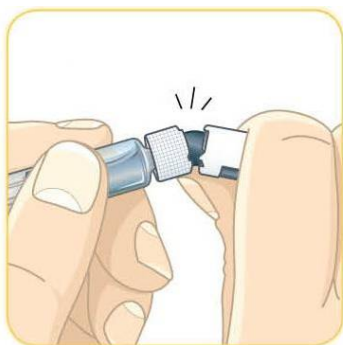
Odložte ju nabok na neskoršie použitie.



**Uchopte injekčnú striekačku.**

**Druhou rukou pevne stisnite 2 sivé štvorce na bielom uzávere.**

**2g**



Prask!

**Odlomte uzáver.**

**Buďte opatrní, aby ste nestisli piest.**

**Rovnako, ako by ste odlomili paličku, tak odlomíte aj uzáver.**

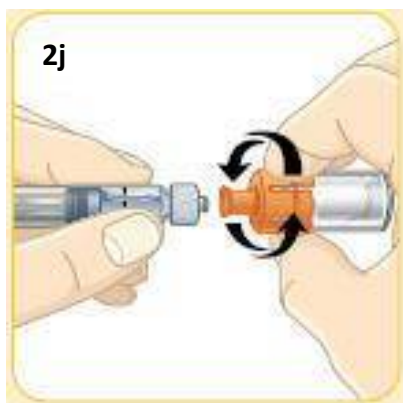


**Takto vyzerá odlomený uzáver.**

Uzáver už nebudete potrebovať a môžete ho zahodiť.

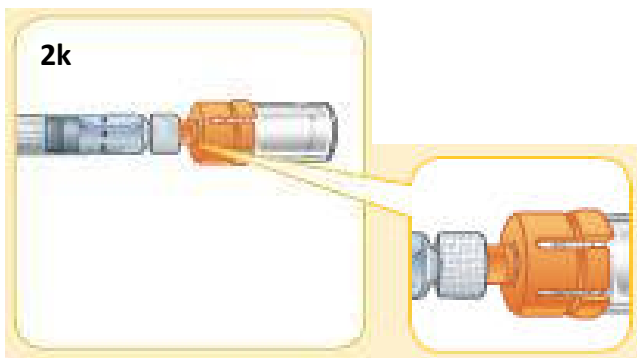


**Takto by teraz mala vyzerat' injekčná striekačka.**



**Teraz uchopte liekovku s nasadeným oranžovým konektorom.**

**Naskrutkujte oranžový konektor na hornú časť injekčnej striekačky, až kým nebude tesne priliehať.** Pri skrutkovaní sa uistite, že držíte oranžový konektor. Neutiahnite príliš tesne. Buďte opatrní, aby ste nestisli piest.

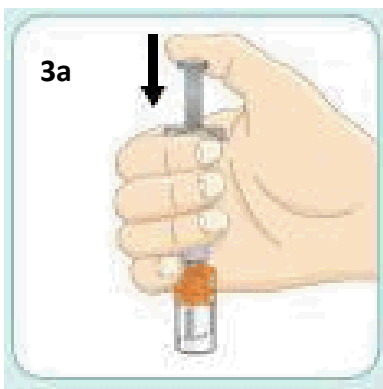


Takto by mali tieto časti vyzerat' po spojení.

### 3. Zmiešanie lieku a naplnenie injekčnej striekačky

#### DÔLEŽITÉ:

Počas týchto nasledujúcich krokov zmiešate liek a naplníte striekačku. Keď bude liek zmiešaný, musíte ihneď injekciu podať. Zmiešaný liek nesmiete uchovávať na neskoršie použitie.



Palcom potlačte piest nadol, až kým sa nezastaví a podržte palec v tejto polohe.

Možno budete mať pocit, akoby piest trochu vyskočil nahor.





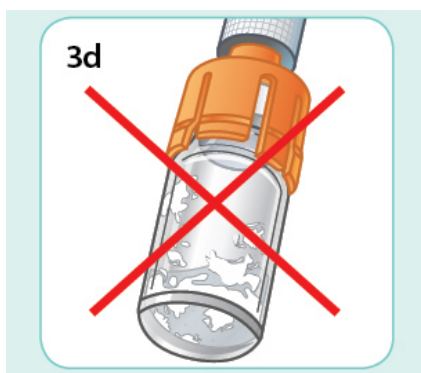
**Stále tlačte piest palcom nadol a silno potraсте. Traste, až kým sa tekutina a prášok riadne nepremiešajú.**

Nemusíte sa obávať, že sa liekovka oddelí. Oranžový konektor ju bude držať spojenú so striekačkou.

**Traste silno, ako keby ste triasli fľašou šalátového dresingu z oleja a octu.**



**Keď je liek správne zmiešaný, má byť zakalený.**



**Ak na bokoch alebo dne liekovky uvidíte zhľuky suchého prášku, liek NIE JE dobre zmiešaný.**

**Znovu silno potraсте, až kým sa dobre nezmieša.**

Pri trasení stále tlačte piest palcom nadol.

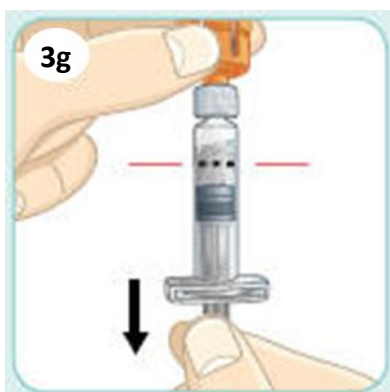


**Teraz uchopte liekovku tak, aby injekčná striekačka mierila nahor. Palcom stále tlačte na piest, až kým sa nezastaví a podržte ho tak.**



Druhou rukou **jemne** poklopkajte po liekovke. Palcom stále tlačte na piest, aby ostal v tej istej polohe.

Poklopaním sa zabezpečí, aby liek stiekol nadol. Ak sa objavia vzduchové bublinky, je to normálny jav.



