

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bydureon 2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 2 milligrammaa eksenatidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten.

Injektiokuiva-aine: valkoinen tai melkein valkoinen jauhe.

Liuotin: kirkas, väritön, kellertävä tai ruskehtava liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bydureon on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuisille, nuorille ja vähintään 10-vuotiaille lapsille parantamaan glukoositasapainoa yhdistettynä muihin verensokeria alentaviin lääkevalmisteisiin, perusinsuliini mukaan lukien, kun niiden käytöllä ei yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa saavuteta riittävää glukoositasapainoa.

Katso kohdista 4.4, 4.5 ja 5.1 tutkimustulokset, jotka koskevat yhdistelmiä, vaikutuksia glukoositasapainoon ja sydän- ja verisuonitapahtumiin sekä tutkittuja potilasryhmiä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositeltu annos on 2 mg eksenatidia kerran viikossa.

Potilaiden, jotka siirtyvät eksenatidia välittömästi vapauttavasta valmisteesta (Byetta) depotmuotoiseen eksenatidivalmisteeseen (Bydureon tai Bydureon BCise), veren glukoositaso voi ohimenevästi kohota, mutta se yleensä tasaantuu kahden ensimmäisen viikon aikana hoidon aloittamisesta. Potilaat voivat vaihtaa hoitoa depotmuotoisen eksenatidivalmisteiden (Bydureon tai Bydureon BCise) välillä eikä vaihtamisen odoteta vaikuttavan merkittävästi veren glukoosipitoisuuksiin.

Kun depotmuotoinen eksenatidivalmiste lisätään käynnissä olevaan metformiini- ja/tai tiatsolidiinidionihoidon, metformiini- ja/tai tiatsolidiinidioniannosta ei tarvitse muuttaa. Kun valmiste lisätään sulfonyyliureahoitoon, sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä on harkittava hypoglykemiariskin vähentämiseksi (ks. kohta 4.4). Yhdistelmähoitoa tiatsolidiinidionin kanssa on tutkittu vain aikuisilla.

Depotmuotoinen eksenatidivalmiste pistetään kerran viikossa samana viikonpäivänä. Tarvittaessa viikottaista pistospäivää voidaan muuttaa edellyttäen, että edellinen lääkeannos pistettiin vähintään kolme vuorokautta aikaisemmin. Depotmuotoinen eksenatidivalmiste voidaan pistää mihin tahansa vuorokauden aikaan riippumatta ruokailusta.

Jos lääkeannos jää ottamatta, se on otettava niin pian kuin mahdollista, kunhan seuraava annosteluaiakataulun mukainen pistos on vähintään kolmen päivän kuluttua. Sen jälkeen potilas voi palata normaaliin annosteluaiakataulun mukaiseen kerran viikossa annosteluun.

Jos annos on unohtunut ja seuraava annosteluaiakataulun mukainen annos on yhden tai kahden päivän kuluttua, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta vaan palata depotmuotoisen eksenatidivalmisteen normaaliin annosteluaiakatauluun seuraavana annosteluaiakataulun mukaisena päivänä.

Depotmuotoinen eksenatidivalmiste ei vaadi ylimääräistä omaseurantaa. Verensokerin omaseuranta on välttämätöntä sulfonyyliurean ja insuliinin annoksen säätämiseksi erityisesti, kun hoito pitkävaikutteisella eksenatidilla aloitetaan ja insuliiniannosta pienennetään. Insuliiniannoksen pienentämiseen suositellaan asteittaista lähestymistapaa.

Jos toinen glukoosipitoisuutta pienentävä hoito aloitetaan depotmuotoisen eksenatidihoidon lopettamisen jälkeen, on otettava huomioon lääkevalmisteen pitkävaikutteisuus (ks. kohta 5.2).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen iän perusteella. Koska munuaistoiminta yleensä heikkenee iän myötä, on kuitenkin kiinnitettävä huomiota potilaan munuaistoimintaan (ks. kohta *Munuaisten vajaatoiminta*) (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei suositella, jos potilaalla on loppuvaiheen munuaissairaus tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] < 30 ml/min) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen vähintään 10-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Tietoja alle 10-vuotiaista lapsista ei ole saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Ihon alle

Potilas pistää itse depotmuotoisen eksenatidilääkkeen. Kukin kertakäyttöinen pakkaus on tarkoitettu vain yhden henkilön käyttöön.

On erittäin suositeltavaa, että terveydenhuollon ammattilainen neuvoo potilaalle ja huoltajalle depotmuotoisen eksenatidivalmisteen oikean käytön ennen hoidon aloittamista. Lääkepakkauksessa on käyttäjän opas, jota täytyy huolellisesti noudattaa.

Lääkeannos pistetään ihon alle vatsaan, reiteen tai olkavarren takaosaan välittömästi kuiva-aineen ja liuottimen sekoittamisen jälkeen.

Kun käytetään samanaikaisesti insuliinia, depotmuotoinen eksenatidivalmiste ja insuliini täytyy antaa kahtena erillisenä pistoksena.

Ohjeet lääkesuspension valmistukseen ennen käyttöä on esitetty kohdassa 6.6. ja käyttäjän oppaassa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei pidä käyttää tyypin 1 diabeteksen eikä diabeettisen ketoasidoosin hoitoon.

Pitkävaikutteinen eksenatidi ei korvaa insuliinia. Diabeettista ketoasidoosia on ilmoitettu esiintyneen insuliinista riippuvaisilla potilailla insuliinin käytön nopean keskeyttämisen tai annoksen pienentämisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei saa pistää laskimoon tai lihakseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Eksenatidia välittömästi vapauttavan valmisteen kerta-annokset lisäsivät ruuansulatuskanavan haittavaikutusten yleisyyttä ja vakavuutta potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat dialyysihoitoa. Näin ollen depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min).

Eksenatidin käytön yhteydessä on ilmoitettu melko harvinaisina haittavaikutuksina munuaistoiminnan muutoksia, kuten suurentunutta seerumin kreatiniiniarvoa, munuaistoiminnan heikentymistä, kroonisen munuaisten vajaatoiminnan pahenemista ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, jotka saattavat edellyttää hemodialyysia. Jotkin näistä haittavaikutuksista ilmenivät potilailla, joilla oli samanaikaisesti mahdollisesti nestetasapainoon vaikuttavia haittoja, kuten pahoinvointia, oksentelua ja/tai ripulia, ja/tai potilas sai lääkettä, jonka tiedetään vaikuttavan munuaisten toimintaan tai nestetasapainoon. Potilaiden samanaikaiseen lääkitykseen sisältyi ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulehduskipulääkkeitä ja diureetteja. Munuaistoiminnan muutosten on havaittu palautuneen, kun potilas sai tukihoitoa ja kun munuaistoimintaan mahdollisesti vaikuttava lääkehoito, kuten eksenatidihoito, lopetettiin.

Vaikea ruuansulatuskanavan sairaus

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea ruuansulatuskanavan sairaus, kuten gastropareesi. Valmisteen käyttö aiheuttaa usein ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Siksi depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea ruuansulatuskanavan sairaus.

Akuutti haimatulehdus

GLP-1-reseptorin agonistien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen riski. Depotmuotoisella eksenatidilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmeni akuuttia haimatulehdusta 0,3 %:lla potilaista. Depotmuotoisen eksenatidivalmisteen käytön yhteydessä on spontaanisti on ilmoitettu äkillistä haimatulehdusta. Haimatulehdusten on havaittu paranevan tukihoidolla, mutta hyvin harvoin on ilmoitettu nekrotisoivaa tai hemorragista haimatulehdusta ja/tai kuolemia. Potilaalle on kerrottava äkillisen haimatulehduksen tyypillisistä oireista, kuten jatkuvasta kovasta vatsakivusta. Jos epäillään haimatulehdusta, depotmuotoinen eksenatidilääkitys on lopetettava. Jos akuutin haimatulehduksen diagnoosi varmistuu, depotmuotoista eksenatidilääkitystä ei pidä aloittaa uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilaita, joilla on aiemmin ollut haimatulehdus.

Muut samanaikaisesti käytetyt lääkevalmisteet

Depotmuotoisen eksenatidivalmisteen samanaikaista käyttöä D-fenyylialaniinijohdosten (meglitinidien), alfa-glukosidaasin estäjien, dipeptidyylipeptidaasi-4:n estäjien tai muiden GLP-1-reseptoriagonistien kanssa ei ole tutkittu. Depotmuotoisen eksenatidivalmisteen käyttöä eksenatidia välittömästi vapauttavan valmisteen kanssa ei ole tutkittu eikä sitä suositella.

Lääkevasta-aineista johtuva hoidon tehottomuus pediatriisilla potilailla

Pediatriisilla potilailla korkeiden lääkevasta-ainetitterien kehittymisdennäköisyys on mahdollisesti suurempi kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on korkeammat vasta-ainetitterit, saattaa olla heikentynyt HbA_{1c}-vaste.

Lääkevasta-aineiden kaupallisia tutkimuksia ei ole saatavilla. Jos haluttua veren glukoosin hoitotavoitetta ei saavuteta, vaikka hoitomyöntyvyys on vahvistetusti hyvä, lääkärien on hoidon tehottomuuden syystä riippumatta harkittava jotakin muuta diabeteksen hoitovaihtoehtoa.

Yhteisvaikutukset varfariinin kanssa

On ilmoitettu spontaanisti tapauksia, joissa INR-arvo (International Normalized Ratio) on suurentunut ja joihin on liittynyt verenvuotoa, kun varfariinia ja eksenatidia on käytetty samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Hypoglykemia

Kliinisissä tutkimuksissa hypoglykemian riski suureni, kun depotmuotoista eksenatidivalmistetta käytettiin yhdessä sulfonyyliurean kanssa. Lisäksi kliinisissä tutkimuksissa todettiin sulfonyyliureayhdistelmähoidossa enemmän hypoglykemiakohtauksia lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä on harkittava sen käyttöön liittyvän hypoglykemiariskin pienentämiseksi.

Nopea painon lasku

Eksenatidin käytön yhteydessä on ilmoitettu nopeaa painon laskua, yli 1,5 kg viikossa. Näin nopealla painon laskulla saattaa olla haitallisia seurauksia. Potilaita, joiden paino laskee nopeasti, on tarkkailtava sappikivitaudin merkkien ja oireiden varalta.

Hoidon lopettaminen

Depotmuotoisen eksenatidihoidon lopettamisen jälkeen sen vaikutus saattaa jatkua 10 viikkoa plasman eksenatidipitoisuuksien pienentyessä. Tämä on otettava huomioon harkittaessa muita lääkkeitä ja niiden annoksia, sillä haittavaikutukset ja lääkkeen teho saattavat ainakin osittain jatkua, kunnes eksenatidipitoisuudet pienenevät.

Apuaineet

Valmisteen sisältämä natrium: Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sulfonyyliureat

Sulfonyyliurean annos saattaa vaatia säätämistä siihen liittyvän lisääntyneen hypoglykemiariskin vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Mahalaukun tyhjentyminen

Eksenatidin vaikutusta mahalaukun tyhjentymiseen tutkittiin käyttämällä parasetamolia merkkiaineena. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että depotmuotoisen eksenatidivalmisteen mahalaukun tyhjentymistä hidastava vaikutus on vähäinen eikä sen odoteta kliinisesti merkittävästi pienentävän samanaikaisesti suun kautta annettujen lääkkeiden imeytymisnopeutta tai -määrää. Siksi mahalaukun hidastuneelle tyhjentymiselle herkkien lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse säätää.

Kun yhden gramman parasetamolitabletteja annettiin joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa 14 viikon depotmuotoisen eksenatidihoidon jälkeen, parasetamolipitoisuuskäyrän (AUC) alle jäävässä pinta-alassa ei havaittu merkittäviä muutoksia kontrollijakssoon verrattuna. Parasetamolipitoisuus (C_{max}) pieneni paastotilanteessa 16 % ja aterian jälkeen 5 %. Aika huippupitoisuuteen (t_{max}) oli kontrollijaksoson aikana noin 1 tunti, kun Bydureon-hoidon jälkeen t_{max} oli paastotilanteessa 1,4 tuntia ja aterian jälkeen 1,3 tuntia.

Seuraavat yhteisvaikutustutkimukset on tehty annoksella 10 mikrog välittömästi vapautuvaa eksenatidia, mutta ei depotmuotoisella eksenatidilla.

Varfariini

Kun varfariini annettiin 35 minuuttia välittömästi vapautuvan eksenatidin jälkeen, varfariinin t_{\max} -arvoissa havaittiin noin kahden tunnin viive. Kliinisesti merkittäviä muutoksia ei havaittu C_{\max} -arvossa eikä plasman lääkeainepitoisuuskäyrän alle jäävässä pinta-alassa (AUC). INR-arvon (International Normalized Ratio) suurenemisia on ilmoitettu spontaanisti varfariinin ja depotmuotoisen eksenatidivalmisteiden samanaikaisen käytön yhteydessä. INR-arvoja on seurattava aloitettaessa depotmuotoisen eksenatidin anto potilaille, jotka käyttävät varfariinia ja/tai kumarolijohdoksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Kun välittömästi vapautuvan eksenatidin kanssa annettiin samanaikaisesti kerta-annos lovastatiinia (40 mg), lovastatiinin AUC pieneni noin 40 %, C_{\max} noin 28 %, ja t_{\max} piteni noin 4 tuntia verrattuna pelkällä lovastatiinilla saatuihin vastaaviin arvoihin. Välittömästi vapautuvan eksenatidin 30 viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa eksenatidin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikaisen käytön ei havaittu aiheuttavan lipidiprofiileissa johdonmukaisia muutoksia (ks. kohta 5.1). Vaikka annosmuutos ei ole tarpeen, lipidiarvoja on seurattava säännöllisesti.

Digoksiini ja lisinopriili

Välittömästi vapautuvan eksenatidin, digoksiinin ja lisinopriilin samanaikaisessa käytössä kliinisesti merkittäviä muutoksia ei havaittu C_{\max} -arvossa eikä plasman lääkeainepitoisuuskäyrän alle jäävässä pinta-alassa (AUC), mutta t_{\max} -arvossa havaittiin 2 tunnin viive.

Etinyyliestradioli ja levonorgestreeli

Kun yhdistelmäehkäisyvalmistetta (30 mikrog etinyyliestradiolia + 150 mikrog levonorgestreelia) otettiin suun kautta tuntia ennen välittömästi vapautuvaa eksenatidia, etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin pitoisuuskäyrä (AUC), huippupitoisuudet (C_{\max}) ja minimipitoisuudet (C_{\min}) eivät muuttuneet. Kun ehkäisyvalmistetta otettiin suun kautta 35 minuuttia eksenatidin jälkeen, etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin AUC-arvot eivät muuttuneet, mutta etinyyliestradiolin huippupitoisuus (C_{\max}) pieneni 45 % ja levonorgestreelin 27–41 %. T_{\max} viivästyi 2–4 tuntia, koska mahan tyhjeneminen hidastui. Huippupitoisuuksien (C_{\max}) pienenemisen kliininen merkitys on vähäinen eikä suun kautta otetun ehkäisyvalmisteiden annosta tarvitse muuttaa.

Pediatriiset potilaat

Eksenatidin yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Koska depotmuotoisella eksenatidivalmisteella on pitkä puhdistuma-aika, naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä ehkäisyä depotmuotoisen eksenatidilääkityksen aikana. Tämä lääkehoito on lopetettava ainakin 3 kuukautta ennen suunniteltua raskaaksi tuloa.

Raskaus

Depotmuotoisen eksenatidivalmisteiden käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä. Depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, jolloin suositellaan insuliinia.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö eksenatidi ihmisen rintamaitoon. Depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Depotmuotoisella eksenatidivalmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Kun depotmuotoista eksenatidivalmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean kanssa, potilasta on neuvottava noudattamaan varotoimia hypoglykemian välttämiseksi ajaessaan autoa ja käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiili

Bydureon-hoidon aikana ilmenneet yleisimmät haittavaikutukset aikuisilla olivat pääasiassa ruuansulatuskanavan oireita (pahoinvointi, joka oli yleisin haittavaikutus ja jota ilmeni hoidon alussa ja joka väheni ajan myötä, ja ripuli). Lisäksi yleisiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan reaktiot (kutina, pahkurat, eryteema), hypoglykemia (sulfonyyliureaan yhdistettynä) ja päänsärky. Useimmat depotmuotoiselle eksenatidivalmisteelle ilmoitetut haittavaikutukset olivat lieviä tai kohtalaisia.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetään yhteenveto haittavaikutuksista, jotka on todettu depotmuotoiselle eksenatidivalmisteelle kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa raporteissa aikuisilla (ei todettu kliinisissä tutkimuksissa, esiintymistiheys tuntematon).

Depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla taustahoitoja olivat ruokavalio ja liikunta, metformiini, sulfonyyliurea, tiatsolidiinidioni, suun kautta otettavien glukoosipitoisuutta pienentävien lääkevalmisteiden yhdistelmä tai perusinsuliini.

Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa taulukossa MedDRA-terminologian mukaisesti elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden perusteella. Esiintymistiheyden määritelmät ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa ja spontaanien raporttien perusteella depotmuotoisella eksenatidivalmisteella todetut haittavaikutukset aikuisilla

Elinjärjestelmä/ haittavaikutukset	Esiintyvyys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvi- nainen	Harvi- nainen	Hyvin harvi- nainen	Tunte- maton
Veri ja imukudos						
Lääkeaineen aiheuttama trombosytopenia						X ⁴
Maksa ja sappi						
sappirakkotulehdus			X ⁶			
sappikivitauti			X ⁶			
Immuunijärjestelmä						
anafylaktinen reaktio				X ¹		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus						
hypoglykemia (sulfonyyliurean kanssa)	X ¹					
hypoglykemia (insuliinin kanssa)		X ^{2,3}				
pienentynyt ruokahalu		X ¹				
dehydraatio			X ¹			
Hermosto						
päänsärky		X ¹				

heitehuimaus		X ¹				
makuhäiriö			X ¹			
uneliaisuus			X ¹			
Ruoansulatuselimistö						
suolitukos			X ¹			
äkillinen haimatulehdus (ks. kohta 4.4)			X ¹			
pahoinvointi	X ¹					
oksentelu		X ¹				
ripuli	X ¹					
dyspepsia		X ¹				
vatsakipu		X ¹				
gastroesofageaalinen refluksi		X ¹				
vatsan turvotus		X ¹				
röyhtäily			X ¹			
ummetus		X ¹				
ilmavaivat		X ¹				
hidastunut mahan tyhjeneminen			X ⁵			
Iho ja ihonalainen kudos						
makulaarinen ja papulaarinen ihottuma						X ⁴
kutina ja/tai nokkosihottuma		X ¹				
angioneuroottinen edeema						X ⁴
pistoskohdan absessit ja selluliitti						X ⁴
liikahikoilu			X ¹			
hiustenlähtö			X ¹			
Munuaiset ja virtsatiet						
muuttunut munuaistoiminta, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, pahentunut krooninen munuaisten vajaatoiminta, munuaisten heikentyminen, suurentunut seerumin kreatiniiniarvo (ks. kohta 4.4)			X ¹			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat						
pistoskohdan kutina		X ¹				
väsymys		X ¹				
pistoskohdan punoitus		X ¹				
pistoskohdan ihottuma			X ¹			
voimattomuus		X ¹				
hermostuneisuuden tunne				X ¹		
Tutkimukset						
INR-arvon (International Normalized Ratio) suureneminen (ks. kohta 4.4)						X ⁴

¹ Esiintyvyys perustuu kahteentoista depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehtyyn päättyneeseen tehoa ja turvallisuutta arvioineeseen pitkäaikaistutkimukseen, n = yhteensä 2 868 (sulfonyyliureaa saaneet potilaat, n = 1 002).

² Perustuu hypoglykemia-apahtumiin, jotka 1. johtavat tajunnanmenetykseen, kouristuskohtaukseen tai koomaan, joka päättyy glukagonin tai glukoosin antamisen jälkeen, TAI 2. korjaantuakseen edellyttävät apua kolmannelta osapuolelta tajunnan tai käyttäytymisen heikkenemisen vuoksi ja jolloin glukoosiarvo on < 54 mg/dl/ (3 mmol/l) TAI 3. aiheuttavat hypoglykemiaan viittaavia oireita, joihin liittyy glukoosiarvo, joka on < 54 mg/dl (3 mmol/l) ennen hoitoa.

³ Esiintymistiheys, joka ilmoitettiin 28 viikkoa kestäneen kontrolloidun hoitojakson perusteella tutkimuksessa, jossa arvioitiin depotmuotoista eksenatidivalmistetta glargiini-insuliinin lisälääkkeenä (N = 231).

⁴ Esiintyvyys perustuu depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehtyjen spontaanien ilmoitusten tietoihin (käyttäjien lukumäärää ei tiedetä).

⁵ Esiintyvyys perustuu kuuteentoista depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehtyyn päättyneeseen tehoa ja turvallisuutta arvioineeseen pitkäaikaistutkimukseen, n = 4 086.

⁶ Esiintyvyys perustuu Bydureon-valmisteella tehtyihin päättyneisiin turvallisuutta ja tehoa arvioineisiin tutkimuksiin (yhteensä n = 3 560); mukaan lukien DURATION 7- ja DURATION 8 -tutkimukset.

Tarkempia tietoja haittavaikutuksista

Lääkeaineen aiheuttama trombosytopenia

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen aikuisilla on ilmoitettu lääkeaineen aiheuttamaa trombosytopeniaa, johon liittyy eksenatidista riippuvaisten verihäviövaivojen muodostuminen. Lääkeaineen aiheuttama trombosytopenia on lääkeaineesta riippuvaisten verihäviövaivojen aiheuttama immuunivälitteinen reaktio. Herkistävän lääkeaineen läsnä ollessa nämä vasta-aineet tuhoavat verihäviövaivoja.

Hypoglykemia

Käytettäessä depotmuotoista eksenatidivalmistetta aikuisilla yhdessä sulfonyyliurean kanssa hypoglykemia-apahtumien esiintyvyys suureni (24,0 % vs. 5,4 %) (ks. kohta 4.4). Sulfonyyliurean käyttöön liittyvän hypoglykemiariskin pienentämiseksi voidaan harkita sulfonyyliurean annoksen pienentämistä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Verrattuna perusinsuliiniin depotmuotoisen eksenatidihoidon aikana esiintyi merkittävästi vähemmän hypoglykemia-apahtumia, kun taustalla oli metformiini-lääkitys (3 % vs. 19 %). Sama todettiin, kun taustalla oli sekä metformiini että sulfonyyliurea (20 % vs. 42 %).

Depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehdyissä kaikissa 12 tutkimuksessa suurin osa (99,9 %) hypoglykemia-apahtumista (n = 649) oli lieviä ja ne korjaantuivat suun kautta otetulla hiilihydraatilla. Yhdellä potilaalla ilmoitettiin olleen vaikea hypoglykemia, jossa veren glukoosiarvo oli 2,2 mmol/l, ja potilas tarvitsi ulkopuolista apua tilanteen korjaamiseksi suun kautta otetulla hiilihydraatilla.

Kun perusinsuliiniin lisättiin depotmuotoinen eksenatidivalmiste, insuliinin annosta ei tarvinnut muuttaa. Kliinisesti merkittäviä eroja hypoglykemia-apahtumien ilmaantuvuudessa insuliiniin verrattuna ei todettu, kun depotmuotoista eksenatidivalmistetta käytettiin yhdessä perusinsuliinin kanssa. Depotmuotoista eksenatidivalmistetta yhdessä insuliinin kanssa saaneiden ryhmässä ei ilmennyt yhtään vaikeaa hypoglykemia-apahtumaa.

Pahoinvointi

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus aikuisilla oli pahoinvointi. Depotmuotoista eksenatidivalmistetta käyttäneistä potilaista yleensä 20 % ilmoitti ainakin yhden pahoinvointiepäiläyksen, kun eksenatidia välittömästi vapauttavaa valmistetta saaneilla vastaava luku oli 34 %. Pahoinvointi oli useimmiten lievää tai kohtalaista. Useimmilla potilailla hoidon alussa esiintynyt pahoinvointi väheni hoidon jatkuessa.

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneista potilaista 6 % ja eksenatidia välittömästi vapauttavaa valmistetta saaneista potilaista 5 % vetäytyi haittatapahtumien vuoksi kontrolloidusta 30 viikkoa

kestäneestä tutkimuksesta. Yleisimmät tutkimuksesta vetäytymiseen johtaneet haittatapahtumat molemmissa ryhmissä olivat pahoinvointi ja oksentelu. Depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneista potilaista < 1 % vetäytyi tutkimuksesta pahoinvoinnin tai oksentelun takia, vastaava luku eksenatidia välittömästi vapauttavaa valmistetta saaneilla oli 1 %.

Pistoskohdan reaktiot

Pistoskohdan reaktioita havaittiin aikuisilla useammin depotmuotoista eksenatidivalmistetta (16 %) kuin vertailulääkkeitä (2–7 %) saaneilla potilailla 6 kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa. Nämä reaktiot olivat tavallisesti lieviä, eivätkä ne yleensä johtaneet tutkimuksista vetäytymiseen. Potilaiden oireita voidaan lievittää lääkityksen jatkuessa. Myöhemmät injektiot on annettava eri kohtiin joka viikko. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu pistoskohdan märkäpesäke- ja selluliittitapauksia.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin hyvin usein pieniä ihonalaisia injektiokohdan nystyröitä yhdenmukaisesti poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi)polymeerimikropartikkelilääkemuotojen tunnettujen ominaisuuksien kanssa. Useimmat yksittäiset nystyrät olivat oireettomia, eivät vaikuttaneet tutkimukseen osallistumiseen ja hävisivät 4–8 viikon kuluessa.

Immunogeenisuus

Proteiini- ja peptidilääkkeillä saattaa olla immunogeenisiä ominaisuuksia, joten potilaille saattaa kehittyä eksenatidivasta-aineita depotmuotoisen eksenatidihoidon aikana. Useimmilla potilailla, joille kehittyi vasta-aineita, vasta-aineiden titterit pienenevät ajan mittaan.

Vasta-ainepitoisuudet (korkeat tai matalat titterit) eivät yksittäisellä potilaalla ennusta glukoositasapainoa.

Kliinisissä depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehdyissä tutkimuksissa aikuisilla noin 45 %:lla potilaista oli matala eksenatidivasta-ainetitteri tutkimuksen lopussa. Kaiken kaikkiaan vasta-ainepositiivisten potilaiden prosentuaalinen määrä oli suunnilleen sama kaikissa kliinisissä tutkimuksissa. Glukoositasapaino (HbA_{1c}) oli yleisesti samaa luokkaa kuin potilailla, joilla ei havaittu vasta-aineita. Vaiheen 3 tutkimuksissa keskimäärin 12 %:lla potilaista oli korkea vasta-ainetitteri. Osalla näistä potilaista glykeeminen vaste depotmuotoiselle eksenatidivalmisteelle puuttui tutkimusten kontrolloidun osan lopussa. 2,6 %:lla potilaista, joilla oli korkeat vasta-ainetitterit, glukoositasapaino ei korjaantunut. Vasta-ainenegatiivisista potilaista 1,6 %:lla glukoositasapaino ei korjaantunut.

Eksenatidivasta-aineita kehittäneillä potilailla näyttää olevan enemmän pistoskohdan reaktioita (esim. ihon punoitusta ja kutinaa), mutta muutoin saman verran ja samoja haittatapahtumia kuin potilailla, joille ei kehittynt eksenatidivasta-aineita.

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneilla aikuisilla potilailla mahdollisesti immunogeenisten pistoskohdan reaktioiden (useimmiten kutina, johon saattoi liittyä ihon punoitus) ilmaantuvuus oli 9 % tutkimuksissa, joista yksi kesti 30 viikkoa ja kaksi 26 viikkoa. Näitä reaktioita havaittiin harvemmin vasta-ainenegatiivisilla potilailla (4 %) kuin vasta-ainepositiivisilla potilailla (13 %). Ilmaantuvuus oli suurempi potilailla, joilla oli korkeat vasta-ainetitterit.

Vasta-ainepositiivisissa näytteissä ei havaittu merkittäviä ristireaktioita samankaltaisten endogeenisten peptidien (glukagonin tai GLP-1:n) kanssa.

Nopea painonlasku

30 viikkoa kestäneessä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa noin 3 %:lla (n = 4/148) depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneista potilaista esiintyi ainakin yksi jakso, jolloin paino laski nopeasti (kahden peräkkäisen tutkimuskäynnin välillä kirjattu painon lasku oli yli 1,5 kg viikossa).

Nopeutunut sydämen syke

Bydureon-valmisteella aikuisilla tehtyjen kliinisten tutkimusten yhdistettyjen tulosten mukaan havaittiin sydämen sykkeen nopeutuneen lähtötilanteesta (74 lyöntiä minuutissa) keskimäärin 2,6 lyöntiä minuutissa. 15 %:lla depotmuotoista eksenatidihoidoa saaneista potilaista sydämen syke

nopeutui keskimäärin ≥ 10 lyöntiä minuutissa. Suunnilleen 5–10 %:lla muiden hoitoryhmien potilaista sydämen syke nopeutui keskimäärin ≥ 10 lyöntiä minuutissa.

Pediatriset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa vähintään 10-vuotiailla lapsilla ja nuorilla havaittu eksenatidin turvallisuusprofiili (ks. kohta 5.1) oli samankaltainen kuin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu.

Pediatrisessa tutkimuksessa ei ilmennyt yhtään vaikeaa hypoglykemia tapahtumaa.

24 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun hoitajakson aikana yhdellä potilaalla (1,7 %) depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneessa ryhmässä ja yhdellä potilaalla (4,3 %) lumeryhmässä ilmeni lievää hypoglykemiaa (lievä hypoglykemia määriteltiin ei-vaikeaksi hypoglykemia tapahtumaksi, johon kuului hypoglykemiaan viittaavia oireita ja glukoosiarvo < 3 mmol/l [54 mg/dl] ennen hoitoa). Molemmat potilaat saivat insuliinia taustahoitona.

Muita hypoglykemia tapahtumia, jotka eivät täyttäneet vaikean eivätkä lievän tapahtuman kriteereitä, ilmoitettiin tutkijan mukaan 8 potilaalla (13,6 %) depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneessa ryhmässä ja 1 potilaalla (4,3 %) lumeryhmässä. Heistä 6 potilasta depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneessa ryhmässä ja 1 potilas lumeryhmässä sai insuliinia taustahoitona.

Pediatrisessa tutkimuksessa suurin missä tahansa vaiheessa tutkimuksen aikana ilmoitettu vasta-aineiden titteri oli matala (< 625) noin 30 %:lla potilaista ja korkea (≥ 625) noin 63 %:lla potilaista. Positiivisen vasta-ainetitterin omaavien potilaiden prosentuaalinen osuus oli suurimmillaan noin viikolla 12. Kun tutkimusta jatkettiin viikkoon 52 asti, korkean vasta-ainetitterin omaavien potilaiden prosentuaalinen osuus pieneni (31 %:iin) ja matalan vasta-ainetitterin omaavien potilaiden prosentuaalinen osuus suureni (40 %:iin). Potilailla, joilla on korkeammat vasta-ainetitterit, saattaa olla heikompi HbA_{1c}-vaste (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen merkkejä ja oireita (välittömästi vapautuvalla eksenatidilla tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella) ovat voimakas pahoinvointi, voimakas oksentelu ja veren glukoosipitoisuuden nopea lasku. Yliannostustapauksissa on aloitettava asianmukainen tukihoido potilaan kliinisten merkkien ja oireiden perusteella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, glukagonin kaltaiset peptidi-1 (GLP-1) analogit. ATC-koodi: A10BJ01.

Vaikutusmekanismi

Eksenatidi on glukagonin kaltaisen peptidin 1 (GLP-1:n) reseptoriagonisti, jonka useat vaikutukset ovat glukagonin kaltaisen peptidin 1 (GLP-1) verensokeria alentavien vaikutusten kaltaisia. Eksenatidin ja ihmisen GLP-1:n aminohappojärjestykset ovat osittain päällekkäiset. Eksenatidin on osoitettu sitoutuvan tunnettuun ihmisen GLP-1-reseptoriin ja aktivoivan sen *in vitro*. Syklinen AMP ja/tai muut solunsisäiset signaalinvälitysreitit toimivat sen vaikutusmekanismin välittäjinä.

Eksenatidi lisää haiman beetasoluissa tapahtuvaa insuliinin eritystä glukosista riippuvaisella tavalla. Kun verenglukooosi laskee, insuliinin erityks vähenee. Kun eksenatidia käytettiin metformiinin ja/tai tiatsolidiinidionin kanssa, hypoglykemian ilmaantuvuuden ei todettu olevan suurempi kuin lumelääkkeellä metformiinin ja/tai tiatsolidiinidionin kanssa, mikä saattaa johtua tästä glukosista riippuvaisesta insulintrooppisesta mekanismista (ks. kohta 4.4).

Eksenatidi estää glukagonin eritystä, minkä tiedetään olevan tyypin 2 diabeteksessa liian runsasta. Kun glukagonipitoisuudet pienenevät, maksa tuottaa vähemmän glukosia. Eksenatidi ei kuitenkaan heikennä normaalia glukagonivastetta eikä muitakaan hypoglykemian aiheuttamia hormonivasteita.

Eksenatidi hidastaa mahan tyhjenemistä ja siten ateriosta peräisin olevan glukosin pääsyä verenkiertoon.

Eksenatidin on osoitettu vähentävän syömistä, mikä johtuu heikentyneestä ruokahalusta ja lisääntyneestä kylläisyyden tunteesta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eksenatidi parantaa glukositasapainoa alentamalla pitkäkestoisesti tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla sekä aterianjälkeistä että paastoverenglukosia. Farmakokineettisten ja farmakodynaamisten ominaisuuksiensa ansiosta depotmuotoinen eksenatidivalmiste soveltuu annettavaksi kerran viikossa toisin kuin luonnollinen GLP-1.

Eksenatidin farmakodynaamisessa tutkimuksessa todettiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla (n = 13) ensivaiheen insuliinierityksen palautuminen ja toisen vaiheen insuliinierityksen paraneminen vasteena laskimonsisäiseen glukosibolukseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Alla esitetään depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehtyjen kliinisten pitkäaikaistutkimusten tulokset. Näihin tutkimuksiin osallistui 1 356 aikuista tutkittavaa, jotka saivat depotmuotoista eksenatidivalmistetta ja joista 52 % oli miehiä ja 48 % naisia. Yli 65-vuotiaita oli 230 (17 %).

Lisäksi kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun, kardiovaskulaarisia tuloksia arvioivaan tutkimukseen (EXSCEL) osallistui 14 752 aikuista tutkittavaa, joilla oli tyypin 2 diabetes ja minkä tahansa suuruinen kardiovaskulaarinen riski, kun valmiste lisättiin heidän senhetkiseen tavanomaiseen hoitoonsa.

Glukositasapaino

Kahdessa aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa verrattiin depotmuotoista eksenatidivalmistetta annoksella 2 mg kerran viikossa välittömästi vapautuvaan eksenatidiin annoksella 5 mikrogrammaa annettuna kaksi kertaa vuorokaudessa 4 viikon ajan, minkä jälkeen välittömästi vapautuvan eksenatidin annos suurennettiin 10 mikrogrammaan annettuna kaksi kertaa vuorokaudessa. Toinen tutkimus kesti 24 viikkoa (n = 252) ja toinen 30 viikkoa (n = 295), minkä jälkeisessä avoimessa jatkovaiheessa kaikki potilaat saivat depotmuotoista eksenatidivalmistetta 2 mg kerran viikossa seuraavat 7 vuotta (n = 258). Molemmissa tutkimuksissa HbA_{1c}-arvon lasku oli ilmeinen kummassakin hoitoryhmässä jo ensimmäisessä HbA_{1c}-mittauksessa hoidon aloittamisen jälkeen (4 tai 6 viikon kohdalla).

Depotmuotoinen eksenatidivalmiste laski HbA_{1c}-arvoa tilastollisesti merkitsevästi verrattuna välittömästi vapautuvaan eksenatidiin (taulukko 2).

Depotmuotoisella eksenatidivalmisteella ja välittömästi vapautuvalla eksenatidilla havaittiin molemmissa tutkimuksissa kliinisesti merkittävä vaikutus HbA_{1c}-arvoon riippumatta taustalla olevasta diabeteslääkityksestä.

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneista tutkittavista kliinisesti merkityksellisesti ja tilastollisesti merkitsevästi suuremmalla osalla HbA_{1c}-arvo pieneni näissä kahdessa tutkimuksessa alle tason ≤ 7 % tai < 7 % verrattuna välittömästi vapautuvaa eksenatidia saaneisiin (p < 0,05 ja p < 0,0001).

Sekä depotmuotoinen että välittömästi vapautuva eksenatidi laskivat potilaan painoa lähtötasoon nähden, vaikka ero näiden kahden hoitohaaran välillä ei ollut merkitsevä.

Kontrolloimattomassa jatkotutkimuksessa arviointikelpoisilla potilailla (n = 121), jotka siirtyivät välittömästi vapautuvasta eksenatidista depotmuotoiseen eksenatidivalmisteeseen viikolla 30, HbA_{1c}-arvo oli parantunut viikolla 52 samalle tasolle (pienenemä -2 %) lähtötilanteeseen verrattuna kuin depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneilla potilailla. Kaikilla potilailla (258 potilaasta osallistui jatkotutkimukseen 122), jotka jatkoivat 7 vuoden kontrolloimattoman jatkotutkimuksen loppuun saakka, HbA_{1c}-arvo suureni vähitellen viikosta 52 lähtien, mutta oli edelleen pienempi 7 vuoden jälkeen lähtötilanteeseen verrattuna (-1,5 %). Näillä potilailla painon lasku säilyi yli 7 vuotta.

Taulukko 2: Tulokset kahdesta tutkimuksesta, depotmuotoinen vs. välittömästi vapautuva eksenatidi yhdistettynä pelkkään ruokavalioon ja liikuntaan, yhdistettynä metformiiniin ja/tai sulfonyyliureaan ja yhdistettynä metformiiniin ja/tai tiatsolidiinidioniin (intent-to-treat-potilaat)

24 viikkoa kestänyt tutkimus	Depotmuotoinen eksenatidivalmiste 2 mg	Välittömästi vapautuva eksenatidi 10 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa
N	129	123
HbA_{1c} (keskiarvo, %)		
Lähtötaso	8,5	8,4
Muutos lähtötasosta (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-0,67 (-0,94, -0,39)**	
HbA_{1c}-arvon < 7,0 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus	58	30
Plasman paastoglukoosin muutos (mmol/l) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Keskimääräinen paino (kg)		
Lähtötaso	97	94
Muutos lähtötasosta (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30 viikkoa kestänyt tutkimus		
N	148	147
HbA_{1c} (keskiarvo, %)		
Lähtötaso	8,3	8,3
Muutos lähtötasosta (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
HbA_{1c}-arvon ≤ 7,0 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus	73	57
Plasman paastoglukoosin muutos (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Keskimääräinen paino (kg)		
Lähtötaso	102	102
Muutos lähtötasosta (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = keskivirhe, CI = luottamusväli, *p < 0,05, **p < 0,0001

26 viikkoa kestäneessä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa depotmuotoista eksenatidivalmistetta 2 mg verrattiin glargiini-insuliiniin kerran päivässä annettuna. Glargiini-insuliiniin verrattuna depotmuotoisella eksenatidivalmisteella saatiin parempi HbA_{1c}-arvon muutos, se laski keskimääräistä painoa merkittävästi enemmän ja siihen liittyi vähemmän hypoglykemia tapahtumia (taulukko 3).

Taulukko 3: Tulokset 26 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta depotmuotoinen eksenatidivalmiste vs. glargiini-insuliini yhdistettynä pelkkään metformiiniin tai metformiiniin ja sulfonyyliurean yhdistelmään (intent-to-treat-potilaat)

	Depotmuotoinen eksenatidivalmiste 2 mg	Glargiini-insuliini¹
N	233	223
HbA_{1c} (keskiarvo, %)		
Lähtötaso	8,3	8,3
Muutos lähtötasosta (± SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
HbA_{1c}-arvon ≤ 7,0 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus	62	54
Plasman paastoglukoosin muutos (mmol/l) (± SE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Keskimääräinen paino (kg)		
Lähtötaso	91	91
Muutos lähtötasosta (± SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-4,05 (-4,57, -3,52) *	

SE = keskivirhe, CI = luottamusväli, *p < 0,05

¹Glargiini-insuliinin annoksella pyrittiin glukoositasoon 4,0–5,5 mmol/l (72–100 mg/dl).

Keskimääräinen glargiini-insuliiniannos oli tutkimuksen alussa 10,1 IU/vrk ja se nousi tasolle 31,1 IU/vrk glargiini-insuliinia saaneilla potilailla.

Tulokset viikolla 156 olivat yhdenmukaiset aiemmin viikon 26 kohdalla tehdyn väliraportin kanssa. Glargiini-insuliiniin verrattuna depotmuotoinen eksenatidihoito paransi jatkuvasti ja merkittävästi glukoositasopainoa ja painonhallintaa. Turvallisuuslöydökset viikolla 156 olivat yhdenmukaiset viikolla 26 raportoitujen tulosten kanssa.

26 viikkoa kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa depotmuotoista eksenatidivalmistetta verrattiin sitagliptiiniin ja pioglitatsonin enimmäisvuorokausiannoksiin aikuisilla tutkittavilla, jotka saivat myös metformiinia. Kaikissa hoitoryhmissä HbA_{1c}-arvo pieneni merkittävästi lähtötilanteeseen nähden. Depotmuotoinen eksenatidivalmiste oli sekä sitagliptiinia että pioglitatsonia tehokkaampi HbA_{1c}-arvon muutoksen suhteen lähtötilanteeseen nähden.

Depotmuotoinen eksenatidivalmiste laski painoa merkittävästi enemmän kuin sitagliptiini. Pioglitatsonia saaneiden potilaiden paino nousi (taulukko 4).

