

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Bydureon 2 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 2 mg af exenatíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa.

Stungulyfsstofn: Hvítt til beinhvítt duft.

Leysir: Tær, litlaus út í ljósgula eða ljósbrúna lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bydueron er ætlað fullorðnum, unglíngum og börnum 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 til að bæta blóðsykursstjórn í samsettri meðferð með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum, þ.m.t. grunninsúlíni, þegar yfirstandandi meðferð ásamt sérstöku mataræði og hreyfingu veitir ekki fullnægjandi blóðsykursstjórn.

Upplýsingar um niðurstöður rannsókna með tilliti til samsetninga, áhrifa á blóðsykurstjórnun og hjarta- og æðatilvik, og rannsóknabýði eru í köflum 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 2 mg af exenatíði einu sinni í viku.

Sjúklingar sem eru að skipta úr exenatíði með hraða losun (Byetta) yfir í exenatíð með forðaverkun (Bydureon eða Bydureon BCise) geta orðið varir við skammvinna hækkun á blóðsykri, sem vanalega gengur til baka á fyrstu tveim vikunum eftir að meðferð hófst. Sjúklingar sem skipta á milli lyfjaforma exenatíðs með forðaverkun (Bydureon eða Bydureon BCise) geta gert það, án væntanlegra áhrifa á þéttni glúkósa í blóði sem máli skipta.

Þegar exenatíði með forðaverkun er bætt við meðferð með metformíni og/eða thiazolidínedíoni, þarf ekki að breyta skammti af metformíni og/eða thiazolidínedíoni. Þegar því er bætt við meðferð með súlfónýlúrealyfi skal íhuga að minnka skammt af súlfónýlúrealyfi til að minnka hættuna á blóðsykurslækkun (sjá kafla 4.4). Samsett meðferð með thiazolidínedíoni var eingöngu rannsökuð hjá fullorðnum sjúklingum.

Exenatíð með forðaverkun á að gefa einu sinni í viku á sama vikudegi í hverri viku. Ef nauðsynlegt er má skipta um þann vikudag sem lyfið er gefið svo framarlega sem síðasti skammtur var gefinn að minnsta kosti þremur dögum fyrr. Gefa má exenatíð með forðaverkun á hvaða tíma dags sem er, með eða án matar.

Ef skammtur gleymist, skal gefa hann við fyrsta tækifæri, að því gefnu að næsta reglubundna skammt eigi að gefa eftir 3 daga eða fleiri. Eftir það geta sjúklingar haldið áfram samkvæmt venjulegri skammtaáætlun einu sinni í viku.

Ef skammtur gleymist og næsta reglubundna skammt á að gefa 1 eða 2 dögum síðar skal sjúklingurinn ekki gefa sér skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram með gjöf exenatíðs með forðaverkun á næsta reglubundna skammtadegi.

Notkun exenatíðs með forðaverkun krefst ekki viðbótar sjálfvöktunar. Nauðsynlegt er að sjúklingar fylgist sjálfir með blóðsykri til að aðlaga skammtinn af súlfónýlúrealyfi og insúlíni, einkum eftir að notkun exenatíðs með forðaverkun er hafin og dregið er úr insúlíngjöf. Ráðlagt er að minnka skammtinn af insúlíni í þrepum.

Ef byrjað er á annarri blóðsykurslækkandi meðferð eftir að töku exenatíðs með forðaverkun er hætt skal hafa í huga langvinna losun lyfsins (sjá kafla 5.2).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á aldursháðri skammtaaðlögun. Samt sem áður skal hafa í huga nýrnastarfsemi sjúklingsins þar sem nýrnastarfsemi minnkar venjulega með aldrinum (sjá *Skert nýrnastarfsemi*) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi.

Ekki er mælt með notkun exenatíðs með forðaverkun hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði [GFR] < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir unglínga og börn 10 ára og eldri. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir börn yngri en 10 ára (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Notkun undir húð

Exenatíð með forðaverkun er ætlað til lyfjagjafar af sjúklingnum sjálfum. Hver pakkning (búnaður) er einungis ætluð til notkunar fyrir einn einstakling og er einnota.