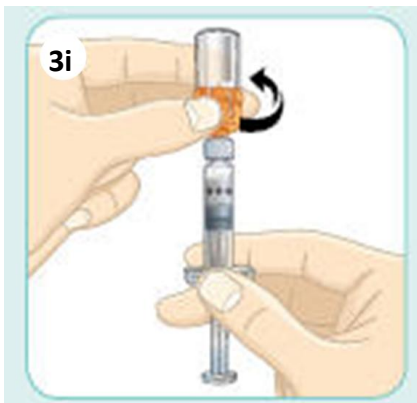
Natiahnite piest smerom nadol **až za** čiernu prerušovanú čiaru označujúcu dávku lieku.

Takto natiahnete liek z liekovky do injekčnej striekačky. Môžu sa objaviť vzduchové bublinky. Je to normálny jav.

Na stenách liekovky môže zostať malé množstvo tekutiny. To je tiež normálny jav.



Jednou rukou držte piest na mieste tak, aby sa nehýbal.



Druhou rukou úplne odskrutkujte oranžový konektor, aby sa dal odstrániť.

Buďte opatrní, aby ste po odstránení konektora nezatlačili piest dovnútra.

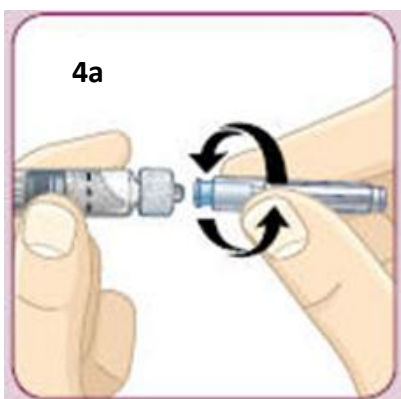


Takto by mala teraz vyzerat' injekčná striekačka.

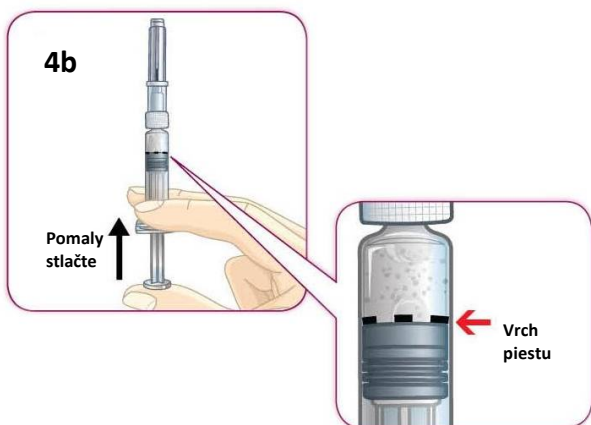
#### 4. Injekčné podanie lieku

##### DÔLEŽITÉ:

Pozorne si prečítajte ďalšie kroky a podrobne si prezrite obrázky. Pomôže vám to podať si správnu dávku lieku.



Naskrutkujte ihlu na injekčnú striekačku, až kým sa tesne nespoja. Zatiaľ neodstraňujte kryt ihly. Buďte opatrní, aby ste nestlačili piest.



**Pomaly stlačte piest, aby bola vrchná časť piestu zarovno s prerušovanou čiernou čiarou označujúcou dávku lieku.**

Potom dajte palec dolu z piestu.

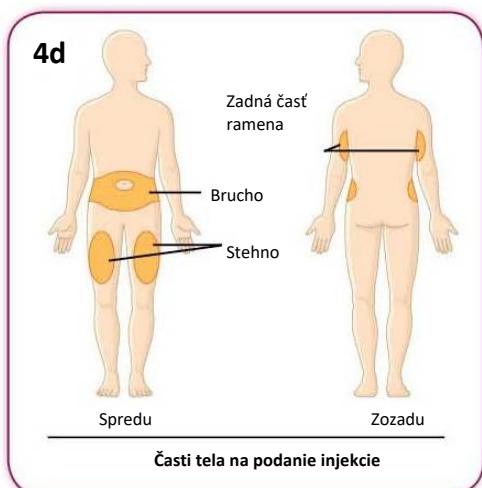
V tomto okamihu je dôležité prestať stláčať piest, lebo by ste mohli prísť o svoj liek a nedostali by ste potrebnú dávku.



**Počas ďalších krokov musí vrchná časť piestu ostať v jednej rovine s prerušovanou čiernou čiarou označujúcou dávku lieku. Takto sa vám podarí podať si správnu dávku lieku.**

**DÔLEŽITÉ:**

**Ak spozorujete v zmesi niekoľko vzduchových bubliniek, je to normálny jav. Vzduchové bublinky vám neuškodia ani neovplyvnia dávku vášho lieku.**

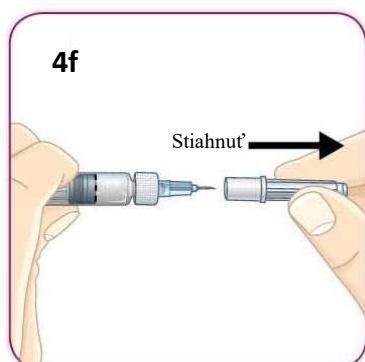


**Injekciu si môžete podať do oblasti žalúdka (brucha), stehna alebo do zadnej časti ramena.**

Každý týždeň môžete použiť tú istú časť svojho tela. Ale určite si vyberte iné miesto podania injekcie na tejto časti tela.



**Uchopte injekčnú striekačku vedľa prerušovanej čiernej čiary označujúcej dávku lieku.**



**Stiahnite kryt z ihly.**  
**Neotáčajte ním.**

Dávajte pozor, aby ste netlačili na piest.

Môže sa stať, že po odstránení krytu uvidíte 1 alebo 2 kvapky tekutiny. Je to normálny jav.



Uistite sa, že používate injekčnú techniku, ktorú vám odporučil lekár alebo diabetologická sestra. Pamätajte si: injekciu Bydureonu si musíte podať ihneď po jej zmiešaní.

**Vpichnete si ihlu do kože (pod kožu). Aby ste si podali celú dávku, palcom potlačte piest nadol, až kým to už ďalej nepôjde.**

Vytiahnite ihlu.

Ak si nie ste istí, či ste si podali celú dávku, pozrite si Písomnú informáciu pre používateľa (časť 3).