Taulukko 4: Tulokset 26 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta depotmuotoinen eksenatidi vs. sitagliptiini vs. pioglitatsoni, yhdessä metformiinin kanssa (intent-to-treat-potilaat)

	Depotmuotoinen eksenatidivalmiste 2 mg	Sitagliptiini 100 mg	Pioglitatsoni 45 mg
N	160	166	165
HbA_{1c} (keskiarvo, %)			
Lähtötaso	8,6	8,5	8,5
Muutos lähtötasosta (± SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI) vs. sitagliptiini	-0,63 (, -0,89, -0,37)**		
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI) vs. pioglitatsoni	-0,32 (-0,57, -0,06,)*		
HbA_{1c}-arvon ≤ 7,0 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus	62	36	49
Plasman paastoglukoosin muutos (mmol/l) (± SE)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Keskimääräinen paino (kg)			
Lähtötaso	89	87	88
Muutos lähtötasosta (± SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI) vs. sitagliptiini	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI) vs. pioglitatsoni	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SE = keskivirhe, CI = luottamusväli, *p< 0,05, **p< 0,0001

28 viikkoa kestäneessä aikuisilla tehdyssä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa depotmuotoisen eksenatidin ja dapagliflotsiinin yhdistelmää verrattiin pelkkään depotmuotoiseen eksenatidiin ja pelkkään dapagliflotsiiniin tutkittavilla, jotka käyttivät myös metformiinia. HbA_{1c}-arvo pieneni kaikissa hoitoryhmissä lähtötasoon verrattuna. Depotmuotoista eksenatidia ja dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä HbA_{1c}-arvo pieneni lähtötasosta enemmän kuin pelkkää depotmuotoista eksenatidia tai pelkkää dapagliflotsiinia saaneilla (taulukko 5).

Depotmuotoisen eksenatidin ja dapagliflotsiinin yhdistelmän käytön yhteydessä paino laski huomattavasti enemmän kuin kumpaakaan lääkevalmistetta yksinään käytettäessä (taulukko 5).

Taulukko 5: Tulokset yhdestä 28 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa verrattiin depotmuotoista eksenatidia ja dapagliflotsiinia pelkkään depotmuotoiseen eksenatidiin ja pelkkään dapagliflotsiiniin yhdistelmänä metformiinin kanssa (intent-to-treat-potilaat)

	Depotmuotoinen eksenatidi 2 mg kerran viikossa + dapagliflotsiini 10 mg kerran vuorokaudessa	Depotmuotoinen eksenatidi 2 mg kerran viikossa + lumelääke kerran vuorokaudessa	Dapagliflotsiini 10 mg kerran vuorokaudessa + lumelääke kerran viikossa
N	228	227	230
HbA_{1c} (keskiarvo, %)			
Lähtötaso	9,3	9,3	9,3
Muutos lähtötasosta (± SE) ^a	-2,0 (± 0,1)	-1,6 (± 0,1)	-1,4 (± 0,1)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta yhdistelmän ja yksittäisen vaikuttavan lääkevalmisteen välillä (95 %:n luottamusväli)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
HbA_{1c}-arvon < 7,0 % saavuttaneiden potilaiden osuus (%)	45	27	19
Plasman paastoglukoosin keskimääräinen muutos lähtötasosta (mmol/l) (± SE)^a	-3,7 (± 0,2)	-2,5 (± 0,2)	-2,7 (± 0,2)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta yhdistelmän ja yksittäisen vaikuttavan lääkevalmisteen välillä (95 %:n luottamusväli)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
2 tuntia aterian jälkeen mitatun plasman glukoosipitoisuuden keskimääräinen muutos lähtötasosta (mmol/l) (± SE)^a	-4,9 (± 0,2)	-3,3 (± 0,2)	-3,4 (± 0,2)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta yhdistelmän ja yksittäisen vaikuttavan lääkevalmisteen välillä (95 %:n luottamusväli)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Keskimääräinen paino (kg)			
Lähtötaso	92	89	91
Muutos lähtötasosta (± SE) ^a	-3,6 (± 0,3)	-1,6 (± 0,3)	-2,2 (± 0,3)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta yhdistelmän ja yksittäisen vaikuttavan lääkevalmisteen välillä (95 %:n luottamusväli)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

SE = keskivirhe, N = potilaiden määrä

^a Korjatut pienimmän neliösumman keskiarvot ja tutkimusryhmien ero(t) lähtötasossa todetuista arvoista tapahtuneen muutoksen suhteen viikolla 28 mallinnettiin käyttämällä toistettujen mittausten sekamallia. Malli sisälsi kiinteinä tekijöinä hoidon, alueen, lähtötilanteen HbA_{1c}-ositteen (< 9,0 % tai ≥ 9,0 %), viikon sekä hoitoon liittyvät yhteisvaikutukset viikoittain. Kovariaattina oli lähtötason arvo. * p < 0,01, ** p < 0,001.

Kaikki p-arvot ovat kerrannaisuuden suhteen korjattuja p-arvoja.

Analyysit eivät sisällä mittauksia, jotka on tehty hätälääkityksen käytön jälkeen tai tutkimuslääkkeen käytön enneaikaisen lopettamisen jälkeen.

28 viikkoa kestäneessä aikuisilla tehdyssä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa depotmuotoista eksenatidia pelkän glargiini-insuliinin lisälääkkeenä tai glargiini-insuliinin ja metformiinin lisälääkkeenä verrattiin lumelääkkeeseen pelkän glargiini-insuliinin lisälääkkeenä tai glargiini-

insuliinin ja metformiinin lisälääkkeenä. Glargiini-insuliinin annoksella pyrittiin plasman paastoglukoosipitoisuuteen, joka oli 4,0–5,5 mmol/l (72–99 mg/dl). Depotmuotoinen eksenatidivalmiste pienensi HbA_{1c}-arvoa lähtötilanteesta viikkoon 28 mennessä enemmän kuin lumelääke (taulukko 6).

Depotmuotoisen eksenatidin käytön yhteydessä paino laski viikkoon 28 mennessä enemmän kuin lumelääkettä käytettäessä (taulukko 6).

Taulukko 6: Tulokset yhdestä 28 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa verrattiin depotmuotoista eksenatidia lumelääkkeeseen yhdistelmänä pelkän glargiini-insuliinin tai glargiini-insuliinin ja metformiinin kanssa (intent-to-treat-potilaat)

	Depotmuotoinen eksenatidi 2 mg + glargiini-insuliini^a	Lumelääke + glargiini-insuliini^a
N	230	228
HbA_{1c} (keskiarvo, %)		
Lähtötaso	8,5	8,5
Muutos lähtötasosta (± SE) ^b	-1,0 (± 0,1)	-0,2 (± 0,1)
Keskimääräinen hoitojen välinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 %:n luottamusväli)		-0,74* (-0,94, -0,54)
HbA_{1c}-arvon ≤ 7 % saavuttaneiden potilaiden osuus (%)^c	33*	7
Keskimääräinen paino (kg)		
Lähtötaso	94	94
Muutos lähtötasosta (± SE) ^b	-1,0 (± 0,3)	0,5 (± 0,3)
Keskimääräinen hoitojen välinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 %:n luottamusväli)		-1,52* (-2,19, -0,85)
2 tuntia aterian jälkeen mitatun plasman glukoosipitoisuuden muutos lähtötasosta (mmol/l) (± SE)^{b,d}	-1,6 (± 0,3)	-0,1 (± 0,3)
Keskimääräinen hoitojen välinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 %:n luottamusväli)		-1,54* (-2,17, -0,91)

N = potilaiden määrä kussakin hoitoryhmässä, SE = keskivirhe, *p-arvo < 0,001 (korjattu kerrannaisuuden suhteen).

^{a.} Pienimmän neliösumman keskiarvojen muutos insuliinin keskimääräisessä vuorokausiannoksessa oli depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneiden ryhmässä 1,6 yksikköä ja lumeryhmässä 3,5 yksikköä.

^{b.} Korjatut pienimmän neliösumman keskiarvot ja tutkimusryhmien ero(t) lähtötasossa todetuista arvoista tapahtuneen muutoksen suhteen viikolla 28 mallinnettiin käyttämällä toistettujen mittausten sekamalla. Malli sisälsi kiinteinä tekijöinä hoidon, alueen, lähtötilanteen HbA_{1c}-tason (< 9,0 % tai ≥ 9,0 %), lähtötason sulfonyyliurean käytön (käyttö vs. ei käyttöä), viikon sekä hoitoon liittyvät yhteisvaikutukset viikoittain. Kovariaattina oli lähtötason arvo. Kaksi tuntia aterian jälkeen mitatun plasman glukoosipitoisuuden absoluuttinen muutos viikolla 28 mallinnettiin samalla tavalla käyttämällä kovarianssianalyysiä (ANCOVA).

^{c.} Kaikki potilaat, joista ei ollut saatavilla päätemuuttujaa koskevia tietoja, tulkittiin potilaiksi, jotka eivät saaneet vastetta.

^{d.} Ateriasituskokeen jälkeen.

Analyysit eivät sisällä mittauksia, jotka on tehty hätälääkityksen käytön jälkeen tai tutkimuslääkkeen käytön ennaikaisen lopettamisen jälkeen.

Kardiovaskulaarinen arviointi

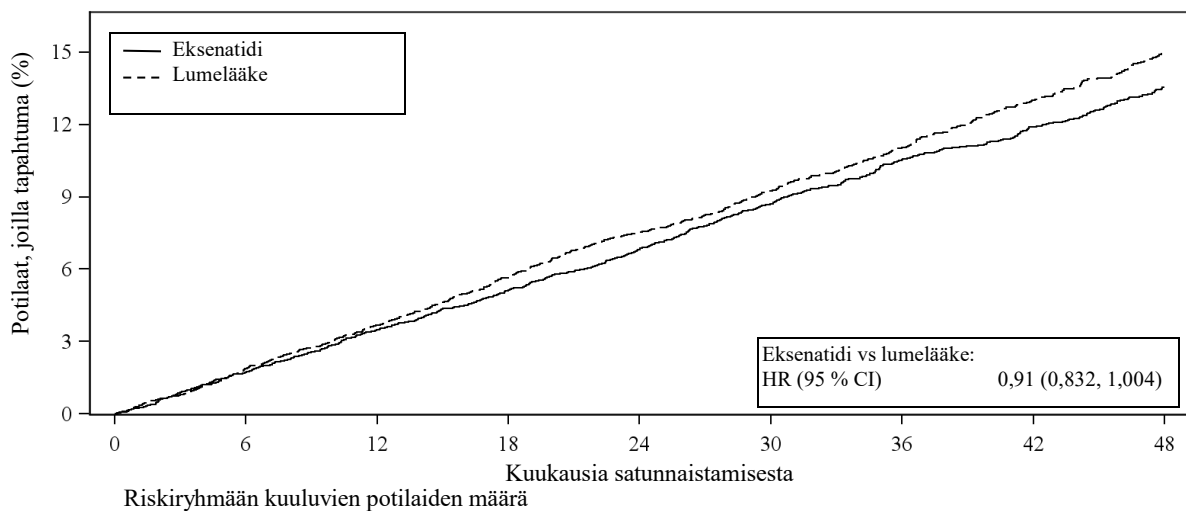
EXSCEL oli pragmaattinen kardiovaskulaarisia tuloksia arvioinut tutkimus, johon osallistuneilla aikuisilla potilailla oli tyypin 2 diabetes ja minkä tahansa suuruinen kardiovaskulaarinen riski. Yhteensä 14 752 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko depotmuotoista eksenatidivalmistetta 2 mg kerran viikossa tai lumelääkettä, jotka lisättiin potilaan senhetkiseen

tavanomaiseen hoitoon, johon saattoi sisältyä SGLT2:n estäjiä. Tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisen potilaiden seurannan mediaani oli 38,7 kuukautta ja hoidon keston mediaani oli 27,8 kuukautta. Tutkimuksen päättyessä elossaolotietoja oli saatavilla potilaista seuraavasti: 98,9 %:sta depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneiden ryhmässä ja 98,8 %:sta lumeryhmässä. Keskimääräinen ikä tutkimuksessa aloittamisen hetkellä oli 62 vuotta (8,5 % potilaista oli vähintään 75-vuotiaita). Noin 62 % potilaista oli miehiä. Keskimääräinen painoindeksi oli 32,7 kg/m² ja potilaat olivat sairastaneet diabetesta keskimäärin 13,1 vuoden ajan. Keskimääräinen HbA_{1c} oli 8,1 %. Noin 49,3 %:lla potilaista oli lievä munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] ≥ 60 – ≤ 89 ml/min/1,73 m²) ja 21,6 %:lla keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR ≥ 30 – ≤ 59 ml/min/1,73 m²). Yhteensä 26,9 %:lla potilaista ei ollut aiemmin ollut yhtään kardiovaskulaarista tapahtumaa ja 73,1 %:lla oli ollut aiemmin ainakin yksi kardiovaskulaarinen tapahtuma.

EXSCEL-tutkimuksen ensisijainen turvallisuutta (vähintään samanveroisuutta) ja tehoa (paremmuutta) koskeva päätemuuttuja oli aika ensimmäiseen vahvistettuun merkittävään sydänperäiseen haittatapahtumaan (Major Adverse Cardiac Event, MACE): kardiovaskulaarisista johtuva kuolema, ei-fataaliin sydäninfarktiin tai ei-fataaliin aivohalvaukseen. Kaikista syistä johtuva kuolleisuus oli ensimmäinen arvioitu toissijainen päätemuuttuja.

Potilaan senhetkiseen tavanomaiseen hoitoon lisätty depotmuotoinen eksenatidi ei suurentanut kardiovaskulaarista riskiä tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna (riskisuhde: 0,91; 95 %:n luottamusväli: 0,832, 1,004; p < 0,001 vähintään samanveroisuudelle), ks. kuva 1. EXSCEL-tutkimuksen ennalta määritellyssä alaryhmäanalyysissä MACE-tapahtuman riskisuhde oli 0,86 (95 %:n luottamusväli: 0,77, 0,97) potilailla, joilla lähtötilanteen eGFR oli ≥ 60 ml/min/1,73 m², ja 1,01 (95 %:n luottamusväli: 0,86, 1,19) potilailla, joilla lähtötilanteen eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m². Ensisijaista yhdistettyä ja toissijaisia kardiovaskulaarisia päätemuuttujia koskevat tulokset on esitetty kuvassa 2.

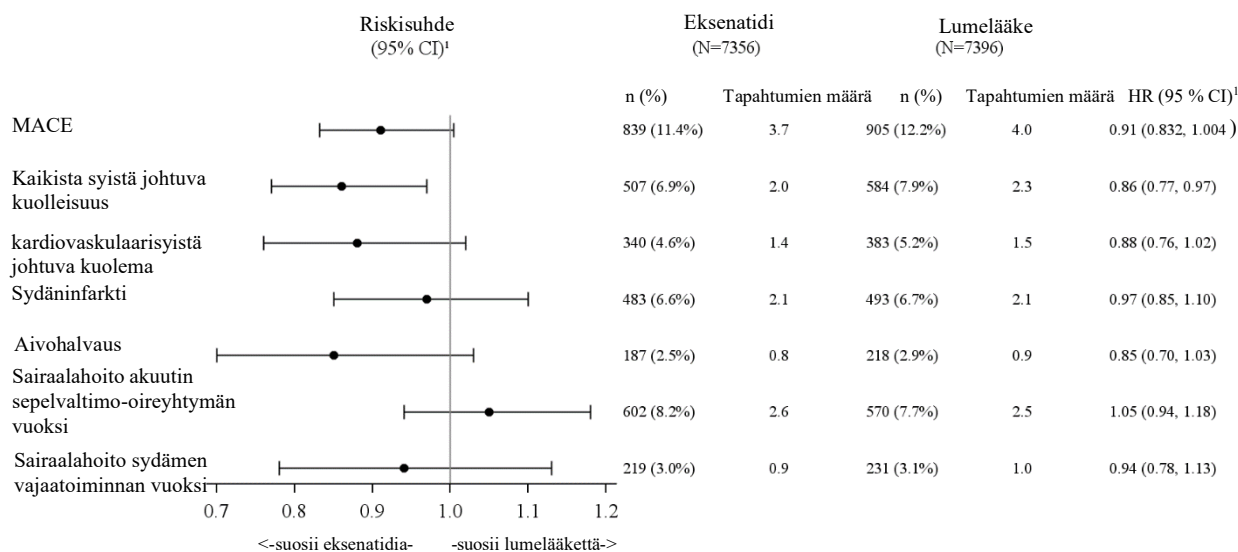
Kuva 1: Aika ensimmäiseen arvioituun MACE-tapahtumaan (intent-to-treat-potilaat)



	Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä								
Exenatidi	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
Lumelääke	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

HR = riskisuhde, CI = luottamusväli

Kuva 2: Forest-kuvaaja: ensisijaisen ja toissijaisten päätemuuttujien analyysi (intent-to-treat-potilaat)



CI = luottamusväli; HR = riskisuhde; MACE = merkittävä sydänperäinen haittatapahtuma; n = niiden potilaiden määrä, joilla todettiin tapahtuma; N = hoitoryhmän potilaiden määrä.

¹ Riskisuhde (vaikuttava aine / lumelääke) ja luottamusväli perustuvat Coxin suhteellisen riskiregressioanalyysimalliin, joka oli stratifioitu aiemman kardiovaskulaarisen tapahtuman mukaan ja jossa käytettiin hoitoryhmää vain selittävänä muuttujana.

Depotmuotoista exenatidia saaneiden ryhmässä verensokeria alentavan lisälääkityksen tarve pieneni 33 % (altistuksen suhteen vakioitu ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti 10,5) lumeryhmään verrattuna (altistuksen suhteen vakioitu ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti 15,7). HbA_{1c}-arvojen havaittiin laskeneen tutkimuksen aikana niin, että hoitojen välinen kokonaisero oli -0,53 % (depotmuotoinen exenatidi verrattuna lumelääkkeeseen).

Potilaan paino

Potilaan paino laski kaikissa depotmuotoisella exenatidivalmisteella tehdyissä tutkimuksissa lähtötilanteeseen nähden. Neljässä verrokkikontrolloidussa tutkimuksessa tämä painon lasku todettiin depotmuotoista exenatidivalmistetta saaneilla, riippumatta pahoinvoinnin esiintymisestä, joskin paino laski enemmän ryhmässä, jossa potilailla ilmeni pahoinvointia (keskimääräinen painon lasku potilailla, joilla ilmeni pahoinvointia, oli -2,9 – -5,2 kg vs. -2,2 – -2,9 kg ilman pahoinvointia).

Neljässä verrokkikontrolloidussa tutkimuksessa 70–79 %:lla potilaista sekä paino että HbA_{1c} laskivat (HbA_{1c} laski 88–96 %:lla potilaista).

Plasman/seerumin glukoosi

Depotmuotoinen exenatidihoito pienensi merkittävästi plasman/seerumin paastoglukoosiarvoja. Pienenemä havaittiin jo 4 viikon jälkeen. Glargiini-insuliinilla tehdyssä lumekontrolloidussa tutkimuksessa plasman paastoglukoosiarvo muuttui lähtötilanteesta viikkoon 28 mennessä depotmuotoista exenatidivalmistetta saaneiden ryhmässä -0,7 mmol/l ja lumeryhmässä -0,1 mmol/l. Lisäksi havaittiin aterianjälkeisten glukoosiarvojen pieneneminen. Plasman paastoglukoosiarvojen paraneminen säilyi viikolle 52 saakka.

Beetasolujen toiminta

Depotmuotoisella exenatidivalmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu beetasolujen toiminnan paranevan, kun mittareina on käytetty esim. beetasolujen toiminnan homeostaasimallimääritystä (HOMA-B). Beetasoluvaikeus säilyi viikolle 52 saakka.

Verenpaine

Depotmuotoisella exenatidivalmisteella tehdyissä neljässä verrokkikontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin systolisen verenpaineen laskua (-2,9 mmHg – -4,7 mmHg). Vertailevassa 30 viikkoa kestäneessä exenatidia välittömästi vapauttavaa lääkemuoeta verrokkina käyttäneessä tutkimuksessa

sekä depotmuotoinen että välittömästi vapautuva eksenatidi laskivat merkittävästi systolista verenpainetta lähtötilanteeseen verrattuna (depotmuotoinen eksenatidi $-4,7 \pm 1,1$ mmHg ja välittömästi vapautuva eksenatidi $-3,4 \pm 1,1$ mmHg). Lääkitysten välinen ero ei ollut merkitsevä. Verenpaineen lasku säilyi viikolle 52.

Glargiini-insuliinin kanssa tehdyssä lumekontrolloidussa tutkimuksessa systolinen verenpaine muuttui lähtötilanteesta viikkoon 28 mennessä depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneiden ryhmässä $-2,6$ mmHg ja lumeryhmässä $-0,7$ mmHg.

Yhdistelmähoito depotmuotoisella eksenatidilla ja dapagliflotsiinilla oli laskenut keskimääräistä systolista verenpainetta viikolla 28 huomattavasti ($-4,3 \pm 0,8$ mmHg) verrattuna pelkkään depotmuotoiseen eksenatidiin ($-1,2 \pm 0,8$ mmHg, $p < 0,01$) tai pelkkään dapagliflotsiiniin ($-1,8 \pm 0,8$ mmHg, $p < 0,05$).

Paastolipidit

Depotmuotoisella eksenatidivalmisteella ei ole todettu lipidiparametreihin kohdistuvia haitallisia vaikutuksia.

Pediatriset potilaat

Depotmuotoisen eksenatidivalmisteen (2 mg kerran viikossa) tai lumelääkkeen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa vähintään 10-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joiden tyyppin 2 diabeteksen hoitona oli vain ruokavalio ja liikunta tai myös vakaa-annoksinen suun kautta otettava diabeteslääkitys ja/tai insuliini.

Depotmuotoinen eksenatidivalmiste pienensi HbA_{1c}-arvoa enemmän kuin lumelääke 24 viikon jälkeen (taulukko 7).

Taulukko 7: Tulokset yhdestä 24 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa depotmuotoista eksenatidivalmistetta verrattiin lumelääkkeeseen vähintään 10-vuotiailla pediatrisilla ja nuorilla potilailla (intent-to-treat-potilaat)

	Depotmuotoinen eksenatidivalmiste, 2 mg kerran viikossa	Lumelääke kerran viikossa
Intent-to-treat-joukko (N)	58	24
HbA_{1c} (keskiarvo, %)		
Lähtötaso	8,11	8,22
Muutos lähtötasosta (\pm SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna lumelääkkeeseen (95 % CI) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)		
Lähtötaso	9,24	9,08
Muutos lähtötasosta (\pm SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna lumelääkkeeseen (95 % CI) ^b	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Keskimääräinen paino (kg)		
Lähtötaso	100,33	96,96
Muutos lähtötasosta (\pm SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna lumelääkkeeseen (95 % CI) ^b	-1,22 (-3,59, 1,15)	
HbA_{1c}-arvon < 7,0 % saavuttaneiden potilaiden osuus	31,0 %	8,3 %

	Depotmuotoinen eksenatidivalmiste, 2 mg kerran viikossa	Lumelääke kerran viikossa
HbA_{1c}-arvon ≤ 6,5 % saavuttaneiden potilaiden osuus	19,0 %	4,2 %
HbA_{1c}-arvon < 6,5 % saavuttaneiden potilaiden osuus	19,0 %	4,2 %

*p = 0,012

^a Korjatut pienimmän neliösumman keskiarvot ja tutkimusryhmien erot lähtötasossa todetuista arvoista tapahtuneen muutoksen suhteen kullakin käynnillä mallinnettiin käyttämällä toistettujen mittausten sekamallia. Malli sisälsi kiinteinä tekijöinä hoitoryhmän, alueen, käynnin, hoitoryhmän ja käynnin yhteisvaikutuksen, lähtötilanteen HbA_{1c}-arvon sekä lähtötilanteen HbA_{1c}-arvon ja käynnin yhteisvaikutuksen, ja siinä käytettiin strukturoimatonta kovarianssimatriisia.

^b Korjatut pienimmän neliösumman keskiarvot ja tutkimusryhmien erot lähtötasossa todetuista arvoista tapahtuneen muutoksen suhteen kullakin käynnillä mallinnettiin käyttämällä toistettujen mittausten sekamallia. Malli sisälsi kiinteinä tekijöinä hoitoryhmän, alueen, käynnin, hoitoryhmän ja käynnin yhteisvaikutuksen, lähtötilanteen arvon, seulonta-ajankohdan HbA_{1c}-arvon (< 9,0 % tai ≥ 9,0 %) sekä lähtötilanteen arvon ja käynnin yhteisvaikutuksen, ja siinä käytettiin strukturoimatonta kovarianssimatriisia.

5.2 Farmakokinetiikka

Eksenatidin imeytymisominaisuuksien vuoksi depotmuotoinen eksenatidivalmiste vapauttaa hitaasti vaikuttavaa ainetta. Kun eksenatidi on imeytynyt verenkiertoon, se jakautuu ja eliminoituu tunnettujen systeemisten farmakokineettisten ominaisuuksiensa mukaisesti (kuvattu tässä kappaleessa).

Imeytyminen

Kun depotmuotoista eksenatidia annettiin 2 mg:n annoksella kerran viikossa, eksenatidin plasman keskiarvo ylitti tehokkaan annoksen minimipitoisuuden (~ 50 pg/ml) 2 viikossa. Keskimääräiset pitoisuudet plasmassa nousivat asteittain 6–7 viikon aikana, minkä jälkeen eksenatidipitoisuus pysyi tasolla noin 151-265 pg/ml, mikä osoitti vakaan tilan saavuttamisen. Eksenatidin vakaan tilan pitoisuus säilyy, kun annosväli on yksi viikko, ja tämän keskimääräisen terapeuttisen pitoisuuden vaihtelu huippupitoisuudesta minimipitoisuuteen on hyvin vähäistä.

Jakautuminen

Kun ihon alle annetaan kerta-annos eksenatidia, sen keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on 28 l.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että eksenatidi eliminoituu pääasiallisesti glomerulussuodatuksella ja tämän jälkeen proteolyttisen hajoamisen kautta. Eksenatidin keskimääräinen näennäispuhdistuma on 9 l/h. Nämä eksenatidin farmakokineettiset ominaisuudet eivät ole annoksesta riippuvaisia. Noin 10 viikkoa depotmuotoisen eksenatidilääkityksen lopettamisen jälkeen plasman keskimääräiset eksenatidipitoisuudet olivat alle pienimmän mitattavissa olevan pitoisuuden.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (jotka saivat depotmuotoista eksenatidivalmistetta 2 mg:n annoksella) tehty populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittaa, että systeeminen altistus saattaa suurentua (mediaanin ennuste kussakin ryhmässä) noin 74 % potilailla, joilla on keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (N = 10), ja noin 23 % potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (N = 56), verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (N = 84).

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Eksenatidi eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, joten maksan toimintahäiriön ei odoteta vaikuttavan veren eksenatidipitoisuuksiin.

Sukupuoli, rotu ja paino

Sukupuolella, rodulla tai painolla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta eksenatidin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät

Iäkkäistä henkilöistä on saatavilla niukasti tietoa, mutta näyttää siltä, ettei ikä aina noin 75 vuoteen asti muuta sanottavasti eksenatidialtistusta.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa välittömästi vapautuvan eksenatidin annoksella 10 mikrog iäkkäiden, 75–85-vuotiaiden tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden (N = 15), saama altistus (AUC) suureni keskimäärin 36 % verrattuna 45–65-vuotiaiden (N = 15) altistukseen. Altistuksen suureneminen iäkkäissä johtui todennäköisesti heikentyneestä munuaistoiminnasta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tyypin 2 diabetesta sairastavilla vähintään 10-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla oli matalat lääkevasta-ainetitterit, osoitti, että depotmuotoisen eksenatidivalmistein (2 mg) anto johti samankaltaiseen altistukseen kuin aikuisilla on todettu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset välittömästi vapautuvalla eksenatidilla tai depotmuotoisella eksenatidilla eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla ja hiirillä on todettu kilpirauhasen kasvaimia pitkävaikutteisten GLP-1-reseptoriagonistien käytön yhteydessä. Depotmuotoisella eksenatidivalmisteella rotilla tehdyssä kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin C-soluadenoomien ja C-solukarsinoomien ilmaantuvuuden suureneminen annoksilla, jotka olivat AUC-arvojen perusteella vähintään kaksinkertaisia verrattuna systeemiseen altistukseen ihmisillä. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tällä hetkellä tunneta.

Eksenatidilla tehdyt eläinkokeet eivät osoittaneet haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen. Suurilla annoksilla oli vaikutuksia luustoon ja ne hidastivat sikiön ja vastasyntyneen kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi)
sakkaroosi

Liuotin

karmelloosinatrium
natriumkloridi
polysorbaatti 20
natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
dinatriumfosfaattiheptahydraatti
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttövalmis suspensio

Suspensio on käytettävä välittömästi jauheen ja liuottimen sekoittamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Annospakkausta voidaan säilyttää ennen käyttöä 4 viikkoa alle 30 °C:n lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiokuiva-aine on pakattu 3 ml:n tyyppin I lasista valmistettuun injektiopulloon, jossa on kumitulppa (klooributyyli), alumiinisinetti ja muovisuojuus.

Liuotin on pakattu 1,5 ml:n tyyppin I lasista valmistettuun injektioruiskuun, jossa on kumista (bromibutyyli) valmistettu tulppa ja mäntä.

Yksi annospakkaus sisältää yhden injektiopullon eksenatidi-injektiokuiva-ainetta (2 mg), yhden esitäytetyn ruiskun, jossa on 0,65 ml liuotinta, yhden sekoitukseen tarvittavan injektiopullon liittimen ja 2 neulaa (1 varaneula).

Pakkauksessa on 4 annospakkausta tai monipakkaus joka sisältää 12 (3 x 4) annospakkausta. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Potilasta on neuvottava hävittämään turvallisesti jokaisen injektion jälkeen ruisku, jossa on neula kiinni. Potilaan ei tarvitse säästää mitään annospakkauksen välineitä.

Liuotin on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuottimen saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä näy mitään hiukkasia. Käyttövalmiin suspension saa käyttää vain, jos se on valkoista tai melkein valkoista ja sameaa.

Käyttökuntoon saatettu depotmuotoinen eksenatidisuspensio on käytettävä välittömästi.

Jäätynyttä depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/11/696/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. kesäkuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. helmikuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bydureon 2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten esitetyssä kynässä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitetytty kynä sisältää 2 milligrammaa eksenatidia. Suspendoinnin jälkeen yhdestä kynästä saadaan annos 2 mg / 0,65 ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten.

Injektiokuiva-aine: valkoinen tai melkein valkoinen jauhe.

Liuotin: kirkas, väritön, kellertävä tai ruskehtava liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bydureon on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuisille, nuorille ja vähintään 10-vuotiaille lapsille parantamaan glukoositasapainoa yhdistettynä muihin verensokeria alentaviin lääkevalmisteisiin, perusinsuliini mukaan lukien, kun niiden käytöllä ei yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa saavuteta riittävää glukoositasapainoa.

Katso kohdista 4.4, 4.5 ja 5.1 tutkimustulokset, jotka koskevat yhdistelmiä, vaikutuksia glukoositasapainoon ja sydän- ja verisuonitapahtumiin sekä tutkittuja potilasryhmiä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositeltu annos on 2 mg eksenatidia kerran viikossa.

Potilaiden, jotka siirtyvät eksenatidia välittömästi vapauttavasta valmisteesta (Byetta) depotmuotoiseen eksenatidivalmisteeseen (Bydureon tai Bydureon BCise), veren glukoositaso voi ohimenevästi kohota, mutta se yleensä tasaantuu kahden ensimmäisen viikon aikana hoidon aloittamisesta. Potilaat voivat vaihtaa hoitoa depotmuotoisten eksenatidivalmisteiden (Bydureon tai Bydureon BCise) välillä eikä vaihtamisen odoteta vaikuttavan merkittävästi veren glukoosipitoisuuksiin.

Kun depotmuotoinen eksenatidivalmiste lisätään käynnissä olevaan metformiini- ja/tai tiatsolidiinidionihoidon, metformiini- ja/tai tiatsolidiinidioniannosta ei tarvitse muuttaa. Kun valmiste lisätään sulfonyyliureahoitoon, sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä on harkittava hypoglykemiariskin vähentämiseksi (ks. kohta 4.4). Yhdistelmähoitoa tiatsolidiinidionin kanssa on tutkittu vain aikuisilla.

Depotmuotoinen eksenatidivalmiste pistetään kerran viikossa samana viikonpäivänä. Tarvittaessa viikottaista pistospäivää voidaan muuttaa edellyttäen, että edellinen lääkeannos pistettiin vähintään kolme vuorokautta aikaisemmin. Depotmuotoinen eksenatidivalmiste voidaan pistää mihin tahansa vuorokauden aikaan riippumatta ruokailusta.

Jos lääkeannos jää ottamatta, se on otettava niin pian kuin mahdollista, kunhan seuraava annosteluaiakataulun mukainen pistos on vähintään kolmen päivän kuluttua. Sen jälkeen potilas voi palata normaaliin annosteluaiakataulun mukaiseen kerran viikossa annosteluun. Jos annos on unohtunut ja seuraava annosteluaiakataulun mukainen annos on yhden tai kahden päivän kuluttua, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta vaan palata depotmuotoisen eksenatidivalmisteen normaaliin annosteluaiakatauluun seuraavana annosteluaiakataulun mukaisena päivänä

Depotmuotoinen eksenatidivalmiste ei vaadi ylimääräistä omaseurantaa. Verensokerin omaseuranta on välttämätöntä sulfonyyliurean ja insuliinin annoksen säätämiseksi erityisesti, kun hoito pitkävaikutteisella eksenatidilla aloitetaan ja insuliiniannosta pienennetään. Insuliiniannoksen pienentämiseen suositellaan asteittaista lähestymistapaa.

Jos toinen glukoosipitoisuutta pienentävä hoito aloitetaan depotmuotoisen eksenatidihoidon lopettamisen jälkeen, on otettava huomioon lääkevalmisteen pitkävaikutteisuus (ks. kohta 5.2).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen iän perusteella. Koska munuaistoiminta yleensä heikkenee iän myötä, on kuitenkin kiinnitettävä huomiota potilaan munuaistoimintaan (ks. kohta *Munuaisten vajaatoiminta*) (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei suositella, jos potilaalla on loppuvaiheen munuaissairaus tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] < 30 ml/min) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen vähintään 10-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Tietoja alle 10-vuotiaista lapsista ei ole saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Ihon alle

Potilas pistää itse depotmuotoisen eksenatidilääkkeen. Kukin kertakäyttöinen lääkekynä on tarkoitettu vain yhden henkilön käyttöön.

On erittäin suositeltavaa, että terveydenhuollon ammattilainen neuvoo potilaalle ja huoltajalle depotmuotoisen eksenatidivalmisteen oikean käytön ennen hoidon aloittamista. Lääkepakkauksessa on käyttäjän opas, jota täytyy huolellisesti noudattaa.

Lääkeannos pistetään ihon alle vatsaan, reiteen tai olkavarren takaosaan välittömästi kuiva-aineen ja liuottimen sekoittamisen jälkeen.

Kun käytetään samanaikaisesti insuliinia, depotmuotoinen eksenatidivalmiste ja insuliini täytyy antaa kahtena erillisenä pistoksena.

Ohjeet lääkesuspension valmistukseen ennen käyttöä on esitetty kohdassa 6.6. ja käyttäjän oppaassa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei pidä käyttää tyypin 1 diabeteksen eikä diabeettisen ketoasidoosin hoitoon.

Pitkävaikutteinen eksenatidi ei korvaa insuliinia. Diabeettista ketoasidoosia on ilmoitettu esiintyneen insuliinista riippuvaisilla potilailla insuliinin käytön nopean keskeyttämisen tai annoksen pienentämisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei saa pistää laskimoon tai lihakseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Eksenatidia välittömästi vapauttavan valmisteen kerta-annokset lisäsivät ruuansulatuskanavan haittavaikutusten yleisyyttä ja vakavuutta potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat dialyysihoitoa. Näin ollen depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min).

Eksenatidin käytön yhteydessä on ilmoitettu melko harvinaisina haittavaikutuksina munuaistoiminnan muutoksia, kuten suurentunutta seerumin kreatiniiniarvoa, munuaistoiminnan heikentymistä, kroonisen munuaisten vajaatoiminnan pahenemista ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, jotka saattavat edellyttää hemodialyysia. Jotkin näistä haittavaikutuksista ilmenivät potilailla, joilla oli samanaikaisesti mahdollisesti nestetasapainoon vaikuttavia haittoja, kuten pahoinvointia, oksentelua ja/tai ripulia, ja/tai potilas sai lääkettä, jonka tiedetään vaikuttavan munuaisten toimintaan tai nestetasapainoon. Potilaiden samanaikaiseen lääkitykseen sisältyi ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulehduskipulääkkeitä ja diureetteja. Munuaistoiminnan muutosten on havaittu palautuneen, kun potilas sai tukihoitoa ja kun munuaistoimintaan mahdollisesti vaikuttava lääkehoito, kuten eksenatidihoito, lopetettiin.

Vaikea ruuansulatuskanavan sairaus

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea ruuansulatuskanavan sairaus, kuten gastropareesi. Valmisteen käyttö aiheuttaa usein ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Siksi depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea ruuansulatuskanavan sairaus.

Akuutti haimatulehdus

GLP-1-reseptorin agonistien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen riski. Depotmuotoisella eksenatidilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmeni akuuttia haimatulehdusta 0,3 %:lla potilaista. Depotmuotoisen eksenatidivalmisteen käytön yhteydessä on spontaanisti on ilmoitettu äkillistä haimatulehdusta. Haimatulehdusten on havaittu paranevan tukihoidolla, mutta hyvin harvoin on ilmoitettu nekrotisoivaa tai hemorragista haimatulehdusta ja/tai kuolemia. Potilaalle on kerrottava äkillisen haimatulehduksen tyypillisistä oireista, kuten jatkuvasta kovasta vatsakivusta. Jos epäillään haimatulehdusta, depotmuotoinen eksenatidilääkitys on lopetettava. Jos akuutin haimatulehduksen diagnoosi varmistuu, depotmuotoista eksenatidilääkitystä ei pidä aloittaa uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilaita, joilla on aiemmin ollut haimatulehdus.

Muut samanaikaisesti käytetyt lääkevalmisteet

Depotmuotoisen eksenatidivalmisteen samanaikaista käyttöä D-fenyylialaniinijohdosten (meglitinidien), alfa-glukosidaasin estäjien, dipeptidyylipeptidaasi-4:n estäjien tai muiden GLP-1-reseptoriagonistien kanssa ei ole tutkittu. Depotmuotoisen valmisteen käyttöä eksenatidia välittömästi vapauttavan valmisteen kanssa ei ole tutkittu eikä sitä suositella.

Lääkevasta-aineista johtuva hoidon tehottomuus pediatriisilla potilailla

Pediatriisilla potilailla korkeiden lääkevasta-ainetitterien kehittymisdennäköisyys on mahdollisesti suurempi kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on korkeammat vasta-ainetitterit, saattaa olla heikentynyt HbA_{1c}-vaste.

Lääkevasta-aineiden kaupallisia tutkimuksia ei ole saatavilla. Jos haluttua veren glukoosin hoitotavoitetta ei saavuteta, vaikka hoitomyöntyvyys on vahvistetusti hyvä, lääkärien on hoidon tehottomuuden syystä riippumatta harkittava jotakin muuta diabeteksen hoitovaihtoehtoa.

Yhteisvaikutukset varfariinin kanssa

On ilmoitettu spontaanisti tapauksia, joissa INR-arvo (International Normalized Ratio) on suurentunut ja joihin on liittynyt verenvuotoa, kun varfariinia ja eksenatidia on käytetty samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Hypoglykemia

Kliinisissä tutkimuksissa hypoglykemian riski suureni, kun depotmuotoista eksenatidivalmistetta käytettiin yhdessä sulfonyyliurean kanssa. Lisäksi kliinisissä tutkimuksissa todettiin sulfonyyliureayhdistelmähoidossa enemmän hypoglykemiakohtauksia lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä on harkittava sen käyttöön liittyvän hypoglykemiariskin pienentämiseksi.

Nopea painon lasku

Eksenatidin käytön yhteydessä on ilmoitettu nopeaa painon laskua, yli 1,5 kg viikossa. Näin nopealla painon laskulla saattaa olla haitallisia seurauksia. Potilaita, joiden paino laskee nopeasti, on tarkkailtava sappikivitaudin merkkien ja oireiden varalta.

Hoidon lopettaminen

Depotmuotoisen eksenatidihoidon lopettamisen jälkeen sen vaikutus saattaa jatkua 10 viikkoa plasman eksenatidipitoisuuksien pienentyessä. Tämä on otettava huomioon harkittaessa muita lääkkeitä ja niiden annoksia, sillä haittavaikutukset ja lääkkeen teho saattavat ainakin osittain jatkua, kunnes eksenatidipitoisuudet pienenevät.

Apuaineet

Valmisteen sisältämä natrium: Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sulfonyyliureat

Sulfonyyliurean annos saattaa vaatia säätämistä siihen liittyvän lisääntyneen hypoglykemiariskin vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Mahalaukun tyhjentyminen

Eksenatidin vaikutusta mahalaukun tyhjentymiseen tutkittiin käyttämällä parasetamolia merkkiaineena. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että depotmuotoisen eksenatidivalmisteen mahalaukun tyhjentymistä hidastava vaikutus on vähäinen eikä sen odoteta kliinisesti merkittävästi pienentävän samanaikaisesti suun kautta annettujen lääkkeiden imeytymisnopeutta tai -määrää. Siksi mahalaukun hidastuneelle tyhjentymiselle herkkien lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse säätää.

Kun yhden gramman parasetamolitabletteja annettiin joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa 14 viikon depotmuotoisen eksenatidihoidon jälkeen, parasetamolipitoisuuskäyrän (AUC) alle jäävässä pinta-alassa ei havaittu merkittäviä muutoksia kontrollijaksoon verrattuna. Parasetamolipitoisuus (C_{max}) pieneni paastotilanteessa 16 % ja aterian jälkeen 5 %. Aika huippupitoisuuteen (t_{max}) oli kontrollijakson aikana noin 1 tunti, kun Bydureon-hoidon jälkeen t_{max} oli paastotilanteessa 1,4 tuntia ja aterian jälkeen 1,3 tuntia.