Eindregið er mælt með að heilbrigðisstarfsmenn þjálfí sjúklinga og umönnunaraðila áður en meðferð með exenatíði með forðaverkun hefst. Notkunarleiðbeiningunum sem fylgja pakkningunni skal fylgt nákvæmlega.

Strax eftir blöndun stungulyfsstofnsins við leysinn, skal gefa hvern skammt með inndælingu undir húð í kvið, læri eða aftanverðan upphandlegg.

Við notkun með insúlíni á að gefa exenatíð með forðaverkun og insúlín sem tvær aðskildar inndælingar.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 hér fyrir neðan og „Notkunarleiðbeiningar“ um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki skal nota exenatíð með forðaverkun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða til að meðhöndla ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Exenatíð með forðaverkun kemur ekki í staðinn fyrir insúlín. Tilkynnt hefur verið um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá insúlínháðum sjúklingum þegar insúlíngjöf er hætt of skart eða skammtaminnkun insúlíns hefur verið of hröð (sjá kafla 4.2).

Ekki má gefa exenatíð með forðaverkun með inndælingu í bláæð eða í vöðva.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í himnuskilun og fengu staka skammta af exenatíði með hraða losun, jókst tíðni og alvarleiki aukaverkana frá meltingarfærum. Því er ekki mælt með notkun exenatíðs með forðaverkun hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.).

Í sjaldgæfum tilvikum hefur nýrnastarfsemi breyst við notkun exenatíðs, þar með talið hækkað kreatínín í sermi, skert nýrnastarfsemi og versnun á langvinnri og bráðri nýrnabilun, sem stundum þarfnast blóðskilunar. Sumar þessara aukaverkana komu fram hjá sjúklingum með einkenni sem gætu haft áhrif á vökvajafnvægi, þar með talin ógleði, uppköst og/eða niðurgangur og/eða meðferð með lyfjum sem vitað er að hafa áhrif á nýrnastarfsemi/vökvajafnvægi. Lyf notuð samhliða voru ACE hemlar, angíótensín II blokkar, bólgueyðandi gigtarlyf án stera og þvagræsilyf. Hægt hefur verið að snúa breyttri nýrnastarfsemi við með stuðningsmeðferð og með því að stöðva notkun lyfja sem hugsanlega geta valdið breyttri nýrnastarfsemi, þar með talið exenatíð.

Alvarlegir meltingarfærasjúkdómar

Exenatíð með forðaverkun hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega meltingarfærasjúkdóma, þar með talið þarmalömun. Notkun þess er oft tengd aukaverkunum frá meltingarfærum, þar með talið ógleði, uppköstum og niðurgangi. Þess vegna er ekki mælt með notkun exenatíðs með forðaverkun hjá sjúklingum með alvarlega meltingarfærasjúkdóma.

Bráð brisbólga

Notkun GLP-1 viðtaka örva hefur verið tengd við hættu á bráðri brisbólgu. Í klínískum rannsóknum á exenatíði með forðaverkun kom bráð brisbólga fram hjá 0,3% sjúklinga. Aukaverkanatilkynningar hafa borist um bráða brisbólgu við notkun exenatíðs með forðaverkun eftir markaðssetningu. Hægt er að ráða bót á brisbólgu með stuðningsmeðferð en örsjaldan hefur verið tilkynnt um brisbólgu með drepri eða blæðandi brisbólgu og/eða dauðsfall. Upplýsa þarf sjúklinga um einkenni bráðrar brisbólgu: viðvarandi, miklir kviðverkir. Ef grunur er um brisbólgu, skal hætta notkun exenatíðs með forðaverkun; ef bráð brisbólga er staðfest, skal ekki hefja meðferð með exenatíði með forðaverkun aftur. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu.

Notkun annarra lyfja

Samhliðanotkun exenatíðs með forðaverkun með D-phenýlalanín afleiðum (meglítíníðum), alfa-glúkósíðasa hemlum, dípedíðyl peptidasa-4 hemlum eða öðrum GLP-1 móttakaörvum hefur ekki verið rannsökuð. Samhliðanotkun exenatíðs með forðaverkun og exenatíðs með hraða losun hefur ekki verið rannsökuð og er ekki ráðlögð.