**4h. Zlikvidujte striekačku s nasadenou ihlou podľa pokynov lekára alebo diabetologickej sestry. NEPOKÚŠAJTE sa znovu nasadiť kryt na ihlu alebo ihlu znovu použiť.**

Nemusíte si uchovávať žiadne časti súpravy. Každá jednodávková súprava obsahuje všetko, čo potrebujete na podanie vašej týždennej dávky Bydureonu.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

**Ak prišiel čas na vašu ďalšiu týždennú dávku, začnite opäť krokom 1.**

### Časté otázky a odpovede

*Ak sa vaša otázka týka:*

<b>Ako skoro podať injekciu po zmiešaní</b>	<b>1</b>
<b>Zmiešanie lieku</b>	<b>2</b>
<b>Vzduchové bublinky v injekčnej striekačke</b>	<b>3</b>
<b>Nasadenie ihly</b>	<b>4</b>
<b>Odstránenie krytu ihly</b>	<b>5</b>
<b>Piest nie je zároveň s čiernou prerušovanou čiarou označujúcou dávku lieku</b>	<b>6</b>
<b>Pri podávaní injekcie sa vám nedarí stlačiť piest nadol</b>	<b>7</b>

*vyhľadajte otázku číslo:*

### Časté otázky a odpovede

#### 1. Ako dlho mám od zmiešania lieku čakať do podania injekcie?

Injekciu Bydureonu si musíte podať ihneď po jej zmiešaní. Ak si Bydureon nepodáte ihneď, liek začne v injekčnej striekačke vytvárať malé zhluky. Tieto zhluky by mohli upchať ihlu pri podávaní injekcie (pozri otázku 7).

#### 2. Ako mám vedieť, že liek je správne zmiešaný?

Ak je liek správne zmiešaný, má byť zakalený. Na bokoch a na dne liekovky nesmie byť žiadny nerozpustený prášok. Ak predsa len vidíte nerozpustený prášok, silno liekovkou zatraste a pritom stále palcom tlačte piest nadol. (Táto otázka súvisí s krokmi v častiach 3a až 3d).

#### 3. Som pripravený/á podať si injekciu. Čo mám robiť, keď zbadám v injekčnej striekačke vzduchové bublinky?

Prítomnosť vzduchových bubliniek v injekčnej striekačke je normálny jav. Vzduchové bublinky vám neublížia ani nijako neovplyvnia dávku lieku. Bydureon sa injekčne podáva do kože (pod kožu). Pri tomto type podania injekcie vzduchové bublinky nie sú problém.

#### 4. Čo mám robiť, ak sa mi nedarí nasadiť ihlu?

Najprv sa uistite, či ste odstránili modrý kryt. Potom naskrutkujte ihlu na injekčnú striekačku tak, aby tesne priliehala. Aby ste neprišli o liek, pri nasadzovaní ihly netlačte na piest. Ak potrebujete viac informácií o injekčných technikách, obráťte sa na zdravotníckych pracovníkov. (Táto otázka súvisí s krokom 4a).

## 5. Čo mám robiť, ak sa mi nedarí odstrániť kryt ihly?

Jednou rukou uchopíte injekčnú striekačku vedľa prerušovanej čiernej čiary označujúcej dávku lieku. Druhou rukou uchopíte kryt ihly. Stiahnite kryt ihly priamo dolu. Neotáčajte ním. (Táto otázka sa týka kroku 4f).

## 6. Som pri kroku 4c. Čo mám robiť, ak sa vrchná časť piestu dostala za prerušovanú čiernu čiaru označujúcu dávku lieku?

Prerušovaná čierna čiara označujúca dávku lieku ukazuje, aká má byť správna dávka. Ak ste stlačili vrchnú časť piestu tak, že sa dostala za túto čiaru, pokračujte od kroku 4d a podajte si injekciu. O týždeň, pred podaním ďalšej injekcie, si pozorne preštudujte inštrukcie pri krokoch 3a až 4h.

## 7. Čo mám robiť, keď pri podávaní injekcie nedokážem stlačiť piest celkom dolu?

Znamená to, že sa ihla upchala. Odstráňte ihlu a nahraďte ju náhradnou ihlou zo súpravy. Potom si vyberte iné miesto podania injekcie a dokončíte podanie injekcie.

Na zopakovanie postupu ako:

- odstrániť modrý kryt z ihly, pozri krok 1d
- nasadiť ihlu, pozri krok 4a
- odstrániť kryt ihly a podať injekciu, pozri kroky 4e až 4g

Ak sa vám stále nedarí stlačiť piest celkom dolu, vytiahnite ihlu. Ak si nie ste istí, či ste si podali celú dávku, pozrite si Písomnú informáciu pre používateľa (časť 3) a zistite, čo treba urobiť.

Aby sa vám neupchala ihla, vždy poriadne zmiešajte liek a injekciu podajte hneď po zmiešaní.

### **Bydureon treba užívať len raz týždenne.**

Zapíšte si, že ste si Bydureon už dnes podali a zaznačte si v kalendári, kedy máte dostať ďalšiu injekciu.

### **Kde sa dozviem viac o Bydureone?**

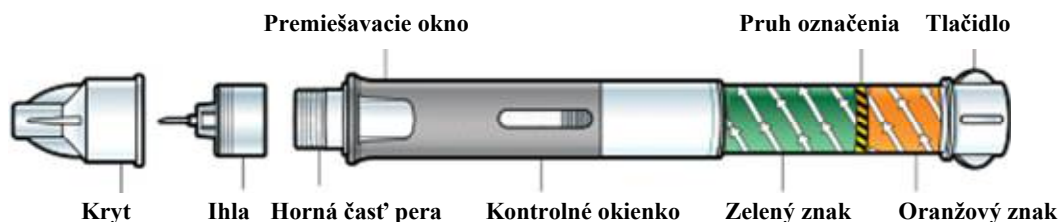
- **Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo diabetologickú sestru**
- **Prečítajte si podrobne Písomnú informáciu pre používateľa**

## NÁVOD NA POUŽITIE

Pred použitím si dôkladne prečítajte tieto pokyny.

**Bydureon 2 mg prášok a disperzné prostredie na injekčnú suspenziu s predĺženým uvoľňovaním v naplnenom pere**

**Ako používať Bydureon naplnené pero**



Pred použitím pera sa odporúča, aby vás lekár alebo diabetologická sestra vyškolili v správnom používaní.