Seuraavat yhteisvaikutustutkimukset on tehty annoksella 10 mikrog välittömästi vapautuvaa eksenatidia, mutta ei depotmuotoisella eksenatidilla.

Varfariini

Kun varfariini annettiin 35 minuuttia välittömästi vapautuvan eksenatidin jälkeen, varfariinin t_{\max} -arvoissa havaittiin noin kahden tunnin viive. Kliinisesti merkittäviä muutoksia ei havaittu C_{\max} -arvossa eikä plasman lääkeainepitoisuuskäyrän alle jäävässä pinta-alassa (AUC). INR-arvon (International Normalized Ratio) suurenemisia on ilmoitettu spontaanisti varfariinin ja depotmuotoisen eksenatidivalmisteen samanaikaisen käytön yhteydessä. INR-arvoja on seurattava aloitettaessa depotmuotoisen eksenatidin anto potilaille, jotka käyttävät varfariinia ja/tai kumarolijohdoksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Kun välittömästi vapautuvan eksenatidin kanssa annettiin samanaikaisesti kerta-annos lovastatiinia (40 mg), lovastatiinin AUC pieneni noin 40 %, C_{\max} noin 28 %, ja t_{\max} piteni noin 4 tuntia verrattuna pelkällä lovastatiinilla saatuihin vastaaviin arvoihin. Välittömästi vapautuvan eksenatidin 30 viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa eksenatidin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikaisen käytön ei havaittu aiheuttavan lipidiprofiileissa johdonmukaisia muutoksia (ks. kohta 5.1). Vaikka annosmuutos ei ole tarpeen, lipidiarvoja on seurattava säännöllisesti.

Digoksiini ja lisinopriili

Välittömästi vapautuvan eksenatidin, digoksiinin ja lisinopriilin samanaikaisessa käytössä kliinisesti merkittäviä muutoksia ei havaittu C_{\max} -arvossa eikä plasman lääkeainepitoisuuskäyrän alle jäävässä pinta-alassa (AUC), mutta t_{\max} -arvossa havaittiin 2 tunnin viive.

Etinyyliestradioli ja levonorgestreeli

Kun yhdistelmäehkäisyvalmistetta (30 mikrog etinyyliestradiolia + 150 mikrog levonorgestreelia) otettiin suun kautta tuntia ennen välittömästi vapautuvaa eksenatidia, etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin pitoisuuskäyrä (AUC), huippupitoisuudet (C_{\max}) ja minimipitoisuudet (C_{\min}) eivät muuttuneet. Kun ehkäisyvalmistetta otettiin suun kautta 35 minuuttia eksenatidin jälkeen, etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin AUC-arvot eivät muuttuneet, mutta etinyyliestradiolin huippupitoisuus (C_{\max}) pieneni 45 % ja levonorgestreelin 27–41 %. T_{\max} viivästyi 2–4 tuntia, koska mahan tyhjeneminen hidastui. Huippupitoisuuksien (C_{\max}) pienenemisen kliininen merkitys on vähäinen eikä suun kautta otetun ehkäisyvalmisteen annosta tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Eksenatidin yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Koska depotmuotoisella eksenatidivalmisteella on pitkä puhdistuma-aika, naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä ehkäisyä depotmuotoisen eksenatidilääkityksen aikana. Tämä lääkehoito on lopetettava ainakin 3 kuukautta ennen suunniteltua raskaaksi tuloa.

Raskaus

Depotmuotoisen eksenatidivalmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä. Depotmuotoista eksenatidivalmistettä ei pidä käyttää raskauden aikana, jolloin suositellaan insuliinia.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö eksenatidi ihmisen rintamaitoon. Depotmuotoista eksenatidivalmistettä ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Depotmuotoisella eksenatidivalmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Kun depotmuotoista eksenatidivalmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean kanssa, potilasta on neuvottava noudattamaan varotoimia hypoglykemian välttämiseksi ajaessaan autoa ja käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiili

Bydureon-hoidon aikana ilmenneet yleisimmät haittavaikutukset aikuisilla olivat pääasiassa ruuansulatuskanavan oireita (pahoinvointi, joka oli yleisin haittavaikutus ja jota ilmeni hoidon alussa ja joka väheni ajan myötä, ja ripuli). Lisäksi yleisiä haittavaikutuksia olivat injektiokohdan reaktiot (kutina, pahkurat, eryteema), hypoglykemia (sulfonyyliureaan yhdistettynä) ja päänsärky. Useimmat depotmuotoiselle eksenatidivalmisteelle ilmoitetut haittavaikutukset olivat lieviä tai kohtalaisia.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetään yhteenveto haittavaikutuksista, jotka on todettu depotmuotoiselle eksenatidivalmisteelle kliinisissä tutkimuksissa ja spontaaneissa raporteissa aikuisilla (ei todettu kliinisissä tutkimuksissa, esiintymistiheys tuntematon).

Depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla taustahoitoja olivat ruokavalio ja liikunta, metformiini, sulfonyyliurea, tiatsolidiinidioni tai suun kautta otettavien glukoosipitoisuutta pienentävien lääkevalmisteiden yhdistelmä tai perusinsuliini.

Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa taulukossa MedDRA-terminologian mukaisesti elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden perusteella. Esiintymistiheyden määritelmät ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa ja spontaanien raporttien perusteella depotmuotoisella eksenatidivalmisteella todetut haittavaikutukset aikuisilla

Elinjärjestelmä/ haittavaikutukset	Esiintyvyys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos						
Lääkeaineen aiheuttama trombosytopenia						X ⁴
Maksa ja sappi						
sappirakkotulehdus			X ⁶			
sappikivitauti			X ⁶			
Immuunijärjestelmä						
anafylaktinen reaktio				X ¹		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus						
hypoglykemia (sulfonyyliurean kanssa)	X ¹					
hypoglykemia (insuliinin kanssa)		X ^{2,3}				
pienentynyt ruokahalu		X ¹				
dehydraatio			X ¹			
Hermosto						
päänsärky		X ¹				

heitehuimaus		X ¹				
makuhäiriö			X ¹			
uneliaisuus			X ¹			
Ruoansulatuselimistö						
suolitukos			X ¹			
äkillinen haimatulehdus (ks. kohta 4.4)			X ¹			
pahoinvointi	X ¹					
oksentelu		X ¹				
ripuli	X ¹					
dyspepsia		X ¹				
vatsakipu		X ¹				
gastroesofageaalinen refluksi		X ¹				
vatsan turvotus		X ¹				
röyhtäily			X ¹			
ummetus		X ¹				
ilmavaivat		X ¹				
hidastunut mahan tyhjeneminen			X ⁵			
Iho ja ihonalainen kudos						
makulaarinen ja papulaarinen ihottuma						X ⁴
kutina ja/tai nokkosihottuma		X ¹				
angioneuroottinen edeema						X ⁴
pistoskohdan absessit ja selluliitti						X ⁴
liikahikoilu			X ¹			
hiustenlähtö			X ¹			
Munuaiset ja virtsatiet						
muuttunut munuaistoiminta, mukaan lukien akuutti munuaisten vajaatoiminta, pahentunut krooninen munuaisten vajaatoiminta, munuaisten heikentyminen, suurentunut seerumin kreatiniiniarvo (ks. kohta 4.4)			X ¹			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat						
pistoskohdan kutina		X ¹				
väsytys		X ¹				
pistoskohdan punoitus		X ¹				
pistoskohdan ihottuma			X ¹			
voimattomuus		X ¹				
hermostuneisuuden tunne				X ¹		
Tutkimukset						
INR-arvon						X ⁴

(International Normalized Ratio) suureneminen (ks. kohta 4.4)						
---	--	--	--	--	--	--

¹ Esiintyvyys perustuu kahteentoista depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehtyyn päättyneeseen tehoa ja turvallisuutta arvioineeseen pitkäaikaistutkimukseen, n= yhteensä 2 868 (sulfonyyliureaa saaneet potilaat, n = 1 002).

² Perustuu hypoglykemia-apahtumiin, jotka 1. johtavat tajunnanmenetykseen, kouristuskohtaukseen tai koomaan, joka päättyy glukagonin tai glukoosin antamisen jälkeen, TAI 2. korjaantuakseen edellyttävät apua kolmannelta osapuolelta tajunnan tai käyttäytymisen heikkenemisen vuoksi ja jolloin glukoosiarvo on < 54 mg/dl (3 mmol/l) TAI 3. aiheuttavat hypoglykemiaan viittaavia oireita, joihin liittyy glukoosiarvo, joka on < 54 mg/dl (3 mmol/l) ennen hoitoa.

³ Esiintymistiheys, joka ilmoitettiin 28 viikkoa kestäneen kontrolloidun hoitajakson perusteella tutkimuksessa, jossa arvioitiin depotmuotoista eksenatidivalmistetta glargiini-insuliinin lisälääkkeenä (N = 231).

⁴ Esiintyvyys perustuu depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehtyjen spontaanien ilmoitusten tietoihin (käyttäjien lukumäärää ei tiedetä).

⁵ Esiintyvyys perustuu kuuteentoista depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehtyyn päättyneeseen tehoa ja turvallisuutta arvioineeseen pitkäaikaistutkimukseen, n = 4 086.

⁶ Esiintyvyys perustuu Bydureon-valmisteella tehtyihin päättyneisiin turvallisuutta ja tehoa arvioineisiin tutkimuksiin (yhteensä n = 3 560); mukaan lukien DURATION 7- ja DURATION 8 -tutkimukset.

Tarkempia tietoja haittavaikutuksista

Lääkeaineen aiheuttama trombosytopenia

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen aikuisilla on ilmoitettu lääkeaineen aiheuttamaa trombosytopeniaa, johon liittyy eksenatidista riippuvaisten verihitulevasta-aineiden muodostuminen. Lääkeaineen aiheuttama trombosytopenia on lääkeaineesta riippuvaisten verihitulevasta-aineiden aiheuttama immuunivälitteinen reaktio. Herkistävän lääkeaineen läsnä ollessa nämä vasta-aineet tuhoavat verihituleita.

Hypoglykemia

Käytettäessä depotmuotoista eksenatidivalmistetta aikuisilla yhdessä sulfonyyliurean kanssa hypoglykemia-apahtusten esiintyvyys suureni (24,0 % vs. 5,4 %) (ks. kohta 4.4). Sulfonyyliurean käyttöön liittyvän hypoglykemiariskin pienentämiseksi voidaan harkita sulfonyyliurean annoksen pienentämistä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Verrattuna perusinsuliiniin depotmuotoisen eksenatidihoidon aikana esiintyi merkittävästi vähemmän hypoglykemia-apahtuksia, kun taustalla oli metformiinilääkitys (3 % vs. 19 %). Sama todettiin, kun taustalla oli sekä metformiini että sulfonyyliurea (20 % vs. 42 %).

Depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehdyissä kaikissa 12 tutkimuksessa suurin osa (99,9 %) hypoglykemia-apahtuksista (n = 649) oli lieviä ja ne korjaantuivat suun kautta otetulla hiilihydraatilla. Yhdellä potilaalla ilmoitettiin olleen vaikea hypoglykemia, jossa veren glukoosiarvo oli 2,2 mmol/l, ja potilas tarvitsi ulkopuolista apua tilanteen korjaamiseksi suun kautta otetulla hiilihydraatilla.

Kun perusinsuliiniin lisättiin depotmuotoinen eksenatidivalmiste, insuliinin annosta ei tarvinnut muuttaa. Kliinisesti merkittäviä eroja hypoglykemia-apahtusten ilmaantuvuudessa insuliiniin verrattuna ei todettu, kun depotmuotoista eksenatidivalmistetta käytettiin yhdessä perusinsuliinin kanssa. Depotmuotoista eksenatidivalmistetta yhdessä insuliinin kanssa saaneiden ryhmässä ei ilmennyt yhtään vaikeaa hypoglykemia-apahtusta.

Pahoinvointi

Yleisimmin ilmoitettu haittavaikutus aikuisilla oli pahoinvointi. Depotmuotoista eksenatidivalmistetta käyttäneistä potilaista yleensä 20 % ilmoitti ainakin yhden pahoinvointiepisodin, kun eksenatidia välittömästi vapauttavaa valmistetta saaneilla vastaava luku oli 34 %. Pahoinvointi oli useimmiten

lievää tai kohtalaista. Useimmilla potilailla hoidon alussa esiintynyt pahoinvointi väheni hoidon jatkuessa.

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneista potilaista 6 % ja eksenatidia välittömästi vapauttavaa valmistetta saaneista potilaista 5 % vetäytyi häiättäpahtumien vuoksi kontrolloidusta 30 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta. Yleisimmät tutkimuksesta vetäytymiseen johtaneet häiättäpahtumat molemmissa ryhmissä olivat pahoinvointi ja oksentelu. Depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneista potilaista < 1 % vetäytyi tutkimuksesta pahoinvoinnin tai oksentelun takia, vastaava luku eksenatidia välittömästi vapauttavaa valmistetta saaneilla oli 1 %.

Pistoskohdan reaktiot

Pistoskohdan reaktioita havaittiin aikuisilla useammin depotmuotoista eksenatidivalmistetta (16 %) kuin vertailulääkkeitä (2–7 %) saaneilla potilailla 6 kuukautta kestäneissä kontrolloiduissa tutkimuksissa. Nämä reaktiot olivat tavallisesti lieviä, eivätkä ne yleensä johtaneet tutkimuksista vetäytymiseen. Potilaiden oireita voidaan lievittää lääkityksen jatkuessa. Myöhemmät injektiot on annettava eri kohtiin joka viikko. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu pistoskohdan märkäpesäke- ja selluliittitapauksia.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin hyvin usein pieniä ihonalaisia injektiokohdan nystyröitä yhdenmukaisesti poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi)polymeerimikropartikkelilääkemuotojen tunnettujen ominaisuuksien kanssa. Useimmat yksittäiset nystyrät olivat oireettomia, eivät vaikuttaneet tutkimukseen osallistumiseen ja hävisivät 4–8 viikon kuluessa.

Immunogeenisuus

Proteiini- ja peptidilääkkeillä saattaa olla immunogeenisiä ominaisuuksia, joten potilaille saattaa kehittyä eksenatidivasta-aineita depotmuotoisen eksenatidihoidon aikana. Useimmilla potilailla, joille kehittyy vasta-aineita, vasta-aineiden titterit pienenevät ajan mittaan.

Vasta-ainepitoisuudet (korkeat tai matalat titterit) eivät yksittäisellä potilaalla ennusta glukoositasapainoa.

Kliinisissä depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehdyissä tutkimuksissa aikuisilla noin 45 %:lla potilaista oli matala eksenatidivasta-ainetitteri tutkimuksen lopussa. Kaiken kaikkiaan vasta-ainepositiivisten potilaiden prosentuaalinen määrä oli suunnilleen sama kaikissa kliinisissä tutkimuksissa. Glukoositasapaino (HbA_{1c}) oli yleisesti samaa luokkaa kuin potilailla, joilla ei havaittu vasta-aineita. Vaiheen 3 tutkimuksissa keskimäärin 12 %:lla potilaista oli korkea vasta-ainetitteri. Osalla näistä potilaista glykeeminen vaste depotmuotoiselle eksenatidivalmisteelle puuttui tutkimusten kontrolloidun osan lopussa. 2,6 %:lla potilaista, joilla oli korkeat vasta-ainetitterit, glukoositasapaino ei korjaantunut. Vasta-ainenegatiivisista potilaista 1,6 %:lla glukoositasapaino ei korjaantunut.

Eksenatidivasta-aineita kehittäneillä potilailla näyttää olevan enemmän pistoskohdan reaktioita (esim. ihon punoitusta ja kutinaa), mutta muutoin saman verran ja samoja häiättäpahtumia kuin potilailla, joille ei kehittynyt eksenatidivasta-aineita.

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneilla aikuisilla potilailla mahdollisesti immunogeenisten pistoskohdan reaktioiden (useimmiten kutina, johon saattoi liittyä ihon punoitus) ilmaantuvuus oli 9 % tutkimuksissa, joista yksi kesti 30 viikkoa ja kaksi 26 viikkoa. Näitä reaktioita havaittiin harvemmin vasta-ainenegatiivisilla potilailla (4 %) kuin vasta-ainepositiivisilla potilailla (13 %). Ilmaantuvuus oli suurempi potilailla, joilla oli korkeat vasta-ainetitterit.

Vasta-ainepositiivisissa näytteissä ei havaittu merkittäviä ristireaktioita samankaltaisten endogeenisten peptidien (glukagonin tai GLP-1:n) kanssa.

Nopea painonlasku

30 viikkoa kestäneessä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa noin 3 %:lla (n = 4/148) depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneista potilaista esiintyi ainakin yksi jakso, jolloin paino laski nopeasti (kahden peräkkäisen tutkimuskäynnin välillä kirjattu painon lasku oli yli 1,5 kg viikossa).

Nopeutunut sydämen syke

Bydureon-valmisteella aikuisilla tehtyjen kliinisten tutkimusten yhdistettyjen tulosten mukaan havaittiin sydämen sykkeen nopeutuneen lähtötilanteesta (74 lyöntiä minuutissa) keskimäärin 2,6 lyöntiä minuutissa. 15 %:lla depotmuotoista eksenatidihoitoa saaneista potilaista sydämen syke nopeutui keskimäärin ≥ 10 lyöntiä minuutissa. Suunnilleen 5–10 %:lla muiden hoitoryhmien potilaista sydämen syke nopeutui keskimäärin ≥ 10 lyöntiä minuutissa.

Pediatriset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa vähintään 10-vuotiailla lapsilla ja nuorilla havaittu eksenatidin turvallisuusprofiili (ks. kohta 5.1) oli samankaltainen kuin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu.

Pediatrisessa tutkimuksessa ei ilmennyt yhtään vaikeaa hypoglykemia tapahtumaa.

24 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun hoitajakson aikana yhdellä potilaalla (1,7 %) depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneessa ryhmässä ja yhdellä potilaalla (4,3 %) lumeryhmässä ilmeni lievää hypoglykemiaa (lievä hypoglykemia määriteltiin ei-vaikeaksi hypoglykemia tapahtumaksi, johon kuului hypoglykemiaan viittaavia oireita ja glukosiarvo < 3 mmol/l [54 mg/dl] ennen hoitoa). Molemmat potilaat saivat insuliinia taustahoitona.

Muita hypoglykemia tapahtumia, jotka eivät täyttäneet vaikean eivätkä lievän tapahtuman kriteereitä, ilmoitettiin tutkijan mukaan 8 potilaalla (13,6 %) depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneessa ryhmässä ja 1 potilaalla (4,3 %) lumeryhmässä. Heistä 6 potilasta depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneessa ryhmässä ja 1 potilas lumeryhmässä sai insuliinia taustahoitona.

Pediatrisessa tutkimuksessa suurin missä tahansa vaiheessa tutkimuksen aikana ilmoitettu vasta-aineiden titteri oli matala (< 625) noin 30 %:lla potilaista ja korkea (≥ 625) noin 63 %:lla potilaista. Positiivisen vasta-ainetitterin omaavien potilaiden prosentuaalinen osuus oli suurimmillaan noin viikolla 12. Kun tutkimusta jatkettiin viikkoon 52 asti, korkean vasta-ainetitterin omaavien potilaiden prosentuaalinen osuus pieneni (31 %:iin) ja matalan vasta-ainetitterin omaavien potilaiden prosentuaalinen osuus suureni (40 %:iin). Potilailla, joilla on korkeammat vasta-ainetitterit, saattaa olla heikompi HbA_{1c}-vaste (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen merkkejä ja oireita (välittömästi vapautuvalla eksenatidilla tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella) ovat voimakas pahoinvointi, voimakas oksentelu ja veren glukosipitoisuuden nopea lasku. Yliannostustapauksissa on aloitettava asianmukainen tukihoido potilaan kliinisten merkkien ja oireiden perusteella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, glukagonin kaltaiset peptidi-1 (GLP-1) analogit.
ATC-koodi: A10BJ01.

Vaikutusmekanismi

Eksenatidi on glukagonin kaltaisen peptidin 1 (GLP-1:n) reseptoriagonisti, jonka useat vaikutukset ovat glukagonin kaltaisen peptidin 1 (GLP-1) verensokeria alentavien vaikutusten kaltaisia. Eksenatidin ja ihmisen GLP-1:n aminohappojärjestykset ovat osittain päällekkäiset. Eksenatidin on osoitettu sitoutuvan tunnettuun ihmisen GLP-1-reseptoriin ja aktivoivan sen *in vitro*. Syklinen AMP ja/tai muut solunsisäiset signaalinvälitysreitit toimivat sen vaikutusmekanismin välittäjinä.

Eksenatidi lisää haiman beetasoluissa tapahtuvaa insuliinin eritystä glukoosista riippuvaisella tavalla. Kun verenglukoosi laskee, insuliinin erityks vähenee. Kun eksenatidia käytettiin metformiinin ja/tai tiatsolidiinidionin kanssa, hypoglykemian ilmaantuvuuden ei todettu olevan suurempi kuin lumelääkkeellä metformiinin ja/tai tiatsolidiinidionin kanssa, mikä saattaa johtua tästä glukoosista riippuvaisesta insulintrooppisesta mekanismista (ks. kohta 4.4).

Eksenatidi estää glukagonin eritystä, minkä tiedetään olevan tyypin 2 diabeteksessa liian runsasta. Kun glukagonipitoisuudet pienenevät, maksa tuottaa vähemmän glukoosia. Eksenatidi ei kuitenkaan heikennä normaalia glukagonivastetta eikä muitakaan hypoglykemian aiheuttamia hormonivasteita.

Eksenatidi hidastaa mahan tyhjenemistä ja siten aterioista peräisin olevan glukoosin pääsyä verenkiertoon.

Eksenatidin on osoitettu vähentävän syömistä, mikä johtuu heikentyneestä ruokahalusta ja lisääntyneestä kylläisyyden tunteesta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eksenatidi parantaa glukoositasapainoa alentamalla pitkäkestoisesti tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla sekä aterianjälkeistä että paastoverenglukoosia. Farmakokineettisten ja farmakodynaamisten ominaisuuksiensa ansiosta depotmuotoinen eksenatidivalmiste soveltuu annettavaksi kerran viikossa toisin kuin luonnollinen GLP-1.

Eksenatidin farmakodynaamisessa tutkimuksessa todettiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla (n = 13) ensivaiheen insuliinierityksen palautuminen ja toisen vaiheen insuliinierityksen paraneminen vasteena laskimonsisäiseen glukoosibolukseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Alla esitetään depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehtyjen kliinisten pitkäaikaistutkimusten tulokset. Näihin tutkimuksiin osallistui 1 356 aikuista tutkittavaa, jotka saivat depotmuotoista eksenatidivalmistetta ja joista 52 % oli miehiä ja 48 % naisia. Yli 65-vuotiaita oli 230 (17 %).

Lisäksi kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun, kardiovaskulaarisia tuloksia arvioivaan tutkimukseen (EXSCEL) osallistui 14 752 aikuista tutkittavaa, joilla oli tyypin 2 diabetes ja minkä tahansa suuruinen kardiovaskulaarinen riski, kun valmiste lisättiin heidän senhetkiseen tavanomaiseen hoitoonsa.

Glukoositasapaino

Kahdessa aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa verrattiin depotmuotoista eksenatidivalmistetta annoksella 2 mg kerran viikossa välittömästi vapautuvaan eksenatidiin annoksella 5 mikrogrammaa annettuna kaksi kertaa vuorokaudessa 4 viikon ajan, minkä jälkeen välittömästi vapautuvan eksenatidin annos suurennettiin 10 mikrogrammaan annettuna kaksi kertaa vuorokaudessa. Toinen tutkimus kesti 24 viikkoa (n = 252) ja toinen 30 viikkoa (n = 295), minkä jälkeisessä avoimessa jatkovaiheessa kaikki potilaat saivat depotmuotoista eksenatidivalmistetta 2 mg kerran viikossa seuraavat 7 vuotta (n = 258). Molemmissa tutkimuksissa HbA_{1c}-arvon lasku oli ilmeinen kummassakin hoitoryhmässä jo ensimmäisessä HbA_{1c}-mittauksessa hoidon aloittamisen jälkeen (4 tai 6 viikon kohdalla).

Depotmuotoinen eksenatidivalmiste laski HbA_{1c}-arvoa tilastollisesti merkitsevästi verrattuna välittömästi vapautuvaan eksenatidiin (taulukko 2).

Depotmuotoisella eksenatidivalmisteella ja välittömästi vapautuvalla eksenatidilla havaittiin molemmissa tutkimuksissa kliinisesti merkittävä vaikutus HbA_{1c}-arvoon riippumatta taustalla olevasta diabeteslääkityksestä.

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneista tutkittavista kliinisesti merkityksellisesti ja tilastollisesti merkitsevästi suuremmalla osalla HbA_{1c}-arvo pieneni näissä kahdessa tutkimuksessa alle tason $\leq 7\%$ tai $< 7\%$ verrattuna välittömästi vapautuvaa eksenatidia saaneisiin ($p < 0,05$ ja $p < 0,0001$).

Sekä depotmuotoinen että välittömästi vapautuva eksenatidi laskivat potilaan painoa lähtötasoon nähden, vaikka ero näiden kahden hoitohaaran välillä ei ollut merkitsevä.

Kontrolloimattomassa jatkotutkimuksessa arviointikelpoisilla potilailla ($n = 121$), jotka siirtyivät välittömästi vapautuvasta eksenatidista depotmuotoiseen eksenatidivalmisteeseen viikolla 30, HbA_{1c}-arvo oli parantunut viikolla 52 samalle tasolle (pienenemä -2%) lähtötilanteeseen verrattuna kuin depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneilla potilailla. Kaikilla potilailla (258 potilaasta osallistui jatkotutkimukseen 122), jotka jatkoivat 7 vuoden kontrolloimattoman jatkotutkimuksen loppuun saakka, HbA_{1c}-arvo suureni vähitellen viikosta 52 lähtien, mutta oli edelleen pienempi 7 vuoden jälkeen lähtötilanteeseen verrattuna ($-1,5\%$). Näillä potilailla painon lasku säilyi yli 7 vuotta.

Taulukko 2: Tulokset kahdesta tutkimuksesta, depotmuotoinen vs. välittömästi vapautuva eksenatidi yhdistettynä pelkkään ruokavalioon ja liikuntaan, yhdistettynä metformiiniin ja/tai sulfonyyliureaan ja yhdistettynä metformiiniin ja/tai tiatsolidiinidioniin (intent-to-treat-potilaat)

24 viikkoa kestänyt tutkimus	Depotmuotoinen eksenatidivalmiste 2 mg	Välittömästi vapautuva eksenatidi 10 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa
N	129	123
HbA_{1c} (keskiarvo, %)		
Lähtötaso	8,5	8,4
Muutos lähtötasosta (\pm SE)	-1,6 ($\pm 0,1$)**	-0,9 ($\pm 0,1$)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-0,67 (-0,94, -0,39)**	
HbA_{1c}-arvon $< 7,0\%$ saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus	58	30
Plasman paastoglukoosin muutos (mmol/l) (\pm SE)	-1,4 ($\pm 0,2$)	-0,3 ($\pm 0,2$)
Keskimääräinen paino (kg)		
Lähtötaso	97	94
Muutos lähtötasosta (\pm SE)	-2,3 ($\pm 0,4$)	-1,4 ($\pm 0,4$)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30 viikkoa kestänyt tutkimus		
N	148	147
HbA_{1c} (keskiarvo, %)		
Lähtötaso	8,3	8,3
Muutos lähtötasosta (\pm SE)	-1,9 ($\pm 0,1$)*	-1,5 ($\pm 0,1$)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
HbA_{1c}-arvon $\leq 7,0\%$ saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus	73	57
Plasman paastoglukoosin muutos (mmol/l) (\pm SE)	-2,3 ($\pm 0,2$)	-1,4 ($\pm 0,2$)
Keskimääräinen paino (kg)		

Lähtötaso	102	102
Muutos lähtötasosta (\pm SE)	-3,7 (\pm 0,5)	-3,6 (\pm 0,5)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = keskivirhe, CI = luottamusväli, * $p < 0,05$, ** $p < 0,0001$

26 viikkoa kestäneessä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa depotmuotoista eksenatidivalmistetta 2 mg verrattiin glargiini-insuliiniin kerran päivässä annettuna. Glargiini-insuliiniin verrattuna depotmuotoisella eksenatidivalmisteella saatiin parempi HbA_{1c}-arvon muutos, se laski keskimääräistä painoa merkittävästi enemmän ja siihen liittyi vähemmän hypoglykemia-apahtumia (taulukko 3).

Taulukko 3: Tulokset 26 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta depotmuotoinen eksenatidivalmiste vs. glargiini-insuliini yhdistettynä pelkkään metformiiniin tai metformiiniin ja sulfonyyliurean yhdistelmään (intent-to-treat-potilaat)

	Depotmuotoinen eksenatidivalmiste 2 mg	Glargiini-insuliini¹
N	233	223
HbA_{1c} (keskiarvo, %)		
Lähtötaso	8,3	8,3
Muutos lähtötasosta (\pm SE)	-1,5 (\pm 0,1)*	-1,3 (\pm 0,1)*
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
HbA_{1c}-arvon \leq 7,0 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus	62	54
Plasman paastoglukoosin muutos (mmol/l) (\pm SE)	-2,1 (\pm 0,2)	-2,8 (\pm 0,2)
Keskimääräinen paino (kg)		
Lähtötaso	91	91
Muutos lähtötasosta (\pm SE)	-2,6 (\pm 0,2)	+1,4 (\pm 0,2)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-4,05 (-4,57, -3,52) *	

SE = keskivirhe, CI = luottamusväli, * $p < 0,05$

¹Glargiini-insuliinin annoksella pyrittiin glukoositasoon 4,0–5,5 mmol/l (72–100 mg/dl).

Keskimääräinen glargiini-insuliiniannos oli tutkimuksen alussa 10,1 IU/vrk ja se nousi tasolle 31,1 IU/vrk glargiini-insuliinia saaneilla potilailla.

Tulokset viikolla 156 olivat yhdenmukaiset aiemmin viikon 26 kohdalla tehdyn väliraportin kanssa. Glargiini-insuliiniin verrattuna depotmuotoinen eksenatidihoito paransi jatkuvasti ja merkittävästi glukoositasopainoa ja painonhallintaa. Turvallisuuslöydökset viikolla 156 olivat yhdenmukaiset viikolla 26 raportoitujen tulosten kanssa.

26 viikkoa kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa depotmuotoista eksenatidivalmistetta verrattiin sitagliptiiniin ja pioglitatsonin enimmäisvuorokausiannoksiin aikuisilla tutkittavilla, jotka saivat myös metformiinia. Kaikissa hoitoryhmissä HbA_{1c}-arvo pieneni merkittävästi lähtötilanteeseen nähden. Depotmuotoinen eksenatidivalmiste oli sekä sitagliptiinia että pioglitatsonia tehokkaampi HbA_{1c}-arvon muutoksen suhteen lähtötilanteeseen nähden.

Depotmuotoinen eksenatidivalmiste laski painoa merkittävästi enemmän kuin sitagliptiini. Pioglitatsonia saaneiden potilaiden paino nousi (taulukko 4).

Taulukko 4: Tulokset 26 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta depotmuotoinen eksenatidi vs. sitagliptiini vs. pioglitatsoni, yhdessä metformiinin kanssa (intent-to-treat-potilaat)

	Depotmuotoinen eksenatidivalmiste 2 mg	Sitagliptiini 100 mg	Pioglitatsoni 45 mg
N	160	166	165
HbA_{1c} (keskiarvo, %)			
Lähtötaso	8,6	8,5	8,5
Muutos lähtötasosta (± SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI) vs. sitagliptiini	-0,63 (, -0,89, -0,37)**		
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI) vs. pioglitatsoni	-0,32 (-0,57, -0,06,)*		
HbA_{1c}-arvon ≤ 7,0 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus	62	36	49
Plasman paastoglukoosin muutos (mmol/l) (± SE)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Keskimääräinen paino (kg)			
Lähtötaso	89	87	88
Muutos lähtötasosta (± SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI) vs. sitagliptiini	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI) vs. pioglitatsoni	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SE = keskivirhe, CI = luottamusväli, *p < 0,05, **p < 0,0001

28 viikkoa kestäneessä aikuisilla tehdyssä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa depotmuotoisen eksenatidin ja dapagliflotsiinin yhdistelmää verrattiin pelkkään depotmuotoiseen eksenatidiin ja pelkkään dapagliflotsiiniin tutkittavilla, jotka käyttivät myös metformiinia. HbA_{1c}-arvo pieneni kaikissa hoitoryhmissä lähtötasoon verrattuna. Depotmuotoista eksenatidia ja dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä HbA_{1c}-arvo pieneni lähtötasosta enemmän kuin pelkkää depotmuotoista eksenatidia tai pelkkää dapagliflotsiinia saaneilla (taulukko 5).

Depotmuotoisen eksenatidin ja dapagliflotsiinin yhdistelmän käytön yhteydessä paino laski huomattavasti enemmän kuin kumpaakaan lääkevalmistetta yksinään käytettäessä (taulukko 5).

Taulukko 5: Tulokset yhdestä 28 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa verrattiin depotmuotoista eksenatidia ja dapagliflotsiinia pelkkään depotmuotoiseen eksenatidiin ja pelkkään dapagliflotsiiniin yhdistelmänä metformiinin kanssa (intent-to-treat-potilaat)

	Depotmuotoinen eksenatidi 2 mg kerran viikossa + dapagliflotsiini 10 mg kerran vuorokaudessa	Depotmuotoinen eksenatidi 2 mg kerran viikossa + lumelääke kerran vuorokaudessa	Dapagliflotsiini 10 mg kerran vuorokaudessa + lumelääke kerran viikossa
N	228	227	230
HbA_{1c} (keskiarvo, %)			
Lähtötaso	9,3	9,3	9,3
Muutos lähtötasosta (± SE) ^a	-2,0 (± 0,1)	-1,6 (± 0,1)	-1,4 (± 0,1)

Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta yhdistelmän ja yksittäisen vaikuttavan lääkevalmisteen välillä (95 %:n luottamusväli)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
HbA_{1c}-arvon < 7,0 % saavuttaneiden potilaiden osuus (%)	45	27	19
Plasman paastoglukoosin keskimääräinen muutos lähtötasosta (mmol/l) (± SE)^a	-3,7 (± 0,2)	-2,5 (± 0,2)	-2,7 (± 0,2)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta yhdistelmän ja yksittäisen vaikuttavan lääkevalmisteen välillä (95 %:n luottamusväli)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
2 tuntia aterian jälkeen mitatun plasman glukoosipitoisuuden keskimääräinen muutos lähtötasosta (mmol/l) (± SE)^a	-4,9 (± 0,2)	-3,3 (± 0,2)	-3,4 (± 0,2)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta yhdistelmän ja yksittäisen vaikuttavan lääkevalmisteen välillä (95 %:n luottamusväli)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Keskimääräinen paino (kg)			
Lähtötaso	92	89	91
Muutos lähtötasosta (± SE) ^a	-3,6 (± 0,3)	-1,6 (± 0,3)	-2,2 (± 0,3)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta yhdistelmän ja yksittäisen vaikuttavan lääkevalmisteen välillä (95 %:n luottamusväli)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

SE = keskiarvo, N = potilaiden määrä

^a Korjatut pienimmän neliösumman keskiarvot ja tutkimusryhmien ero(t) lähtötasossa todetuista arvoista tapahtuneen muutoksen suhteen viikolla 28 mallinnettiin käyttämällä toistettujen mittausten sekamallia. Malli sisälsi kiinteinä tekijöinä hoidon, alueen, lähtötilanteen HbA_{1c}-ositteen (< 9,0 % tai ≥ 9,0 %), viikon sekä hoitoon liittyvät yhteisvaikutukset viikoittain. Kovariaattina oli lähtötason arvo. * p < 0,01, ** p < 0,001.

Kaikki p-arvot ovat kerrannaisuuden suhteen korjattuja p-arvoja.

Analyysit eivät sisällä mittauksia, jotka on tehty hätälääkityksen käytön jälkeen tai tutkimuslääkkeen käytön enneaikaisen lopettamisen jälkeen.

28 viikkoa kestäneessä aikuisilla tehdyssä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa depotmuotoista eksenatidia pelkän glargiini-insuliinin lisälääkkeenä tai glargiini-insuliinin ja metformiinin lisälääkkeenä verrattiin lumelääkkeeseen pelkän glargiini-insuliinin lisälääkkeenä tai glargiini-insuliinin ja metformiinin lisälääkkeenä. Glargiini-insuliinin annoksella pyrittiin plasman paastoglukoosipitoisuuteen, joka oli 4,0–5,5 mmol/l (72–99 mg/dl). Depotmuotoinen eksenatidivalmiste pienensi HbA_{1c}-arvoa lähtötilanteesta viikkoon 28 mennessä enemmän kuin lumelääke (taulukko 6).

Depotmuotoisen eksenatidin käytön yhteydessä paino laski viikkoon 28 mennessä enemmän kuin lumelääkettä käytettäessä (taulukko 6).

Taulukko 6: Tulokset yhdestä 28 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa verrattiin depotmuotoista eksenatidia lumelääkkeeseen yhdistelmänä pelkän glargiini-insuliinin tai glargiini-insuliinin ja metformiinin kanssa (intent-to-treat-potilaat)

	Depotmuotoinen eksenatidi 2 mg + glargiini-insuliini^a	Lumelääke + glargiini-insuliini^a
N	230	228
HbA_{1c} (keskiarvo, %)		
Lähtötaso	8,5	8,5
Muutos lähtötasosta (\pm SE) ^b	-1,0 (\pm 0,1)	-0,2 (\pm 0,1)
Keskimääräinen hoitojen välinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 %:n luottamusväli)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
HbA_{1c}-arvon \leq 7 % saavuttaneiden potilaiden osuus (%)^c	33*	7
Keskimääräinen paino (kg)		
Lähtötaso	94	94
Muutos lähtötasosta (\pm SE) ^b	-1,0 (\pm 0,3)	0,5 (\pm 0,3)
Keskimääräinen hoitojen välinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 %:n luottamusväli)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
2 tuntia aterian jälkeen mitatun plasman glukoosipitoisuuden muutos lähtötasosta (mmol/l) (\pm SE)^{b,d}	-1,6 (\pm 0,3)	-0,1 (\pm 0,3)
Keskimääräinen hoitojen välinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 %:n luottamusväli)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N = potilaiden määrä kussakin hoitoryhmässä, SE = keskivirhe, *p-arvo < 0,001 (korjattu kerrannaisuuden suhteen).

- a. Pienimmän neliösumman keskiarvojen muutos insuliinin keskimääräisessä vuorokausiannoksessa oli depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneiden ryhmässä 1,6 yksikköä ja lumeryhmässä 3,5 yksikköä.
- b. Korjatut pienimmän neliösumman keskiarvot ja tutkimusryhmien ero(t) lähtötasossa todetuista arvoista tapahtuneen muutoksen suhteen viikolla 28 mallinnettiin käyttämällä toistettujen mittauksen sekamallia. Malli sisälsi kiinteinä tekijöinä hoidon, alueen, lähtötilanteen HbA_{1c}-tason (< 9,0 % tai \geq 9,0 %), lähtötason sulfonyyliurean käytön (käyttö vs. ei käyttöä), viikon sekä hoitoon liittyvät yhteisvaikutukset viikoittain. Kovariaattina oli lähtötason arvo. Kaksi tuntia aterian jälkeen mitatun plasman glukoosipitoisuuden absoluuttinen muutos viikolla 28 mallinnettiin samalla tavalla käyttämällä kovarianssianalyysiä (ANCOVA).
- c. Kaikki potilaat, joista ei ollut saatavilla päätemuuttujaa koskevia tietoja, tulkittiin potilaiksi, jotka eivät saaneet vastetta.
- d. Ateriarasituskokeen jälkeen.

Analyytit eivät sisällä mittauksia, jotka on tehty hätälääkityksen käytön jälkeen tai tutkimuslääkkeen käytön enneaikaisen lopettamisen jälkeen.