Skortur á verkun vegna mótefna gegn lyfinu af völdum meðferðarinnar (anti-drug antibodies, ADA) hjá börnum

Hugsanlegt er að meiri tilhneiging sé hjá börnum að mynda háa ADA mótefnatíttra en hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með hærri mótefnatíttra getur dregið úr svörun HbA_{1c}.

Ekki eru til próf sem mæla mótefni gegn lyfinu af völdum meðferðar, en ef ekki næst sú stjórn á blóðsykri sem stefnt var að þrátt fyrir að staðfest sé að sjúklingur fylgi fyrirmælum, óháð ástæðu fyrir skorti á verkun, eiga læknar að íhuga aðra sykursýkimeðferð.

Milliverkanir við warfarin

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilfelli af hækkuðu blóðstorkugildi INR (International Normalised Ratio), stundum í tengslum við blæðingar, við samhliðanotkun warfarins og exenatíðs (sjá kafla 4.5).

Blóðsykurslækkun

Hætta á blóðsykurslækkun jókst þegar exenatíð með forðaverkun var notað ásamt súlfónýlúrealyfi í klínískum rannsóknum. Þar að auki í klínískum rannsóknum á sjúklingum, sem fengu samhliða meðferð með súlfónýlúrealyfi, jókst tíðni blóðsykurslækkunar hjá þeim sem höfðu vægt skerta nýrnastarfsemi samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Til þess að draga úr hættunni á blóðsykurslækkun í tengslum við notkun á súlfónýlúrealyfi, skal íhuga að lækka skammtinn af súlfónýlúrealyfinu.

Ört þyngdartap

Tilkynnt hefur verið um ört þyngdartap sem nemur > 1,5 kg á viku hjá sjúklingum sem fá meðferð með exenatíði. Svona ört þyngdartap getur haft alvarlegar afleiðingar í för með sér. Fylgjast skal með einkennum gallsteina hjá sjúklingum með ört þyngdartap.

Meðferð hætt

Eftir að meðferð með exenatíði með forðaverkun lýkur geta áhrif þess haldið áfram þar sem þéttni þess í plasma minnkar á 10 vikum. Val á öðrum lyfjum og lyfjaskömmtum skal vera í samræmi við þetta, þar sem aukaverkanir geta haldið áfram og verkun getur að hluta til viðhaldist þar til styrkur exenatíðs lækkar.

Hjálparefni

Natríuminnihald: Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst „natríumlaust“.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Súlfónýlúrealyf

Skammtaaðlögunar á súlfónýlúrealyfi getur verið þörf vegna aukinnar hættu á blóðsykurslækkun sem tengist meðferð með súlfónýlúrealyfi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Magatæming

Niðurstöður rannsóknar þar sem paracetamol var notað sem merki um magatæmingu benda til þess að áhrif exenatíðs með forðaverkun til þess að hægja á magatæmingu séu ekki líkleg til að hafa klínískt marktæk áhrif á frásog lyfja til inntöku sem tekin eru samhliða. Því er ekki þörf á skammtaaðlögun fyrir lyf sem eru næm fyrir seinkun á magatæmingu.

Þegar 1.000 mg af parasetamóli voru gefin með eða án matar í kjölfar 14 vikna meðferðar með exenatíði með forðaverkun, sáust engar marktækar breytingar á AUC fyrir paracetamol borið saman við viðmiðunartímabilið. C_{max} fyrir paracetamol lækkaði um 16% (fastandi) og 5% (með fæðu) og t_{max} hækkaði úr um það bil 1 klst. á viðmiðunartímabilinu upp í 1,4% klst. (fastandi) og 1,3 (með fæðu).

Eftirfarandi rannsóknir á milliverkunum voru framkvæmdar með 10 µg af exenatíði með hraða losun en ekki exenatíði með forðaverkun :

Warfarín

Þegar warfarín var gefið 35 mínútum á eftir exenatíði með hraða losun kom fram seinkun á t_{max} sem nam um 2 klst. Engin klínískt marktæk áhrif urðu á C_{max} eða AUC. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hækkun á INR við samhliðanotkun warfaríns og exenatíðs með forðaverkun. Fylgjast skal með INR við upphaf meðferðar með exenatíði með forðaverkun hjá sjúklingum sem eru á warfaríni og/eða kúmarínafleiðum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