Pokiaľ školená osoba nemôže pomôcť s aplikáciou tohto lieku, neodporúča sa pre osoby, ktoré sú slepé alebo slabozraké.

### 1. krok: Príprava pera

#### A. Nechajte pero zohriať.

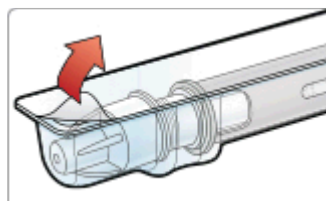
Vyberte jedno pero z chladničky a nechajte ho dosiahnuť izbovú teplotu počas minimálne 15 minút. **NEPOUŽÍVAJTE** pero po uplynutí dátumu expirácie.



Umyte si ruky, kým sa pero zohrieva.

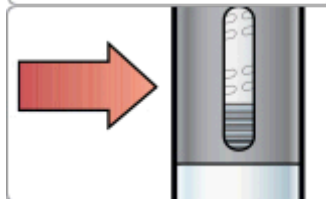
#### B. Otvorte zásobník

odlúpnutím rohu fólie. Potom vyberte pero a ihlu. **NEPOUŽÍVAJTE** pero ani ihlu, ak je niektorá časť zlomená alebo chýba.



#### C. Skontrolujte tekutinu

vo vnútri kontrolného okienka. Má byť číra a nemá obsahovať častice. Je normálne, ak uvidíte v tekutine vzduchové bubliny.



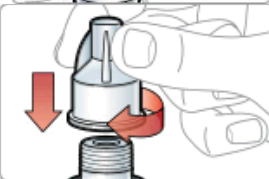
#### D. Odtrhnite papierový štítok

z krytu ihly.



#### E. Nasadíte ihlu na pero

stlačením a otočením na hrot pera, až kým nebude pevne nasadená. Zatiaľ **NEODSTRÁŇUJTE** kryt ihly.





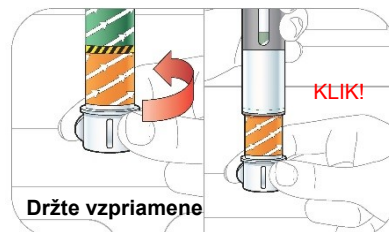


**NEPOKRAČUJTE, pokiaľ nie je nasadená ihla.**

## 2. krok: Zmiešajte dávku

### A. Liek zmiešajte.

Držte pero kolmo vo zvislej polohe s krytom ihly smerujúcim čo najvyššie, **pomaly** otáčajte kolieskom proti smeru hodinových ručičiek. Ak budete počuť kliknutie a zmizne zelený štítok, **PRESTAŇTE** otáčať.



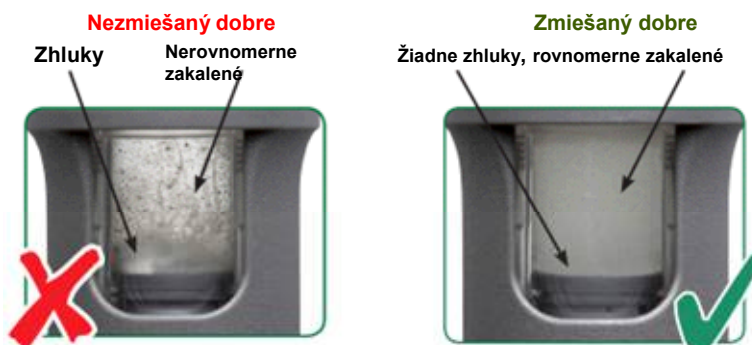
### B. Silno pretrepávajte perom, aby sa liek zmiešal.

- Držte pero za koniec s oranžovým štítkom a **pero silno pretrepávajte oproti dlani**.
- **OTÁČAJTE** pero po pár úderoch **BEZ TOHO**, aby ste otočili kolieskom.
- Naplnené pero silno pretrepávajte, kým nezískate rovnomerne zakalenú suspenziu bez zhlukov.
- Možno budete musieť pretrepávať 80-krát alebo aj viac.



### C. Skontrolujte suspenziu.

Držte pero oproti svetlu a prezrite obe strany zmiešavacieho okienka. Roztok nemá obsahovať **ZHLUKY** a má byť rovnomerne zakalený.



**Liek sa musí dôkladne premiešať, aby ste získali kompletnú dávku.**

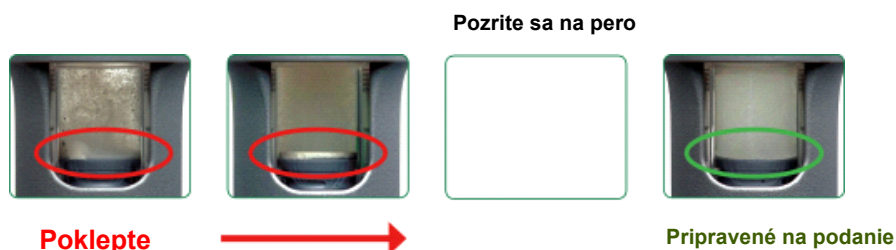
**Ak sa nezmieša dôkladne, pretrepávajte ho dlhšie a silnejšie.**

**NEPOKRAČUJTE, pokiaľ váš liek nie je dôkladne premiešaný.**



Liek sa musí dôkladne premiešať, aby ste získali kompletnú dávku. Ak sa nezmieša dôkladne, pretrepávajte ho dlhšie a silnejšie. Je normálne, ak v tekutine spozorujete vzduchové bubliny a tieto bubliny nespôsobia žiadne poškodenie.

**D. Porovnajete obe strany zmiešavacieho okienka s nižšie uvedenými fotkami,** pričom pero držíte oproti papieru. Venujte pozornosť **povrchu dna**. Ak **nespozorujete zhľuky**, ste pripravení na aplikáciu.

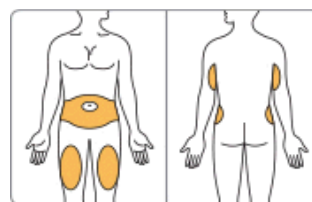


### 3. krok: Aplikujte dávku

**DÔLEŽITÉ:** Keď je liek dôkladne zmiešaný, **ihneď musíte aplikovať dávku**. Nemôžete si ju odložiť na neskoršie použitie.