Kardiovaskulaarinen arviointi

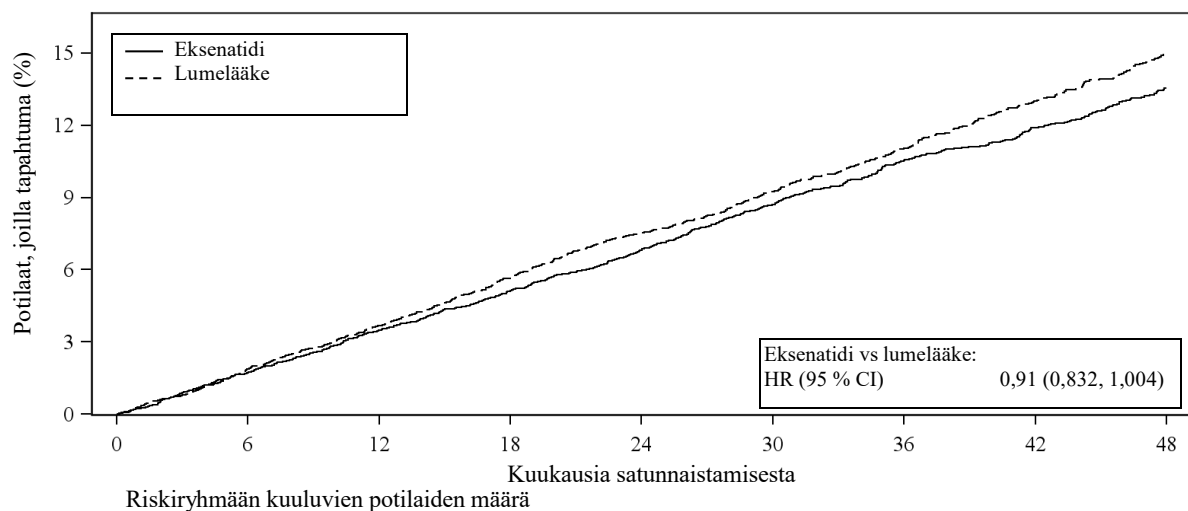
EXSCEL oli pragmaattinen kardiovaskulaarisia tuloksia arvioinut tutkimus, johon osallistuneilla aikuisilla potilailla oli tyypin 2 diabetes ja minkä tahansa suuruinen kardiovaskulaarinen riski. Yhteensä 14 752 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko depotmuotoista eksenatidivalmistetta 2 mg kerran viikossa tai lumelääkettä, jotka lisättiin potilaan senhetkiseen tavanomaiseen hoitoon, johon saattoi sisältyä SGLT2:n estäjiä. Tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisen potilaiden seurannan mediaani oli 38,7 kuukautta ja hoidon keston mediaani oli 27,8 kuukautta. Tutkimuksen päättyessä elossaolotietoja oli saatavilla potilaista seuraavasti: 98,9 %:sta depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneiden ryhmässä ja 98,8 %:sta lumeryhmässä. Keskimääräinen ikä tutkimuksessa aloittamisen hetkellä oli 62 vuotta (8,5 % potilaista oli vähintään 75-vuotiaita). Noin 62 % potilaista oli miehiä. Keskimääräinen painoindeksi oli 32,7 kg/m² ja potilaat

olivat sairastaneet diabetesta keskimäärin 13,1 vuoden ajan. Keskimääräinen HbA_{1c} oli 8,1 %. Noin 49,3 %:lla potilaista oli lievä munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] $\geq 60 - \leq 89$ ml/min/1,73 m²) ja 21,6 %:lla keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR $\geq 30 - \leq 59$ ml/min/1,73 m²). Yhteensä 26,9 %:lla potilaista ei ollut aiemmin ollut yhtään kardiovaskulaarista tapahtumaa ja 73,1 %:lla oli ollut aiemmin ainakin yksi kardiovaskulaarinen tapahtuma.

EXSCEL-tutkimuksen ensisijainen turvallisuutta (vähintään samanveroisuutta) ja tehoa (paremmuutta) koskeva päätemuuttuja oli aika ensimmäiseen vahvistettuun merkittävään sydänperäiseen haittatapahtumaan (Major Adverse Cardiac Event, MACE): kardiovaskulaarisista johtuva kuolema, ei-fataaliin sydäninfarktiin tai ei-fataaliin aivohalvaukseen. Kaikista syistä johtuva kuolleisuus oli ensimmäinen arvioitu toissijainen päätemuuttuja.

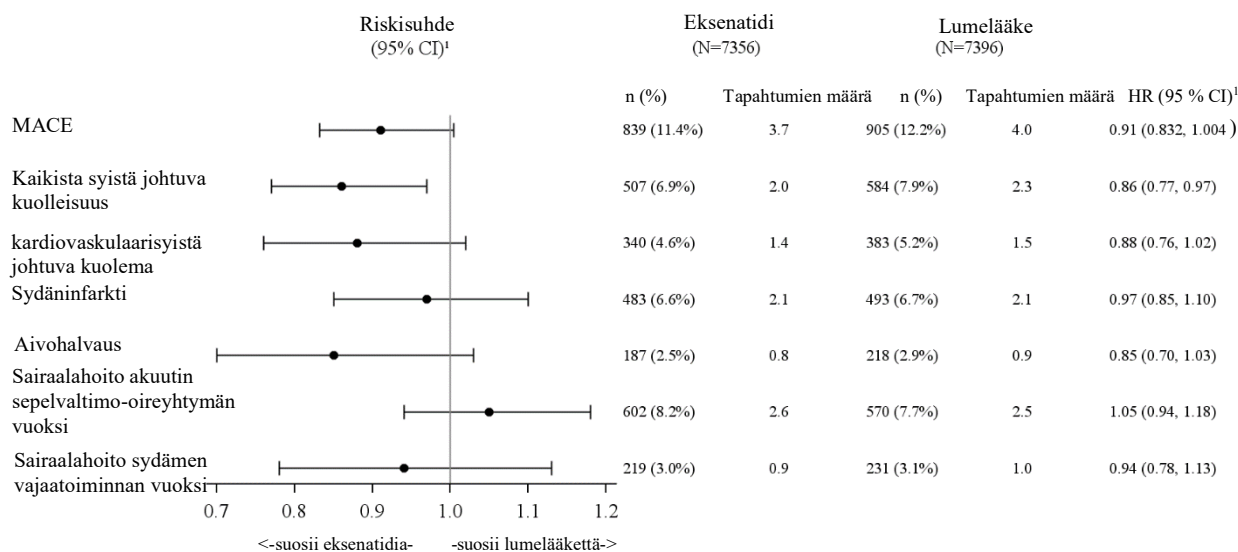
Potilaan senhetkiseen tavanomaiseen hoitoon lisätty depotmuotoinen eksenatidi ei suurentanut kardiovaskulaarista riskiä tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna (riskisuhde: 0,91; 95 %:n luottamusväli: 0,832, 1,004; $p < 0,001$ vähintään samanveroisuudelle), ks. kuva 1. EXSCEL-tutkimuksen ennalta määritellyssä alaryhmäanalyysissä MACE-tapahtuman riskisuhde oli 0,86 (95 %:n luottamusväli: 0,77, 0,97) potilailla, joilla lähtötilanteen eGFR oli ≥ 60 ml/min/1,73 m², ja 1,01 (95 %:n luottamusväli: 0,86, 1,19) potilailla, joilla lähtötilanteen eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m². Ensisijaista yhdistettyä ja toissijaisia kardiovaskulaarisia päätemuuttujia koskevat tulokset on esitetty kuvassa 2.

Kuva 1: Aika ensimmäiseen arvioituu MACE-tapahtumaan (intent-to-treat-potilaat)



HR = riskisuhde, CI = luottamusväli

Kuva 2: Forest-kuvaaja: ensisijaisen ja toissijaisten päätemuuttujien analyysi (intent-to-treat-potilaat)



CI = luottamusväli; HR = riskisuhde; MACE = merkittävä sydänperäinen haittatapahtuma; n = niiden potilaiden määrä, joilla todettiin tapahtuma; N = hoitoryhmän potilaiden määrä.

¹ Riskisuhde (vaikuttava aine / lumelääke) ja luottamusväli perustuvat Coxin suhteellisen riskiregressioanalyysimalliin, joka oli stratifioitu aiemman kardiovaskulaarisen tapahtuman mukaan ja jossa käytettiin hoitoryhmää vain selittävänä muuttujana.

Depotmuotoista exenatidia saaneiden ryhmässä verensokeria alentavan lisälääkityksen tarve pieniä 33 % (altistuksen suhteen vakioitu ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti 10,5) lumeryhmään verrattuna (altistuksen suhteen vakioitu ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti 15,7). HbA_{1c}-arvojen havaittiin laskeneen tutkimuksen aikana niin, että hoitojen välinen kokonaisero oli -0,53 % (depotmuotoinen exenatidi verrattuna lumelääkkeeseen).

Potilaan paino

Potilaan paino laski kaikissa depotmuotoisella exenatidivalmisteella tehdyissä tutkimuksissa lähtötilanteeseen nähden. Neljässä verrokkikontrolloidussa tutkimuksessa tämä painon lasku todettiin depotmuotoista exenatidivalmistetta saaneilla, riippumatta pahoinvoinnin esiintymisestä, joskin paino laski enemmän ryhmässä, jossa potilailla ilmeni pahoinvointia (keskimääräinen painon lasku potilailla, joilla ilmeni pahoinvointia, oli -2,9 – -5,2 kg vs. -2,2 – -2,9 kg ilman pahoinvointia).

Neljässä verrokkikontrolloidussa tutkimuksessa 70–79 %:lla potilaista sekä paino että HbA_{1c} laskivat (HbA_{1c} laski 88–96 %:lla potilaista).

Plasman/seerumin glukoosi

Depotmuotoinen exenatidihoito pienensi merkittävästi plasman/seerumin paastoglukoosiarvoja. Pienenemä havaittiin jo 4 viikon jälkeen. Glargiini-insuliinilla tehdyssä lumekontrolloidussa tutkimuksessa plasman paastoglukoosiarvo muuttui lähtötilanteesta viikkoon 28 mennessä depotmuotoista exenatidivalmistetta saaneiden ryhmässä -0,7 mmol/l ja lumeryhmässä -0,1 mmol/l. Lisäksi havaittiin aterianjälkeisten glukoosiarvojen pieneneminen. Plasman paastoglukoosiarvojen paraneminen säilyi 52 viikolle 52 saakka.

Beetasolujen toiminta

Depotmuotoisella exenatidivalmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu beetasolujen toiminnan paranevan, kun mittareina on käytetty esim. beetasolujen toiminnan homeostaasimallimääritystä (HOMA-B). Beetasoluvaikeus säilyi viikolle 52 saakka.

Verenpaine

Depotmuotoisella exenatidivalmisteella tehdyissä neljässä verrokkikontrolloidussa tutkimuksessa havaittiin systolisen verenpaineen laskua (-2,9 mmHg – -4,7 mmHg). Vertailevassa 30 viikkoa kestäneessä exenatidia välittömästi vapauttavaa lääkemuoeta verrokkina käyttäneessä tutkimuksessa

sekä depotmuotoinen että välittömästi vapautuva eksenatidi laskivat merkittävästi systolista verenpainetta lähtötilanteeseen verrattuna (depotmuotoinen eksenatidi $-4,7 \pm 1,1$ mmHg ja välittömästi vapautuva eksenatidi $-3,4 \pm 1,1$ mmHg). Lääkitysten välinen ero ei ollut merkitsevä. Verenpaineen lasku säilyi viikolle 52.

Glargiini-insuliinin kanssa tehdyssä lumekontrolloidussa tutkimuksessa systolinen verenpaine muuttui lähtötilanteesta viikkoon 28 mennessä depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneiden ryhmässä $-2,6$ mmHg ja lumeryhmässä $-0,7$ mmHg.

Yhdistelmähoito depotmuotoisella eksenatidilla ja dapagliflotsiinilla oli laskenut keskimääräistä systolista verenpainetta viikolla 28 huomattavasti ($-4,3 \pm 0,8$ mmHg) verrattuna pelkkään depotmuotoiseen eksenatidiin ($-1,2 \pm 0,8$ mmHg, $p < 0,01$) tai pelkkään dapagliflotsiiniin ($-1,8 \pm 0,8$ mmHg, $p < 0,05$).

Paastolipidit

Depotmuotoisella eksenatidivalmisteella ei ole todettu lipidiparametreihin kohdistuvia haitallisia vaikutuksia.

Pediatriset potilaat

Depotmuotoisen eksenatidivalmisteen (2 mg kerran viikossa) tai lumelääkkeen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa vähintään 10-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joiden tyyppin 2 diabeteksen hoitona oli vain ruokavalio ja liikunta tai myös vakaa-annoksinen suun kautta otettava diabeteslääkitys ja/tai insuliini.

Depotmuotoinen eksenatidivalmiste pienensi HbA_{1c}-arvoa enemmän kuin lumelääke 24 viikon jälkeen (taulukko 7).

Taulukko 7: Tulokset yhdestä 24 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa depotmuotoista eksenatidivalmistetta verrattiin lumelääkkeeseen vähintään 10-vuotiailla pediatrisilla ja nuorilla potilailla (intent-to-treat-potilaat)

	Depotmuotoinen eksenatidivalmiste, 2 mg kerran viikossa	Lumelääke kerran viikossa
Intent-to-treat-joukko (N)	58	24
HbA_{1c} (keskiarvo, %)		
Lähtötaso	8,11	8,22
Muutos lähtötasosta (\pm SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna lumelääkkeeseen (95 % CI) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)		
Lähtötaso	9,24	9,08
Muutos lähtötasosta (\pm SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna lumelääkkeeseen (95 % CI) ^b	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Keskimääräinen paino (kg)		
Lähtötaso	100,33	96,96
Muutos lähtötasosta (\pm SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna lumelääkkeeseen (95 % CI) ^b	-1,22 (-3,59, 1,15)	
HbA_{1c}-arvon < 7,0 % saavuttaneiden potilaiden osuus	31,0 %	8,3 %

	Depotmuotoinen eksenatidivalmiste, 2 mg kerran viikossa	Lumelääke kerran viikossa
HbA_{1c}-arvon ≤ 6,5 % saavuttaneiden potilaiden osuus	19,0 %	4,2 %
HbA_{1c}-arvon < 6,5 % saavuttaneiden potilaiden osuus	19,0 %	4,2 %

*p = 0,012

^a Korjatut pienimmän neliösumman keskiarvot ja tutkimusryhmien erot lähtötasossa todetuista arvoista tapahtuneen muutoksen suhteen kullakin käynnillä mallinnettiin käyttämällä toistettujen mittausten sekamallia. Malli sisälsi kiinteinä tekijöinä hoitoryhmän, alueen, käynnin, hoitoryhmän ja käynnin yhteisvaikutuksen, lähtötilanteen HbA_{1c}-arvon sekä lähtötilanteen HbA_{1c}-arvon ja käynnin yhteisvaikutuksen, ja siinä käytettiin strukturoimatonta kovarianssimatriisia.

^b Korjatut pienimmän neliösumman keskiarvot ja tutkimusryhmien erot lähtötasossa todetuista arvoista tapahtuneen muutoksen suhteen kullakin käynnillä mallinnettiin käyttämällä toistettujen mittausten sekamallia. Malli sisälsi kiinteinä tekijöinä hoitoryhmän, alueen, käynnin, hoitoryhmän ja käynnin yhteisvaikutuksen, lähtötilanteen arvon, seulonta-ajankohdan HbA_{1c}-arvon (< 9,0 % tai ≥ 9,0 %) sekä lähtötilanteen arvon ja käynnin yhteisvaikutuksen, ja siinä käytettiin strukturoimatonta kovarianssimatriisia.

5.2 Farmakokinetiikka

Eksenatidin imeytymisominaisuuksien vuoksi depotmuotoinen eksenatidivalmiste vapauttaa hitaasti vaikuttavaa ainetta. Kun eksenatidi on imeytynyt verenkiertoon, se jakautuu ja eliminoituu tunnettujen systeemisten farmakokineettisten ominaisuuksiensa mukaisesti (kuvattu tässä kappaleessa).

Imeytyminen

Kun depotmuotoista eksenatidia annettiin 2 mg:n annoksella kerran viikossa, eksenatidin plasman keskiarvo ylitti tehokkaan annoksen minimipitoisuuden (~ 50 pg/ml) 2 viikossa. Keskimääräiset pitoisuudet plasmassa nousivat asteittain 6–7 viikon aikana, minkä jälkeen eksenatidipitoisuus pysyi tasolla noin 151–265 pg/ml, mikä osoitti vakaan tilan saavuttamisen. Eksenatidin vakaan tilan pitoisuus säilyy, kun annosväli on yksi viikko, ja tämän keskimääräisen terapeuttisen pitoisuuden vaihtelu huippupitoisuudesta minimipitoisuuteen on hyvin vähäistä.

Jakautuminen

Kun ihon alle annetaan kerta-annos eksenatidia, sen keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on 28 l.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että eksenatidi eliminoituu pääasiallisesti glomerulussuodatuksella ja tämän jälkeen proteolyyttisen hajoamisen kautta. Eksenatidin keskimääräinen näennäispuhdistuma on 9 l/h. Nämä eksenatidin farmakokineettiset ominaisuudet eivät ole annoksesta riippuvaisia. Noin 10 viikkoa depotmuotoisen eksenatidilääkityksen lopettamisen jälkeen plasman keskimääräiset eksenatidipitoisuudet olivat alle pienimmän mitattavissa olevan pitoisuuden.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (jotka saivat depotmuotoista eksenatidivalmistetta 2 mg:n annoksella) tehty populaatiofarmakokineettinen analyysi osoittaa, että systeeminen altistus saattaa suurentua (mediaanin ennuste kussakin ryhmässä) noin 74 % potilailla, joilla on keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (N = 10), ja noin 23 % potilailla, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta (N = 56), verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (N = 84).

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Eksenatidi eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, joten maksan toimintahäiriön ei odoteta vaikuttavan veren eksenatidipitoisuuksiin.

Sukupuoli, rotu ja paino

Sukupuolella, rodulla tai painolla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta eksenatidin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät

Iäkkäistä henkilöistä on saatavilla niukasti tietoa, mutta näyttää siltä, ettei ikä aina noin 75 vuoteen asti muuta sanottavasti eksenatidialtistusta.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa välittömästi vapautuvan eksenatidin annoksella 10 mikrog iäkkäiden, 75–85-vuotiaiden tyyppin 2 diabetesta sairastavien potilaiden (N = 15), saama altistus (AUC) suureni keskimäärin 36 % verrattuna 45–65-vuotiaiden (N = 15) altistukseen. Altistuksen suureneminen iäkkäissä johtui todennäköisesti heikentyneestä munuaistoiminnasta (ks. kohta 4.2).

Pediatriiset potilaat

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tyyppin 2 diabetesta sairastavilla vähintään 10-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla oli matalat lääkevasta-ainetitterit, osoitti, että depotmuotoisen eksenatidivalmisteen (2 mg) anto johti samankaltaiseen altistukseen kuin aikuisilla on todettu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset välittömästi vapautuvalla eksenatidilla tai depotmuotoisella eksenatidilla eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla ja hiirillä on todettu kilpirauhasen kasvaimia pitkävaikutteisten GLP-1-reseptoriagonistien käytön yhteydessä. Depotmuotoisella eksenatidivalmisteella rotilla tehdyssä kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin C-soluadenoomien ja C-solukarsinoomien ilmaantuvuuden suureneminen annoksilla, jotka olivat AUC-arvojen perusteella vähintään kaksinkertaisia verrattuna systeemiseen altistukseen ihmisillä. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tällä hetkellä tunneta.

Eksenatidilla tehdyt eläinkokeet eivät osoittaneet haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen. Suurilla annoksilla oli vaikutuksia luustoon ja ne hidastivat sikiön ja vastasyntyneen kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi)
sakkarooosi

Liuotin

karmelloosinatrium
natriumkloridi
polysorbaatti 20
natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
dinatriumfosfaattiheptahydraatti
injektionesteisiin käytettävä vesi
natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttövalmis suspensio

Suspensio on käytettävä välittömästi jauheen ja liuottimen sekoittamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Kyniä voidaan säilyttää ennen käyttöä 4 viikkoa alle 30 °C:n lämpötilassa. Tämän ajan kuluttua Bydureon on käytettävä tai hävitettävä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kukin kaksiosainen kynä sisältää ekseenatidijauhetta ja liuotinta tyyppin 1 lasista valmistetussa sylinteriampullissa, jonka toinen pää on suljettu klooributyylimikmitulpalla ja alumiinisinetillä ja toinen pää klooributyylimikmitunnällä. Kahden osan erottimena on toinen klooributyylimikmitunnä. Yhtä kynää kohti on yksi neula. Kukin pakkaus sisältää myös yhden varaneulan. Kynässä saa käyttää ainoastaan sen mukana toimitettavia neuloja.

Pakkausessa on 4 esitötettyä kerta-annoskynää tai monipakkaus joka sisältää 12 (3 x 4) esitötettyä kerta-annoskynää.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Esitötetty kynä on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

Kynä täytyy ottaa jääkaapista vähintään 15 minuuttia ennen pistoksen antamista. Esitötetyn kynän toisessa osassa oleva jauhe täytyy sekoittaa toisen osan liuottimen kanssa. Liuotin on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuottimen saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä näy mitään hiukkasia. Käyttövalmiin seoksen saa käyttää vain, jos se on valkoista tai melkein valkoista ja sameaa. Lue pakkausselosteesta ja käyttäjän oppaasta lisätietoja käyttökuntoon saattamisesta ja antamisesta.

Kynässä saa käyttää ainoastaan sen mukana toimitettuja erikoisneuloja.

Depotmuotoinen ekseenatidi on pistettävä ihon alle välittömästi jauheen ja liuottimen sekoittamisen jälkeen.

Jäätynyttä depotmuotoista ekseenatidivalmistetta ei saa käyttää.

Potilaalle on neuvottava, miten kynä ja siihen kiinni jätetty neula hävitetään turvallisesti käytön jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/11/696/003-004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. kesäkuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. helmikuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bydureon 2 mg injektioeste, depotsuspensio, esitötetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitötetty kynä sisältää eksenatidia 2 mg / 0,85 ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioeste, depotsuspensio, esitötetty kynä (BCise).

Valkoinen tai melkein valkoinen läpinäkymätön suspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bydureon on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuisille, nuorille ja vähintään 10-vuotiaille lapsille parantamaan glukoositasapainoa yhdistettynä muihin verensokeria alentaviin lääkevalmisteisiin, perusinsuliini mukaan lukien, kun niiden käytöllä ei yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa saavuteta riittävää glukoositasapainoa.

Katso kohdista 4.4, 4.5 ja 5.1 tutkimustulokset, jotka koskevat yhdistelmiä, vaikutuksia glukoositasapainoon ja sydän- ja verisuonitapahtumiin sekä tutkittuja potilasryhmiä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositeltu annos on 2 mg eksenatidia kerran viikossa.

Potilaiden, jotka siirtyvät eksenatidia välittömästi vapauttavasta valmisteesta (Byetta) depotmuotoiseen eksenatidivalmisteeseen (Bydureon tai Bydureon BCise), veren glukoositaso voi ohimenevästi kohota, mutta se yleensä tasaantuu neljän ensimmäisen viikon aikana hoidon aloittamisesta. Potilaat voivat vaihtaa hoitoa depotmuotoisten eksenatidivalmisteiden (Bydureon tai Bydureon BCise) välillä eikä vaihtamisen odoteta vaikuttavan merkittävästi veren glukoosipitoisuuksiin.

Kun depotmuotoinen eksenatidivalmiste lisätään käynnissä olevaan metformiini- ja/tai tiatsolidiinidionihoidon, metformiini- ja/tai tiatsolidiinidioniannosta ei tarvitse muuttaa. Kun valmiste lisätään sulfonyyliureahoitoon, sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä on harkittava hypoglykemiariskin vähentämiseksi (ks. kohta 4.4). Yhdistelmähoitoa tiatsolidiinidionin kanssa on tutkittu vain aikuisilla.

Depotmuotoinen eksenatidivalmiste pistetään kerran viikossa samana viikonpäivänä. Tarvittaessa viikottaista pistospäivää voidaan muuttaa edellyttäen, että edellinen lääkeannos pistettiin vähintään kolme vuorokautta aikaisemmin. Depotmuotoinen eksenatidivalmiste voidaan pistää mihin tahansa vuorokauden aikaan riippumatta ruokailusta.

Jos lääkeannos jää ottamatta, se on otettava niin pian kuin mahdollista, kunhan seuraava annosteluaiakataulun mukainen pistos on vähintään kolmen päivän kuluttua. Sen jälkeen potilas voi palata normaaliin annosteluaiakataulun mukaiseen kerran viikossa annosteluun.

Jos annos on unohtunut ja seuraava annosteluajataulun mukainen annos on yhden tai kahden päivän kuluttua, potilaan ei pidä ottaa unohtunutta annosta vaan palata depotmuotoisen eksenatidivalmisteen normaaliin annosteluajatauluun seuraavana annosteluajataulun mukaisena päivänä.

Tämän lääkevalmisteen käyttö ei vaadi ylimääräistä omaseurantaa. Verensokerin omaseuranta on välttämätöntä sulfonyyliurean ja insuliinin annoksen säätämiseksi erityisesti, kun hoito pitkävaikutteisella eksenatidilla aloitetaan ja insuliiniannosta pienennetään. Insuliiniannoksen pienentämiseen suositellaan asteittaista lähestymistapaa.

Jos toinen glukoosipitoisuutta pienentävä hoito aloitetaan depotmuotoisen eksenatidihoidon lopettamisen jälkeen, on otettava huomioon lääkevalmisteen pitkävaikutteisuus (ks. kohta 5.2).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen iän perusteella. Koska munuaistoiminta yleensä heikkenee iän myötä, on kuitenkin kiinnitettävä huomiota potilaan munuaistoimintaan (ks. kohta Munuaisten vajaatoiminta) (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei suositella, jos potilaalla on loppuvaiheen munuaissairaus tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus [GFR] < 30 ml/min) (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen vähintään 10-vuotiailla lapsilla ja nuorilla. Tietoja alle 10-vuotiaista lapsista ei ole saatavilla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Antotapa

Ihon alle

Potilas pistää itse depotmuotoisen eksenatidilääkkeen. Kukin kertakäyttöinen lääkekynä on tarkoitettu vain yhden henkilön käyttöön.

On erittäin suositeltavaa, että terveydenhuollon ammattilainen neuvoo potilaalle ja huoltajalle depotmuotoisen eksenatidivalmisteen oikean käytön ennen hoidon aloittamista. Lääkepakkauksessa on käyttäjän opas, jota täytyy huolellisesti noudattaa.

Lääkeannos pistetään ihon alle vatsaan, reiteen tai olkavarren takaosaan välittömästi lääkevalmisteen valmiiksi sekoittamisen jälkeen.

Kun käytetään samanaikaisesti insuliinia, depotmuotoinen eksenatidivalmiste ja insuliini täytyy antaa kahtena erillisenä pistoksena.

Ohjeet lääkevalmisteen valmistukseen ennen käyttöä on esitetty kohdassa 6.6. ja käyttäjän oppaassa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei pidä käyttää tyypin 1 diabeteksen eikä diabeettisen ketoasidoosin hoitoon.

Pitkävaikutteinen eksenatidi ei korvaa insuliinia. Diabeettista ketoasidoosia on ilmoitettu esiintyneen insuliinista riippuvaisilla potilailla insuliinin käytön nopean keskeyttämisen tai annoksen pienentämisen jälkeen (ks. kohta 4.2).

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei saa pistää laskimoon tai lihakseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Eksenatidia välittömästi vapauttavan valmisteen kerta-annokset lisäsivät ruuansulatuskanavan haittavaikutusten yleisyyttä ja vakavuutta potilailla, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat dialyysihoitoa. Näin ollen depotmuotoisia eksenatidivalmisteita ei suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min).

Eksenatidin käytön yhteydessä on ilmoitettu melko harvinaisina haittavaikutuksina munuaistoiminnan muutoksia, kuten suurentunutta seerumin kreatiniiniarvoa, munuaistoiminnan heikentymistä, kroonisen munuaisten vajaatoiminnan pahenemista ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa, jotka saattavat edellyttää hemodialyysia. Jotkin näistä haittavaikutuksista ilmenivät potilailla, joilla oli samanaikaisesti mahdollisesti nestetasapainoon vaikuttavia haittoja, kuten pahoinvointia, oksentelua ja/tai ripulia, ja/tai potilas sai lääkettä, jonka tiedetään vaikuttavan munuaisten toimintaan tai nestetasapainoon. Potilaiden samanaikaiseen lääkitykseen sisältyi ACE:n estäjiä, angiotensiini II -reseptorin salpaajia, tulehduskipulääkkeitä ja diureetteja. Munuaistoiminnan muutosten on havaittu palautuneen, kun potilas sai tukihoitoa ja kun munuaistoimintaan mahdollisesti vaikuttava lääkehoito, kuten eksenatidihoito, lopetettiin.

Vaikea ruuansulatuskanavan sairaus

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea ruuansulatuskanavan sairaus, kuten gastropareesi. Valmisteen käyttö aiheuttaa usein ruuansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua ja ripulia. Siksi tätä lääkevalmistetta ei suositella potilaille, joilla on vaikea ruuansulatuskanavan sairaus.

Akuutti haimatulehdus

GLP-1-reseptorin agonistien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen riski. Bydureon BCise -valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmeni akuuttia haimatulehdusta 0,4 %:lla potilaista. Depotmuotoisen eksenatidivalmisteen käytön yhteydessä on spontaanisti on ilmoitettu äkillistä haimatulehdusta. Haimatulehdusten on havaittu paranevan tukihoidolla, mutta hyvin harvoin on ilmoitettu nekrotisoivaa tai hemorragista haimatulehdusta ja/tai kuolemia. Potilaalle on kerrottava äkillisen haimatulehduksen tyypillisistä oireista, kuten jatkuvasta kovasta vatsakivusta. Jos epäillään haimatulehdusta, hoito tällä lääkevalmisteella on lopetettava. Jos akuutin haimatulehduksen diagnoosi varmistuu, lääkitystä ei pidä aloittaa uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilaita, joilla on aiemmin ollut haimatulehdus.

Muut samanaikaisesti käytetyt lääkevalmisteet

Depotmuotoisten eksenatidivalmisteiden samanaikaista käyttöä D-fenyylialaniinijohdosten (meglitinidien), alfa-glukosidaasin estäjien, dipeptidyylipeptidaasi-4:n estäjien tai muiden GLP-1-reseptoriagonistien kanssa ei ole tutkittu. Depotmuotoisen eksenatidivalmisteen käyttöä eksenatidia välittömästi vapauttavan valmisteen kanssa ei ole tutkittu eikä sitä suositella.

Lääkevasta-aineista johtuva hoidon tehottomuus pediatriisilla potilailla

Pediatriisilla potilailla korkeiden lääkevasta-ainetitterien kehittymistodennäköisyys on mahdollisesti suurempi kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8). Potilailla, joilla on korkeammat vasta-ainetitterit, saattaa olla heikentynyt HbA_{1c}-vaste.

Lääkevasta-aineiden kaupallisia tutkimuksia ei ole saatavilla. Jos haluttua veren glukoosin hoitotavoitetta ei saavuteta, vaikka hoitomyöntyvyys on vahvistetusti hyvä, lääkärien on hoidon tehottomuuden syystä riippumatta harkittava jotakin muuta diabeteksen hoitovaihtoehtoa.

Yhteisvaikutukset varfariinin kanssa

On ilmoitettu spontaanisti tapauksia, joissa INR-arvo (International Normalized Ratio) on suurentunut ja joihin on liittynyt verenvuotoa, kun varfariinia ja eksenatidia on käytetty samanaikaisesti (ks. kohta 4.5).

Hypoglykemia

Kliinisissä tutkimuksissa hypoglykemian riski suureni, kun depotmuotoista eksenatidivalmistetta käytettiin yhdessä sulfonyyliurean kanssa. Lisäksi kliinisissä tutkimuksissa todettiin sulfonyyliureayhdistelmähoidossa enemmän hypoglykemiakohtauksia lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä on harkittava sen käyttöön liittyvän hypoglykemiariskin pienentämiseksi.

Nopea painon lasku

Eksenatidin käytön yhteydessä on ilmoitettu nopeaa painon laskua, yli 1,5 kg viikossa. Näin nopealla painon laskulla saattaa olla haitallisia seurauksia. Potilaita, joiden paino laskee nopeasti, on tarkkailtava sappikivitaudin merkkien ja oireiden varalta.

Hoidon lopettaminen

Depotmuotoisen eksenatidihoidon lopettamisen jälkeen sen vaikutus saattaa jatkua 10 viikkoa plasman eksenatidipitoisuuksien pienentyessä. Tämä on otettava huomioon harkittaessa muita lääkkeitä ja niiden annoksia, sillä haittavaikutukset ja lääkkeen teho saattavat ainakin osittain jatkua, kunnes eksenatidipitoisuudet pienenevät.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sulfonyyliureat

Sulfonyyliurean annos saattaa vaatia säätämistä siihen liittyvän lisääntyneen hypoglykemiariskin vuoksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Mahalaukun tyhjentymisen

Eksenatidin vaikutusta mahalaukun tyhjentymiseen tutkittiin käyttämällä parasetamolia merkkiaineena. Tutkimustulokset viittaavat siihen, että depotmuotoisen eksenatidivalmisteen mahalaukun tyhjentymistä hidastava vaikutus on vähäinen eikä sen odoteta kliinisesti merkittävästi pienentävän samanaikaisesti suun kautta annettujen lääkkeiden imeytymisnopeutta tai -määrää. Siksi mahalaukun hidastuneelle tyhjentymiselle herkkien lääkevalmisteiden annosta ei tarvitse säätää.

Kun yhden gramman parasetamolitabletteja annettiin joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa 14 viikon depotmuotoisen eksenatidihoidon jälkeen, parasetamolipitoisuuskäyrän (AUC) alle jäävässä pinta-alassa ei havaittu merkittäviä muutoksia kontrollijakssoon verrattuna. Parasetamolipitoisuus (C_{max}) pieneni paastotilanteessa 16 % ja aterian jälkeen 5 %. Aika huippupitoisuuteen (t_{max}) oli kontrollijaksossa noin 1 tunti, kun Bydureon-hoidon jälkeen t_{max} oli paastotilanteessa 1,4 tuntia ja aterian jälkeen 1,3 tuntia.

Seuraavat yhteisvaikutustutkimukset on tehty annoksella 10 mikrog välittömästi vapautuvaa eksenatidia, mutta ei depotmuotoisilla eksenatidivalmisteilla.

Varfariini

Kun varfariini annettiin 35 minuuttia välittömästi vapautuvan eksenatidin jälkeen, varfariinin t_{max} -arvoissa havaittiin noin kahden tunnin viive. Kliinisesti merkittäviä muutoksia ei havaittu C_{max} -arvoissa eikä plasman lääkeainepitoisuuskäyrän alle jäävässä pinta-alassa (AUC). INR-arvon (International Normalized Ratio) suurenemisia on ilmoitettu spontaanisti varfariinin ja depotmuotoisen eksenatidivalmisteen samanaikaisen käytön yhteydessä. INR-arvoja on seurattava aloitettaessa

depotmuotoinen eksenatidi hoito potilaille, jotka käyttävät varfariinia ja/tai kumarolijohdoksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

HMG-CoA-reduktaasin estäjät

Kun välittömästi vapautuvan eksenatidin kanssa annettiin samanaikaisesti kerta-annos lovastatiinia (40 mg), lovastatiinin AUC pieneni noin 40 %, C_{\max} noin 28 %, ja t_{\max} piteni noin 4 tuntia verrattuna pelkällä lovastatiinilla saatuihin vastaaviin arvoihin. Välittömästi vapautuvan eksenatidin 30 viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa eksenatidin ja HMG-CoA-reduktaasin estäjien samanaikaisen käytön ei havaittu aiheuttavan lipidiprofiileissa johdonmukaisia muutoksia (ks. kohta 5.1). Vaikka annosmuutos ei ole tarpeen, lipidiarvoja on seurattava säännöllisesti.

Digoksiini ja lisinopriili

Välittömästi vapautuvan eksenatidin, digoksiinin ja lisinopriilin samanaikaisessa käytössä kliinisesti merkittäviä muutoksia ei havaittu C_{\max} -arvossa eikä plasman lääkeainepitoisuuskäyrän alle jäävässä pinta-alassa (AUC), mutta t_{\max} -arvossa havaittiin 2 tunnin viive.

Etinyyliestradioli ja levonorgestreeli

Kun yhdistelmäehkäisyvalmistetta (30 mikrog etinyyliestradiolia + 150 mikrog levonorgestreelia) otettiin suun kautta tuntia ennen välittömästi vapautuvaa eksenatidia, etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin pitoisuuskäyrä (AUC), huippupitoisuudet (C_{\max}) ja minimipitoisuudet (C_{\min}) eivät muuttuneet. Kun ehkäisyvalmistetta otettiin suun kautta 35 minuuttia eksenatidin jälkeen, etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin AUC-arvot eivät muuttuneet, mutta etinyyliestradiolin huippupitoisuus (C_{\max}) pieneni 45 % ja levonorgestreelin 27–41 %. T_{\max} viivästyi 2–4 tuntia, koska mahan tyhjeneminen hidastui. Huippupitoisuuksien (C_{\max}) pienenemisen kliininen merkitys on vähäinen eikä suun kautta otetun ehkäisyvalmisteen annosta tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Eksenatidin yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Koska depotmuotoisella eksenatidivalmisteella on pitkä puhdistuma-aika, naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä ehkäisyä depotmuotoisen eksenatidilääkityksen aikana. Tämä lääkehoito on lopetettava ainakin 3 kuukautta ennen suunniteltua raskaaksi tuloa.

Raskaus

Depotmuotoisen eksenatidivalmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoja. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä. Depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, jolloin suositellaan insuliinia.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö eksenatidi ihmisen rintamaitoon. Depotmuotoista eksenatidivalmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Depotmuotoisella eksenatidivalmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Kun valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean kanssa, potilasta on neuvottava noudattamaan varoimia hypoglykemian välttämiseksi ajaessaan autoa ja käyttäessään koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiili

Kliinisten tutkimusten aikana ilmenneet yleisimmät haittavaikutukset aikuisilla olivat ruuansulatuskanavan oireet (pääasiassa pahoinvointi (8 %), jolla oli taipumus kadota, kun hoitoa jatkettiin), päänsärky (4 %) ja pistoskohdan reaktiot, kuten injektiokohdan kutina (3 %) ja injektiokohdan punoitus (2 %). Lisäksi hyvin yleinen haittavaikutus sulfonyyliurean kanssa oli hypoglykemia (ks. Tarkempia tietoja haittavaikutuksista jäljempänä). Useimmat haittavaikutukset olivat lieviä tai kohtalaisia.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetään yhteenveto haittavaikutuksista, jotka on todettu Bydureon BCise -valmisteelle aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Bydureon BCise -valmistetta koskevat yhdistetyt kliinisten tutkimusten tiedot sisältävät kaksi aikuisilla tehtyä vaiheen 3 verrokkikontrolloitua tutkimusta, jotka kestivät 6–12 kuukautta. Tutkimusten seurantavaiheet ja jatkotutkimukset sisältyvät yhdistettyihin tietoihin. Taustahoitoja olivat pelkkä ruokavalio ja liikunta tai lisäksi metformiini, sulfonyyliurea, tiatsolidiinidioni tai suun kautta otettavien glukoosipitoisuutta pienentävien lääkevalmistiden yhdistelmä. Taulukossa 1 on esitetty myös haittavaikutukset, joita havaittiin depotmuotoisen eksenatidivalmisteen käytön yhteydessä, mutta ei Bydureon BCise -valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa taustahoitoja olivat ruokavalio ja liikunta, metformiini, sulfonyyliurea, tiatsolidiinidioni, suun kautta otettavien glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmä tai perusinsuliini.

Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa taulukossa MedDRA-terminologian mukaisesti elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden perusteella. Esiintymistiheyden määritelmät ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja spontaanien raporttien perusteella Bydureon BCise -valmisteella todetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä/ haittavaikutukset	Esiintyvyys					
	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos						
Lääkeaineen aiheuttama trombosytopenia ⁹						X
Maksa ja sappi						
sappirakkotulehdus ¹¹			X			
sappikivitauti			X			
Immuunijärjestelmä						
anafylaktinen reaktio ²				X		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus						
hypoglykemia (sulfonyyliurean kanssa) ^{5,6,7}	X					
hypoglykemia (ilman sulfonyyliureaa) ^{5,6,7}			X			
hypoglykemia (insuliinin kanssa) ^{3,4,5}		X				

pienentynyt ruokahalu			X			
dehydraatio			X			
Hermosto						
päänsärky		X				
heitehuimaus		X				
makuhäiriö			X			
uneliaisuus ²			X			
Ruoansulatuselimistö						
pahoinvointi ⁵		X				
ripuli		X				
oksentelu		X				
ummetus		X				
dyspepsia		X				
gastroesofageaalinen refluksi		X				
vatsan turvotus		X				
vatsakipu		X				
ilmavaivat			X			
äkillinen haimatulehdus (ks. kohta 4.4)			X			
röyhtäily ²			X			
suolitukos ²			X			
hidastunut mahan tyhjeneminen ¹⁰			X			
Iho ja ihonalainen kudος						
nokkosihottuma			X			
liikahikoilu			X			
makulaarinen ja papulaarinen ihottuma			X			
kutina			X			
hiustenlähtö ²			X			
angioedeema ⁹						X
pistoskohdan absessit ja selluliitti ⁹						X
Munuaiset ja virtsatiet						
muuttunut munuaistoiminta ⁸			X			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat						
pistoskohdan kutina ⁵		X				
pistoskohdan punoitus ⁵		X				
väsymys		X				
pistoskohdan reaktiot ⁵			X			
voimattomuus			X			
pistoskohdan ihottuma ⁵			X			
hermostuneisuuden tunne ²				X		
Tutkimukset						
INR-arvon (International Normalized Ratio) suureneminen ⁹ (ks. kohta 4.4)						X

¹ Esiintyvyys perustuu päätyneisiin tehoa ja turvallisuutta arvioineisiin pitkäaikaistutkimuksiin (n = 526), ellei toisin ole ilmoitettu. Sisältää seurannan 70 päivän ajalta viimeisen annoksen saamisen jälkeen ja jatkovaiheen.

² Esiintyvyys perustuu kahteentoista depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehtyyn päätyneeseen tehoa ja turvallisuutta arvioineeseen pitkäaikaistutkimukseen, n = 2 868 (yhteensä).

³ Perustuu hypoglykemia tapahtumiin, jotka 1. johtavat tajunnanmenetykseen, kouristuskohtaukseen tai koomaan, joka päättyy glukagonin tai glukosin antamisen jälkeen, TAI 2. korjaantuakseen edellyttävät apua kolmannelta osapuolelta tajunnan tai käyttäytymisen heikkenemisen vuoksi ja jolloin glukosiarvo on < 54 mg/dl (3 mmol/l) TAI 3. aiheuttavat hypoglykemiaan viittaavia oireita, joihin liittyy glukosiarvo, joka on < 54 mg/dl (3 mmol/l) ennen hoitoa.

⁴ Esiintymistiheys, joka ilmoitettiin 28 viikkoa kestäneen kontrolloidun hoitojakson perusteella tutkimuksessa, jossa arvioitiin depotmuotoista eksenatidivalmistetta glargiini-insuliinin lisälääkkeenä (N = 231).

⁵ Ks. Tarkempia tietoja haittavaikutuksista jäljempänä.

⁶ Yhdistetyissä tiedoissa ilmoitetut esiintymistiheydet saatiin kahden vaiheen 3 klinisen tutkimuksen kontrolloidusta vaiheista (n = 410).