HMG CoA redúktasa hemlar

AUC fyrir lovastatin lækkaði um það bil um 40% og C_{max} um 28%, og t_{max} seinkaði um það bil um 4 klst. Þegar exenatíð með hraða losun var gefið samhliða stökum skammti af lovastatini (40 mg) samanborið við lovastatin gefið eitt sér. Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og exenatíði með hraða losun, sem stóðu í 30 vikur var samhliða notkun á exenatíði og HMG CoA redúktasa hemlum ekki tengd samkvæmum breytingum á blóðfitumælingum (sjá kafla 5.1). Ekki er

þörf á að aðlaga skammta fyrirfram. Samt sem áður skal fylgjast reglulega með blóðfitum, eins og við á.

Dígoxín og lísínópríl

Engin klínísk markverð áhrif urðu á C_{max} eða AUC í rannsóknum á milliverkunum á áhrifum exenatíðs með hraða losun tvisvar á dag á dígoxín og lísínópríl, samt sem áður varð um það bil 2 klst. seinkun á t_{max} .

Etínýlestradíól og levónorgestrel

Ekki urðu breytingar á AUC, C_{max} eða C_{min} , hvorki hjá etínýlestradíóli né levónorgestrel, þegar samsettar getnaðarvarnartöflur (30 µg etínýlestradíól ásamt 150 µg levónorgestrel) voru teknar inn einni klukkustund á undan exenatíði með hraða losun. Engin áhrif urðu á AUC en C_{max} fyrir etínýlestradíól lækkaði um 45% og C_{max} fyrir levónorgestrel lækkaði um 27-41% og t_{max} seinkaði um 2-4 klukkustundir vegna seinkunar á magatæmingu, ef getnaðarvarnartöflur voru teknar inn 35 mínútum á eftir exenatíði. Lækkun C_{max} hefur takmarkaða klíníska þýðingu og ekki er þörf á því að breyta skammtinum á getnaðarvarnartöflunum.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum exenatíðs hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Vegna langs úthreinsunar tíma (wash out period) exenatíðs með forðaverkun, eiga konur á barneignaraldri að nota getnaðarvarnir á meðan meðferð með exenatíði með forðaverkun stendur. Meðferð með lyfinu skal stöðvuð í það minnsta 3 mánuðum áður en þungun er ráðgerð.

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun exenatíðs með forðaverkun á meðgöngu. Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturverkun á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Exenatíð með forðaverkun á ekki að nota á meðgöngu og mælt er með notkun á insúlíni.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort exenatíð skilst út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota exenatíð með forðaverkun.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Exenatíð með forðaverkun hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þegar exenatíð með forðaverkun er notað samtímis súlfónýlurealyfi skal ráðleggja sjúklingum að gera varúðarráðstafanir til að forðast blóðsykurslækkun meðan á akstri stendur og við notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar hjá fullorðnum tengdust aðallega meltingarfærum (ógleði sem var algengasta aukaverkunin og tengdist upphafi meðferðar og minnkaði með tímanum, og niðurgangur). Að auki komu fram aukaverkanir á stungustað (kláði, hnúðar, roðapot), blóðsykurslækkun (með súlfónýlurealyfi) og höfuðverkur. Flestar aukaverkanir sem tengdust exenatíði með forðaverkun voru vægar til miðlungs miklar.

Listi yfir aukaverkanir í töflu

Tíðni aukaverkana exenatíðs með forðaverkun úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum (komu ekki fram í klínískum rannsóknum, tíðni ekki þekkt) er tekin saman í töflu 1 hér fyrir neðan.

Í klínísku rannsóknunum á exenatíði með forðaverkun hjá fullorðnum var önnur meðferð meðal annars breytt mataræði og líkamsrækt, metformín, súlfónýlúrealyf, thiazolidínedíon, samsett meðferð með blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku eða grunninsúlín.