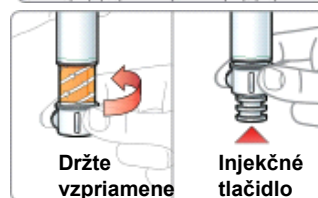
#### A. Vyberte miesto vpichu

v oblasti brucha, stehna alebo zadnej časti ramena. Každý týždeň môžete použiť tú istú časť tela, ale vyberte si odlišné miesto vpichu v tejto oblasti. **Jemne očistite oblasť** mydlom a vodou alebo liehovým tampónom.



#### B. Otáčajte kolieskom, aby ste uvoľnili injekčné tlačidlo.

Držte **pero kolmo** vo zvislej polohe s krytom ihly smerujúcim čo najvyššie, otáčajte kolieskom proti smeru hodinových ručičiek, až kým nezmizne oranžový štítok a kým sa neuvoľní injekčné tlačidlo. **Zatiaľ NESTLÁČAJTE** injekčné tlačidlo.



#### C. Odstráňte kryt ihly

priamym vytiahnutím. **NEOTÁČAJTE**. Môžete spozorovať niekoľko kvapiek tekutiny na ihle alebo kryte.



#### D. Liek aplikujte.

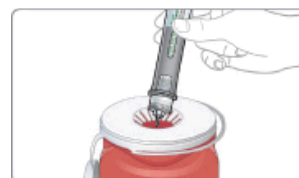
Vpichnete ihlu do kože (subkutánne). Palcom stláčajte injekčné tlačidlo, až kým nebudete počuť kliknutie. **Podržte 10 sekúnd**, aby ste sa uistili, že ste podali úplnú dávku.

**STLAČIŤ A PODRŽAŤ**



#### E. Pero s nasadenou ihlou vhodným spôsobom zlikvidujte

do kontajnera odolného voči prepichnutiu. **NEPOKÚŠAJTE SA** opätovne nasadiť kryt ihly alebo opätovne používať ihlu.



### Často kladené otázky a odpovede

#### 1. Ako mám vedieť, že je liek dôkladne premiešaný?

Liek je dôkladne premiešaný, keď je tekutina zakalená z oboch strán okienka. Nemali by ste vidieť zhľuky v tekutine. Môže pomôcť, keď budete pero držať hore oproti svetlu a pozeráť do okienka. Keď uvidíte zhľuky akejkoľvek veľkosti, ďalej silno pretrepávajte perom oproti dlani, až kým sa nepremieša.

- 2. Mám problémy so zmiešaním svojej dávky. Čo mám robiť?**  
Nezabudnite pred prípravou svojej dávky ponechať pero vybraté z chladničky aspoň počas 15 minút. To umožní, že pero dosiahne izbovú teplotu. Bude ľahšie liek zmiešať, keď pero dosiahne izbovú teplotu.  
Uistite sa, že držíte pero za koniec s kolieskom a oranžovým štítkom. To vám pomôže lepšie uchopiť pero a silnejšie preklepávať oproti dlani.  
Môže tiež pomôcť, keď budete pretrepávať zmiešavacie okienko oproti dlani. Ak spozorujete zhluky, pokračujte v pretrepávaní.
- 3. Ako dlho môžem čakať s podaním injekcie po zmiešaní lieku?**  
Dávku si musíte podať ihneď po zmiešaní. Ak si dávku neaplikujete hneď, v pere sa môžu tvoriť zhluky lieku a nemusíte si podať úplnú dávku.
- 4. Som pripravený aplikovať si dávku. Čo mám robiť, ak spozorujem vzduchové bubliny v pere?**  
Je normálne, že v pere sú vzduchové bubliny. Liek sa aplikuje do kože (pod kožu). Vzduchové bubliny vám neuškodia ani neovplyvnia vašu dávku pri tomto type injekcie.
- 5. Čo mám robiť, ak nemôžem úplne stlačiť injekčné tlačidlo pri aplikácii svojej dávky?**  
Uistite sa, či ste pevne nasadili ihlu na pero. Tiež sa uistite, či ste koliesko otočili nadoraz, či oranžový štítok zmizol a či sa objavilo injekčné tlačidlo.  
Ak stále nemôžete zatlačiť tlačidlo, môže to znamenať, že je ihla upchatá. Vytiahnite ihlu z kože a nahraďte ju náhradnou ihlou pribalenou v škatuli. Pozrite si, ako nasadiť ihlu. Potom vyberte odlišné miesto vpichu a dokončíte aplikáciu injekcie.  
Ak stále nemôžete úplne zatlačiť tlačidlo, vyťahnite ihlu z kože. Na likvidáciu pera s nasadenou ihlou použite kontajner odolný voči prepichnutiu.
- 6. Ako môžem vedieť, či som si aplikoval úplnú dávku?**  
Na uistenie sa, či ste si aplikovali úplnú dávku, palcom zatlačte injekčné tlačidlo, až kým nebudete počuť kliknutie. Po kliknutí ďalej držte ihlu v koži počas 10 sekúnd. To predstavuje dostatok času na to, aby mohlo celé množstvo lieku prejsť do kože.
- 7. Ako mám zlikvidovať svoje pero Bydureon?**  
Budete potrebovať kontajner odolný voči prepichnutiu, ktorý je dostatočne veľký na to, aby sa do neho zmestilo pero s nasadenou ihlou. Uistite sa, že kontajner má vrchnák. Môžete použiť kontajner na biologicky nebezpečný odpad, iný obal z tvrdého plastu alebo kovový kontajner. Kontajner nie je pribalený v škatuli.  
Spýtajte sa svojho lekárnika, ako bezpečne zlikvidovať kontajner s použitými perami a ihlami. Neodhadzujte kontajner do vášho domového odpadu.

## NÁVOD NA POUŽITIE

Pred použitím si dôkladne prečítajte tieto pokyny.

Prečítajte si aj písomnú informáciu pre používateľa, ktorá je v škatuľke vášho lieku.