⁷ Perustuu hypoglykemia tapahtumiin, joissa on hypoglykemiaan viittaavia oireita, joihin liittyy glukosiarvo, joka on < 54 mg/ml (3 mmol/l) ennen hoitoa.

⁸ Sisältää akuutin munuaisten vajaatoiminnan, kroonisen munuaisten vajaatoiminnan pahenemisen, munuaisten toiminnan heikentymisen ja suurentuneen seerumin kreatiniiniarvon. Ks. kohta 4.4.

⁹ Esiintyvyys perustuu depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehtyjen spontaanien ilmoitusten tietoihin (käyttäjien lukumäärää ei tiedetä).

¹⁰ Esiintyvyys perustuu kuuteentoista depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehtyyn päätyneeseen tehoa ja turvallisuutta arvioineeseen pitkäaikaistutkimukseen, n = 4 086.

¹¹ Esiintyvyys perustuu Bydureon-valmisteella tehtyihin päätyneisiin turvallisuutta ja tehoa arvioineisiin tutkimuksiin (yhteensä n = 3 560); mukaan lukien DURATION 7- ja DURATION 8 -tutkimukset.

Tarkempia tietoja haittavaikutuksista

Lääkeaineen aiheuttama trombosytopenia

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen aikuisilla on ilmoitettu lääkeaineen aiheuttamaa trombosytopeniaa, johon liittyy eksenatidista riippuvaisten verihiutalevasta-aineiden muodostuminen. Lääkeaineen aiheuttama trombosytopenia on lääkeaineesta riippuvaisten verihiutalevasta-aineiden aiheuttama immuunivälitteinen reaktio. Herkistävän lääkeaineen läsnä ollessa nämä vasta-aineet tuhoavat verihiutaleita.

Hypoglykemia

Bydureon BCise -valmisteen käytön yhteydessä ei ilmennyt merkittäviä hypoglykemia tapahtumia aikuisilla tehdyissä klinisissä tutkimuksissa. Vähäisen hypoglykemian kokonaisesiintyvyys oli 6,3 %. Kun valmistetta käytettiin yhdessä sulfonyyliurean kanssa, hypoglykemia kohtausten esiintyvyys suureni (26,1 %) verrattuna käyttöön ilman sulfonyyliureaa (0,9 %) (ks. kohta 4.4). Sulfonyyliurean käyttöön liittyvän hypoglykemiariskin pienentämiseksi voidaan harkita sulfonyyliurean annoksen pienentämistä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kun perusinsuliiniin lisättiin depotmuotoinen eksenatidivalmiste, insuliinin annosta ei tarvinnut muuttaa. Kliinisesti merkittäviä eroja hypoglykemia kohtausten ilmaantuvuudessa insuliiniin verrattuna ei todettu, kun depotmuotoista eksenatidivalmistetta käytettiin yhdessä perusinsuliinin kanssa. Depotmuotoista eksenatidivalmistetta yhdessä insuliinin kanssa saaneiden ryhmässä ei ilmennyt yhtään vaikeaa hypoglykemia kohtausta.

Pahoinvointi

Yleisimmin ilmoitettu ruansulatuskanavaan kohdistuva haittavaikutus aikuisilla oli pahoinvointi. Kliinisen tutkimuksen kontrolloidun vaiheen aikana, jossa verrattiin Bydureon BCise -valmistetta välittömästi vapautuvaan eksenatidiin, pahoinvointia ilmoitettiin 9,6 %:lla Bydureon BCise -valmistetta saaneista potilaista ja 20,5 %:lla välittömästi vapautuvaa eksenatidia saaneista potilaista. Molempien kliinisten tutkimusten kontrolloidun vaiheen aikana pahoinvointia ilmoitettiin

yhteensä 9,3 %:lla potilaista, jotka olivat saaneet Bydureon BCise -valmistetta. Pahoinvointi oli useimmiten lievää tai kohtalaista, sitä ilmeni hoidon alussa ja se väheni ajan myötä.

Pistoskohdan reaktiot

Aikuisilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloidun vaiheen aikana pistoskohdan reaktioita havaittiin yleisemmin Bydureon BCise -valmistetta saaneilla potilailla (24 %) kuin vertailuvalmistetta saaneilla potilailla (4 %, välittömästi vapautuva eksenatidi). Nämä pistoskohdan reaktiot olivat tavallisesti lieviä eivätkä yleensä johtaneet tutkimushoidon keskeyttämiseen. Potilaiden oireita voidaan lievittää lääkityksen jatkuessa. Myöhemmät injektiot on annettava eri kohtiin joka viikko. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu depotmuotoiselle eksenatidivalmisteelle pistoskohdan märkäpesäke- ja selluliittitapauksia.

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin usein ihonalaisia injektiokohdan nystyröitä yhdenmukaisesti poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi)polymeerimikropartikkelilääkemuotojen tunnettujen ominaisuuksien kanssa. Useimmat yksittäiset nystyrät eivät vaikuttaneet tutkimukseen osallistumiseen ja hävisivät ajan kuluessa.

Immunogeenisuus

Proteiini- ja peptidilääkkeillä saattaa olla immunogeenisiä ominaisuuksia, joten potilaille saattaa kehittyä eksenatidivasta-aineita depotmuotoisen eksenatidihoidon aikana.

Noin 42 %:lla potilaista kehittyi matala eksenatidivasta-ainetitteri ja 32 %:lla potilaista kehittyi korkea vasta-ainetitteri aikuisilla tehtyjen tutkimusten missä tahansa vaiheessa. Näiden positiivisen vasta-ainetitterin ja erityisesti korkean titterin omaavien tutkittavien prosentuaalinen osuus oli suurimmillaan noin

8.–16. annostusviikoilla ja pieneni sen jälkeen ajan myötä. Tutkimuksen päätemuuttujan kohdalla noin 43 %:lla potilaista oli matala eksenatidivasta-ainetitteri ja 14 %:lla potilaista oli korkea vasta-ainetitteri. Glukoositasapaino (HbA_{1c}) oli Bydureon BCise -valmistetta saaneilla potilailla, joiden vasta-ainetitteri oli viimeisellä käynnillä matala (-1,1 % – -1,5 %), yleisesti samaa luokkaa kuin potilailla, joilla ei havaittu vasta-ainetittereitä (-1,1 % – -1,4 %). Vaikka potilailla, joilla oli viimeisellä käynnillä korkea vasta-ainetitteri, HbA_{1c}-vaste oli heikentynyt, HbA_{1c}-arvojen pieneneminen oli näillä potilailla kliinisesti merkittävää (-0,6 % – -0,7 %).

Bydureon BCise -valmistetta saaneilla aikuisilla potilailla, joilta voitiin määrittää vasta-aineet (N = 393), mahdollisesti immunogeenisten pistoskohdan reaktioiden (useimmiten pistoskohdan nystyröiden) ilmaantuvuus oli kahdessa tutkimuksessa noin 20 %. Näitä reaktioita havaittiin harvemmin vasta-ainenegatiivisilla potilailla (16 %) ja potilailla, joilla oli matala vasta-ainetitteri (16 %), kuin potilailla, joilla oli korkea vasta-ainetitteri (27 %).

Nopea painonlasku

30 viikkoa kestäneessä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa noin 3 %:lla (n = 4/148) depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneista potilaista esiintyi ainakin yksi jakso, jolloin paino laski nopeasti (kahden peräkkäisen tutkimuskäynnin välillä kirjattu painon lasku oli yli 1,5 kg viikossa).

Nopeutunut sydämen syke

Bydureon BCise -valmisteella aikuisilla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloidussa vaiheessa havaittiin sydämen sykkeen nopeutuneen lähtötilanteesta (74 lyöntiä minuutissa) keskimäärin 2,4 lyöntiä minuutissa. 15 %:lla depotmuotoista eksenatidihoidoa saaneista potilaista sydämen syke nopeutui keskimäärin ≥ 10 lyöntiä minuutissa. Suunnilleen 5–10 %:lla muiden hoitoryhmien potilaista sydämen syke nopeutui keskimäärin ≥ 10 lyöntiä minuutissa.

Pediatriset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa vähintään 10-vuotiailla lapsilla ja nuorilla havaittu eksenatidin turvallisuusprofiili (ks. kohta 5.1) oli samankaltainen kuin aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu.

Pediatrisessa tutkimuksessa ei ilmennyt yhtään vaikeaa hypoglykemia-epäilyä.

24 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun hoitajakson aikana yhdellä potilaalla (1,7 %) depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneessa ryhmässä ja yhdellä potilaalla (4,3 %) lumeryhmässä ilmeni lievää hypoglykemiaa (lievä hypoglykemia määriteltiin ei-vaikeaksi hypoglykemia tapahtumaksi, johon kuului hypoglykemiaan viittaavia oireita ja glukoosiarvo < 3 mmol/l [54 mg/dl] ennen hoitoa). Molemmat potilaat saivat insuliinia taustahoitona.

Muita hypoglykemia tapahtumia, jotka eivät täyttäneet vaikean eivätkä lievän tapahtuman kriteereitä, ilmoitettiin tutkijan mukaan 8 potilaalla (13,6 %) depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneessa ryhmässä ja 1 potilaalla (4,3 %) lumeryhmässä. Heistä 6 potilasta depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneessa ryhmässä ja 1 potilas lumeryhmässä sai insuliinia taustahoitona.

Pediatriassa tutkimuksessa suurin missä tahansa vaiheessa tutkimuksen aikana ilmoitettu vasta-aineiden titteri oli matala (< 625) noin 30 %:lla potilaista ja korkea (\geq 625) noin 63 %:lla potilaista. Positiivisen vasta-ainetitterin omaavien potilaiden prosentuaalinen osuus oli suurimmillaan noin viikolla 12. Kun tutkimusta jatkettiin viikkoon 52 asti, korkean vasta-ainetitterin omaavien potilaiden prosentuaalinen osuus pieneni (31 %:iin) ja matalan vasta-ainetitterin omaavien potilaiden prosentuaalinen osuus suureni (40 %:iin). Potilailla, joilla on korkeammat vasta-ainetitterit, saattaa olla heikompi HbA_{1c}-vaste (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen merkkejä ja oireita (välittömästi vapautuvalla eksenatidilla tehtyjen kliinisten tutkimusten perusteella) ovat voimakas pahoinvointi, voimakas oksentelu ja veren glukoosipitoisuuden nopea lasku. Yliannostustapauksissa on aloitettava asianmukainen tukihoido potilaan kliinisten merkkien ja oireiden perusteella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: : Diabeteslääkkeet, glukagonin kaltaiset peptidi-1 (GLP-1) analogit. ATC-koodi: A10BJ01.

Vaikutusmekanismi

Eksenatidi on glukagonin kaltaisen peptidin 1 (GLP-1:n) reseptoriagonisti, jonka useat vaikutukset ovat glukagonin kaltaisen peptidin 1 (GLP-1) verensokeria alentavien vaikutusten kaltaisia. Eksenatidin ja ihmisen GLP-1:n aminohappojärjestykset ovat osittain päällekkäiset. Eksenatidin on osoitettu sitoutuvan tunnettuun ihmisen GLP-1-reseptoriin ja aktivoivan sen *in vitro*. Syklinen AMP ja/tai muut solunsisäiset signaalinvälitysreitit toimivat sen vaikutusmekanismin välittäjinä.

Eksenatidi lisää haiman beetasoluissa tapahtuvaa insuliinin eritystä glukoosista riippuvaisella tavalla. Kun verenglukoosi laskee, insuliinin erityks vähenee. Kun eksenatidia käytettiin metformiinin ja/tai tiatsolidiinidionin kanssa, hypoglykemian ilmaantuvuuden ei todettu olevan suurempi kuin lumelääkkeellä metformiinin ja/tai tiatsolidiinidionin kanssa, mikä saattaa johtua tästä glukoosista riippuvaisesta insulintrooppisesta mekanismista (ks. kohta 4.4).

Eksenatidi estää glukagonin eritystä, minkä tiedetään olevan tyypin 2 diabeteksessa liian runsasta. Kun glukagonipitoisuudet pienenevät, maksa tuottaa vähemmän glukoosia. Eksenatidi ei kuitenkaan heikennä normaalia glukagonivastetta eikä muitakaan hypoglykemian aiheuttamia hormonivasteita.

Eksenatidi hidastaa mahan tyhjenemistä ja siten aterioista peräisin olevan glukoosin pääsyä verenkiertoon.

Eksenatidin on osoitettu vähentävän syömistä, mikä johtuu heikentyneestä ruokahalusta ja lisääntyneestä kylläisyyden tunteesta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Eksenatidi parantaa glukoositasapainoa alentamalla pitkäkestoisesti tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla sekä aterianjälkeistä että paastoverengluukoosia. Farmakokineettisten ja farmakodynaamisten ominaisuuksiensa ansiosta depotmuotoinen eksenatidivalmiste soveltuu annettavaksi kerran viikossa toisin kuin luonnollinen GLP-1.

Eksenatidin farmakodynaamisessa tutkimuksessa todettiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla (n = 13) ensivaiheen insuliinierityksen palautuminen ja toisen vaiheen insuliinierityksen paraneminen vasteena laskimonsisäiseen glukoosibolukseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Alla esitetään Bydureon BCise -valmisteella tehtyjen kahden tutkimuksen ja depotmuotoisella eksenatidivalmisteella tehtyjen kuuden kliinisen pitkäaikaistutkimuksen tulokset. Näihin tutkimuksiin osallistui 1 766 aikuista tutkittavaa (joista 556 sai Bydureon BCise -valmistetta), joista 53 % oli miehiä ja 47 % naisia. Yli 65-vuotiaita oli 304 (17 %).

Lisäksi kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun, kardiovaskulaarisia tuloksia arvioivaan tutkimukseen (EXSCEL) osallistui 14 752 aikuista tutkittavaa, joilla oli tyypin 2 diabetes ja minkä tahansa suuruinen kardiovaskulaarinen riski, kun valmiste lisättiin heidän senhetkiseen tavanomaiseen hoitoonsa.

Glukoositasapaino

Bydureon BCise

28 viikkoa kestäneessä aikuisilla tehdyssä avoimessa tutkimuksessa verrattiin Bydureon BCise -valmistetta välittömästi vapautuvaan eksenatidiin tutkittavilla, jotka noudattivat pelkkää ruokavalio- ja liikuntaohjelmaa tai jotka saivat suun kautta otettavaa glukoosipitoisuutta pienentävää vakaata lääkehoitoa. HbA_{1c}-arvo pieneni lähtötilanteesta molemmissa hoitoryhmissä. Bydureon BCise -valmiste pienensi HbA_{1c}-arvoja enemmän kuin välittömästi vapautuva eksenatidi lähtötilanteesta viikkoon 28 mennessä (taulukko 2). Tutkimuksen 28 viikon pituista verrokkikontrolloitua vaihetta seurasi 24 viikon pituinen jatkovaihe, jonka aikana kaikki tutkimukseen osallistuvat tutkittavat saivat hoitoa tällä lääkevalmisteella. Vaikutus HbA_{1c}-arvoihin säilyi kliinisesti merkittävänä 52 viikon ajan, mutta pieneni osittain ajan myötä ryhmässä, jossa tutkittavat olivat aluksi saaneet Bydureon BCise -valmistetta.

Sekä Bydureon BCise -valmistetta että välittömästi vapautuvaa eksenatidia saaneilla potilailla paino oli laskenut viikolla 28 lähtötilanteeseen verrattuna (taulukko 2). Ero näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut merkitsevää. Painon lasku oli säilynyt viikolla 52.

Taulukko 2: Tulokset yhdestä 28 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa verrattiin Bydureon BCise -valmistetta välittömästi vapautuvaan eksenatidiin yhdistettynä pelkkään ruokavalioon ja liikuntaan tai suun kautta otettavaan glukoosipitoisuutta pienentävään vakaaseen lääkehoitoon (modifioidut intent-to-treat-potilaat¹)

	Bydureon BCise, 2 mg kerran viikossa	Välittömästi vapautuva eksenatidi 10 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa
N	229	146
HbA_{1c} (keskiarvo, %)		
Lähtötaso	8,5	8,5
Muutos lähtötasosta (\pm SE) ²	-1,4 (\pm 0,1)	-1,0 (\pm 0,1)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna välittömästi vapautuvaan eksenatidiin (95 % CI)²	-0,37* (-0,63, -0,10)	
HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus³	49	43
Keskimääräinen paino (kg)		
Lähtötaso	97	97
Muutos lähtötasosta (\pm SE) ²	-1,5 (\pm 0,3)	-1,9 (\pm 0,4)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna välittömästi vapautuvaan eksenatidiin (95 % CI)²	+ 0,40 (-0,48, 1,28)	
Plasman paastoglukoosin keskimääräinen muutos lähtötasosta (mmol/l) (\pm SE)²	-1,8 (\pm 0,2)	-1,3 (\pm 0,3)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna välittömästi vapautuvaan eksenatidiin (95 % CI)²	-0,56 (-1,20, 0,08)	

N = potilaiden määrä hoitoryhmässä, SE = keskivirhe, CI = luottamusväli.

*p-arvo < 0,01.

¹ Kaikki satunnaistetut potilaat, jotka saivat ainakin yhden annoksen tutkimuslääkettä.

² Pienimmän neliösumman keskiarvot.

³ Viimeisestä havainnosta laskettu arvio (Last Observation Carried Forward, LOCF).

28 viikkoa kestäneessä avoimessa tutkimuksessa (suun kautta annettava lääkitys sokkoutettu) Bydureon BCise -valmistetta verrattiin sitagliptiiniin ja lumelääkkeeseen tutkittavilla, jotka saivat myös metformiinia vähintään 1 500 mg vuorokaudessa. Bydureon BCise -valmiste pienensi HbA_{1c}-arvoa lähtötilanteesta viikkoon 28 mennessä enemmän kuin sitagliptiini ja lumelääke (taulukko 3).

Sekä Bydureon BCise -valmistetta että sitagliptiinia saaneilla potilailla paino oli laskenut viikolla 28 lähtötilanteeseen verrattuna (taulukko 3). Ero näiden kahden hoitoryhmän välillä ei ollut merkitsevä.

Taulukko 3: Tulokset yhdestä 28 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa verrattiin Bydureon BCise -valmistetta sitagliptiiniin ja lumelääkkeeseen yhdistelmänä metformiinin kanssa (modifioidut intent-to-treat-potilaat¹)

	Bydureon BCise 2 mg kerran viikossa	Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa	Lumelääke kerran vuorokaudessa
N	181	122	61
HbA_{1c} (keskiarvo, %)			
Lähtötaso	8,4	8,5	8,5
Muutos lähtötasosta (\pm SE) ²	-1,1 (\pm 0,1)	-0,8 (\pm 0,1)	-0,4 (\pm 0,2)
Keskimääräinen ero muutoksessa	-0,38*		

	Bydureon BCise 2 mg kerran viikossa	Sitagliptiini 100 mg kerran vuorokaudessa	Lumelääke kerran vuorokaudessa
lähtötasosta verrattuna sitagliptiiniin (95 % CI)²	(-0,70, -0,06)		
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna lumelääkkeeseen (95 % CI)²	-0,72** (-1,15, -0,30)		
HbA_{1c}-arvon < 7 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus³	43*	32	25
Keskimääräinen paino (kg)			
Lähtötaso	89	88	89
Muutos lähtötasosta (± SE) ²	-1,1 (± 0,3)	-1,2 (± 0,3)	+0,2 (± 0,5)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna sitagliptiiniin (95 % CI)²	+0,07 (-0,73, 0,87)		
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna lumelääkkeeseen (95 % CI)²	-1,27 [#] (-2,34, -0,20)		
Plasman paastoglukoosin keskimääräinen muutos lähtötasosta (mmol/l) (± SE)²	-1,2 (± 0,2)	-0,6 (± 0,3)	+0,5 (± 0,4)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna sitagliptiiniin (95 % CI)²	-0,56 (-1,21, 0,09)		
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna lumelääkkeeseen (95 % CI)²	-1,71 [§] (-2,59, -0,83)		

N = potilaiden määrä hoitoryhmässä, SE = keskivirhe, CI = luottamusväli.

*p-arvo < 0,05, **p-arvo < 0,01, [#]nimellinen p-arvo < 0,05, [§]nimellinen p-arvo < 0,001.

¹ Kaikki satunnaistetut potilaat, jotka saivat ainakin yhden annoksen tutkimuslääkettä.

² Pienimmän neliösumman keskiarvot.

³ Viimeisestä havainnosta laskettu arvio (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Depotmuotoinen eksenatidivalmiste

Kahdessa aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa verrattiin depotmuotoista eksenatidivalmistetta annoksella 2 mg kerran viikossa välittömästi vapautuvaan eksenatidiin annoksella 5 mikrogrammaa annettuna kaksi kertaa vuorokaudessa 4 viikon ajan, minkä jälkeen välittömästi vapautuvan eksenatidin annos suurennettiin 10 mikrogrammaan annettuna kaksi kertaa vuorokaudessa. Toinen tutkimus kesti 24 viikkoa (n = 252) ja toinen 30 viikkoa (n = 295), minkä jälkeisessä avoimessa jatkovaiheessa kaikki potilaat saivat depotmuotoista eksenatidivalmistetta 2 mg kerran viikossa seuraavat 7 vuotta (n = 258). Molemmista tutkimuksista HbA_{1c}-arvon lasku oli ilmeinen kummassakin hoitoryhmässä jo ensimmäisessä HbA_{1c}-mittauksessa hoidon aloittamisen jälkeen (4 tai 6 viikon kohdalla).

Depotmuotoinen eksenatidivalmiste laski HbA_{1c}-arvoa tilastollisesti merkitsevästi verrattuna välittömästi vapautuvaan eksenatidiin (taulukko 4).

Depotmuotoisella eksenatidivalmisteella ja välittömästi vapautuvalla eksenatidilla havaittiin molemmissa tutkimuksissa kliinisesti merkittävä vaikutus HbA_{1c}-arvoon riippumatta taustalla olevasta diabeteslääkityksestä.

Depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneista tutkittavista kliinisesti merkityksellisesti ja tilastollisesti merkitsevästi suuremmalla osalla HbA_{1c}-arvo pieneni näissä kahdessa tutkimuksessa alle tason ≤ 7 % tai < 7 % verrattuna välittömästi vapautuvaa eksenatidia saaneisiin (p < 0,05 ja p < 0,0001).

Sekä depotmuotoinen että välittömästi vapautuva eksenatidi laskivat potilaan painoa lähtötasoon nähden, vaikka ero näiden kahden hoitohaaran välillä ei ollut merkitsevää.

Kontrolloimattomassa jatkotutkimuksessa arviointikelpoisilla potilailla (n = 121), jotka siirtyivät välittömästi vapautuvasta eksenatidista depotmuotoiseen eksenatidivalmisteeseen viikolla 30, HbA_{1c}-arvo oli parantunut viikolla 52 samalle tasolle (pienemä -2 %) lähtötilanteeseen verrattuna kuin depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneilla potilailla. Kaikilla potilailla (258 potilaasta osallistui jatkotutkimukseen 122), jotka jatkoivat 7 vuoden kontrolloimattoman jatkotutkimuksen loppuun saakka, HbA_{1c}-arvo suureni vähitellen viikosta 52 lähtien, mutta oli edelleen pienempi 7 vuoden jälkeen lähtötilanteeseen verrattuna (-1,5 %). Näillä potilailla painon lasku säilyi yli 7 vuotta.

Taulukko 4: Tulokset kahdesta tutkimuksesta, depotmuotoinen vs. välittömästi vapautuva eksenatidi yhdistettynä pelkkään ruokavalioon ja liikuntaan, yhdistettynä metformiiniin ja/tai sulfonyyliureaan ja yhdistettynä metformiiniin ja/tai tiatsolidiinidioniin (intent-to-treat-potilaat)

24 viikkoa kestänyt tutkimus	Depotmuotoinen eksenatidivalmiste 2 mg	Välittömästi vapautuva eksenatidi 10 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa
N	129	123
HbA_{1c} (keskiarvo, %)		
Lähtötaso	8,5	8,4
Muutos lähtötasosta (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-0,67 (-0,94, -0,39)**	
HbA_{1c}-arvon < 7,0 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus	58	30
Plasman paastoglukoosin muutos (mmol/l) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Keskimääräinen paino (kg)		
Lähtötaso	97	94
Muutos lähtötasosta (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30 viikkoa kestänyt tutkimus		
N	148	147
HbA_{1c} (keskiarvo, %)		
Lähtötaso	8,3	8,3
Muutos lähtötasosta (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
HbA_{1c}-arvon ≤ 7,0 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus	73	57
Plasman paastoglukoosin muutos (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Keskimääräinen paino (kg)		
Lähtötaso	102	102
Muutos lähtötasosta (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = keskivirhe, CI = luottamusväli, *p < 0,05, **p < 0,0001

26 viikkoa kestäneessä aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa depotmuotoista eksenatidivalmistetta 2 mg verrattiin glargiini-insuliiniin kerran päivässä annettuna. Glargiini-insuliiniin verrattuna

depotmuotoisella eksenatidivalmisteella saatiin parempi HbA_{1c}-arvon muutos, se laski keskimääräistä painoa merkittävästi enemmän ja siihen liittyi vähemmän hypoglykemia tapahtumia (taulukko 5).

Taulukko 5: Tulokset 26 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta depotmuotoinen eksenatidivalmiste vs. glargiini-insuliini yhdistettynä pelkkään metformiiniin tai metformiiniin ja sulfonyyliurean yhdistelmään (intent-to-treat-potilaat)

	Depotmuotoinen eksenatidivalmiste 2 mg	Glargiini-insuliini ¹
N	233	223
HbA_{1c} (keskiarvo, %)		
Lähtötaso	8,3	8,3
Muutos lähtötasosta (± SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
HbA_{1c}-arvon ≤ 7,0 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus	62	54
Plasman paastoglukoosin muutos (mmol/l) (± SE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Keskimääräinen paino (kg)		
Lähtötaso	91	91
Muutos lähtötasosta (± SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI)	-4,05 (-4,57, -3,52) *	

SE = keskivirhe, CI = luottamusväli, *p < 0,05

¹Glargiini-insuliinin annoksella pyrittiin glukoositasoon 4,0–5,5 mmol/l (72–100 mg/dl).

Keskimääräinen glargiini-insuliiniannos oli tutkimuksen alussa 10,1 IU/vrk ja se nousi tasolle 31,1 IU/vrk glargiini-insuliinia saaneilla potilailla.

Tulokset viikolla 156 olivat yhdenmukaiset aiemmin viikon 26 kohdalla tehdyn väliraportin kanssa. Glargiini-insuliiniin verrattuna depotmuotoinen eksenatidihoito paransi jatkuvasti ja merkittävästi glukoositasopainoa ja painonhallintaa. Turvallisuuslöydökset viikolla 156 olivat yhdenmukaiset viikolla 26 raportoitujen tulosten kanssa.

26 viikkoa kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa depotmuotoista eksenatidivalmistetta verrattiin sitagliptiiniin ja pioglitatsonin enimmäisvuorokausiannoksiin aikuisilla tutkittavilla, jotka saivat myös metformiinia. Kaikissa hoitoryhmissä HbA_{1c}-arvo pieneni merkittävästi lähtötilanteeseen nähden. Depotmuotoinen eksenatidivalmiste oli sekä sitagliptiinia että pioglitatsonia tehokkaampi HbA_{1c}-arvon muutoksen suhteen lähtötilanteeseen nähden.

Depotmuotoinen eksenatidivalmiste laski painoa merkittävästi enemmän kuin sitagliptiini. Pioglitatsonia saaneiden potilaiden paino nousi (taulukko 6).

Taulukko 6: Tulokset 26 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta depotmuotoinen eksenatidi vs. sitagliptiini vs. pioglitasoni, yhdessä metformiinin kanssa (intent-to-treat-potilaat)

	Depotmuotoinen eksenatidivalmiste 2 mg	Sitagliptiini 100 mg	Pioglitasoni 45 mg
N	160	166	165
HbA_{1c} (keskiarvo, %)			
Lähtötaso	8,6	8,5	8,5
Muutos lähtötasosta (± SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI) vs. sitagliptiini	-0,63 (, -0,89, -0,37)**		

Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI) vs. pioglitatsoni	-0,32 (-0,57, -0,06,)*		
HbA_{1c}-arvon ≤ 7,0 % saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus	62	36	49
Plasman paastoglukoosin muutos (mmol/l) (± SE)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Keskimääräinen paino (kg)			
Lähtötaso	89	87	88
Muutos lähtötasosta (± SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI) vs. sitagliptiini	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Hoitojen välinen keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 % CI) vs. pioglitatsoni	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SE = keskivirhe, CI = luottamusväli, *p < 0,05, **p < 0,0001

28 viikkoa kestäneessä aikuisilla tehdyssä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa depotmuotoisen eksenatidin ja dapagliflotsiinin yhdistelmää verrattiin pelkkään depotmuotoiseen eksenatidiin ja pelkkään dapagliflotsiiniin tutkittavilla, jotka käyttivät myös metformiinia. HbA_{1c}-arvo pieneni kaikissa hoitoryhmissä lähtötasoon verrattuna. Depotmuotoista eksenatidia ja dapagliflotsiinia saaneiden ryhmässä HbA_{1c}-arvo pieneni lähtötasosta enemmän kuin pelkkää depotmuotoista eksenatidia tai pelkkää dapagliflotsiinia saaneilla (taulukko 7).

Depotmuotoisen eksenatidin ja dapagliflotsiinin yhdistelmän käytön yhteydessä paino laski huomattavasti enemmän kuin kumpaakaan lääkevalmistetta yksinään käytettäessä (taulukko 7).

Taulukko 7: Tulokset yhdestä 28 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa verrattiin depotmuotoista eksenatidia ja dapagliflotsiinia pelkkään depotmuotoiseen eksenatidiin ja pelkkään dapagliflotsiiniin yhdistelmänä metformiinin kanssa (intent-to-treat-potilaat)

	Depotmuotoinen eksenatidi 2 mg kerran viikossa + dapagliflotsiini 10 mg kerran vuorokaudessa	Depotmuotoinen eksenatidi 2 mg kerran viikossa + lumelääke kerran vuorokaudessa	Dapagliflotsiini 10 mg kerran vuorokaudessa + lumelääke kerran viikossa
N	228	227	230
HbA_{1c} (keskiarvo, %)			
Lähtötaso	9,3	9,3	9,3
Muutos lähtötasosta (± SE) ^a	-2,0 (± 0,1)	-1,6 (± 0,1)	-1,4 (± 0,1)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta yhdistelmän ja yksittäisen vaikuttavan lääkevalmisteen välillä (95 %:n luottamusväli)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
HbA_{1c}-arvon ≤ 7,0 % saavuttaneiden potilaiden osuus (%)	45	27	19
Plasman paastoglukoosin keskimääräinen muutos lähtötasosta (mmol/l) (± SE)^a	-3,7 (± 0,2)	-2,5 (± 0,2)	-2,7 (± 0,2)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta yhdistelmän ja yksittäisen vaikuttavan lääkevalmisteen välillä (95 %:n luottamusväli)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)

2 tuntia aterian jälkeen mitatun plasman glukoosipitoisuuden keskimääräinen muutos lähtötasosta (mmol/l) (\pm SE)^a	-4,9 (\pm 0,2)	-3,3 (\pm 0,2)	-3,4 (\pm 0,2)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta yhdistelmän ja yksittäisen vaikuttavan lääkevalmisteen välillä (95 %:n luottamusväli)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Keskimääräinen paino (kg)			
Lähtötaso	92	89	91
Muutos lähtötasosta (\pm SE) ^a	-3,6 (\pm 0,3)	-1,6 (\pm 0,3)	-2,2 (\pm 0,3)
Keskimääräinen ero muutoksessa lähtötasosta yhdistelmän ja yksittäisen vaikuttavan lääkevalmisteen välillä (95 %:n luottamusväli)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

SE = keskivirhe, N = potilaiden määrä

^a Korjatut pienimmän neliösumman keskiarvot ja tutkimusryhmien ero(t) lähtötasossa todetuista arvoista tapahtuneen muutoksen suhteen viikolla 28 mallinnettiin käyttämällä toistettujen mittausten sekamalla. Malli sisälsi kiinteinä tekijöinä hoidon, alueen, lähtötilanteen HbA_{1c}-osittien (< 9,0 % tai \geq 9,0 %), viikon sekä hoitoon liittyvät yhteisvaikutukset viikoittain. Kovariaattina oli lähtötason arvo.
* p < 0,01, ** p < 0,001.

Kaikki p-arvot ovat kerrannaisuuden suhteen korjattuja p-arvoja.

Analyysit eivät sisällä mittauksia, jotka on tehty hätälääkityksen käytön jälkeen tai tutkimuslääkkeen käytön enneaikaisen lopettamisen jälkeen.

28 viikkoa kestäneessä aikuisilla tehdyssä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa depotmuotoista eksenatidia pelkän glargiini-insuliinin lisälääkkeenä tai glargiini-insuliinin ja metformiinin lisälääkkeenä verrattiin lumelääkkeeseen pelkän glargiini-insuliinin lisälääkkeenä tai glargiini-insuliinin ja metformiinin lisälääkkeenä. Glargiini-insuliinin annoksella pyrittiin plasman paastoglukoosipitoisuuteen, joka oli 4,0–5,5 mmol/l (72–99 mg/dl). Depotmuotoinen eksenatidivalmiste pienensi HbA_{1c}-arvoa lähtötilanteesta viikkoon 28 mennessä enemmän kuin lumelääke (taulukko 8).

Depotmuotoisen eksenatidin käytön yhteydessä paino laski viikkoon 28 mennessä enemmän kuin lumelääkettä käytettäessä (taulukko 8).

Taulukko 8: Tulokset yhdestä 28 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa verrattiin depotmuotoista eksenatidia lumelääkkeeseen yhdistelmänä pelkän glargiini-insuliinin tai glargiini-insuliinin ja metformiinin kanssa (intent-to-treat-potilaat)

	Depotmuotoinen eksenatidi 2 mg + glargiini-insuliini^a	Lumelääke + glargiini-insuliini^a
N	230	228
HbA_{1c} (keskiarvo, %)		
Lähtötaso	8,5	8,5
Muutos lähtötasosta (\pm SE) ^b	-1,0 (\pm 0,1)	-0,2 (\pm 0,1)
Keskimääräinen hoitojen välinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 %:n luottamusväli)		-0,74* (-0,94, -0,54)
HbA_{1c}-arvon \leq 7 % saavuttaneiden potilaiden osuus (%)^c	33*	7
Keskimääräinen paino (kg)		
Lähtötaso	94	94
Muutos lähtötasosta (\pm SE) ^b	-1,0 (\pm 0,3)	0,5 (\pm 0,3)
Keskimääräinen hoitojen välinen ero		-1,52*

muutoksessa lähtötasosta (95 %:n luottamusväli)	(-2,19, -0,85)	
2 tuntia aterian jälkeen mitatun plasman glukoosipitoisuuden muutos lähtötasosta (mmol/l) (\pm SE)^{b,d}	-1,6 (\pm 0,3)	-0,1 (\pm 0,3)
Keskimääräinen hoitojen välinen ero muutoksessa lähtötasosta (95 %:n luottamusväli)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N = potilaiden määrä kussakin hoitoryhmässä, SE = keskivirhe, *p-arvo < 0,001 (korjattu kerrannaisuuden suhteen).

- Pienimmän neliösumman keskiarvojen muutos insuliinin keskimääräisessä vuorokausiannoksessa oli depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneiden ryhmässä 1,6 yksikköä ja lumeryhmässä 3,5 yksikköä.
- Korjatut pienimmän neliösumman keskiarvot ja tutkimusryhmien ero(t) lähtötasossa todetuista arvoista tapahtuneen muutoksen suhteen viikolla 28 mallinnettiin käyttämällä toistettujen mittausten sekamallia. Malli sisälsi kiinteinä tekijöinä hoidon, alueen, lähtötilanteen HbA_{1c}-tason (< 9,0 % tai \geq 9,0 %), lähtötason sulfonyyliurean käytön (käyttö vs. ei käyttöä), viikon sekä hoitoon liittyvät yhteisvaikutukset viikoittain. Kovariaattina oli lähtötason arvo. Kaksi tuntia aterian jälkeen mitatun plasman glukoosipitoisuuden absoluuttinen muutos viikolla 28 mallinnettiin samalla tavalla käyttämällä kovarianssianalyysiä (ANCOVA).
- Kaikki potilaat, joista ei ollut saatavilla päätemuuttujaa koskevia tietoja, tulkittiin potilaiksi, jotka eivät saaneet vastetta.
- Ateriasituskokeen jälkeen.

Analyysit eivät sisällä mittauksia, jotka on tehty hätälääkityksen käytön jälkeen tai tutkimuslääkkeen käytön enneaikaisen lopettamisen jälkeen.

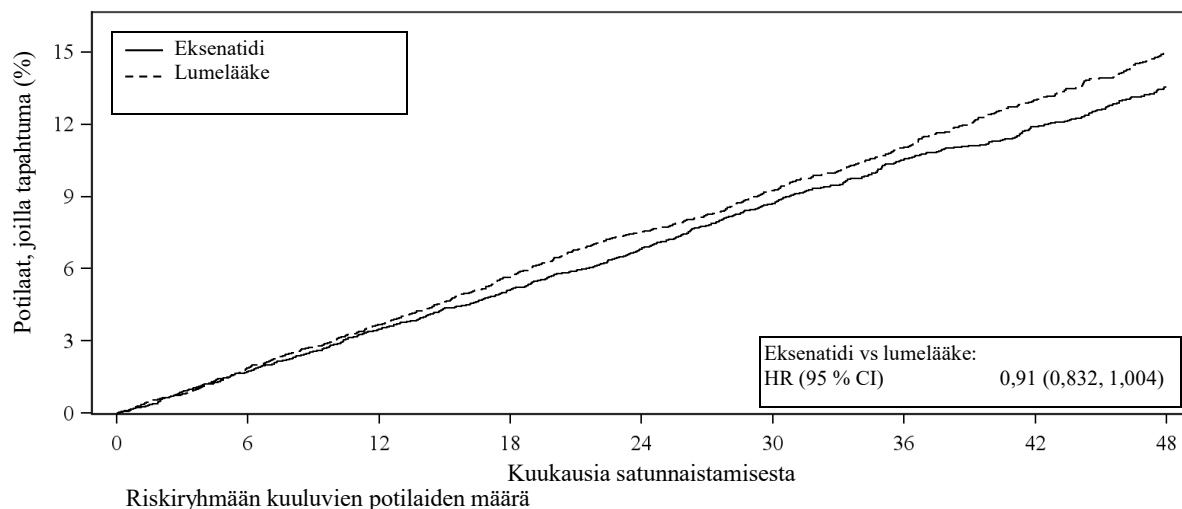
Kardiovaskulaarinen arviointi

EXSCEL oli pragmaattinen kardiovaskulaarisia tuloksia arvioinut tutkimus, johon osallistuneilla aikuisilla potilailla oli tyypin 2 diabetes ja minkä tahansa suuruinen kardiovaskulaarinen riski. Yhteensä 14 752 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko depotmuotoista eksenatidivalmistetta 2 mg kerran viikossa tai lumelääkettä, jotka lisättiin potilaan senhetkiseen tavanomaiseen hoitoon, johon saattoi sisältyä SGLT2:n estäjiä. Tavanomaisen kliinisen käytännön mukaisen potilaiden seurannan mediaani oli 38,7 kuukautta ja hoidon keston mediaani oli 27,8 kuukautta. Tutkimuksen päättyessä elossaolotietoja oli saatavilla potilaista seuraavasti: 98,9 %:sta depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneiden ryhmässä ja 98,8 %:sta lumeryhmässä. Keskimääräinen ikä tutkimuksessa aloittamisen hetkellä oli 62 vuotta (8,5 % potilaista oli vähintään 75-vuotiaita). Noin 62 % potilaista oli miehiä. Keskimääräinen painoindeksi oli 32,7 kg/m² ja potilaat olivat sairastaneet diabetesta keskimäärin 13,1 vuoden ajan. Keskimääräinen HbA_{1c} oli 8,1 %. Noin 49,3 %:lla potilaista oli lievä munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus [eGFR] \geq 60 – \leq 89 ml/min/1,73 m²) ja 21,6 %:lla keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR \geq 30 – \leq 59 ml/min/1,73 m²). Yhteensä 26,9 %:lla potilaista ei ollut aiemmin ollut yhtään kardiovaskulaarista tapahtumaa ja 73,1 %:lla oli ollut aiemmin ainakin yksi kardiovaskulaarinen tapahtuma.

EXSCEL-tutkimuksen ensisijainen turvallisuutta (vähintään samanveroisuutta) ja tehoa (paremmuutta) koskeva päätemuuttuja oli aika ensimmäiseen vahvistettuun merkittävään sydänperäiseen haittatapahtumaan (Major Adverse Cardiac Event, MACE): kardiovaskulaarisista johtuva kuolema, ei-fataaliin sydäninfarktiin tai ei-fataaliin aivohalvaukseen. Kaikista syistä johtuva kuolleisuus oli ensimmäinen arvioitu toissijainen päätemuuttuja.

Potilaan senhetkiseen tavanomaiseen hoitoon lisätty depotmuotoinen eksenatidi ei suurentanut kardiovaskulaarista riskiä tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna (riskisuhde: 0,91; 95 %:n luottamusväli: 0,832, 1,004; p < 0,001 vähintään samanveroisuudelle), ks. kuva 1. EXSCEL-tutkimuksen ennalta määritellyssä alaryhmäanalyysissä MACE-tapahtuman riskisuhde oli 0,86 (95 %:n luottamusväli: 0,77, 0,97) potilailla, joilla lähtötilanteen eGFR oli \geq 60 ml/min/1,73 m², ja 1,01 (95 %:n luottamusväli: 0,86, 1,19) potilailla, joilla lähtötilanteen eGFR oli < 60 ml/min/1,73 m². Ensisijaista yhdistettyä ja toissijaisia kardiovaskulaarisia päätemuuttujia koskevat tulokset on esitetty kuvassa 2.