Aukaverkanir eru skráðar samkvæmt MedDRA hugtakakerfinu eftir líffærakerfum og heildartíðni. Tíðnin er skilgreind sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir exenatíðs með forðaverkun í klínískum rannsóknum og í aukaverkanatilkynningum hjá fullorðnum

Flokkun eftir líffærum /heiti aukaverkana	Tíðni					
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar						
Blóðflagnafæð af völdum lyfja						X ⁴
Lifur og gall						
Gallblöðrubólga			X ⁶			
Gallsteinaveiki			X ⁶			
Ónæmiskerfi						
Bráðaofnæmisviðbrögð				X ¹		
Efnaskipti og næring						
Blóðsykurslækkun (með súlfónýlúrealyfi)	X ¹					
Blóðsykurslækkun (með insúlíni)		X ^{2,3}				
Minnkuð matarlyst		X ¹				
Vökvaskortur			X ¹			
Taugakerfi						
Höfuðverkur		X ¹				
Sundl		X ¹				
Bragðskynstruflun			X ¹			
Svefnhöfgi			X ¹			
Meltingarfæri						
Garnateppa			X ¹			
Bráð brisbólga (sjá kafla 4.4)			X ¹			
Ógleði	X ¹					
Uppköst		X ¹				
Niðurgangur	X ¹					
Meltingartruflanir		X ¹				
Kviðverkir		X ¹				
Maga-vélindabakflæði		X ¹				
Uppþemba		X ¹				
Ropi			X ¹			
Hægðatregða		X ¹				
Vindgangur		X ¹				

Seinkuð magatæming			X ⁵			
Húð og undirhúð						
Dröfnunarörðuútbrot						X ⁴
Klái og/eða ofsaklái		X ¹				
Ofnæmisbjúgur						X ⁴
Graftarkýli og húðbeðsbólga á stungustað						X ⁴
Ofsvitnun			X ¹			
Skalli			X ¹			
Nýru og þvagfæri						
Breytt nýrnastarfsemi, þar með talin bráð nýrnabilun, versnun á langvinnri nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi, hækkað kreatínin í sermi (sjá kafla 4.4)			X ¹			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað						
Klái á stungustað		X ¹				
Þreyta		X ¹				
Roði á stungustað		X ¹				
Útbrot á stungustað			X ¹			
Þróttleysi		X ¹				
Taugaspenna				X ¹		
Rannsóknaniðurstöður						
Hækkað INR (International Normalised Ratio) (sjá kafla 4.4)						X ⁴

¹ Tíðni byggð á tólf yfirstöðnum langtímarannsóknum á verkun og öryggi exenatíðs með forðaverkun, n= 2868 samtals, (sjúklingar sem fengu súlfónýlurealyf n= 1002).

² Byggt á tilvikum blóðsykursfalls þar sem 1. Leiðir af sér meðvitundarleysi, flog eða dá sem gengur til baka eftir gjöf glúkagons eða glúkósa EÐA 2. Þarfnast aðstoðar þriðja aðila vegna skertrar meðvitundar eða hegðunar og gildi glúkósa er < 54 mg/dl (3 mmól/l) EÐA 3. Leiðir til einkenna sem benda til blóðsykursfalls samhliða glúkósagildi < 54 mg/dl (3 mmól/l) fyrir meðferð.

³ Tíðni úr 28-vikna samanburðartímabilinu í rannsókninni á exenatíði með forðaverkun sem viðbót við glargíninsúlín (N=231).

⁴ Tíðni byggð á upplýsingum úr aukaverkanatilkyppingum fyrir exenatíð með forðaverkun (heildarfjöldi sjúklinga ekki þekktur).

⁵ Tíðni byggð á sextán yfirstöðnum langtímarannsóknum á verkun og öryggi exenatíðs með forðaverkun, n = 4086 samtals.

⁶ Tíðni byggð á yfirstöðnum rannsóknum á öryggi og verkun BYDUREON (n=3560 samtals) m.a. DURATION 7 og DURATION 8 rannsóknunum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðflagnafæð af völdum lyfja

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá blóðflagnafæð af völdum lyfja (Drug-induced thrombocytopenia [DITP]) með exenatíðháðum blóðflagnamótefnum hjá fullorðnum. DITP er ónæmissiðlað viðbragð af völdum lyfjaháðra mótefna sem bregðast við blóðflögum. Þessi mótefna valda eyðileggingu blóðflagna í nærveru næmandi lyfsins.