**Bydureon 2 mg injekčná suspenzia s predĺženým uvoľňovaním v naplnenom pere exenatid**

**Raz týždenne**

**Len na podkožné použitie**

**Jednodávkové naplnené pero**

**BCise je názov naplneného pera používaného na injekčnú aplikáciu Bydureonu.**



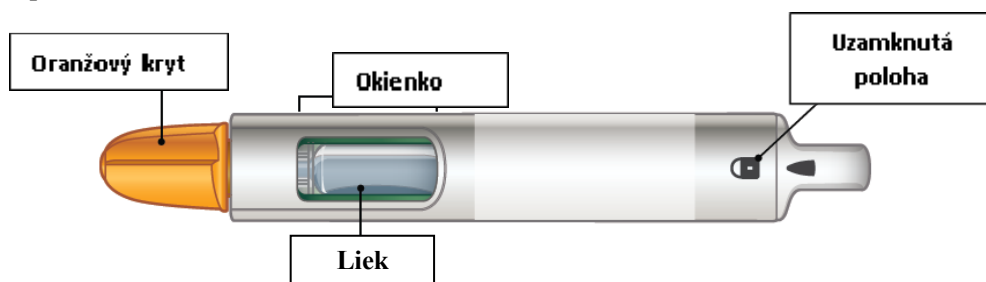
Predtým, ako začnete

Pero Bydureon BCise:

- Je pero na jednorazové použitie s fixnou dávkou, ktoré automaticky podáva injekciu vášho lieku.
- Predtým, ako ho použijete, sa dodáva sa v uzamknutej polohe. Pero neodomykajte pokiaľ nie ste pripravený na podanie injekcie.
- Ihla je skrytá. Pred použitím, počas používania ani po použití pera ju nevidíte.
- Pero **nepoužívajte**, ak sa vám zdá, že ktorákoľvek súčasť je pokazená alebo poškodená.
- Uchovávajte vo vodorovnej polohe v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.
- Ľudia trpiaci slepotou alebo ľudia s obmedzenou zrakovou schopnosťou **nemajú** používať pero Bydureon BCise bez pomoci inej osoby, ktorá bola vyškolená ako používať túto pomôcku.
- Pero a všetky lieky uchovávajte mimo dosahu detí.

### Pred použitím

Predtým, ako tento liek použijete prvýkrát, by vás mal váš lekár alebo diabetologická sestra vyškoliť ako injekčne podať tento liek



### Obrázok A

**Pomôcky potrebné na podanie injekcie:**

- Pero Bydureon BCise
- alkoholový tampón
- čistý, vodorovný povrch
- nádoba na ostré predmety (pozri pokyny na „likvidáciu“ na konci tohto návodu)

## KROK 1: Príprava na podanie injekcie

### A. Nechajte pero dosiahnuť izbovú teplotu.

Vyberte 1 pero z chladničky a nechajte ho ležať vo vodorovnej polohe 15 minút. Pero Bydureon BCise sa môže uchovávať pri izbovej teplote až 4 týždne.



Obrázok B

### B. Skontrolujte dátum použiteľnosti

(označený EXP), ktorý je vytlačený na štítku pera. Pero nepoužívajte po uplynutí dátumu použiteľnosti.



Obrázok C

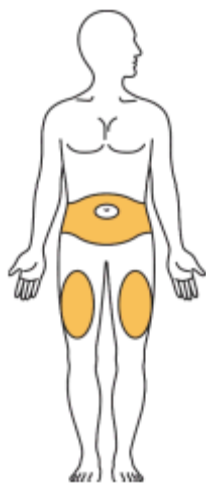
### C. Umyte si ruky.

### D. Vyberte si miesto podania injekcie.

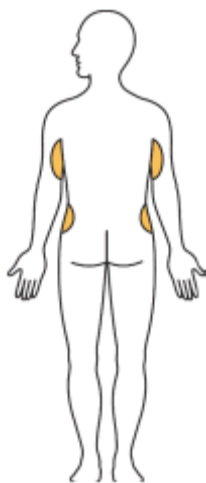
Buď do brucha, stehna alebo zadnej časti ramena, pozri obrázok D.

Každý týždeň môžete použiť rovnakú časť tela, vyberte si však odlišné miesto podania injekcie v tejto časti vášho tela.

Toto miesto očistite alkoholovým tampónom.



Predná strana



Zadná strana

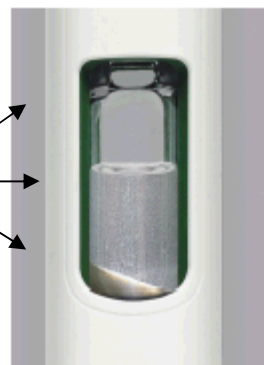
Obrázok D

## KROK 2: Premiešajte liek

### A. Skontrolujte okienko.

Po stranách, na dne alebo vrchnej strane okienka môžete pozorovať biele stopy lieku. Znamená to, že liek nie je rovnomerne premiešaný.

Skontrolujte

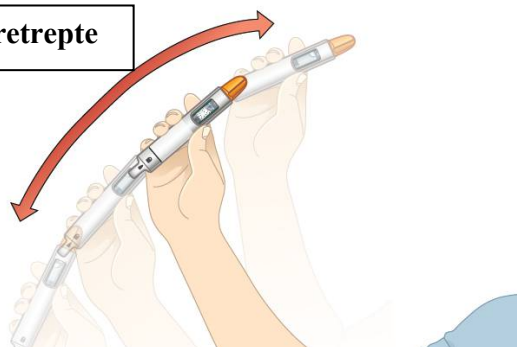


Obrázok E

### B. Pero silno pretrepte,

kmitavým pohybom, až kým liek nie je rovnomerne premiešaný a nie je možné pozorovať akékoľvek biele stopy lieku po stranách, na dne alebo vrchnej strane okienka. Pretrepávajte aspoň 15 sekúnd.

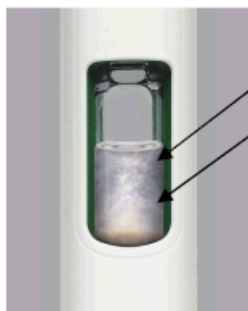
Silno pretrepte



Obrázok F

### C. Skontrolujte suspenziu.

Pero držte oproti svetlu a skontrolujte obe strany a dno okienka. Ak liek nie je dostatočne premiešaný, opakujte krok 2 a opäť skontrolujte.