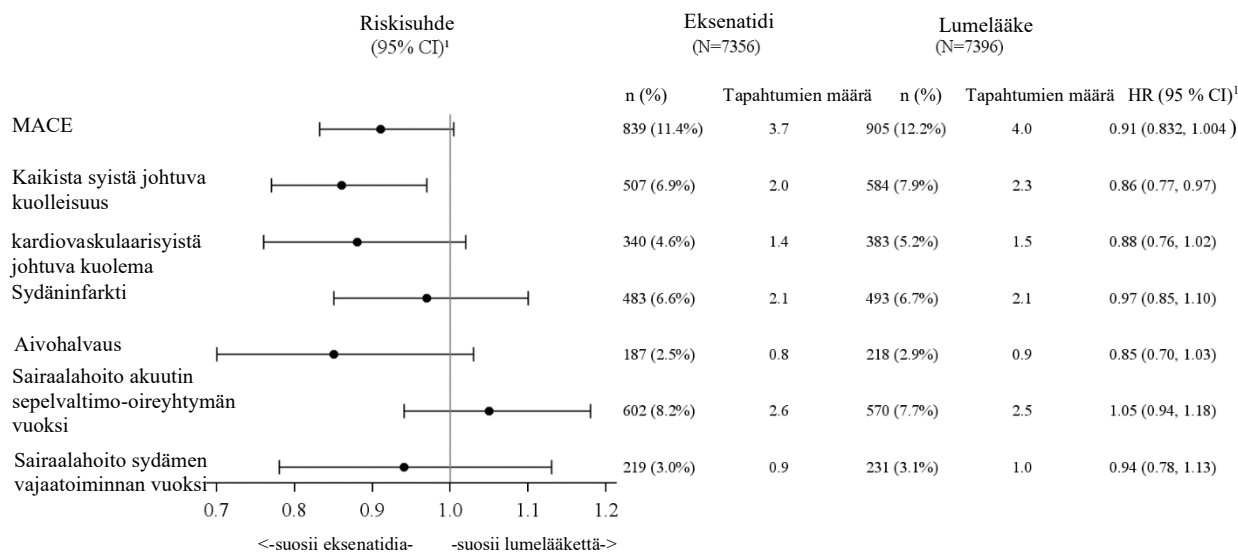
Kuva 1: Aika ensimmäiseen arvioituun MACE-tapahtumaan (intent-to-treat-potilaat)



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

HR = riskisuhde, CI = luottamusväli

Kuva 2: Forest-kuvaaja: ensisijaisen ja toissijaisten päätemuuttujien analyysi (intent-to-treat-potilaat)



CI = luottamusväli; HR = riskisuhde; MACE = merkittävä sydänperäinen haittatapahtuma; n = niiden potilaiden määrä, joilla todettiin tapahtuma; N = hoitoryhmän potilaiden määrä.

¹ Riskisuhde (vaikuttava aine / lumelääke) ja luottamusväli perustuvat Coxin suhteellisen riskiregressioanalyysimalliin, joka oli stratifioitu aiemman kardiovaskulaarisen tapahtuman mukaan ja jossa käytettiin hoitoryhmää vain selittävänä muuttujana.

Depotmuotoista eksenatidia saaneiden ryhmässä verensokeria alentavan lisälääkityksen tarve pieneni 33 % (altistuksen suhteen vakioitu ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti 10,5) lumeryhmään verrattuna (altistuksen suhteen vakioitu ilmaantuvuus 100 potilasvuotta kohti 15,7). HbA_{1c}-arvojen havaittiin laskeneen tutkimuksen aikana niin, että hoitojen välinen kokonaisero oli -0,53 % (depotmuotoinen eksenatidi verrattuna lumelääkkeeseen).

Potilaan paino

Potilaan paino laski depotmuotoisilla eksenatidivalmisteilla tehdyissä tutkimuksissa lähtötilanteeseen nähden. Tämä painon lasku todettiin riippumatta pahoinvoinnin esiintymisestä, joskin paino laski enemmän ryhmässä, jossa potilailla ilmeni pahoinvointia (keskimääräinen painon lasku potilailla, joilla ilmeni pahoinvointia, oli -1,9 – -5,2 kg vs. -1,0 – -2,9 kg ilman pahoinvointia).

Plasman/seerumin glukoosi

Depotmuotoinen eksenatidihoito pienensi merkittävästi plasman/seerumin paastoglukoosiarvoja. Pienenemä havaittiin jo 4 viikon jälkeen. Glargiini-insuliinilla tehdyssä lumekontrolloidussa tutkimuksessa plasman paastoglukoosiarvo muuttui lähtötilanteesta viikkoon 28 mennessä depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneiden ryhmässä -0,7 mmol/l ja lumeryhmässä -0,1 mmol/l. Lisäksi havaittiin arterianjälkeisten glukoosiarvojen pieneneminen. Molempien depotmuotoisten eksenatidivalmisteiden kohdalla plasman paastoglukoosiarvojen paraneminen säilyi viikkoon 52 saakka.

Beetasolujen toiminta

Depotmuotoisilla eksenatidivalmisteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu beetasolujen toiminnan paranevan, kun mittareina on käytetty esim. beetasolujen toiminnan homeostaasimallimääritystä (HOMA-B). Vaikutus beetasolujen toimintaan säilyi viikkoon 52 saakka.

Verenpaine

Depotmuotoisilla eksenatidivalmisteilla tehdyissä tutkimuksissa havaittiin systolisen verenpaineen laskua (0,8 mmHg – 4,7 mmHg). Vertailevassa 30 viikkoa kestäneessä eksenatidia välittömästi vapauttavaa lääkehoitoa verrokkina käyttäneessä tutkimuksessa sekä depotmuotoinen että välittömästi vapautuva eksenatidi laskivat merkittävästi systolista verenpainetta lähtötilanteeseen verrattuna (depotmuotoinen eksenatidi $-4,7 \pm 1,1$ mmHg ja välittömästi vapautuva eksenatidi $-3,4 \pm 1,1$ mmHg). Lääkitysten välinen ero ei ollut merkitsevä. Verenpaineen lasku säilyi viikolle 52.

Glargiini-insuliinin kanssa tehdyssä lumekontrolloidussa tutkimuksessa systolinen verenpaine muuttui lähtötilanteesta viikkoon 28 mennessä depotmuotoista eksenatidivalmistetta saaneiden ryhmässä -2,6 mmHg ja lumeryhmässä -0,7 mmHg.

Yhdistelmähoito depotmuotoisella eksenatidilla ja dapagliflotsiinilla oli laskenut keskimääräistä systolista verenpainetta viikolla 28 huomattavasti ($-4,3 \pm 0,8$ mmHg) verrattuna pelkkään depotmuotoiseen eksenatidiin ($-1,2 \pm 0,8$ mmHg, $p < 0,01$) tai pelkkään dapagliflotsiiniin ($-1,8 \pm 0,8$ mmHg, $p < 0,05$).

Paastolipidit

Depotmuotoisilla eksenatidivalmisteilla ei ole todettu lipidiparametreihin kohdistuvia haitallisia vaikutuksia.

Pediatriset potilaat

Depotmuotoisen eksenatidivalmisteen (2 mg kerran viikossa) tai lumelääkkeen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa rinnakkaisryhmätutkimuksessa vähintään 10-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joiden tyypin 2 diabeteksen hoitona oli vain ruokavalio ja liikunta tai myös vakaa-annoksinen suun kautta otettava diabeteslääkitys ja/tai insuliini. Depotmuotoinen eksenatidivalmiste pienensi HbA_{1c}-arvoa enemmän kuin lumelääke 24 viikon jälkeen (taulukko 9).

Taulukko 9: Tulokset yhdestä 24 viikkoa kestäneestä tutkimuksesta, jossa depotmuotoista eksenatidivalmistetta verrattiin lumelääkkeeseen vähintään 10-vuotiailla pediatrisilla ja nuorilla potilailla (intent-to-treat-potilaat)

	Depotmuotoinen eksenatidivalmiste, 2 mg kerran viikossa	Lumelääke kerran viikossa

	Depotmuotoinen eksenatidivalmiste, 2 mg kerran viikossa	Lumelääke kerran viikossa
Intent-to-treat-joukko (N)	58	24
HbA_{1c} (keskiarvo, %)		
Lähtötaso	8,11	8,22
Muutos lähtötasosta (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Keskimmääinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna lumelääkkeeseen (95 % CI) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)		
Lähtötaso	9,24	9,08
Muutos lähtötasosta (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Keskimmääinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna lumelääkkeeseen (95 % CI) ^b	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Keskimmääinen paino (kg)		
Lähtötaso	100,33	96,96
Muutos lähtötasosta (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Keskimmääinen ero muutoksessa lähtötasosta verrattuna lumelääkkeeseen (95 % CI) ^b	-1,22 (-3,59, 1,15)	
HbA_{1c}-arvon < 7,0 % saavuttaneiden potilaiden osuus	31,0 %	8,3 %
HbA_{1c}-arvon ≤ 6,5 % saavuttaneiden potilaiden osuus	19,0 %	4,2 %
HbA_{1c}-arvon < 6,5 % saavuttaneiden potilaiden osuus	19,0 %	4,2 %

*p = 0,012

^a Korjatut pienimmän neliösumman keskiarvot ja tutkimusryhmien erot lähtötasossa todetuista arvoista tapahtuneen muutoksen suhteen kullakin käynnillä mallinnettiin käyttämällä toistettujen mittausten sekamallia. Malli sisälsi kiinteinä tekijöinä hoitoryhmän, alueen, käynnin, hoitoryhmän ja käynnin yhteisvaikutuksen, lähtötilanteen HbA_{1c}-arvon sekä lähtötilanteen HbA_{1c}-arvon ja käynnin yhteisvaikutuksen, ja siinä käytettiin strukturoimatonta kovarianssimatriisia.

^b Korjatut pienimmän neliösumman keskiarvot ja tutkimusryhmien erot lähtötasossa todetuista arvoista tapahtuneen muutoksen suhteen kullakin käynnillä mallinnettiin käyttämällä toistettujen mittausten sekamallia. Malli sisälsi kiinteinä tekijöinä hoitoryhmän, alueen, käynnin, hoitoryhmän ja käynnin yhteisvaikutuksen, lähtötilanteen arvon, seulonta-ajankohdan HbA_{1c}-arvon (< 9,0 % tai ≥ 9,0 %) sekä lähtötilanteen arvon ja käynnin yhteisvaikutuksen, ja siinä käytettiin strukturoimatonta kovarianssimatriisia.

5.2 Farmakokinetiikka

Eksenatidin imeytymisominaisuuksien vuoksi depotmuotoinen eksenatidivalmiste vapauttaa hitaasti vaikuttavaa ainetta. Kun eksenatidi on imeytynyt verenkiertoon, se jakautuu ja eliminoituu tunnettujen systeemisten farmakokineettisten ominaisuuksiensa mukaisesti (kuvattu tässä kappaleessa).

Imeytyminen

Kun Bydureon BCise -valmistetta annettiin 2 mg:n annoksella kerran viikossa, eksenatidin plasman keskiarvo ylitti tehokkaan annoksen minimipitoisuuden (~ 50 pg/ml) 2 viikossa. Keskimmääiset pitoisuudet plasmassa nousivat asteittain 8 viikkoon saakka, minkä jälkeen eksenatidipitoisuus pysyi tasolla noin 153-208 pg/ml, mikä osoitti vakaan tilan saavuttamisen. Eksenatidin vakaan tilan pitoisuus säilyy, kun annosväli on yksi viikko, ja tämän keskimääräisen terapeuttisen pitoisuuden vaihtelu huippupitoisuudesta minimipitoisuuteen on hyvin vähäistä.

Jakautuminen

Kun ihon alle annetaan kerta-annos eksenatidia, sen keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on 28 l.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että eksenatidi eliminoituu pääasiallisesti glomerulussuodatuksella ja tämän jälkeen proteolyyttisen hajoamisen kautta. Eksenatidin keskimääräinen näennäispuhdistuma on 9 l/h. Nämä eksenatidin farmakokineettiset ominaisuudet eivät ole annoksesta riippuvaisia. Noin 10 viikkoa depotmuotoisen eksenatidilääkityksen lopettamisen jälkeen plasman keskimääräiset eksenatidipitoisuudet olivat alle pienimmän mitattavissa olevan pitoisuuden.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Eksenatidin vakaan tilan pitoisuuksissa tai siedettävyydessä ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30–89 ml/min/1,73 m²) ja jotka saivat Bydureon BCise -valmistetta, verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Eksenatidi eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta, joten maksan toimintahäiriön ei odoteta vaikuttavan veren eksenatidipitoisuuksiin.

Sukupuoli, rotu ja paino

Sukupuolella, rodulla tai painolla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta eksenatidin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät

Iäkkäistä henkilöistä on saatavilla niukasti tietoa, mutta näyttää siltä, ettei ikä aina noin 75 vuoteen asti muuta sanottavasti eksenatidialtistusta.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa välittömästi vapautuvan eksenatidin annoksella 10 mikrog iäkkäiden, 75–85-vuotiaiden tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden (N = 15), saama altistus (AUC) suureni keskimäärin 36 % verrattuna 45–65-vuotiaiden (N = 15) altistukseen. Altistuksen suureneminen iäkkäissä johtui todennäköisesti heikentyneestä munuaistoiminnasta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tyypin 2 diabetesta sairastavilla vähintään 10-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla oli matalat lääkevasta-ainetitterit, osoitti, että depotmuotoisen eksenatidivalmisteen (2 mg) anto johti samankaltaiseen altistukseen kuin aikuisilla on todettu.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset välittömästi vapautuvalla eksenatidilla tai depotmuotoisilla eksenatidivalmisteilla eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla ja hiirillä on todettu kilpirauhasen kasvaimia pitkävaikutteisten GLP-1-reseptoriagonistien käytön yhteydessä. Depotmuotoisella eksenatidivalmisteella rotilla tehdyssä kaksi vuotta kestäneessä karsinogeenisuustutkimuksessa havaittiin C-soluadenoomien ja C-solukarsinoomien ilmaantuvuuden suureneminen annoksilla, jotka olivat AUC-arvojen perusteella vähintään kaksinkertaisia verrattuna systeemiseen altistukseen ihmisillä. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tällä hetkellä tunneta.

Eksenatidilla tehdyt eläinkokeet eivät osoittaneet haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen. Suurilla annoksilla oli vaikutuksia luustoon ja ne hidastivat sikiön ja vastasyntyneen kasvua.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektiokuiva-aine

poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi)
sakkaroosi

Vehikkeli

Keskipitkäketjuiset triglyseridit

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Kyniä voidaan säilyttää ennen käyttöä 4 viikkoa alle 30 °C:n lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Kyniä täytyy säilyttää vaakatasossa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Suspensio on pakattu 2 ml:n tyyppin I lasista valmistettuun sylinteriampulliin, joka on suljettu toisesta päästä kumisella (bromibutyylä) sinetti/tulppayhdistelmällä (combiseal) ja toisesta päästä kumisella (bromibutyylä) männällä. Valmis lääkevalmiste koostuu suspensiolla täytetystä sylinteriampullista, joka on asennettu kynään. Kynässä on integroitu neula.

Pakkausessa on neljä esitäytettyä kerta-annoskynää (BCise) tai monipakkaus joka sisältää 12 (3 x 4) esitäytettyä kerta-annoskynää (BCise).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esitäytetty kynä on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Terveydenhuollon ammattilaisten on koulutettava potilaat ja huoltajat.

BCise-kynä täytyy ottaa jääkaapista ja sen täytyy antaa olla vaakatasossa vähintään 15 minuutin ajan ennen pistoksen antamista. Suspensio täytyy sekoittaa ravistamalla voimakkaasti vähintään 15 sekunnin ajan. Suspensio on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Suspension saa käyttää vain, jos se on tasaisesti sekoittunut, valkoista tai melkein valkoista ja sameaa eikä kynän ikkunan seinämässä, pohjalla tai yläosassa näy valkoista lääkeainetta. Kun suspensio on sekoitettu valmiiksi, valmisteluvaiheet täytyy suorittaa välittömästi ja suspensio pistää ihon alle. Lue pakkausselosteesta ja käyttäjän oppaasta lisätietoja suspensiosta ja antamisesta.

Potilaille on neuvottava, miten kynä hävitetään turvallisesti käytön jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/11/696/005-006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. kesäkuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 18. helmikuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Iso-Britannia

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO – 4 ANNOSPAKKAUSTA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bydureon 2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten
eksenatidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos sisältää 2 mg eksenatidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Injektiokuiva-aine
poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi)
sakkarooosi

Liuotin:

karmelloosinatrium
natriumkloridi
polysorbaatti 20
natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
dinatriumfosfaattiheptahydraatti
injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten

Kotelo sisältää 4 annospakkausta:

1 annospakkaus sisältää:
1 injektiopullo eksenatidikuiva-ainetta (2 mg)
1 esitäytetty liuotinruisku 0,65 ml
1 injektiopullon liitin
2 neulaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Noudata käyttäjän opasta annoksen valmistelussa ja pistämisessä.

Ihon alle

Bydureon on pistettävä välittömästi sen jälkeen, kun kuiva-aine on sekoitettu liuottimeen.

Kerran viikossa

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pakkausta voidaan säilyttää ennen käyttöä 4 viikkoa alle 30 °C lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/696/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

bydureon

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄKOTELO, monipakkaus, jossa 3 x 4 annospakkausta, ei ”blue boxia”

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bydureon 2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten
eksenatidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos sisältää 2 mg eksenatidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Injektiokuiva-aine
poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi)
sakkarooosi

Liuotin:

karmelloosinatrium
natriumkloridi
polysorbaatti 20
natriumdiveetyfosfaattimonohydraatti
dinatriumfosfaattiheptahydraatti
injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten

Osa 3 x 4 annospakkausta, ei saa myydä yksittäin.

Kukin kotelo sisältää 4 annospakkausta.

1 annospakkaus sisältää:

1 injektiopullo eksenatidikuiva-ainetta (2 mg)

1 esitäytetty liuotinruisku 0,65 ml

1 injektiopullon liitin

2 neulaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Noudata käyttäjän opasta annoksen valmistelussa ja pistämisessä.

Ihon alle

Bydureon on pistettävä välittömästi sen jälkeen, kun kuiva-aine on sekoitettu liuottimeen.

Kerran viikossa

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pakkausta voidaan säilyttää ennen käyttöä 4 viikkoa alle 30 °C lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/696/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

bydureon

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Monipakkauksen kotelo 3 x 4 annospakkausta, blue box -pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bydureon 2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten
eksenatidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annos sisältää 2 mg eksenatidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Injektiokuiva-aine
poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi)
sakkarooosi

Liuotin:

karmelloosinatrium
natriumkloridi
polysorbaatti 20
natriumdiveityfosfaattimonohydraatti
dinatriumfosfaattiheptahydraatti
injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten.
3 x 4 annospakkausta. Ei saa myydä yksittäin.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Noudata käyttäjän opasta annoksen valmistelussa ja pistämisessä.

Ihon alle

Bydureon on pistettävä välittömästi sen jälkeen, kun kuiva-aine on sekoitettu liuottimeen.

Kerran viikossa

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Pakkausta voidaan säilyttää ennen käyttöä 4 viikkoa alle 30 °C lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/696/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

bydureon

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Bydureon 2 mg injektiokuiva-aine
eksenatidi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 mg

6. MUUTA

AstraZeneca AB

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTTIMEN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin Bydureon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,65 ml

6. MUUTA

AstraZeneca AB

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO - 4 ESITÄYTETTYÄ KERTA-ANNOSKYNÄÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bydureon 2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten esitetyssä kynässä
eksenatidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitetytty kynä sisältää 2 mg eksenatidia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen annos on 2 mg /
0,65 ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Injektiokuiva-aine
poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi)
sakkaroosi

Liuotin:

karmelloosinatrium
natriumkloridi
polysorbaatti 20
natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
dinatriumfosfaattiheptahydraatti
injektioneiteisiin käytettävä vesi
natriumhydroksidi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten
4 esitetyttyä kerta-annoskynää
1 varaneula

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Noudata käyttäjän opasta annoksen valmistelussa ja pistämisessä.
Ihon alle
Vain kertakäyttöön
Bydureon on pistettävä välittömästi, kun kuiva-aine on sekoitettu liuottimeen.
Kerran viikossa

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Esitetyt kyniä voidaan säilyttää ennen käyttöä 4 viikkoa alle 30 °C lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/696/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

bydureon

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄKOTELO, monipakkaus, jossa 3 x 4 esitätettyä kerta-annoskynää, ei ”blue boxia”

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bydureon 2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten esitätetyssä kynässä ekseenatidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitätetty kynä sisältää 2 mg ekseenatidia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen annos on 2 mg / 0,65 ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Injektiokuiva-aine
poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi)
sakkarooosi

Liuotin:

karmelloosinatrium
natriumkloridi
polysorbaatti 20
natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
dinatriumfosfaattiheptahydraatti
injektioneesteisiin käytettävä vesi
natriumhydroksidi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten
4 esitätettyä kerta-annoskynää. Osa monipakkausta, ei saa myydä yksittäin.
1 varaneula

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Noudata käyttäjän opasta annoksen valmistelussa ja pistämisessä.
Ihon alle
Vain kertakäyttöön
Bydureon on pistettävä välittömästi, kun kuiva-aine on sekoitettu liuottimeen.
Kerran viikossa

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Esitäytettyjä kyniä voidaan säilyttää ennen käyttöä 4 viikkoa alle 30 °C lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/696/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

bydureon

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Monipakkauksen kotelo 3 x 4 esitötettyä kerta-annoskynää, blue box -pakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bydureon 2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten esitötettyssä kynässä ekseenatidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitötetty kynä sisältää 2 mg ekseenatidia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen annos on 2 mg / 0,65 ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

Injektiokuiva-aine
poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi)
sakkarooosi

Liuotin:

karmelloosinatrium
natriumkloridi
polysorbaatti 20
natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
dinatriumfosfaattiheptahydraatti
injektioneesteisiin käytettävä vesi
natriumhydroksidi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten
Monipakkaus: 12 esitötettyä kerta-annoskynää (3 pakkausta, joissa kussakin 4 kynää)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Noudata käyttäjän opasta annoksen valmistelussa ja pistämisessä.
Ihon alle
Vain kertakäyttöön
Bydureon on pistettävä välittömästi, kun kuiva-aine on sekoitettu liuottimeen.
Kerran viikossa

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Esitetyt kyniä voidaan säilyttää ennen käyttöä 4 viikkoa alle 30 °C lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/696/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

bydureon

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Bydureon 2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten
eksenatidi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 mg

6. MUUTA

AstraZeneca AB

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO - 4 ESITÄYTETTYÄ KERTA-ANNOSKYNÄÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bydureon 2 mg injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty kynä
eksenatidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää eksenatidia 2 mg / 0,85 ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Injektiokuiva-aine
poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi)
sakkarooosi

Vehikkeli
Keskipitkäketjuiset triglyseridit

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, depotsuspensio
4 esitäytettyä kerta-annoskynää (BCise)
BCise

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Noudata käyttäjän opasta annoksen valmistelussa ja pistämisessä.
Vain kertakäyttöön
Kerran viikossa
Ravista hyvin ennen käyttöä.
Bydureon täytyy pistää välittömästi sekoittamisen ja valmistelun jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Esitäytettyä kynää voidaan säilyttää ennen käyttöä 4 viikkoa alle 30 °C:n lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Esitäytetty kynä täytyy säilyttää vaakatasossa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/696/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

bydureon bcise

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISÄKOTELO, MONIPAKKAUS, JOSSA 3 X 4 ESITÄYTETTYÄ KERTA-ANNOSKYNÄÄ, EI ”BLUE BOXIA”

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bydureon 2 mg injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty kynä
eksenatidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää eksenatidia 2 mg / 0,85 ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Injektiokuiva-aine
poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi)
sakkarooosi

Vehikkeli
Keskipitkäketjuiset triglyseridit

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, depotsuspensio

4 esitäytettyä kerta-annoskynää (BCise). Osa monipakkausta, ei saa myydä yksittäin.
BCise

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Noudata käyttäjän opasta annoksen valmistelussa ja pistämisessä.
Vain kertakäyttöön
Kerran viikossa
Ravista hyvin ennen käyttöä.
Bydureon täytyy pistää välittömästi sekoittamisen ja valmistelun jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Esitäytettyä kynää voidaan säilyttää ennen käyttöä 4 viikkoa alle 30 °C:n lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Esitäytetty kynä täytyy säilyttää vaakatasossa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/696/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

bydureon bcise

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MONIPAKKAUKSEN KOTELO 3 X 4 ESITÄYTETTYÄ KERTA-ANNOSKYNÄÄ, BLUE BOX -PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Bydureon 2 mg injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty kynä
eksenatidi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää eksenatidia 2 mg / 0,85 ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:
Injektiokuiva-aine
poly (D,L-laktidi-ko-glykolidi)
sakkarooosi

Vehikkeli
Keskipitkäketjuiset triglyseridit

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, depotsuspensio

Monipakkaus: 12 esitäytettyä kerta-annoskynää (3 pakkausta, joissa kussakin 4 kynää) (BCise)
BCise

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Noudata käyttäjän opasta annoksen valmistelussa ja pistämisessä.
Vain kertakäyttöön
Kerran viikossa
Ravista hyvin ennen käyttöä.
Bydureon täytyy pistää välittömästi sekoittamisen ja valmistelun jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ihon alle

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Esitötettyä kynää voidaan säilyttää ennen käyttöä 4 viikkoa alle 30 °C:n lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Esitötetty kynä täytyy säilyttää vaakatasossa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/696/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

bydureon bcise

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
AUTOINJEKTORIN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Bydureon 2 mg injektioneste, depotsuspensio
eksenatidi
s.c.
BCise

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 mg

6. MUUTA

AstraZeneca AB

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Bydureon 2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten eksenatidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai diabeteshoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai diabeteshoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Bydureon on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bydureon-valmistetta
3. Miten Bydureon-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bydureon-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Bydureon on ja mihin sitä käytetään

Bydureon-valmisteen vaikuttava aine on exsenatidi. Se on pistoksena annettava lääke, jota käytetään tyypin 2 diabetesta sairastavien aikuisten, nuorten ja vähintään 10-vuotiaiden lasten veren sokeritasapainon parantamiseen.

Tätä lääkettä käytetään yhdessä seuraavien diabeteslääkkeiden kanssa: metformiini, sulfonyyliureat, tiatsolidiinidionit (yhdistelmähoitoa tiatsolidiinidionin kanssa on tutkittu vain aikuisilla), SGLT2:n estäjät ja/tai pitkävaikutteinen insuliini. Lääkäri määrää nyt sinulle tätä lääkettä lisälääkkeeksi, jotta verensokerisi pysyisi paremmin hallinnassa. Noudata edelleen ruokavaliotasi ja liikuntaohjelmaasi.

Sinulla on diabetes, koska elimistösi ei tuota riittävästi insuliinia veren sokeripitoisuuden pitämiseksi hallinnassa tai koska elimistösi ei pysty hyödyntämään insuliinia kunnolla. Tämä lääke auttaa elimistöä lisäämään insuliinin tuotantoa, kun verensokeri on koholla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bydureon-valmistetta

Älä käytä Bydureon-valmistetta

- jos olet allerginen exsenatidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai diabeteshoitajan kanssa ennen kuin käytät Bydureon-valmistetta seuraavissa tapauksissa:

- Jos käytät tätä lääkettä ja sulfonyyliureaa samanaikaisesti voi esiintyä verensokerin laskua (hypoglykemiaa). Tarkista verensokerisi säännöllisesti. Kysy lääkäriltä, apteekista tai diabeteshoitajalta, jos et ole varma, sisältääkö jokin käyttämäsi lääke sulfonyyliureaa.
- Jos sinulla on tyypin 1 diabetes tai diabeettinen ketoasidoosi, sillä tällöin tätä lääkettä ei pidä käyttää.
- Tämän lääkkeen oikea pistämistapa: lääke pistetään ihon alle, ei siis laskimoon eikä lihakseen.

- Jos sinulla on mahan tyhjenemiseen tai ruuansulatukseen liittyvä vaikea sairaus (esim. gastropareesi), sillä tällöin tätä lääkettä ei suositella. Tämän lääkkeen vaikuttava aine hidastaa mahan tyhjenemistä, joten ruuan kulku mahalaukusta hidastuu.
- Jos sinulla on joskus ollut haimatulehdus (pankreatiitti) (ks. kohta 4).
- Jos painosi laskee liian nopeasti (yli 1,5 kg viikossa), keskustele asiasta lääkärin kanssa, koska tämä saattaa aiheuttaa esimerkiksi sappikivien kaltaisia vaivoja.
- Jos sinulla on vaikea munuaissairaus tai saat keinomunuaishoitoa (dialyysihoitoa), sillä tällöin tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

Bydureon ei ole insuliini eikä sitä näin ollen saa käyttää insuliinin korvikkeena.

Lapset ja nuoret

Bydureon-valmistetta voidaan käyttää vähintään 10-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon. Saatavilla ei ole tietoa tämän lääkkeen käytöstä alle 10-vuotiailla lapsilla.

Muut lääkevalmisteet ja Bydureon

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, erityisesti:

- muita tyyppiin 2 diabeteksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten Bydureonin tavoin vaikuttavia lääkkeitä (esim. liraglutidia tai muita eksenatidia sisältäviä valmisteita), sillä näiden lääkkeiden käyttöä Bydureon-valmisteen kanssa ei suositella.
- verenohennuslääkkeitä (veren hyytymistä estäviä lääkkeitä), kuten varfariinia, sillä aloittaessasi hoitoa tällä lääkkeellä saatat tarvita tehostettua INR-arvojen (veren ohenemisen mittari) muutosten seuranta
- kun Bydureon-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliureaa sisältävän lääkkeen kanssa, saattaa ilmetä matalia verensokeriarvoja (hypoglykemiaa).
- jos käytät insuliinia, lääkäri kertoo sinulle, kuinka insuliinin annosta pienennetään, ja suosittelee seuraamaan verensokeria useammin, jotta vältät hyperglykemian (korkean verensokerin) ja diabeettisen ketoasidoosin (diabeteksen komplikaatio, jota esiintyy, kun elimistö ei pysty pilkkomaan glukoosia insuliinin vähäisen määrän vuoksi).

Raskaus ja imetys

Koska ei tiedetä, voiko tämä lääke vahingoittaa syntymätöntä lasta, sitä ei pidä käyttää raskauden aikana eikä vähintään 3 kuukauteen ennen suunniteltua raskautta.

Ei tiedetä, erittyykö eksenatidi rintamaitoon. Tätä lääkettä ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Sinun on käytettävä ehkäisyä, jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkkeen ja sulfonyyliurean samanaikaisen käytön yhteydessä voi esiintyä liian matalia verensokeriarvoja (hypoglykemiaa). Hypoglykemia saattaa heikentää keskittymiskykyä. Tämän ongelman mahdollisuus on syytä pitää mielessä kaikissa tilanteissa, joissa sinä itse tai joku muu voi olla vaarassa (esim. autolla ajaminen tai koneiden käyttö).

Tärkeää tietoa Bydureon-valmisteen sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Bydureon-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai diabeteshoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai diabeteshoitajalta, jos olet epävarma.

Tämä lääke otetaan pistoksena kerran viikossa, minä tahansa ajankohtana, ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Tämä lääke pistetään ihon alle (ihonalainen injektio) vatsaan, reiteen tai olkavarren takaosaan. Älä pistä laskimoon tai lihakseen.

Voit käyttää samaa pistosaluetta joka viikko. Varmista että valitset eri pistoskohdan pistosalueelta.

Älä milloinkaan anna insuliinia ja Bydureon-valmistetta samassa pistoksessa. Jos sinun on otettava molemmat lääkkeet samaan aikaan, käytä kahta erillistä pistosta. Voit antaa molemmat pistokset samalle pistosalueelle (esimerkiksi vatsan alueelle), mutta pistoksia ei pidä antaa liian lähelle toisiaan.

Mittaa säännöllisesti verensokerisi. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät myös sulfonyyliureaa.

Noudata pakkauksessa olevaa käyttäjän opasta Bydureon-valmisteen käytössä

Lääkäri tai diabeteshoitaja neuvoo sinulle, miten tämä lääke pistetään, ennen kuin otat pistoksen ensimmäisen kerran.

Tarkista, että ruiskussa oleva liuos on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia, ennen kuin aloitat liuksen sekoituksen. Kun olet sekoittanut kuiva-aineen nesteeseen, käytä seos (suspensio) vain, jos se on valkoista tai melkein valkoista ja sameaa. Jos näet kuiva-ainekokkareita injektiopullon pohjalla tai seinämissä, lääke ei ole sekoittunut tarpeeksi hyvin. Ravista uudelleen hyvin, kunnes lääke on sekoittunut hyvin.

Tämä lääke on käytettävä välittömästi sekoittamisen jälkeen.

Käytä jokaisen pistoksen yhteydessä uutta neulaa ja hävitä neula turvallisesti käytön jälkeen lääkärin tai diabeteshoitajan neuvojen mukaan.

Jos käytät enemmän Bydureon-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän tätä lääkettä kuin sinun pitäisi, ota ensin yhteyttä lääkäriin, koska saatat tarvita lääkärin hoitoa. Liian suuri annos tätä lääkettä voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, huimausta tai matalan verensokerin oireita (ks. kohta 4).

Jos unohdat ottaa Bydureon-valmistetta

Voit itse valita viikonpäivän, jolloin otat aina Bydureon-pistoksen.

Jos unohdat ottaa pistoksen ja seuraavaan pistokseen on vähintään kolme päivää, ota unohtunut pistos niin pian kuin mahdollista. Seuraavan pistoksen voit ottaa taas valittuna pistospäivänäsi. Jos unohdat ottaa pistoksen ja seuraavaan pistokseen on vain yksi tai kaksi päivää, älä ota unohtunutta pistosta vaan ota seuraava pistos tavanomaisena pistospäivänä. Voit myös vaihtaa valitsemasi pistospäivän, kunhan edellinen pistos on otettu vähintään kolme päivää aikaisemmin.

Älä ota kahta Bydureon-annosta kolmen päivän sisällä toisistaan.

Jos et ole varma, saitko koko Bydureon-annoksen

Jos epäilet, ettet saanut koko annosta, älä ota uutta annosta tätä lääkettä. Ota uusi lääkeannos tavalliseen tapaan seuraavalla viikolla.

Jos lopetat Bydureon-valmisteen käytön

Jos sinusta tuntuu, että sinun pitäisi lopettaa tämän lääkkeen käyttö, ota ensin yhteyttä lääkäriin. Tämän lääkkeen käytön lopettaminen voi vaikuttaa verensokeriarvoihisi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai diabeteshoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavia allergisia reaktioita (anafylaksia eli nopeasti kehittyvä yleisoirein ilmenevä yliherkkyys) on ilmoitettu (harvinaisena haittavaikutuksena) (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä tuhannesta).

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos saat seuraavia oireita:

- Turvotusta kasvoissa, kielessä tai kurkussa (angioedeema)
- Yliherkkyyttä (ihottumaa, kutinaa tai kaulan, kasvojen, suun tai kurkun kudosten nopeaa turpoamista)
- Nielemisvaikeuksia
- Nokkosrokkoa tai hengitysvaikeuksia.

Haimatulehduksia (pankreatiitti) on ilmoitettu esiintyneen potilailla, jotka saivat tätä lääkettä. Tämän haitan esiintymistiheys on melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta). Haimatulehdus voi olla vakava, mahdollisesti henkeä uhkaava sairaus.

- Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut haimatulehdus, sappikiviä, alkoholismia tai erittäin korkeat veren triglyseridipitoisuudet. Näissä tilanteissa haimatulehduksen ilmaantumisen tai uusiutumisen vaara on suurentunut riippumatta siitä, onko tämä lääke käytössä vai ei.
- LOPETA tämän lääkkeen käyttö ja käänny välittömästi lääkärin puoleen, jos sinulla on **voimakas ja jatkuva** vatsakipu, johon saattaa liittyä oksentelua, sillä tällöin sinulla voi olla haimatulehdus.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- pahoinvointi (pahoinvointi on yleisintä hoidon aloitusvaiheessa, mutta useimmilla potilailla se vähenee ajan mittaan)
- ripuli
- hypoglykemia (matala verensokeri), kun otetaan **sulfonyyliureaa** sisältävän lääkkeen kanssa.

Kun tätä lääkettä käytetään yhdessä **sulfonyyliurean** kanssa, matalia verensokeriarvoja (lievä tai keskivaikea hypoglykemia) voi ilmetä. Sulfonyyliurean annosta voidaan joutua pienentämään tämän lääkkeen käytön aikana. Matalan verensokerin merkkejä ja oireita voivat olla esim. päänsärky, uneliaisuus, heikotus, huimaus, sekavuus, ärtyneisyys, näläntunne, sydämen nopealyöntisyys, hikoilu ja hermostuneisuus. Lääkäri kertoo sinulle, miten matalaa verensokeria hoidetaan.

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- hypoglykemia (matala verensokeri), kun otetaan insuliinin kanssa
- huimaus
- päänsärky
- oksentelu
- energian puute ja voimattomuus
- väsymys (vetämättömyys)
- ummetus
- kivut vatsan alueella
- vatsan turvotus
- ruoansulatusvaivat

- ilmavaivat
- närästys
- ruokahalun puute.

Tämä lääke saattaa heikentää ruokahalua, vähentää syömäsi ruuan määrää ja aiheuttaa painonlaskua. Jos painosi laskee liian nopeasti (yli 1,5 kg viikossa), kerro lääkärille, sillä se saattaa aiheuttaa esimerkiksi sappikivien kaltaisia vaivoja.

- pistoskohdan reaktiot

Jos saat pistoskohdan reaktion (punoitus, ihottuma tai kutina), voit pyytää lääkäriltä lääkettä oireiden lievitykseen. Voit nähdä tai tuntea pienen nystyrän ihon alla pistoksen jälkeen. Sen pitäisi hävitä 4–8 viikossa. Sinun ei pidä lopettaa lääkitystä.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

- munuaistoiminnan heikentyminen
- kuivuminen, johon joskus liittyy munuaistoiminnan heikentymistä
- suolitukos (tukkeuma suolessa)
- röyhtäily
- epätavallinen maku suussa
- lisääntynyt hikoilu
- hiustenlähtö
- uneliaisuus.
- hidastunut mahan tyhjeneminen
- sappirakkotulehdus
- sappikivet.

Harvinaiset haittavaikutukset

- hermostuneisuus.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Lisäksi on ilmoitettu **joitakin muita haittavaikutuksia:**

- tavallista herkempi verenvuototaipumus tai saat mustelmia tavallista herkemmin, koska verihiutaleiden määrä on pienentynyt
- kun varfariinia käytetään samanaikaisesti, muutos INR-arvoissa (mittaa veren ohentumista)
- pistoskohdan ihoreaktiot eksenatidipistoksen jälkeen. Näitä ovat: ontelo, jonka sisällä märkää (märkäpesäke), ja turvonnut, punainen ihoalue, joka kuumottaa ja aristaa (selluliitti).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai diabeteshoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Bydureon-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätymä.

Annospakkausta voidaan säilyttää ennen käyttöä 4 viikkoa alle 30 °C:n lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Jäätynyt Bydureon-pakkaus pitää hävittää.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Bydureon sisältää

- Vaikuttava aine on eksenatidi. Kukin injektiopullo sisältää 2 mg eksenatidia.
- Muut aineet ovat:
- Kuiva-aine: poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi) ja sakkaroosi.
- Liuotinneste sisältää: karmelloosinatrium, natriumkloridi, polysorbaatti 20, natriumdivetyfosfaatti, monohydraatti, dinatriumfosfaatti, heptahydraatti ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten.

Injektiokuiva-aine on valkoinen tai melkein valkoinen jauhe. Liuotinneste on kirkas, väritön, kellertävä tai ruskehtava liuos.

Kukin annospakkaus sisältää yhden 2 mg eksenatidia sisältävän injektiokuiva-ainepullon, yhden esitäytetyn 0,65 ml:n liuotinnesteruiskun, yhden injektiopullon liittimen (tarvitaan nesteen valmistuksessa) ja kaksi injektioneulaa (toinen neula on varaneula).

Tämän lääkkeen saatavana olevat pakkauskoot ovat 4 annospakkausta ja 3 x 4 annospakkausta. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Iso-Britannia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Bydureon 2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten esitötetyssä kynässä eksenatidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai diabeteshoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai diabeteshoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Bydureon on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bydureon-valmistetta
3. Miten Bydureon-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bydureon-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Bydureon on ja mihin sitä käytetään

Bydureon-valmisteen vaikuttava aine on exsenatidi. Se on pistoksena annettava lääke, jota käytetään tyypin 2 diabetesta sairastavien aikuisten, nuorten ja vähintään 10-vuotiaiden lasten veren sokeritasapainon parantamiseen.

Tätä lääkettä käytetään yhdessä seuraavien diabeteslääkkeiden kanssa: metformiini, sulfonyyliureat, tiatsolidiinidionit (yhdistelmähoitoa tiatsolidiinidionin kanssa on tutkittu vain aikuisilla), SGLT2:n estäjät ja/tai pitkävaikutteinen insuliini. Lääkäri määrää nyt sinulle tätä lääkettä lisälääkkeeksi, jotta verensokerisi pysyisi paremmin hallinnassa. Noudata edelleen ruokavaliotasi ja liikuntaohjelmaasi.

Sinulla on diabetes, koska elimistösi ei tuota riittävästi insuliinia veren sokeripitoisuuden pitämiseksi hallinnassa tai koska elimistösi ei pysty hyödyntämään insuliinia kunnolla. Tämä lääke auttaa elimistöä lisäämään insuliinin tuotantoa, kun verensokerisi on koholla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bydureon-valmistetta

Älä käytä Bydureon-valmistetta

- jos olet allerginen exsenatidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai diabeteshoitajan kanssa ennen kuin käytät Bydureon-valmistetta seuraavissa tapauksissa:

- Jos käytät tätä lääkettä ja sulfonyyliureaa samanaikaisesti voi esiintyä verensokerin laskua (hypoglykemiaa). Tarkista verensokerisi säännöllisesti. Kysy lääkäriltä, apteekista tai diabeteshoitajalta, jos et ole varma, sisältääkö jokin käyttämäsi lääke sulfonyyliureaa.
- Jos sinulla on tyypin 1 diabetes tai diabeettinen ketoasidoosi, sillä tällöin tätä lääkettä ei pidä käyttää.
- Tämän lääkkeen oikea pistämistapa: lääke pistetään ihon alle, ei siis laskimoon eikä lihakseen.