Blóðsykurslækkun

Tíðni blóðsykurslækkunar jókst þegar exenatíð með forðaverkun var notað hjá fullorðnum samhliða súlfónýlurealyfi (24,0% miðað við 5,4%) (sjá kafla 4.4). Til að minnka hættuna á blóðsykurslækkun í

tengslum við notkun súlfónýlurealyfs, skal íhuga minni skammta af súlfónýlurealyfinu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Exenatíð með forðaverkun var tengt marktækt færri tilfellum blóðsykurslækkunar en grunninsúlín hjá sjúklingum sem fá einnig metformín (3% á móti 19%) og hjá sjúklingum sem einnig fá metformín og meðferð með súlfónýlurealyfi (20% á móti 42%).

Í 12 rannsóknnum á exenatíði með forðaverkun voru flest tilfelli (99,9% n=649) blóðsykurslækkunar væg og gengu til baka með inntöku kolvetna. Tilkynnt var um einn sjúkling með alvarlega blóðsykurslækkun þar sem hann var með lág blóðsykursgildi (2,2 mmól/l) og þarfnaðist aðstoðar við meðferð með inntöku kolvetna sem leiddi til þess að einkennin gengu til baka.

Þegar exenatíði með forðaverkun var bætt við grunninsúlín þurfti ekki að breyta skammti insúlíns í upphafi. Exenatíð með forðaverkun ásamt grunninsúlíni sýndi ekki klínískt marktækan mun á tíðni blóðsykursfalls samanborið við insúlín. Ekkert alvarlegt blóðsykursfall átti sér stað í hópnum sem fékk exenatíð með forðaverkun og insúlín.

Ógleði

Ógleði var algengasta aukaverkunin hjá fullorðnum sem tilkynnt var um. Um 20% sjúklinga sem fengu exenatíð með forðaverkun tilkynntu um að minnsta kosti eitt atvik af ógleði samanborið við 34% sjúklinga sem fengu exenatíð með hraða losun. Flest tilfelli ógleði voru væg til miðlungs mikil. Hjá meirihluta sjúklinga sem urðu varir við ógleði í upphafi meðferðar minnkaði tíðni tilfella með áframhaldandi meðferð.

Hlutfall sjúklinga sem hættu vegna aukaverkana á meðan 30 vikna samanburðarrannsókninni stóð var 6% hjá sjúklingum sem fengu exenatíð með forðaverkun, 5% hjá sjúklingum sem fengu exenatíð með hraða losun. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt hjá báðum meðferðarhópum var ógleði og uppköst. < 1% sjúklinga sem fengu exenatíð með forðaverkun hættu meðferð vegna ógleði eða uppkasta hvors um sig og 1% sjúklinga á exenatíði með hraða losun.

Aukaverkanir á stungustað

Aukaverkanir á stungustað hjá fullorðnum voru algengari hjá sjúklingum sem fengu exenatíð með forðaverkun samanborið við sjúklinga sem fengu samanburðarlyf (16% miðað við 2-7%) á 6 mánaða samanburðartímabili rannsóknanna. Þessar aukaverkanir voru almennt vægar og leiddu ekki til þess að meðferð væri hætt. Meðhöndla má sjúklingana til að losna við einkennin meðan á meðferð stendur. Fyrir áframhaldandi inndælingar skal nota mismunandi stungustaði í viku hverri. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ígerð og húðbeðsbólgu á stungustað.

Í klínískum rannsóknum var oft tekið eftir litlum hnúðum undir húð á stungustað, í samræmi við þekkta eiginleika poly (D,L-laktíð með glykólíði) pólýmer örkuðu lyfjaforms. Meirihluti einstakra hnúða voru einkennalaus, höfðu ekki áhrif á þátttöku í rannsókn og gengu til baka á 4 til 8 vikum.

Ónæmingargeta

Í samræmi við hugsanlega ónæmingareiginleika prótein- og peptíðlyfja, geta sjúklingar þróað með sér mótEfni gegn exenatíði eftir meðferð með exenatíði með forðaverkun. Hjá flestum sjúklingum sem þróa með sér mótEfni, minnkar mótEfnatítrinn með tímanum.

Jákvæðar mótEfnamælingar (há eða lág gildi) er ekki hægt að nota til að spá fyrir um blóðsykursstjórnun hjá einstaka sjúklingum.