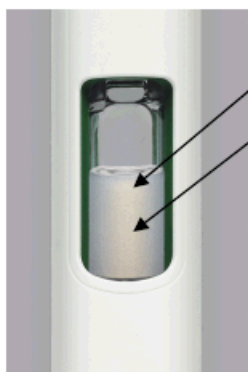


#### **NEDOSTATOČNE premiešaný**

Nerovnomerne premiešaný  
Biele stopy lieku na  
dne, vrchnej strane alebo po stranách



Obrázok G



#### **Dostatočne premiešaný**

Rovnomerne premiešaný  
Zakalený  
Prítomnosť bublín je v poriadku



Obrázok H



**Nepokračujte** v ďalšom kroku pokiaľ váš liek nie je dostatočne premiešaný. Aby ste dostali úplnú dávku, liek musí byť dostatočne premiešaný a zakalený.

Ak nie je dostatočne premiešaný, pokračujte v silnom pretrepávaní.

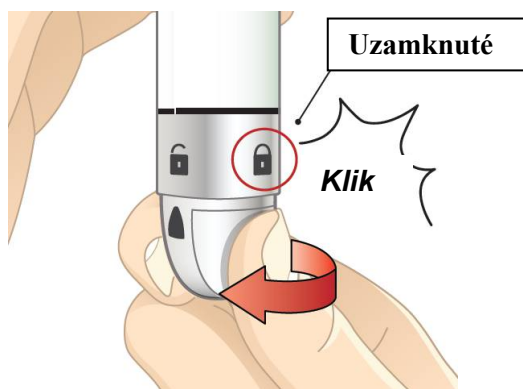
### **KROK 3: Pripravte pero**

**Dôležité:** Po úplnom premiešaní lieku musíte **okamžite** nasledovať kroky na prípravu a liek si injekčne podať, aby ste dostali úplnú dávku. Neodkladajte ho na neskoršie použitie.

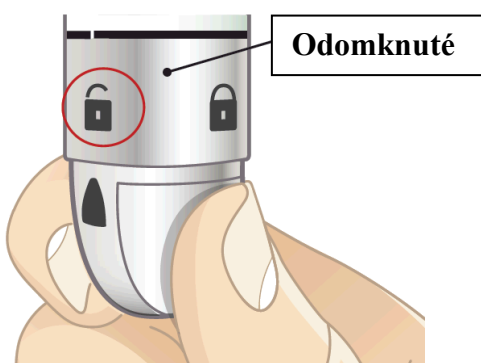
Pero odomknite iba vtedy, ak ste pripravený na injekčné podanie.

#### **A. Odomknite pero.**

Pero držte v zvislej polohe s oranžovým krytom smerom nahor. Otočte otočným gombíkom z uzamknutej polohy do odomknutej polohy až kým nezačujete kliknutie.



**Obrázok I**



**Obrázok J**

**B. Počas toho, ako stále držíte pero vo zvislej polohe, opatrne odskrutkujte oranžový kryt.**

- Môže byť potrebné otočiť krytom niekoľkokrát predtým, ako povolí (ak počas otáčania začujete kliknutie, otáčate nesprávnym smerom).

- Pero stále držte vo zvislej polohe, aby ste zabránili náhodnému vytečeniu lieku.
  - Po odstránení krytu sa objaví zelený chránič ihly. Zelený chránič ihly ukrýva ihlu.
- Je v poriadku, ak spozorujete niekoľko kvapiek tekutiny vo vnútri krytu. Kryt opätovne **nenasadzujte** na pero.

Kryt odhod'te.

Držte vo **zvislej** polohe a **opatrne** odskrutkujte kryt



Obrázok K

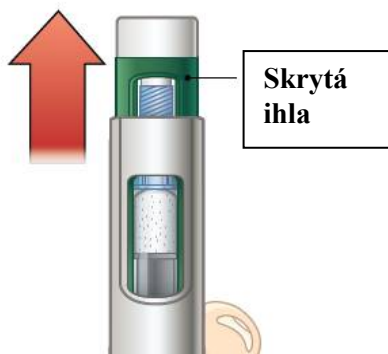
Obrázok L

Odstránený kryt



Obrázok M

Objaví sa zelený chránič ihly



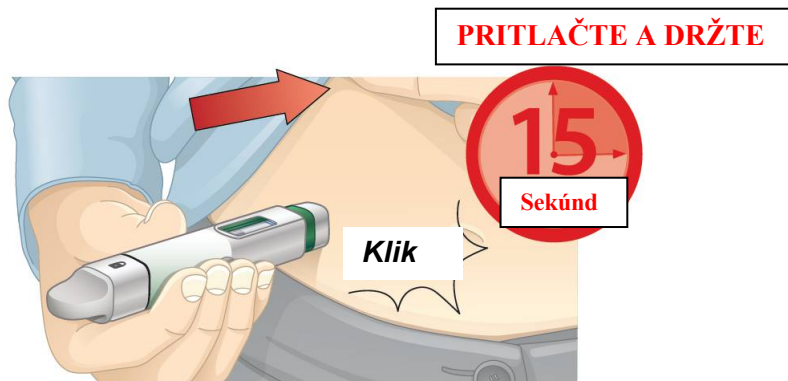
Obrázok N

#### KROK 4: Injekčne si podajte dávku

##### A. Injekčne podajte a podržte:

- Pero pritlačte oproti koži. Keď sa začne injekčné podanie, začujete „klik“.
- Pero držte priložené oproti koži 15 sekúnd. Zabezpečí to podanie úplnej dávky.

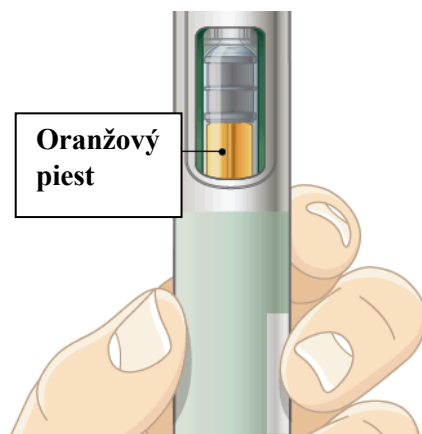




**Obrázok O**

**B. Uistite sa, že ste dostali vašu úplnú dávku.**

Po tom, ako si podáte injekciu, v okienku uvidíte oranžový piest. Po uvoľnení pera od kože sa zelený chránič ihly opäť vysunie a uzamkne ihlu. Ak po podaní injekcie v okienku nevidíte oranžový piest, pozrite si Často kladené otázky a odpovede, aby ste zistili čo robiť.