- Jos sinulla on mahan tyhjenemiseen tai ruuansulatukseen liittyvä vaikea sairaus (esim. gastropareesi), sillä tällöin tätä lääkettä ei suositella. Tämän lääkkeen vaikuttava aine hidastaa mahan tyhjenemistä, joten ruuan kulku mahalaukusta hidastuu.
- Jos sinulla on joskus ollut haimatulehdus (pankreatiitti) (ks. kohta 4).
- Jos painosi laskee liian nopeasti (yli 1,5 kg viikossa), keskustele asiasta lääkärin kanssa, koska tämä saattaa aiheuttaa esimerkiksi sappikivien kaltaisia vaivoja.
- Jos sinulla on vaikea munuaissairaus tai saat keinomunuaishoitoa (dialyysihoidoa), sillä tällöin tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

Bydureon ei ole insuliini eikä sitä näin ollen saa käyttää insuliinin korvikkeena.

Lapset ja nuoret

Bydureon-valmistetta voidaan käyttää vähintään 10-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon. Saatavilla ei ole tietoa tämän lääkkeen käytöstä alle 10-vuotiailla lapsilla.

Muut lääkevalmisteet ja Bydureon

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, erityisesti:

- muita tyyppin 2 diabeteksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten Bydureonin tavoin vaikuttavia lääkkeitä (esim. liraglutidia tai muita eksenatidia sisältäviä valmisteita), sillä näiden lääkkeiden käyttöä Bydureon-valmisteen kanssa ei suositella.
- verenhennuslääkkeitä (veren hyytymistä estäviä lääkkeitä), kuten varfariinia, sillä aloittaessasi hoitoa tällä lääkkeellä saatat tarvita tehostettua INR-arvojen (veren ohenemisen mittari) muutosten seuranta
- kun Bydureon-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliureaa sisältävän lääkkeen kanssa, saattaa ilmetä matalia verensokeriarvoja (hypoglykemiaa).
- jos käytät insuliinia, lääkäri kertoo sinulle, kuinka insuliinin annosta pienennetään, ja suosittelee seuraamaan verensokeria useammin, jotta vältät hyperglykemian (korkean verensokerin) ja diabeettisen ketoasidoosin (diabeteksen komplikaatio, jota esiintyy, kun elimistö ei pysty pilkkomaan glukoosia insuliinin vähäisen määrän vuoksi).

Raskaus ja imetys

Koska ei tiedetä, voiko tämä lääke vahingoittaa syntymätöntä lasta, sitä ei pidä käyttää raskauden aikana eikä vähintään 3 kuukauteen ennen suunniteltua raskautta.

Ei tiedetä, erittykö eksenatidi rintamaitoon. Tätä lääkettä ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Sinun on käytettävä ehkäisyä, jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkkeen ja sulfonyyliurean samanaikaisen käytön yhteydessä voi esiintyä liian matalia verensokeriarvoja (hypoglykemiaa). Hypoglykemia saattaa heikentää keskittymiskykyä. Tämän ongelman mahdollisuus on syytä pitää mielessä kaikissa tilanteissa, joissa sinä itse tai joku muu voi olla vaarassa (esim. autolla ajaminen tai koneiden käyttö).

Tärkeää tietoa Bydureon-valmisteen sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Bydureon-valmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai diabeteshoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai diabeteshoitajalta, jos olet epävarma.

Tämä lääke otetaan pistoksena kerran viikossa, minä tahansa ajankohtana, ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Tämä lääke pistetään ihon alle (ihonalainen injektio) vatsaan, reiteen tai olkavarren takaosaan. Älä pistä laskimoon tai lihakseen.

Voit käyttää samaa pistosaluetta joka viikko. Varmista että valitset eri pistoskohdan pistosalueelta.

Älä milloinkaan anna insuliinia ja Bydureon-valmistetta samassa pistoksessa. Jos sinun on otettava molemmat lääkkeet samaan aikaan, käytä kahta erillistä pistosta. Voit antaa molemmat pistokset samalle pistosalueelle (esimerkiksi vatsan alueelle), mutta pistoksia ei pidä antaa liian lähelle toisiaan.

Mittaa säännöllisesti verensokerisi. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät myös sulfonyyliureaa.

Noudata pakkauksessa olevaa käyttäjän opasta Bydureon-valmisteen käytössä

Lääkäri tai diabeteshoitaja neuvoo sinulle, miten tämä lääke pistetään, ennen kuin otat pistoksen ensimmäisen kerran.

Ota yksi kynä jääkaapista ja anna sen olla huoneenlämpötilassa vähintään 15 minuutin ajan. Tarkista, että kynässä oleva liuos on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia, ennen kuin aloitat. Kun olet sekoittanut kuiva-aineen nesteeseen, käytä seos (suspensio) vain, jos se on valkoista tai melkein valkoista ja sameaa. Jos näet kuiva-ainekokkareita kynän seinämissä, lääke EI ole sekoittunut tarpeeksi hyvin. Taputtele uudelleen hyvin, kunnes lääke on sekoittunut hyvin.

Tämä lääke on käytettävä välittömästi sekoittamisen jälkeen.

Käytä jokaisen pistoksen yhteydessä uutta kynää ja hävitä kynä, jossa neula on vielä kiinni, turvallisesti käytön jälkeen lääkärin tai diabeteshoitajan neuvojen mukaan.

Jos käytät enemmän Bydureon-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän tätä lääkettä kuin sinun pitäisi, ota ensin yhteyttä lääkäriin, koska saatat tarvita lääkärin hoitoa. Liian suuri annos tätä lääkettä voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, huimausta tai matalan verensokerin oireita (ks. kohta 4).

Jos unohdat ottaa Bydureon-valmisteen

Voit itse valita viikonpäivän, jolloin otat aina Bydureon-pistoksen.

Jos unohdat ottaa pistoksen ja seuraavaan pistokseen on vähintään kolme päivää, ota unohtunut pistos niin pian kuin mahdollista. Seuraavan pistoksen voit ottaa taas valittuna pistospäivänäsi. Jos unohdat ottaa pistoksen ja seuraavaan pistokseen on vain yksi tai kaksi päivää, älä ota unohtunutta pistosta vaan ota seuraava pistos tavanomaisena pistospäivänä. Voit myös vaihtaa valitsemasi pistospäivän, kunhan edellinen pistos on otettu vähintään kolme päivää aikaisemmin.

Älä ota kahta Bydureon-annosta kolmen päivän sisällä toisistaan.

Jos et ole varma, saitko koko Bydureon-annoksen

Jos epäilet, ettet saanut koko annosta, älä ota uutta annosta tätä lääkettä. Ota uusi lääkeannos tavalliseen tapaan seuraavalla tulevalla viikolla.

Jos lopetat Bydureon-valmisteen käytön

Jos sinusta tuntuu, että sinun pitäisi lopettaa tämän lääkkeen käyttö, ota ensin yhteyttä lääkäriin. Tämän lääkkeen käytön lopettaminen voi vaikuttaa verensokeriarvoihisi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai diabeteshoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavia allergisia reaktioita (anafylaksia eli nopeasti kehittyvä yleisoirein ilmenevä yliherkkyys) on ilmoitettu (harvinaisena haittavaikutuksena) (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä tuhannesta).

Ota yhteyttä välittömästi lääkäriin, jos saat seuraavia oireita:

- Turvotusta kasvoissa, kielessä tai kurkussa (angioedeema)
- Yliherkkyyttä (ihottumaa, kutinaa tai kaulan, kasvojen, suun tai kurkun kudosten nopeaa turpoamista)
- Nielemisvaikeuksia
- Nokkosrokkoa tai hengitysvaikeuksia.

Haimatulehduksia (pankreatiitti) on ilmoitettu esiintyneen potilailla, jotka saivat tätä lääkettä. Tämän haitan esiintymistiheys on melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta). Haimatulehdus voi olla vakava, mahdollisesti henkeä uhkaava sairaus.

- Kerro lääkärillesi, jos sinulla on ollut haimatulehdus, sappikiviä, alkoholismia tai erittäin korkeat veren triglyseridipitoisuudet. Näissä tilanteissa haimatulehduksen ilmaantumisen tai uusiutumisen vaara on suurentunut riippumatta siitä, onko tämä lääke käytössä vai ei.
- LOPETA tämän lääkkeen käyttö ja käänny välittömästi lääkärin puoleen, jos sinulla on **voimakas ja jatkuva** vatsakipu, johon saattaa liittyä oksentelua, sillä tällöin sinulla voi olla haimatulehdus.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- pahoinvointi (pahoinvointi on yleisintä hoidon aloitusvaiheessa, mutta useimmilla potilailla se vähenee ajan mittaan)
- ripuli
- hypoglykemia (matala verensokeri), kun otetaan **sulfonyyliureaa** sisältävän lääkkeen kanssa.

Kun tätä lääkettä käytetään yhdessä **sulfonyyliurean** kanssa, matalia verensokeriarvoja (lievä tai keskivaikea hypoglykemia) voi ilmetä. Sulfonyyliurean annosta voidaan joutua pienentämään tämän lääkkeen käytön aikana. Matalan verensokerin merkkejä ja oireita voivat olla esim. päänsärky, uneliaisuus, heikotus, huimaus, sekavuus, ärtyneisyys, näläntunne, sydämen nopealyöntisyys, hikoilu ja hermostuneisuus. Lääkäri kertoo sinulle, miten matalaa verensokeria hoidetaan.

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- hypoglykemia (matala verensokeri), kun otetaan insuliinin kanssa
- huimaus
- päänsärky
- oksentelu
- energian puute ja voimattomuus
- väsymys (vetämättömyys)
- ummetus
- kivut vatsan alueella
- vatsan turvotus
- ruoansulatusvaivat
- ilmavaivat

- närästys
- ruokahalun puute.

Tämä lääke saattaa heikentää ruokahaluasi, vähentää syömäsi ruuan määrää ja aiheuttaa painonlaskua. Jos painosi laskee liian nopeasti (yli 1,5 kg viikossa), kerro lääkärille, sillä se saattaa aiheuttaa esimerkiksi sappikivien kaltaisia vaivoja.

- pistoskohdan reaktiot

Jos saat pistoskohdan reaktion (punoitus, ihottuma tai kutina), voit pyytää lääkäriltä lääkettä oireiden lievitykseen. Voit nähdä tai tuntea pienen nystyrän ihon alla pistoksen jälkeen. Sen pitäisi hävitä 4–8 viikossa. Sinun ei pidä lopettaa lääkitystä.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

- munuaistoiminnan heikentyminen
- kuivuminen, johon joskus liittyy munuaistoiminnan heikentymistä
- suolitukos (tukkeuma suolessa)
- röyhtäily
- epätavallinen maku suussa
- lisääntynyt hikoilu
- hiustenlähtö
- uneliaisuus.
- hidastunut mahan tyhjeneminen
- sappirakkotulehdus
- sappikivet.

Harvinaiset haittavaikutukset

- hermostuneisuus.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arvointiin)

Lisäksi on ilmoitettu **joitakin muita haittavaikutuksia:**

- tavallista herkempi verenvuototaipumus tai saat mustelmia tavallista herkemmin, koska verihituleiden määrä on pienentynyt
- kun varfariinia käytetään samanaikaisesti, muutos INR-arvoissa (mittaa veren ohentumista)
- pistoskohdan ihoreaktiot eksenatidipistoksen jälkeen. Näitä ovat: ontelo, jonka sisällä märkää (märkäpesäke), ja turvonnut, punainen ihoalue, joka kuumottaa ja aristaa (selluliitti).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai diabeteshoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Bydureon-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Kynää voidaan säilyttää ennen käyttöä 4 viikkoa alle 30 °C:n lämpötilassa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Jäätynyt Bydureon-kynä pitää hävittää.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Bydureon sisältää

- Vaikuttava aine on eksenatidi. Kukin esitäytetty kynä sisältää 2 mg eksenatidia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen annos on 2 mg / 0,65 ml.
- Muut aineet ovat:
- Kuiva-aine: poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi) ja sakkaroosi.
- Liuotinneste sisältää: karmelloosinatrium, natriumkloridi, polysorbaatti 20, natriumdivetyfosfaatti, monohydraatti, dinatriumfosfaatti, heptahydraatti, injektionesteisiin käytettävä vesi ja natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tämä lääkevalmiste sisältää kuiva-aineen ja liuottimen (injektionesteen) depotsuspensiota varten esitäytetyssä kynässä. Injektiokuiva-aine (2 mg), joka on kynän toisessa osassa, on valkoinen tai melkein valkoinen jauhe. Liuotinneste (0,65 ml), joka on kynän toisessa osassa, on kirkas, väritön, kellertävä tai ruskehtava liuos. Kunkin esitäytetyn kerta-annoskynän pakkaus sisältää yhden erikoisneulan. Kussakin pakkauksessa on myös yksi varaneula.

Tämän lääkkeen saatavana olevat pakkauskoot ovat 4 esitäytetyn kerta-annoskynän pakkaus ja monipakkaus, jossa on 12 (3 x 4) esitäytettyä kerta-annoskynää. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Iso-Britannia

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

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

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Bydureon 2 mg injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty kynä eksenatidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai diabeteshoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai diabeteshoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Bydureon on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bydureon-valmistetta
3. Miten Bydureon-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bydureon-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Bydureon on ja mihin sitä käytetään

Bydureon-valmisteen vaikuttava aine on eksenatidi. Se on pistoksena annettava lääke, jota käytetään tyypin 2 diabetesta sairastavien aikuisten, nuorten ja vähintään 10-vuotiaiden lasten veren sokeritasapainon parantamiseen.

Tätä lääkettä käytetään yhdessä seuraavien diabeteslääkkeiden kanssa: metformiini, sulfonyyliureat, tiatsolidiinidionit (yhdistelmähoitoa tiatsolidiinidionin kanssa on tutkittu vain aikuisilla), SGLT2:n estäjät ja/tai pitkävaikutteinen insuliini. Lääkäri määrää nyt sinulle tätä lääkettä lisälääkkeeksi, jotta verensokerisi pysyisi paremmin hallinnassa. Noudata edelleen ruokavaliotasi ja liikuntaohjelmaasi.

Sinulla on diabetes, koska elimistösi ei tuota riittävästi insuliinia veren sokeripitoisuuden pitämiseksi hallinnassa tai koska elimistösi ei pysty hyödyntämään insuliinia kunnolla. Tämä lääke auttaa elimistöä lisäämään insuliinin tuotantoa, kun verensokerisi on koholla.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bydureon-valmistetta

Älä käytä Bydureon-valmistetta

- jos olet allerginen eksenatidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai diabeteshoitajan kanssa ennen kuin käytät Bydureon-valmistetta seuraavissa tapauksissa:

- Jos käytät tätä lääkettä ja sulfonyyliureaa samanaikaisesti voi esiintyä verensokerin laskua (hypoglykemiaa). Tarkista verensokerisi säännöllisesti. Kysy lääkäriltä, apteekista tai diabeteshoitajalta, jos et ole varma, sisältääkö jokin käyttämäsi lääke sulfonyyliureaa.
- Jos sinulla on tyypin 1 diabetes tai diabeettinen ketoasidoosi, sillä tällöin tätä lääkettä ei pidä käyttää.
- Tämän lääkkeen oikea pistämistapa: lääke pistetään ihon alle, ei siis laskimoon eikä lihakseen.

- Jos sinulla on mahan tyhjenemiseen tai ruuansulatukseen liittyvä vaikea sairaus (esim. gastropareesi), sillä tällöin tätä lääkettä ei suositella. Tämän lääkkeen vaikuttava aine hidastaa mahan tyhjenemistä, joten ruuan kulku mahalaukusta hidastuu.
- Jos sinulla on joskus ollut haimatulehdus (pankreatiitti) (ks. kohta 4).
- Jos painosi laskee liian nopeasti (yli 1,5 kg viikossa), keskustele asiasta lääkärin kanssa, koska tämä saattaa aiheuttaa esimerkiksi sappikivien kaltaisia vaivoja.
- Jos sinulla on vaikea munuaissairaus tai saat keinomunuaishoitoa (dialyysihoitoa), sillä tällöin tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

Bydureon ei ole insuliini eikä sitä näin ollen saa käyttää insuliinin korvikkeena.

Lapset ja nuoret

Bydureon-valmistetta voidaan käyttää vähintään 10-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon. Saatavilla ei ole tietoa tämän lääkkeen käytöstä alle 10-vuotiailla lapsilla.

Muut lääkevalmisteet ja Bydureon

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, erityisesti:

- muita tyyppin 2 diabeteksen hoitoon käytettäviä lääkkeitä, kuten Bydureon-valmisteen tavoin vaikuttavia lääkkeitä (esim. liraglutidia tai muita eksenatidia sisältäviä valmisteita) sillä näiden lääkkeiden käyttöä Bydureon-valmisteen kanssa ei suositella.
- verenohennuslääkkeitä (veren hyytymistä estäviä lääkkeitä), kuten varfariinia, sillä aloittaessasi hoitoa tällä lääkkeellä saatat tarvita tehostettua INR-arvojen (veren ohenemisen mittari) muutosten seuranta
- kun Bydureon-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliureaa sisältävän lääkkeen kanssa, saattaa ilmetä matalia verensokeriarvoja (hypoglykemiaa).
- jos käytät insuliinia, lääkäri kertoo sinulle, kuinka insuliinin annosta pienennetään, ja suosittelee seuraamaan verensokeria useammin, jotta vältät hyperglykemian (korkean verensokerin) ja diabeettisen ketoasidoosin (diabeteksen komplikaatio, jota esiintyy, kun elimistö ei pysty pilkkomaan glukoosia insuliinin vähäisen määrän vuoksi).

Raskaus ja imetys

Koska ei tiedetä, voiko tämä lääke vahingoittaa syntymätöntä lasta, sitä ei pidä käyttää raskauden aikana eikä vähintään 3 kuukauteen ennen suunniteltua raskautta.

Ei tiedetä, erittyykö eksenatidi rintamaitoon. Tätä lääkettä ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Sinun on käytettävä ehkäisyä, jos on mahdollista, että voit tulla raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkkeen ja sulfonyyliurean samanaikaisen käytön yhteydessä voi esiintyä liian matalia verensokeriarvoja (hypoglykemiaa). Hypoglykemia saattaa heikentää keskittymiskykyä. Tämän ongelman mahdollisuus on syytä pitää mielessä kaikissa tilanteissa, joissa sinä itse tai joku muu voi olla vaarassa (esim. autolla ajaminen tai koneiden käyttö).

3. Miten Bydureon-valmistetta käytetään

BCise on Bydureon-valmisteen pistämiseen käytettävän esitäytetyn kynän nimi.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta tai diabeteshoitaja on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai diabeteshoitajalta, jos olet epävarma.

Tämä lääke otetaan pistoksena kerran viikossa, minä tahansa ajankohtana, ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa.

Tämä lääke pistetään ihon alle (ihonalainen injektio) vatsaan, reiteen tai olkaparren takaosaan. Älä pistä laskimoon tai lihakseen.

Voit käyttää samaa pistosaluetta joka viikko. Varmista että valitset eri pistoskohdan pistosalueelta.

Mittaa säännöllisesti verensokerisi. Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät myös sulfonyyliureaa.

Noudata pakkauksessa olevaa käyttäjän opasta Bydureon BCise -valmisteen käytössä

Lääkäri tai diabeteshoitaja neuvoo sinulle, miten tämä lääke pistetään, ennen kuin otat pistoksen ensimmäisen kerran.

Ota yksi kynä jääkaapista ja anna sen olla vaakatasossa vähintään 15 minuutin ajan. Sekoita suspensio ravistamalla voimakkaasti vähintään 15 sekunnin ajan. Suspension saa käyttää vain, jos se on tasaisesti sekoittunut, valkoista tai melkein valkoista ja sameaa. Jos näet kynän ikkunan seinämässä, pohjalla tai yläosassa valkoista lääkeainetta, lääke EI ole sekoittunut hyvin. Ravista uudelleen voimakkaasti, kunnes lääke on hyvin sekoittunut.

Tämä lääke on pistettävä välittömästi suspension sekoittamisen jälkeen.

Käytä jokaisen pistoksen yhteydessä uutta kynää ja hävitä kynä turvallisesti käytön jälkeen lääkärin tai diabeteshoitajan neuvojen mukaan.

Jos käytät enemmän Bydureon-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän tätä lääkettä kuin sinun pitäisi, ota ensin yhteyttä lääkäriin, koska saatat tarvita lääkärin hoitoa. Liian suuri annos tätä lääkettä voi aiheuttaa pahoinvointia, oksentelua, huimausta tai matalan verensokerin oireita (ks. kohta 4).

Jos unohtat ottaa Bydureon-valmisteen

Voit itse valita viikonpäivän, jolloin otat aina Bydureon-pistoksen.

Jos unohtat ottaa pistoksen ja seuraavaan pistokseen on vähintään kolme päivää, ota unohtunut pistos niin pian kuin mahdollista. Seuraavan pistoksen voit ottaa taas valittuna pistospäivänäsi. Jos unohtat ottaa pistoksen ja seuraavaan pistokseen on vain yksi tai kaksi päivää, älä ota unohtunutta pistosta vaan ota seuraava pistos tavanomaisena pistospäivänä. Voit myös vaihtaa valitsemasi pistospäivän, kunhan edellinen pistos on otettu vähintään kolme päivää aikaisemmin.

Älä ota kahta Bydureon-annosta kolmen päivän sisällä toisistaan.

Jos et ole varma, saitko koko Bydureon-annoksen

Jos epäilet, ettet saanut koko annosta, älä ota uutta annosta tätä lääkettä. Ota uusi lääkeannos tavalliseen tapaan seuraavalla tulevalla viikolla.

Jos lopetat Bydureon-valmisteen käytön

Jos sinusta tuntuu, että sinun pitäisi lopettaa tämän lääkkeen käyttö, ota ensin yhteyttä lääkäriin. Tämän lääkkeen käytön lopettaminen voi vaikuttaa verensokeriarvoihisi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai diabeteshoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavia allergisia reaktioita (anafylaksia eli nopeasti kehittyvä yleisoirein ilmenevä yliherkkyys) on ilmoitettu harvinaisina haittavaikutuksina (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä tuhannesta).

Ota yhteyttä välittömästi lääkäriin, jos saat seuraavia oireita:

- Turvotusta kasvoissa, kielessä tai kurkussa (angioedeema)
- Yliherkkyyttä (ihottumaa, kutinaa tai kaulan, kasvojen, suun tai kurkun kudosten nopeaa turpoamista)
- Nielemisvaikeuksia
- Nokkosrokkoa tai hengitysvaikeuksia.

Haimatulehduksia (pankreatiitti) on ilmoitettu melko harvinaisina haittavaikutuksina (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta) potilailla, jotka saivat tätä lääkettä. Haimatulehdus voi olla vakava, mahdollisesti henkeä uhkaava sairaus.

- Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut haimatulehdus, sappikiviä, alkoholismia tai erittäin korkeat veren triglyseridipitoisuudet. Näissä tilanteissa haimatulehduksen ilmaantumisen tai uusiutumisen vaara on suurentunut riippumatta siitä, onko tämä lääke käytössä vai ei.
- LOPETA tämän lääkkeen käyttö ja käänny välittömästi lääkärin puoleen, jos sinulla on **voimakas ja jatkuva** vatsakipu, johon saattaa liittyä oksentelua, sillä tällöin sinulla voi olla haimatulehdus.

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- hypoglykemia (matala verensokeri), kun otetaan **sulfonyyliureaa** sisältävän lääkkeen kanssa.

Kun tätä lääkettä käytetään yhdessä **sulfonyyliurean** kanssa, matalia verensokeriarvoja (lievä tai keskivaikea hypoglykemia) voi ilmetä. Sulfonyyliurean annosta voidaan joutua pienentämään tämän lääkkeen käytön aikana. Matalan verensokerin merkkejä ja oireita voivat olla esim. päänsärky, uneliaisuus, heikotus, huimaus, sekavuus, ärtyneisyys, näläntunne, sydämen nopealyöntisyys, hikoilu ja hermostuneisuus. Lääkäri kertoo sinulle, miten matalaa verensokeria hoidetaan.

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- hypoglykemia (matala verensokeri), kun otetaan insuliinin kanssa
- päänsärky
- huimaus
- pahoinvointi (pahoinvointi on yleisintä hoidon aloitusvaiheessa, mutta useimmilla potilailla se vähenee ajan mittaan)
- ripuli
- oksentelu
- ummetus
- ruoansulatusvaivat
- närästys
- vatsan turvotus
- kivut vatsan alueella
- pistoskohdan kutina tai punoitus
- väsymys (vetämättömyys).

Melko harvinaiset haittavaikutukset

- hypoglykemia (matala verensokeri), kun otetaan lääkkeen kanssa, joka ei sisällä **sulfonyyliureaa**
- ruokahalun puute.

Tämä lääke saattaa heikentää ruokahuuasi, vähentää syömäsi ruuan määrää ja aiheuttaa painonlaskua. Jos painosi laskee liian nopeasti (yli 1,5 kg viikossa), kerro lääkärille, sillä se saattaa aiheuttaa esimerkiksi sappikivien kaltaisia vaivoja.

- kuivuminen
- epätavallinen maku suussa
- uneliaisuus
- ilmavaivat
- röyhtäily
- suolitukos (tukkeuma suolessa)
- nokkosihottuma
- lisääntynyt hikoilu
- ihottuma, kutina
- hiustenlähtö
- munuaistoiminnan heikentyminen
- pistoskohdan reaktiot.

Jos saat pistoskohdan reaktion (punoitus, ihottuma tai kutina), voit pyytää lääkäriltä lääkettä oireiden lievitykseen. Voit nähdä tai tuntea pienen nystyrän ihon alla pistoksen jälkeen. Sen pitäisi hävitä 4–8 viikossa. Sinun ei pidä lopettaa lääkitystä.

- energian puute ja voimattomuus.
- hidastunut mahan tyhjeneminen
- sappikivet
- sappirakkotulehdus.

Harvinaiset haittavaikutukset

- hermostuneisuus.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arvointiin)

Lisäksi on ilmoitettu **joitakin muita haittavaikutuksia**:

- tavallista herkempi verenvuototaipumus tai saat mustelmia tavallista herkemmin, koska verihiutaleiden määrä on pienentynyt
- pistoskohdan ihoreaktiot eksenatidipistoksen jälkeen. Näitä ovat: ontelo, jonka sisällä märkää (märkäpesäke), ja turvonnut, punainen ihoalue, joka kuumottaa ja aristaa (selluliitti).
- kun varfariinia käytetään samanaikaisesti, muutos INR-arvoissa (mittaa veren ohentumista).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai diabeteshoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Bydureon-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Bydureon BCise -kynä säilytetään seuraavasti:

- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
- Kynää voidaan säilyttää ennen käyttöä 4 viikkoa alle 30 °C:n lämpötilassa.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
- Kynä täytyy säilyttää vaakatasossa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Bydureon BCise -kynä sisältää

- Vaikuttava aine on eksenatidi. Yksi esitäytetty kynä sisältää 2 mg eksenatidia.
- Muut aineet ovat: poly(D,L-laktidi-ko-glykolidi) sakkaroosi ja keskipitkätjuinen triglyseridi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty kynä (BCise).

Valkoinen tai melkein valkoinen läpinäkymätön suspensio.

Yksi esitäytetty kynä sisältää eksenatidia 2 mg / 0,85 ml.

Tämän lääkkeen saatavana olevat pakkauskoot ovat 4 esitäytetyn kerta-annoskynän (BCise) pakkaus ja monipakkaus, jossa on 12 (3 x 4) esitäytettyä kerta-annoskynää (BCise). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Iso-Britannia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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 79 363 2222

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

KÄYTTÄJÄN OPAS

Yksityiskohtainen käyttöoppaasi

Bydureon 2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten

Jos sinulla on kysymyksiä Bydureon-valmisteen käytöstä

- Katso **Tavallisia kysymyksiä ja vastauksia** -osiota

Hyödyllisiä vihjeitä

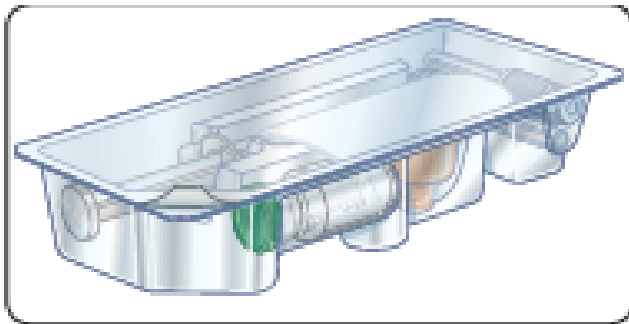
- Varaa riittävästi aikaa.
- Noudata kohta kohdalta näitä ohjeita.
- Tarvitset tarpeeksi aikaa jokaisen kohdan tekemiseen pysähtymättä välissä.
- Tarvitset todennäköisesti vähemmän aikaa, kun totut pistosten ottamiseen.

TÄRKEÄÄ:

Lue nämä ohjeet kohta kohdalta huolellisesti ja noudata niitä *joka kerta*, kun pistät Bydureon-lääkettä. Älä hyppää minkään kohdan yli. Lue myös kotelossa oleva *pakkausseloste*.

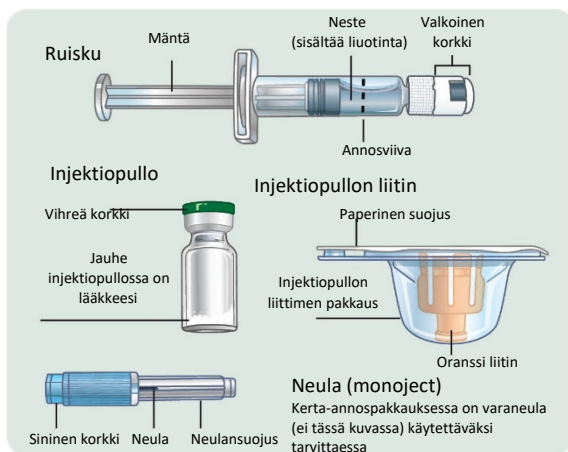
Pistokseen tarvittavat välineet

Kerta-annospakkaus



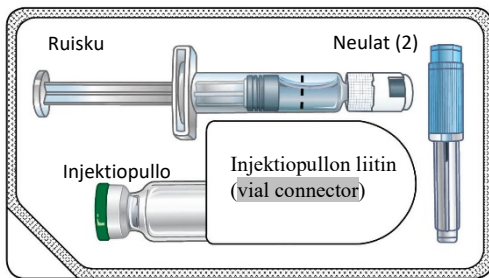
Nosta kansi nähdäksesi tarkemmin eri osat.

Pidä kansi auki voidaksesi katsoa eri osia, kun tutustut ohjeisiin.



Osien kuvaus

Kerta-annospakkaus



Mitä pakkaus sisältää

Ottaaksesi oikean lääkeannoksen lue jokainen kohta ja tee kaikki kohdat järjestyksessä.

Tämä opas on jaettu osiin:

- 1 Aluksi
- 2 Osien yhdistäminen
- 3 Lääkkeen sekoitus ja ruiskun täyttö
- 4 Lääkkeen pistäminen

Tavallisia kysymyksiä ja vastauksia

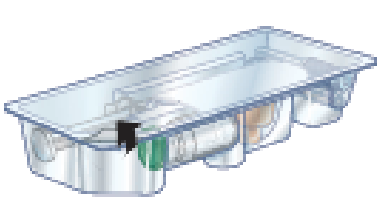
1. Aluksi

1a Ota kerta-annospakkaus jääkaapista.

Valmistaudu hävittämään käyttämäsi ruiskut ja neulat turvallisesti. Tarkista, että sinulla on saatavilla, mitä tarvitset neuulojen ja ruiskujen turvalliseen hävittämiseen.

1b Pese kätesi.

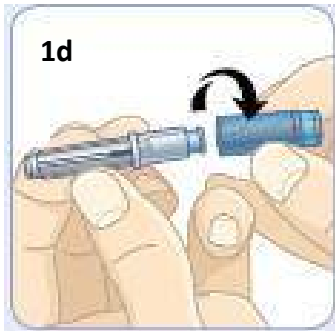
1c



Repäise pakkaus kulmasta auki.

Ota ruisku esille. Nesteen ruiskussa pitää olla kirkasta eikä siinä saa olla hiukkasia. Ilmakuplat sallitaan.

Laita neulat, injektiopullon liitin, injektiopullo ja ruisku puhtaalle, tasaiselle alustalle.



Ota neula ja kierrä irti sininen korkki.

Laita neula suojuksineen odottamaan. Neula on nyt käyttövalmis. Tarvitset sitä myöhemmin.

Pakkauksessa on ylimääräinen varaneula.



Ota injektiopullo esiin.

Naputtele injektiopulloa useita kertoja kovaa pintaa vasten, jotta jauhe irtoaa pullon pohjasta.



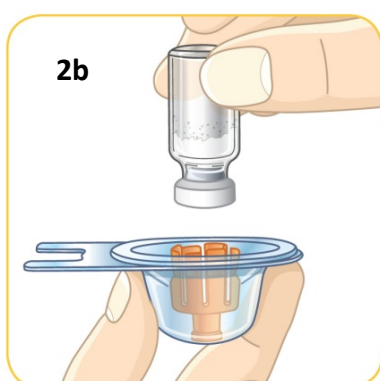
Avaa vihreä korkki peukalolla.

Laita pullo odottamaan.

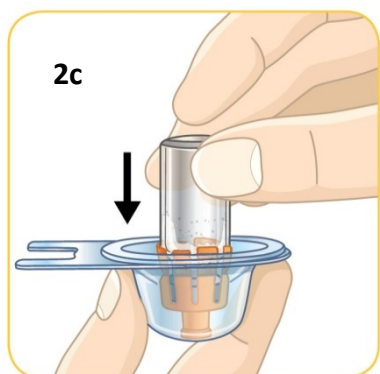
2. Osien yhdistäminen



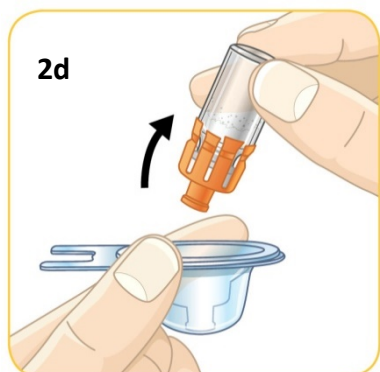
Ota esille injektiopullon liittimen pakkaus ja poista suojapaperi. Älä koske sisällä olevaan oranssiin liittimeen.



Pidä liittimen pakkaus kädessäsi.
Pidä injektiopulloa toisessa kädessä.



Paina injektiopullo yläpäästään tiukasti oranssiin liittimeen.

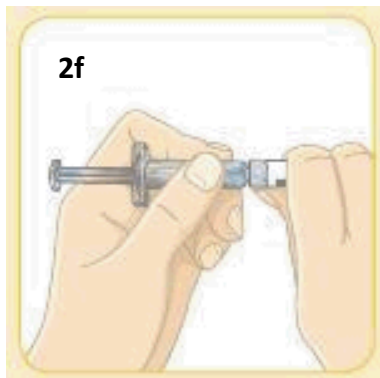


Nosta injektiopullo, jossa oranssi liitin on nyt kiinni.



Injektiopullo näyttää nyt tältä.

Laita se sivuun myöhempää käyttöä varten.



Ota ruisku.

Pidä tiukasti kiinni toisella kädelläsi valkoisessa korkissa olevista 2 harmaasta neliöstä.



Napsauta korkki pois

Varo työntämästä mäntää.

Napsauta korkki pois samalla tavoin kuin katkaisisit tikun.

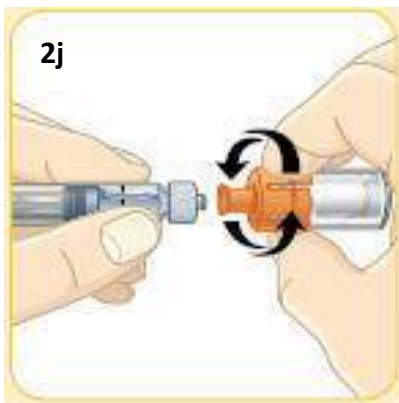


Katkaistu korkki näyttää nyt tältä.

Korkki on nyt tarpeeton, ja sen voi heittää pois.

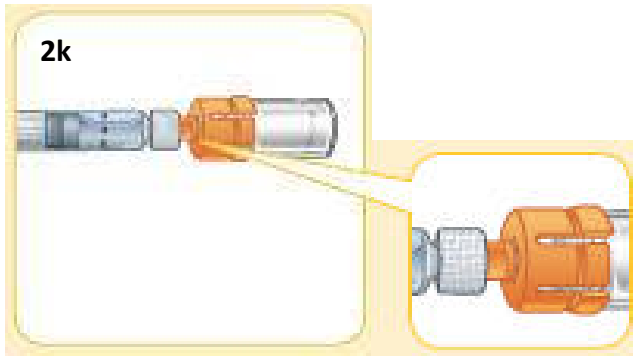


Ruisku näyttää nyt tältä.



Ota käteen injektiopullo, jossa on oranssi liitin.

Kierrä oranssi liitin napakasti kiinni ruiskuun. Pidä kiinni oranssista liittimestä kiertäessäsi sitä paikoilleen. Älä kierrä liian tiukalle. Varo työntämästä mäntää.

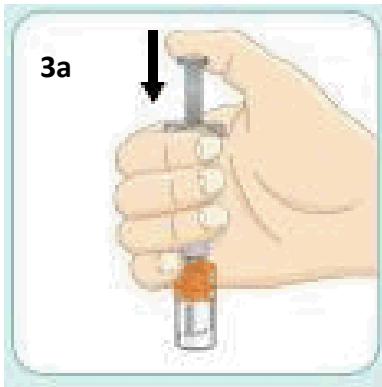


Kiinnitetyt osat näyttävät nyt tältä.

3. Lääkkeen sekoitus ja ruiskun täyttö

TÄRKEÄÄ:

Näissä seuraavissa kohdissa sekoitat lääkkeen ja täytät ruiskun. Lääke on pistettävä välittömästi sekoituksen jälkeen. Et saa säästää valmiiksi sekoitettua lääkettä myöhemmin pistettäväksi.



Paina peukalolla mäntä pohjaan ja pidä peukalo paikoillaan.

Voi tuntua siltä, että mäntä ikään kuin työntää takaisinpäin.



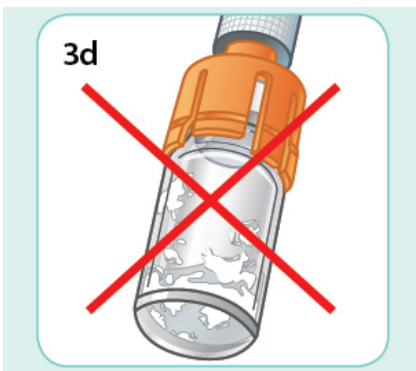
Jatka männän painamista peukalolla ja ravista voimakkaasti. Jatka ravistamista, kunnes jauhe ja liuotin ovat hyvin sekoittuneet.

Älä pelkää, että injektiopullo irtoaisi. Oranssi liitin pitää sen kiinni ruiskussa.

Ravista voimakkaasti, kuten ravistat salaattikastiketta, jossa on öljyä ja viinietikkaa.



Kun lääke on hyvin sekoittunut, sen tulee näyttää samealta.



Jos näet kuiva-ainekokkareita pullon reunoilla tai pohjalla, lääke EI ole hyvin sekoittunut.

Ravista uudelleen voimakkaasti, kunnes lääke on hyvin sekoittunut.

Ravistaessasi paina koko ajan peukalolla mäntästä.

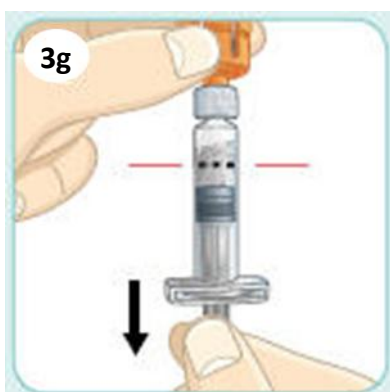


Pidä injektiopulloa niin, että ruiskun kärki osoittaa ylöspäin. Pidä peukalolla edelleen mäntää pohjassa.



Naputtele varovasti toisella kädellä injektiopulloa, samalla kun pidät peukalolla mäntää paikoillaan.

Naputtelun avulla lääke valuu injektiopullossa alaspäin. Älä huolestu ilmakuplista.



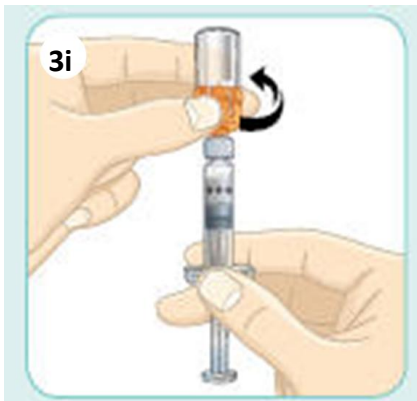
Vedä mäntä alas mustan annosrajan (katkoviivan) ohi.

Näin vedät lääkkeen injektiopullosta ruiskuun. Lääkkeessä voi olla ilmakuplia, se on normaalia.

Nestettä voi jäädä vähän injektiopullon reunoille, sekin on normaalia.



Pidä toisella kädellä mäntää paikoillaan, jottei se liiku.



Kierrä oranssi liitin toisella kädellä irti.

Liittimen irrottamisen jälkeen varo painamasta mäntää.

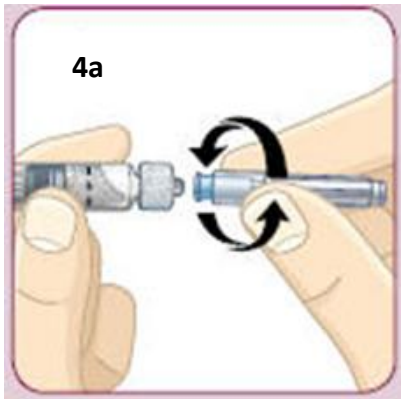


Ruiskun pitää näyttää nyt tällaiselta.