Í klínískum rannsóknum með exenatíði með forðaverkun hjá fullorðnum voru um það bil 45% sjúklinga með lága mótEfnatíttra gegn exenatíði í lok rannsókna. Í heildina var hlutfall sjúklinga með jákvæð mótEfnaþróf stöðugt í öllum rannsóknum. Almennt var gildi blóðsykursstjórnunar (HbA1c) sambærilegt við það sem sást hjá einstaklingum án mótEfnatíttra. Í fasa 3 rannsóknum voru að meðaltali 12% sjúklinga með hærri mótEfnatíttra. Hjá hluta þessara sjúklinga var blóðsykurssvörun við exenatíði með forðaverkun ekki til staðar í lok samanburðartímabilsins; 2,6% sjúklinga sýndu engan bata í blóðsykursstjórnun með háa mótEfnatíttra en 1,6% sýndu engan bata án mælanlegra mótEfna.

Sjúklingar sem mynduðu mótiefni gegn exenatíði eru líklegri til að fá fleiri aukaverkanir á stungustað (til dæmis: roða í húð og kláða), en að öðru leiti með svipað hlutfall og tegundir aukaverkana og þeir sem höfðu engin mótiefni gegn exenatíði.

Fyrir fullorðna sjúklinga á meðferð með exenatíði með forðaverkun var hlutfall ofnæmisviðbragða á stungustað (aðallega kláði með eða án roða) 9% á meðan 30-vikna og tveggja 26-vikna rannsóknunum stóð. Þessar aukaverkanir voru ekki eins algengar hjá sjúklingum sem mynduðu ekki mótiefni (4%) samanborið við sjúklinga sem mynduðu mótiefni (13%), með hærri tíðni hjá þeim sem voru með hærri mótiefnatíttra.

Athugun á jákvæðum mótiefnasýnum sýndi engin marktæk víxlviðbrögð með svipuðum innlægum peptíðum (glúkagon eða GLP-1).

Ört þyngdartap

Í 30 vikna rannsókn hjá fullorðnum höfðu um það bil 3% (n=4/148) sjúklinga sem fengu meðferð með exenatíði með forðaverkun fundið fyrir að minnsta kosti einu tímabili örs þyngdartaps (skráð þyngdartap sem nam meira en 1,5 kg/viku í 2 heimsóknum í röð).

Aukin hjartsláttartíðni

Í safngreiningu á niðurstöðum klínískra rannsókna með exenatíði með forðaverkun hjá fullorðnum var meðalaukning á hjartsláttartíðni 2,6 slög á mínútu (beats per minute [bpm]) miðað við grunnlínu (74 bpm). Hjá fimmtán prósent sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með exenatíði með forðaverkun jókst hjartsláttartíðnin um ≥ 10 bpm; í öðrum meðferðarhópum jókst hjartsláttartíðnin um ≥ 10 bpm hjá um það bil 5% til 10% sjúklinga.

Börn

Öryggi exenatíðs í klínískri rannsókn hjá unglungum og börnum 10 ára og eldri (sjá kafla 5.1) var svipað og sést í rannsóknum á fullorðnum.

Alvarlegt blóðsykursfall kom ekki fram í rannsókninni á börnum.

Á 24-vikna tvíblinda tímabilinu fékk einn sjúklingur (1,7%) í hópnum sem fékk exenatíð með forðaverkun og einn sjúklingur (4,3%) í lyfleysuhópnum minniháttar blóðsykursfall (skilgreint sem blóðsykursfall sem var ekki alvarlegt sem hafði einkenni í samræmi við blóðsykursfall og glúkósagildi lægra en 3 mmól/l [54 mg/dl] áður en blóðsykursfallið var meðhöndlað). Báðir sjúklingar fengu insúlín sem bakgrunnsmeðferð.

Rannsakandi greindi frá öðrum tilfellum blóðsykursfalls, tilfellum sem voru hvorki skilgreind sem alvarleg né minniháttar, hjá 8 sjúklingum (13,6%) í hópnum sem fékk exenatíð með forðaverkun og 1 sjúklingi (4,3%) í lyfleysuhópnum. Af þessum fengu 6 sjúklingar í hópnum sem fékk exenatíð með forðaverkun og 1 sjúklingur í lyfleysuhópnum insúlín sem bakgrunnsmeðferð.