**Obrázok P**

**C. Likvidácia.**

**Ihneď po použití pero zlikvidujte správnym spôsobom**, ako vás poučil váš lekár, lekárnik alebo diabetologická sestra.

Budete potrebovať nádobu na ostré predmety, ktorá:

- je dostatočne veľká na to, aby sa do nej zmestilo celé pero,
- má príklop,
- nie je deravá,
- je náležite označená varovaním o obsahu nebezpečného odpadu vo vnútri nádoby.

Môžete použiť nádobu na biologicky nebezpečný odpad, inú nádobu z tvrdého plastu alebo kovu.



**Obrázok Q**

## Často kladené otázky a odpovede

### 1. Kde sa nachádza ihla?

Ihla je zabudovaná v pere a je zakrytá oranžovým krytom. Keď odskrutkujete oranžový kryt, zelený chránič ihly prekryva ihlu predtým, ako si podáte injekciu. Pre viac informácií si pozrite obrázok N v kroku 3B v Návoде na použitie.

### 2. Ako mám vedieť, že je liek dôkladne premiešaný?

Po pretrepaní pera skontrolujte okienko z oboch strán. Po stranách, na dne ani na vrchnej strane nesmiete spozorovať žiadne biele stopy lieku. Ak spozorujete biele stopy lieku, znamená to, že nie je dostatočne premiešaný. Pero silno pretrepte, aby ste liek premiešali, až kým biele stopy lieku po stranách, na dne alebo na vrchnej strane okienka zmiznú. Liek by mal byť v celom objeme rovnomerne premiešaný (pozri obrázok G a obrázok H v kroku 2C).

### 3. Prečo mám počas odstraňovania krytu držať pero vo zvislej polohe?

Držanie pera vo zvislej polohe s oranžovým krytom smerujúcim nahor môže zabrániť vytečeniu lieku. Je normálne, ak po odskrutkovaní spozorujete v oranžovom kryte niekoľko kvapiek lieku.

### 4. Prečo si mám liek injekčne podať okamžite po premiešaní?

Ak si liek injekčne nepodáte okamžite po premiešaní, liek sa môže usadiť a vy nedostanete úplnú dávku. Váš liek môžete opätovne premiešať pokiaľ je pero v uzamknutej polohe. Ak ste ho však už odomkli, musíte okamžite nasledovať kroky na prípravu a liek si injekčne podať, aby ste dostali úplnú dávku. Nesmiete ho odložiť na neskoršie použitie.

### 5. Ako môžem vedieť, či som si podal úplnú dávku lieku?

Aby ste sa uistili, že si podáte úplnú dávku, pritlačte pero oproti koži a držte. Zacítite, že ihla prenikla do vašej kože. Ihlu držte oproti koži 15 sekúnd. Zabezpečí sa tým dostatočný čas na podkožné podanie všetkého lieku z pera. Po vytiahnutí ihly skontrolujte prítomnosť oranžového piestu v okienku, ktorý naznačuje, že dávka bola podaná. Ak sa oranžový piest v okienku neobjaví, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii lieku (zoznam kontaktov pre jednotlivé krajiny nájdete v časti 6 písomnej informácie pre používateľa).

### 6. Prečo mám pero uchovávať vo vodorovnej polohe v chladničke?

Liek v perách uchovávaných vo zvislej polohe (ihlou smerom nahor alebo nadol) je ťažšie premiešateľný. Takýto liek je stále možné dôkladne premiešať, bude potrebné ho však dlhšie pretrepávať a zaberie to viac času.

### 7. Ako mám pero Bydureon BCise zlikvidovať?

Pero **nelikvidujte** domovým odpadom. Budete potrebovať nádobu na ostré predmety, ktorá je dostatočne veľká na to, aby sa do nej zmestilo celé pero. Uistite sa, že nádoba má príklop. Môžete použiť nádobu na biologicky nebezpečný odpad, inú nádobu z tvrdého plastu alebo kovu. Nádoba nie je súčasťou balenia lieku.

Nádobu s použitými perami opätovne nepoužívajte. Opýtajte sa lekárnik, ako ju bezpečne zlikvidovať. Nádobu nevyhadzujte do domového odpadu.

### 8. Čo mám robiť, ak pomôcka nefunguje a nedá sa odomknúť?

Preštudujte si krok 3 Návođu na použitie, aby ste skontrolovali následnosť krokov, potom kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii lieku (zoznam kontaktov pre jednotlivé krajiny nájdete v časti 6 písomnej informácie pre používateľa). Nesnažte sa ho odomknúť násilne alebo pomocou nástrojov.

### 9. Čo mám robiť, ak pomôcka nefunguje a nedá sa odskrutkovať oranžový kryt?

Preštudujte si krok 3 Návođu na použitie, aby ste skontrolovali následnosť krokov, skontrolujte tiež, či je otočný gombík v odomknutej polohe, potom kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii lieku (zoznam kontaktov pre jednotlivé krajiny nájdete v časti 6 písomnej informácie pre používateľa). Nesnažte sa kryt odskrutkovať pomocou nástrojov alebo násilne.

#### **10. Kde nájdem viac informácií o pere Bydureon BCise?**

- **Porozprávajte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo diabetologickou sestrou.**
- **Pozorne si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.**

#### **Ako uchovávať pero Bydureon BCise**

- Uchovávajte ho vo vodorovnej polohe v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.
- Každé pero sa podľa potreby môže uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C počas maximálne 4 týždňov.
- Uchovávajte ho v obale, v ktorom sa dodáva, na ochranu pred svetlom, až kým nie ste pripravený na prípravu a podanie vašej dávky.
- Nepoužívajte ho po uplynutí dátumu použiteľnosti. Dátum použiteľnosti je vyznačený pri skratke „EXP“.
- Pero udržiavajte čisté a chráňte ho pred vytečením.