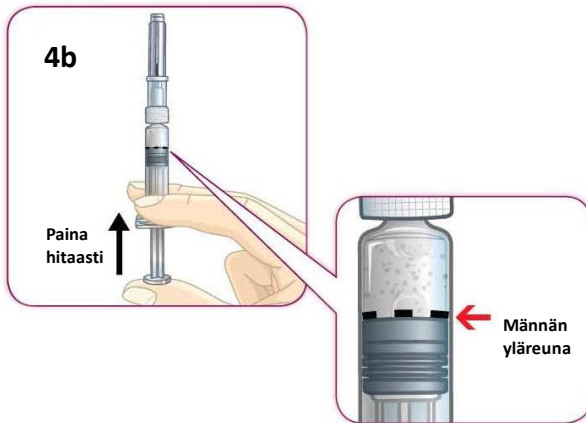
4. Lääkkeen pistäminen

TÄRKEÄÄ:

Lue huolellisesti seuraavat kohdat ja katso tarkoin kuvia. Se auttaa oikean lääkeannoksen saamisessa.



Kierrä neula ruiskuun tiukasti kiinni. Älä poista vielä neulan suojusta. Varo työntämästä mäntää.



Työnnä mäntää hitaasti niin, että sen yläreuna on mustan katkoviivan kohdalla. Ota peukalo pois männältä.

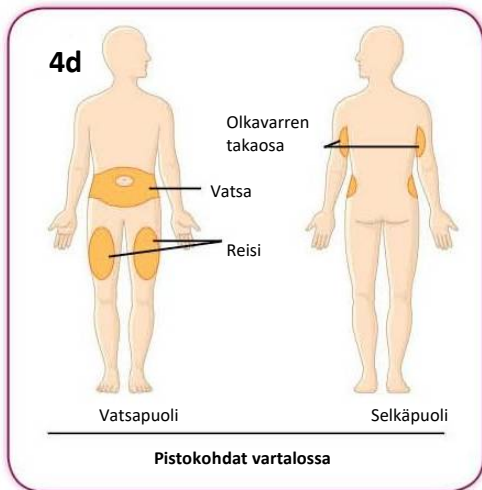
On tärkeää, ettet työnnä mäntää katkoviivan yli, muutoin lääkettä menee hukkaan, etkä saa oikeaa lääkeannosta.



Männän yläreunan pitää pysyä mustan katkoviivan kohdalla seuraavissa vaiheissa. Näin saat oikean lääkeannoksen.

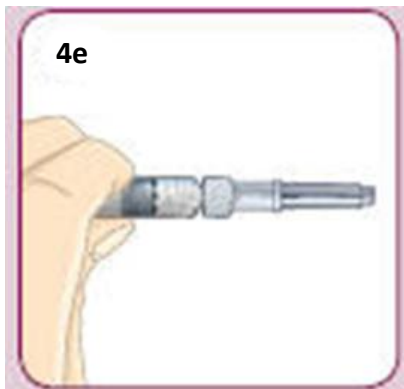
TÄRKEÄÄ:

On normaalia nähdä muutama ilmakupla lääkkeessä. Ilmakuplat eivät vahingoita sinua tai vaikuta annokseen.

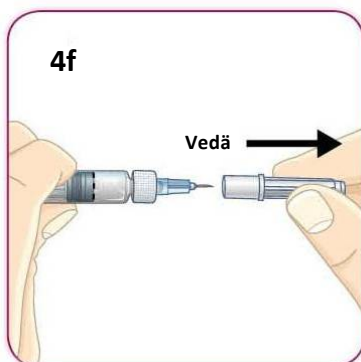


Voit pistää lääkkeen vatsaan, reiteen tai olkavarren takaosaan.

Voit pistää joka viikko samalle alueelle, kunhan varmistat, että vaihdat pistoskohtaa ko. alueella.



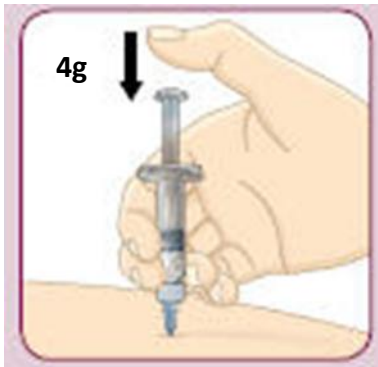
Pidä kiinni ruiskusta läheltä mustaa katkoviivaa.



Vedä suoraan neulan suojus pois.
Älä kierrä.

Varo työntämästä mäntää.

Kun poistat suojuksen, voit nähdä tipan tai kaksi liuosta. Se on normaalia.



Käytä lääkärin tai diabeteshoitajan sinulle opettamaa pistostekniikkaa.
Muista: **Bydureon** pitää pistää välittömästi liuoksen sekoittamisen jälkeen.

Vie neula ihoon (ihon alle). Pistä koko annos painamalla peukalollasi mäntä alas niin pitkälle kuin se menee.

Vedä neula ihosta.

Jos et ole varma, saitko koko annoksen, katso neuvoja pakkausselosteen kohdasta 3.

4h. Hävitä ruisku neuloineen lääkärin tai diabeteshoitajan neuvojen mukaan. ÄLÄ yritä laittaa neulansuojusta takaisin paikalleen tai käyttää neulaa uudelleen.

Mitään osia ei tarvitse säästää. Jokainen annospakkaus sisältää kaiken tarvittavan viikottaiseen Bydureon-lääkeannokseen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Kun ensi viikolla on seuraavan pistoksen aika, aloita taas kohdasta 1.

Tavallisia kysymyksiä ja vastauksia

Jos kysymyksesi on:

Kuinka nopeasti pistän sekoituksen jälkeen
Lääkkeen sekoittaminen
Ruiskussa ilmakuplia
Neulan kiinnittäminen
Neulan suojuksen poistaminen
Mäntä ei ole mustan katkoviivan kohdalla
Mäntä ei mene pohjaan, kun pistän

Ks. kysymys numero

1
2
3
4
5
6
7

Tavallisia kysymyksiä ja vastauksia

1. Kauanko voin odottaa lääkkeen sekoittamisen jälkeen ennen sen pistämistä?

Sinun pitää ottaa **Bydureon**-pistos välittömästi lääkkeen sekoittamisen jälkeen. Jos et ota **Bydureon**-pistosta välittömästi, ruiskuun alkaa muodostua pieniä lääkesakkautumia. Nämä sakkautumat voivat tukkia neulan, kun pistät (ks. kysymys 7.)

2. Mistä tiedän, milloin lääke on hyvin sekoittunut?

Hyvin sekoittunut lääke on tasaisen samea liuos. Pullon seinämissä tai pohjalla ei saa olla jauhetta. Jos näet vähänkään jauhetta, ravista voimakkaasti painaen samalla jatkuvasti mäntää (tämä kysymys liittyy kohtiin 3a–3d).

3. Olen valmis ottamaan pistoksen. Mitä teen, jos ruiskussa on ilmakuplia?

On normaalia, että ruiskussa on ilmaa. Ilmakuplat eivät ole vahingollisia eivätkä vaikuta annokseesi. **Bydureon** pistetään ihon alle. Ilmakuplat eivät haittaa ihon alle pistettäessä.

4. Mitä teen, jos neulan kiinnittäminen ei onnistu?

Varmista, että olet poistanut sinisen korkin. Sen jälkeen kierrä neula tiukasti ruiskuun. Jotta lääkettä ei valuisi hukkaan, älä paina mäntää, kun kiinnität neulan. Lisätietoa pistostekniikasta saat terveydenhuollon ammattilaiselta. (tämä kysymys liittyy kohtaan 4a).

5. Mitä teen, jos minulla on ongelmia neulan suojuksen irrottamisessa?

Pidä yhdellä kädellä kiinni ruiskusta läheltä mustaa katkoviivaa. Pidä kiinni toisella kädellä neulan suojuksesta. Vedä suoraan neulansuojus pois. Älä kierrä sitä (tämä kysymys liittyy kohtaan 4f).

6. Olen kohdassa 4c. Mitä teen, jos mäntä on mennyt yli mustan katkoviivan?

Musta katkoviiva osoittaa oikean annoksen. Jos mäntä on mennyt mustan katkoviivan yli, jatka kohdasta 4d ja ota pistos. Ennen kuin otat seuraavan pistoksen viikon kuluttua, kertaa ohjeet huolellisesti kohdista 3a–4h.

7. Kun pistän, mitä teen jos en voi painaa mäntää pohjaan asti?

Tämä tarkoittaa, että neula on tukossa. Irrota neula ja käytä kerta-annospakkauksessa olevaa varaneulaa. Valitse toinen pistoskohta ja ota pistos.

Kerrataksesi kuinka

- Poistetaan sininen neulan korkki, katso kohta 1d
- Kiinnitetään neula, katso kohta 4a
- Poistetaan neulan suojuksen ja otetaan pistos. Ks. kohdat 4e–4g

Jos et vieläkään saa painetuksi mäntää alas, poista neula. Katso pakkausselosteesta (kohta 3) mitä tehdä, jollet ole varma, saitko koko lääkeannoksen.

Neulan tukkeutumisen voi estää sekoittamalla lääke hyvin ja pistämällä lääke heti sekoittamisen jälkeen.

Bydureon otetaan vain kerran viikossa.

Kirjoita muistiin, että otit tänään **Bydureon**-pistoksen ja kirjoita kalenteriisi, milloin on seuraava pistospäivä.

Mistä saan lisää tietoa Bydureon-lääkkeestä

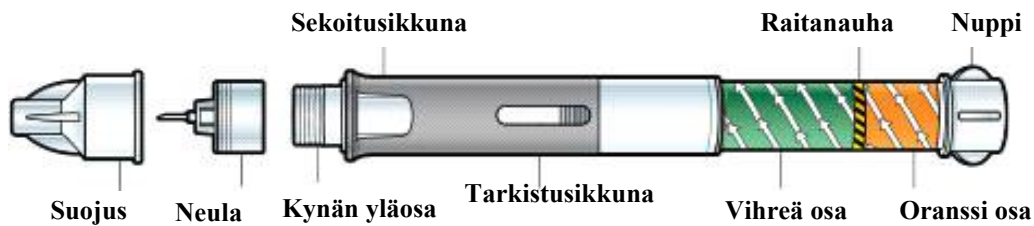
- **Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai diabeteshoitajan kanssa**
- **Lue pakkausseloste huolellisesti**

KÄYTTÄJÄN OPAS

Lue tämä opas huolellisesti ennen käyttöä

Bydureon 2 mg injektiokuiva-aine ja liuotin depotsuspensiota varten esitäytetyssä kynässä

Miten käytät esitäytettyä Bydureon-kynää



Ennen kynän käyttämistä on suositeltavaa, että lääkäri tai diabeteshoitaja neuvoo sinulle valmisteen oikean käytön.

Tämän lääkevalmisteen pistämistä ei suositella sokeille tai heikon näkökyvyn omaaville, ellei pistämiseen koulutettu henkilö pysty auttamaan pistämisessä.

Vaihe 1: Valmistele kynä

A. Anna kynän lämmetä,

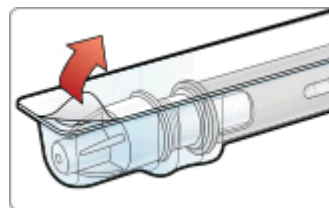
Ota yksi kynä jääkaapista ja anna sen olla huoneenlämpötilassa vähintään 15 minuutin ajan. **ÄLÄ** käytä kynää sen viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.



Pese kätesi sillä aikaa, kun kynä lämpenee.

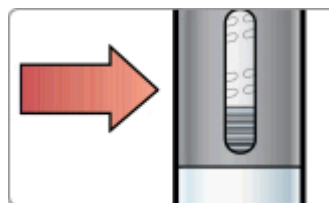
B. Avaa pakkaus,

vetämällä kulmassa olevasta liuskasta. Ota kynä ja neula kotelosta. **ÄLÄ** käytä kynää tai neulaa, jos jokin osa on vahingoittunut tai puuttuu.



C. Tarkista säiliössä oleva neste,

tarkistusikkunasta. Nesteen on oltava kirkasta eikä siinä saa olla hiukkasia. Ilmakuplat nesteessä ovat hyväksyttäviä.



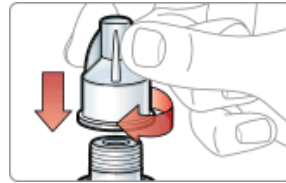
D. Poista paperiliuska,

neulan suojuksesta.



E. Kiinnitä neula kynään,

painamalla ja kiertämällä se tiukasti kynän päähän. **ÄLÄ** poista vielä neulan suojusta.

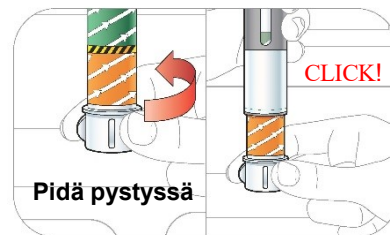


ÄLÄ jatka ennen kuin neula on kiinnitetty

Vaihe 2: Sekoita annos

A. Yhdistä lääke.

Pidä kynää pystyasennossa siten, että neulan suojus osoittaa ylös ja kierrä nuppia **hitaasti**. **LOPETA** kiertäminen, kun kuulet naksahduksen ja vihreä osa katoaa näkyvistä.

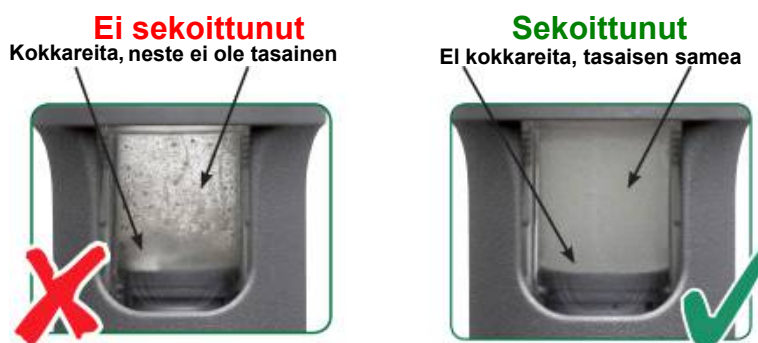


B. Sekoita kynän sisältö napauttamalla voimakkaasti.

- Pidä kynää päästä, jossa on oranssi osa, ja **napauttele kynää voimakkaasti kämmentäsi vasten**.
- **PYÖRÄYTÄ** kynää muutaman napautuksen välein **KIERTÄMÄTTÄ** nuppia.
- Napauttele esitäytettyä kynää voimakkaasti, kunnes neste on tasaisen sameaa eikä siinä näy kokkareita.
- Voi olla tarpeen napautella kynää yli 80 kertaa nesteen sekoittumiseksi.



C. Tarkista neste. Pidä kynää valoa vasten ja katso sekoitusikkunaa molemmilta puolilta. Nesteessä **EI** saa olla **KOKKAREITA** ja sen on oltava tasaisen sameaa.



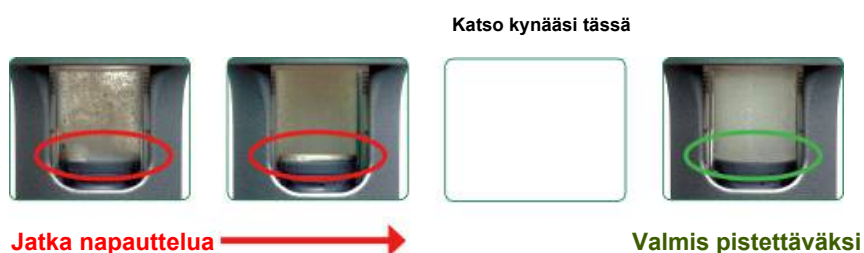
Lääkkeen täytyy olla hyvin sekoittunut, jotta saat koko annoksen.
Jos neste ei ole hyvin sekoittunut, jatka napauttelua voimakkaammin.



ÄLÄ jatka eteenpäin, ellei lääkevalmiste ole hyvin sekoittunut

Lääkevalmisteen täytyy olla hyvin sekoittunut, jotta saat koko annoksen. Jos se ei ole sekoittunut hyvin, jatka napauttelua voimakkaammin. Nesteessä saa olla ilmakuplia eivätkä ne aiheuta vaaraa.

D. Vertaa sekoitusikkunan molempia puolia alla oleviin valokuviiin pitämällä kynää tätä sivua vasten. Kiinnitä huomiota **pohjakerrokseen**. Jos **et näe kokkareita**, lääke on valmis pistettäväksi.

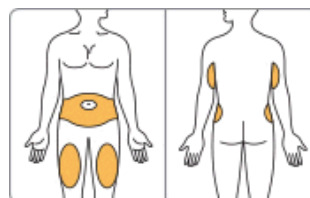


Vaihe 3: Annoksen pistäminen

TÄRKEÄÄ: Kun lääkevalmiste on sekoitettu hyvin, sinun on pistettävä annos välittömästi. Et voi säästää sitä myöhempää käyttöä varten.

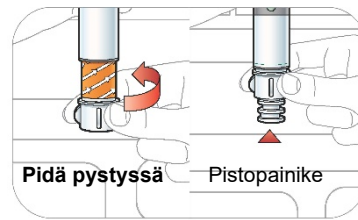
A. Valitse pistoskohta,

joko vatsasta, reidestä tai olkavarren takaosasta. Voit käyttää samaa kehon aluetta joka viikko, mutta valitse alueelta eri pistoskohta. **Puhdista alue varovasti saippualla ja vedellä tai antiseptisellä puhdistuslapulla.**



B. Kierrä nuppia pistospainikkeen vapauttamiseksi.

Pidä kynää pystyasennossa ja käännä nuppia vastapäivään, kunnes oranssi osa katoaa näkyvistä ja pistospainike vapautuu. **ÄLÄ** paina pistospainiketta vielä.



C. Poista neulan suojus

vetämällä suoraan. **ÄLÄ** kierrä. Neulassa tai suojuksessa saattaa olla pari nestepisaraa.



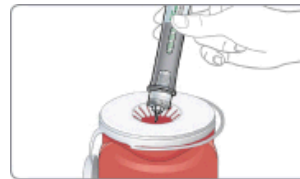
D. Pistä lääke.

Työnnä neula ihoosi (ihon alle). Paina pistospainiketta peukalollasi, kunnes kuulet naksahduksen. **Pidä** neula ihossa **10 sekunnin ajan**, jotta saat varmasti koko annoksen.



E. Hävitä kynä oikein,

niin että neula on siinä kiinni, laittamalla kynä terävälle jätteelle tarkoitettuun säilytysastiaan. **ÄLÄ** yritä peittää tai käyttää neulaa uudelleen.



Tavallisia kysymyksiä ja vastauksia

1. Miten tiedän, että lääkevalmiste on hyvin sekoittunut?

Lääkevalmiste on hyvin sekoittunut, kun neste näyttää samealta ikkunan molemmilta puolilta. Nesteessä ei saa näkyä kokkareita. Kynän pitäminen valoa vasten saattaa helpottaa ikkunan läpi näkemisessä. Jos näet mitä tahansa kokkareita, napauttele kynää voimakkaasti kämmentäsi vasten, kunnes neste on sekoittunut.

2. Minulla on ongelmia annokseni sekoittamisessa. Mitä teen?

Valmistellessasi annostasi muista ottaa kynä jääkaapista ainakin 15 minuutin ajaksi, jotta se lämpenee huoneenlämpötilaan. Lääkevalmisteen sekoittaminen on helpompaa, kun kynä on huoneenlämpötilassa.

Varmista, että pidät kynästä kiinni siitä päästä, jossa on nuppi ja oranssi osa. Näin saat paremman otteen kynästä ja pystyt napauttelemaan sitä voimakkaammin kämmentäsi vasten.

Myös sekoitusikkunan napauttelusta molemmin puolin kämmentäsi vasten saattaa olla apua. Jos näet kokkareita, jatka napauttelua.

3. Miten pian lääkevalmisteen sekoittamisen jälkeen minun on otettava pistos?

Sinun on pistettävä annos välittömästi sen sekoittamisen jälkeen. Jos et pistä annostasi heti, lääkevalmisteesta saattaa alkaa muodostua pieniä kokkareita kynässä etkä enää välttämättä saa koko annosta.

4. Olen valmis pistämään annokseni. Mitä teen, jos näen kynässä ilmakuplia?

On tavallista, että kynässä on ilmakuplia. Lääkevalmiste pistetään ihoosi (ihon alle). Ilmakuplat eivät tällaisessa pistoksessa vahingoita sinua eivätkä vaikuta annokseesi.

5. Mitä teen, jos en pysty painamaan pistospainiketta pohjaan asti, kun yritän pistää annoksen?

Tarkista, että olet kiertänyt neulan kunnolla kynään. Tarkista myös, että olet kiertänyt nupin loppuun asti, niin että oranssi osa on kadonnut näkyvistä ja pistospainike on tullut näkyviin.

Jos et vieläkään pysty painamaan painiketta pohjaan, neula saattaa olla tukkeutunut. Poista neula ihostasi ja korvaa se kotelossa olevalla varaneulalla. Tarkista, miten kiinnität neulan. Valitse sitten eri pistoskohta ja ota pistos.

Jos et vieläkään pysty painamaan painiketta pohjaan, poista neula ihostasi. Hävitä kynä ja siinä vielä kiinni oleva neula laittamalla se terävälle jätteelle tarkoitettuun säilytysastiaan.

6. Miten tiedän, että olen pistänyt koko annoksen?

Jotta voit olla varma, että olet saanut koko annoksen, paina pistospainiketta peukalollasi, kunnes kuulet naksahduksen. Pidä neula ihossasi naksahduksen jälkeen 10 sekunnin ajan. Näin kaikki lääke ehtii siirtymään kynästä ihosi alle.

7. Miten hävitän Bydureon-kynän?

Tarvitset terävälle jätteelle tarkoitettun säilytysastian, joka on niin suuri, että koko kynä ja siinä kiinni oleva neula sopivat siihen. Varmista, että säilytysastiassa on kansi. Voit käyttää tartuntavaarallisten esineiden säiliötä, kovaa muoviastiaa tai metalliastiaa. Pakkaus ei sisällä säilytysastiaa.

Kysy käytettyjä kyniä ja neuloja sisältävän säilytysastian hävittämisestä apteekista. Älä hävitä säilytysastiaa talousjätteiden mukana.

KÄYTTÄJÄN OPAS

Lue tämä opas huolellisesti ennen käyttöä

Lue myös pakkauksessa oleva pakkausseloste

**Bydureon 2 mg injektioneste, depotsuspensio, esitäytetty kynä
eksenatidi**

Kerran viikossa

Saa antaa vain ihon alle

Esitäytetty kerta-annoskynä

BCise on Bydureon-valmisteen pistämiseen käytettävän esitäytetyn kynän nimi.



Ennen kuin aloitat

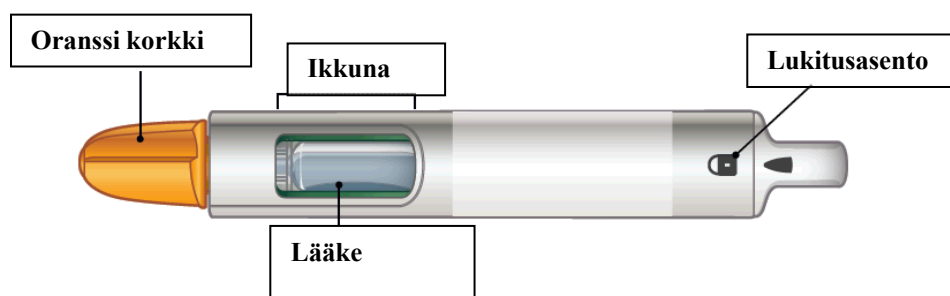
Bydureon BCise -kynä

- on kerta-antoon tarkoitettu kiinteän annoksen sisältävä kynä, joka pistää lääkkeen automaattisesti
- on lukittuna ennen käyttöä. Älä poista kynän lukitusta ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen.
- sisältää piilossa olevan neulan, jota et näe ennen kynän käyttöä etkä käytön aikana tai käytön jälkeen.

- **Älä** käytä kynää, jos jokin osa näyttää olevan rikki tai vahingoittunut.
- Säilytä vaakatasossa jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
- Sokeiden tai heikon näkyvyn omaavien henkilöiden ei pidä käyttää Bydureon BCise -kynää, ellei toinen tämän laitteen käyttöön koulutettu henkilö pysty auttamaan.
- Säilytä kynä, kuten kaikki lääkkeet, poissa lasten ulottuvilta.

Ennen käyttöä

Lääkäri tai diabeteshoitaja neuvoo sinulle, miten pistät tämän lääkkeen, ennen kuin käytät lääkettä ensimmäistä kertaa.



Kuva A

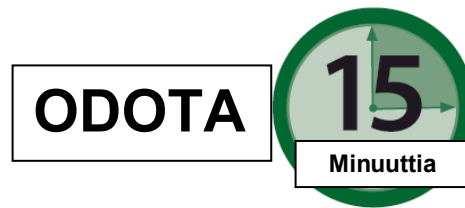
Pistämiseen tarvittavat välineet:

- Bydureon BCise -kynä
- Antiseptinen pyyhe
- Puhdas, tasainen alusta
- Terävälle jätteelle tarkoitettu säilytysastia (ks. hävittämistä koskevat ohjeet tämän oppaan lopusta).

VAIHE 1: Valmistele pistos

A. Anna kynän lämmetä huoneenlämpöiseksi.

Ota yksi kynä jääkaapista ja anna sen olla vaakatasossa 15 minuutin ajan. Bydureon BCise -kynää voidaan säilyttää 4 viikkoa huoneenlämmössä.



Kuva B

B. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP), joka on merkitty kynän etikettiin.

Älä käytä kynää viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

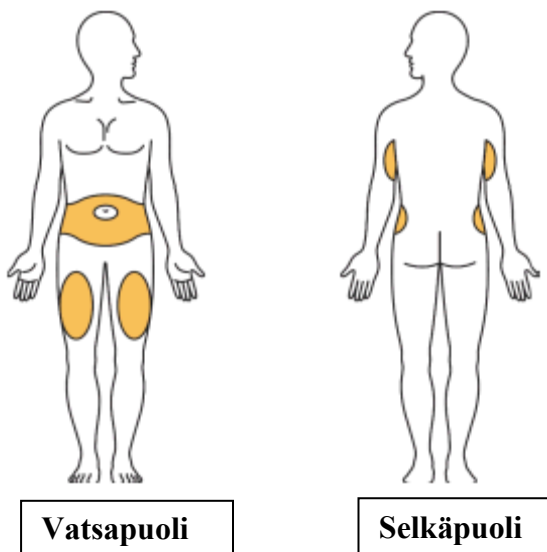


Kuva C

C. Pese kätesi.

D. Valitse pistoskohta.

Valitse pistoskohta joko vatsasta, reidestä tai olkavarren takaosasta, ks. kuva D. Voit käyttää samaa kehon aluetta joka viikko, mutta valitse tältä alueelta eri pistoskohta. Puhdista alue antiseptisellä pyyhkeellä.

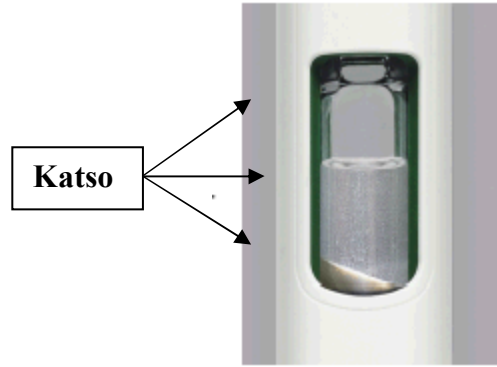


Kuva D

VAIHE 2: Sekoita lääke

A. Katso ikkuna.

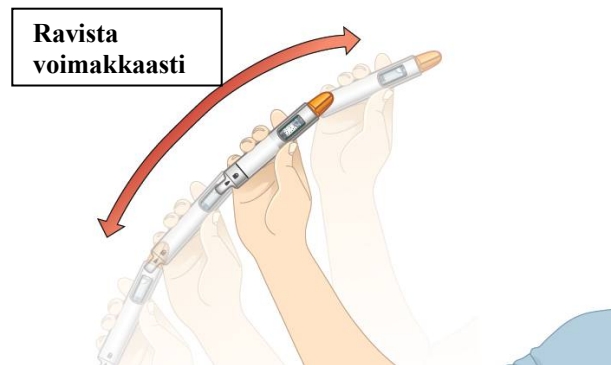
Saatat nähdä valkoista lääkeainetta seinämällä, pohjalla tai yläosassa. Tämä tarkoittaa, että lääke ei ole sekoittunut tasaisesti.



Kuva E

B. Ravista kynää voimakkaasti

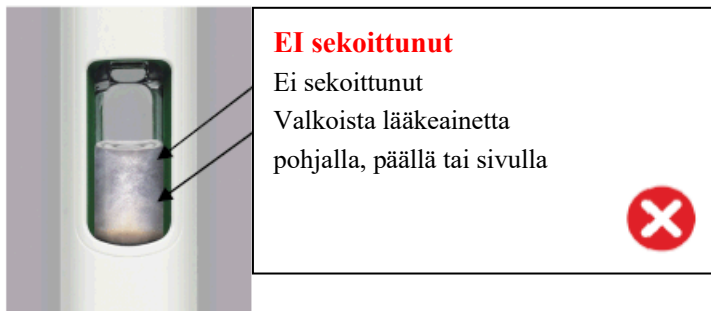
ylös ja alas, kunnes lääke on sekoittunut tasaisesti etkä näe enää valkoista lääkeainetta seinämällä, pohjalla tai yläosassa. Ravista vähintään 15 sekunnin ajan.



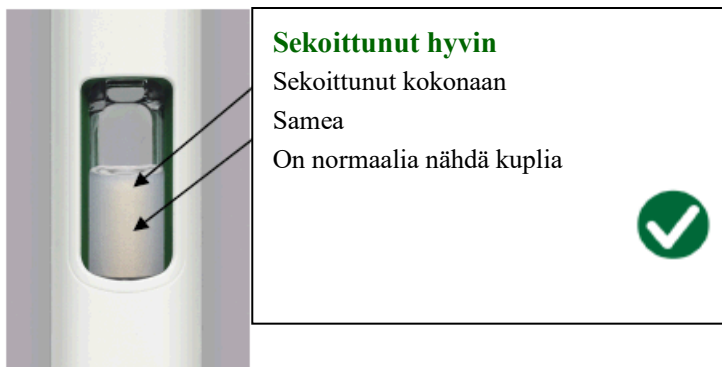
Kuva F

C. Tarkista sekoittuminen.

Pidä kynää valoa vasten ja katso ikkunan kumpaakin puolta ja pohjaa. Jos lääke ei ole sekoittunut hyvin, toista vaihe 2 ja tarkista uudelleen.



Kuva G



Kuva H



Älä jatka eteenpäin, ellei lääke ole hyvin sekoittunut. Lääkkeen täytyy olla hyvin sekoittunut ja sen täytyy olla sameaa, jotta saat koko annoksen.

Jos se ei ole sekoittunut hyvin, ravista uudelleen voimakkaasti.

VAIHE 3: Valmistele kynä

Tärkeää: Kun lääkevalmiste on sekoitettu valmiiksi, sinun on suoritettava valmisteluvaiheet **heti** ja annettava pistos, jotta saat koko annoksen. Et voi säästää sitä myöhempää käyttöä varten.

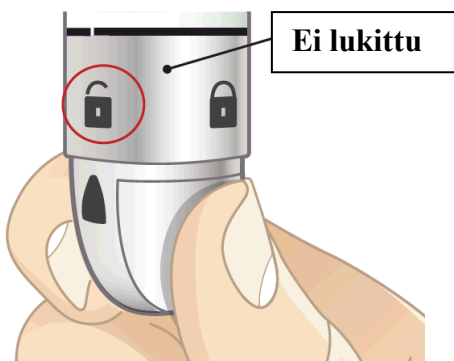
Poista kynän lukitus vasta sitten, kun olet valmis pistämään.

A. Poista kynän lukitus.

Pidä kynää pystyasennossa niin, että oranssi korkki osoittaa kohti kattoa. Kierrä nappi lukitusta asennosta lukitsemattomaan, niin että kuulet naksahduksen.



Kuva I



Kuva J

B. Pidä kynä edelleen pystyasennossa ja avaa oranssi korkki kiertämällä sitä tukevalla otteella.

- Saattaa olla tarpeen kiertää korkkia muutaman kerran ennen kuin se irtoaa (jos kuulet naksahduksen, kierrät

väärään suuntaan).

- Pidä kynä edelleen pystyasennossa, jotta lääkettä ei vahingossa mene hukkaan.
 - Vihreä suojus tulee näkyviin, kun korkki poistetaan. Vihreä suojus peittää neulan.
- On normaalia, että korkin sisällä on muutama nestepisara. **Älä** laita korkkia takaisin kynään.

Hävitä korkki.

Pidä pystyssä ja kierrä tukevalla otteella



Kuva K

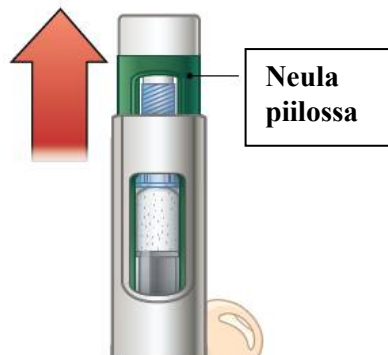
Kuva L

Irrotettu korkki



Kuva M

Vihreä suojus ponnahtaa näkyviin

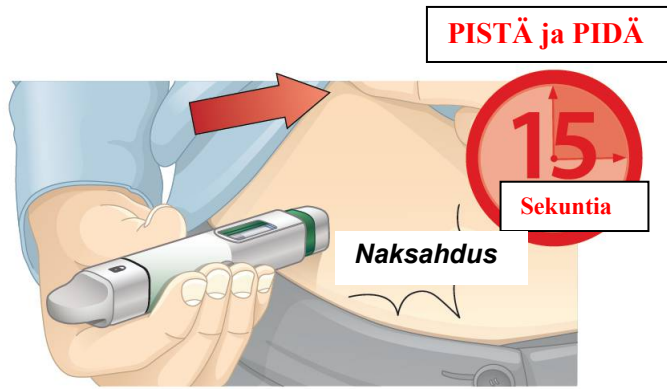


Kuva N

VAIHE 4: Pistä annos

A. Pistä ja pidä:

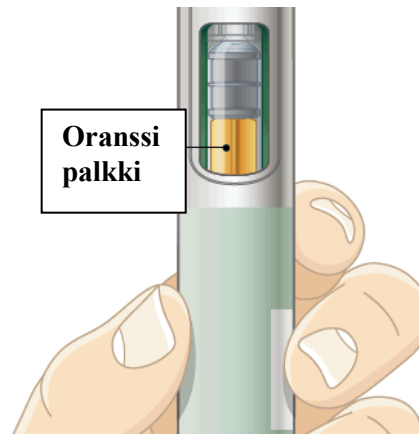
- Paina kynä ihoa vasten. Kuulet naksahduksen, kun injektio alkaa.
- Pidä kynää edelleen ihoa vasten 15 sekunnin ajan, jotta saat varmasti koko annoksen.



Kuva O

B. Varmista, että olet saanut koko annoksen.

Kun pistos on annettu, ikkunassa näkyy oranssi palkki. Kun nostat kynän iholta, vihreä suojus nousee ja lukittautuu neulan päälle. Katso kohdasta Tavallisia kysymyksiä ja vastauksia, miten on toimittava, jos et näe oranssia palkkia ikkunassa pistämisen jälkeen.

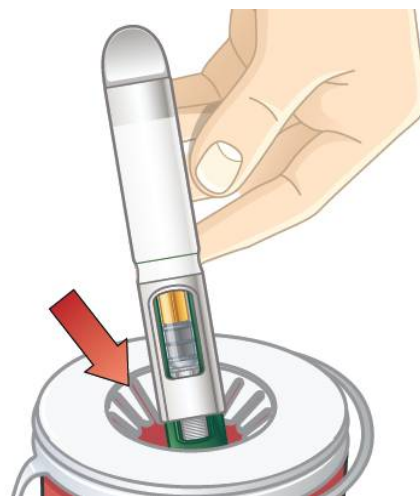


Kuva P

C. Hävittäminen.

Hävitä kynä oikein heti käytön jälkeen lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai diabeteshoitajalta saamiesi ohjeiden mukaan. Tarvitset terävälle jätteelle tarkoitetun säilytysastian, joka

- on riittävän suuri, jotta koko kynä mahtuu sinne
- on kannellinen
- ei vuoda
- on varustettu asianmukaisella merkinnällä, joka varoittaa astian sisältämästä ongelmajätteestä.



Kuva Q

Voit käyttää tartuntavaarallisten esineiden säiliötä, kovaa muoviastiaa tai metalliastiaa.

Tavallisia kysymyksiä ja vastauksia

1. Missä neula on?

Neula on kiinni kynässä oranssin korkin alla.

Kun kierrät oranssin korkin irti, vihreä suojus peittää neulan, kunnes annat pistoksen.

Katso lisätietoja käyttäjän oppaasta vaiheen 3B kuvasta N.

2. Miten tiedän, onko lääke täysin sekoittunut?

Katso ravistamisen jälkeen kynän ikkunaa kummaltakin puolelta. Pohjalla, yläosassa tai seinämällä ei pitäisi näkyä yhtään valkoista lääkeainetta. Jos näet valkoista lääkeainetta, lääke ei ole sekoittunut.

Lääkkeen sekoittamiseksi kynää on ravistettava voimakkaasti, kunnes pohjalla, yläosassa tai seinämässä ei enää ole valkoista lääkeainetta. Lääkevalmisteen on näytettävä tasalaatuiselta (ks. kuvat G ja H, vaihe 2C).

3. Miksi kynä on pidettävä pystyasennossa, kun oranssi korkki irrotetaan?

Kynän pitäminen niin, että oranssi korkki osoittaa suoraan ylöspäin, estää lääkkeen menemistä hukkaan. On normaalia, että oranssin korkin sisällä näkyy muutama lääkepisara korkin irrottamisen jälkeen.

4. Miksi lääke on pistettävä heti sen sekoittamisen jälkeen?

Jos et pistä lääkettä heti sekoittamisen jälkeen, lääkeaine saattaa erottua etkä saa koko annosta. Voit sekoittaa lääkkeen uudelleen, jos kynä on lukitussa asennossa, mutta jos lukitus on poistettu, sinun täytyy suorittaa valmisteluvaiheet loppuun ja pistää, jotta saat koko annoksen. Et voi säästää lääkettä myöhempää käyttöä varten.

5. Miten tiedän, että olen saanut koko lääkeannoksen?

Jotta voit olla varma, että saat koko annoksen, paina ja pidä kynää ihoa vasten.

Tunnet, kun neula menee ihoon. Pidä neulaa ihoa vasten 15 sekunnin ajan. Tämä on riittävä aika, jotta kaikki lääke voi siirtyä kynästä ihon alle. Kun olet vetänyt neulan pois, katso ikkunaa. Oranssi palkki kertoo, että annos on annettu. Jos oranssia palkkia ei näy, ota yhteyttä paikalliseen myyntiluvan haltijan edustajaan (ks. maakohtaiset yhteystiedot pakkausselosteen kohdasta 6).

6. Miksi kynät on säilytettävä vaakatasossa jääkaapissa?

Pystyssä (neula ylös- tai alaspäin) säilytettyjen kynien sekoittaminen on vaikeampaa. Lääke voidaan kyllä sekoittaa valmiiksi, mutta se vaatii enemmän ravistamista ja aikaa.

7. Miten hävitän Bydureon BCise -kynän?

Älä hävitä kynää talousjätteiden mukana. Tarvitset terävälle jätteelle tarkoitetun säilytysastian, joka on niin suuri, että koko kynä mahtuu sinne. Varmista, että säilytysastiassa on kansi. Voit käyttää tartuntavaarallisten esineiden säiliötä, kovaa muoviasiaa tai metalliasiaa. Pakkaus ei sisällä säilytysastiaa.

Älä toimita kierrätykseen säilytysastiaa, jossa on käytettyjä kyniä. Kysy apteekkihenkilökunnalta, miten säilytysastia hävitetään turvallisesti. Älä hävitä säilytysastiaa talousjätteiden mukana.

8. Entä jos laitteessa ilmenee toimintahäiriö enkä pysty poistamaan lukitusta?

Tarkista käyttäjän oppaan vaiheesta 3 toimenpiteiden järjestys, ja ota sitten yhteyttä paikalliseen myyntiluvan haltijan edustajaan (ks. maakohtaiset yhteystiedot pakkausselosteen kohdasta 6). Älä yritä poistaa lukitusta käyttämällä liiallista voimaa tai työkaluja.

9. Entä jos laitteessa ilmenee toimintahäiriö enkä pysty irrottamaan oranssia korkkia?

Tarkista käyttäjän oppaan vaiheesta 3 toimenpiteiden järjestys ja varmista myös, että nuppi on kokonaan lukitsemattomassa asennossa, ja ota sitten yhteyttä paikalliseen myyntiluvan haltijan edustajaan (ks. maakohtaiset yhteystiedot pakkausselosteen kohdasta 6). Älä käytä työkaluja äläkä yritä saada korkkia pois voimaa käyttämällä.

10. Mistä saan lisää tietoa Bydureon BCise -kynästä?

- **Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai diabeteshoitajan kanssa**
- **Lue pakkausseloste huolellisesti**

Miten Bydureon BCise -kynä säilytetään

- Säilytä vaakatasossa jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
- Kynää voidaan tarvittaessa säilyttää 4 viikon ajan huoneenlämmössä, alle 30 °C:n lämpötilassa.
- Säilytä toimituspakkauksessa valolta suojattuna, kunnes olet valmis valmistelemaan ja käyttämään annoksen.
- Älä käytä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä on merkitty (EXP).
- Pidä kynä puhtaana ja roiskeilta suojattuna.