Í rannsókninni á börnum var hámarks mótiefnatíttri í allri rannsókninni lágur (< 625) hjá um það bil 30% sjúklinga og hár (≥ 625) hjá um það bil 63% sjúklinga. Hlutfall sjúklinga með jákvæðan mótiefnatíttra náði hámarki í kringum viku 12. Fram að viku 52 í rannsókninni hafði hlutfall sjúklinga með háan mótiefnatíttra minnkað (31%) og hlutfall sjúklinga með lágan mótiefnatíttra (40%) aukist. Hjá sjúklingum með hærri mótiefnatíttra getur dregið úr svörun HbA_{1c} (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Áhrif ofskömmtunar með exenatíði (byggt á klínískum rannsóknum á exenatíði með hraða losun) voru meðal annars alvarleg ógleði, veruleg uppköst og hraðlækkandi þéttni glúkósa í blóði. Ef ofskömmtun verður þarf að gefa viðeigandi stuðningsmeðferð samkvæmt klínískum einkennum sjúklings.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, hliðstæður við glúkagónlíkt peptíð-1 (GLP-1), ATC flokkur: A10BJ01.

Verkunarháttur

Exenatíð er glúkagónlíkt peptíð-1 (GLP-1) viðtakaörvi sem sýnir ýmis áhrif gegn blóðsykurshækkun líkt og glúkagónlíkt peptíð-1 (GLP-1). Aminósýruröð exenatíðs skarast að hluta til við manna GLP-1. Sýnt hefur verið fram á að exenatíð binst við og virkjar þekktan GLP-1 viðtaka í mönnum *in vitro*, verkunarháttur þess er stýrður af hringlaga AMP og/eða öðrum innanfrumu boðleiðum.

Exenatíð eykur, á glúkósaááðum grunni, seytingu insúlíns frá betafrumum í brisi. Eftir því sem glúkósaþéttni í blóði minnkar, dvínar insúlínseyting. Þegar exenatíð var notað í samhliðameðferð með metformíni og/eða thiazolidinedíon sást ekki aukin tíðni blóðsykurslækkunar samanborið við það sem sást með samsetningunni lyfleysa og metformín og/eða thiazolidinedíon, sem gæti verið vegna áður nefndrar örvunar á insúlínframleiðslu (sjá kafla 4.4).

Exenatíð bælir seytingu glúkagons sem vitað er að er óeðlilega hækkað, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Lægri glúkagónþéttni leiðir til minni losunar glúkósa frá lifur. Samt sem áður hefur exenatíð ekki áhrif á eðlilega glúkagón svörun og önnur hormónasvör við blóðsykurslækkun.

Exenatíð hægir á magatæmingu og veldur þannig því að glúkósi í fæðunni skilar sér hægar út í blóðrásina.

Með gjöf á exenatíði hefur verið sýnt fram á að það dregur úr fæðuinntöku vegna minnkaðrar matarlystar og aukinnar saðningar.

Lyfhrif

Exenatíð bætir sykurstjórnun með því að lækka og viðhalda lægri glúkósaþéttni bæði eftir mat og í föstu hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Ólíkt náttúrulegu GLP-1, eru lyfjafræðileg áhrif og lyfhrif exenatíðs með forðaverkun hjá mönnum hæfileg fyrir lyfjagjöf einu sinni í viku.

Í rannsókn á lyfhrifum exenatíðs kom í ljós að sjúklingar með sykursýki af tegund 2 (n=13) endurvöktu fasa 1 insúlín seytingu og bættu 2. fasa insúlín seytingu sem svar við inndælingu glúkósa í æð.

Verkun og öryggi

Niðurstöður úr langtíma rannsóknum á exenatíði með forðaverkun eru teknar saman hér fyrir neðan, þessar rannsóknir tóku til 1.356 fullorðinna einstaklinga sem fengu exenatíð með forðaverkun, 52% karlmenn og 48% konur, 230 einstaklingar (17%) voru \geq 65 ára.

Að auki var gerð tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu á hjarta- og æðastarfsemi (EXSCCEL) með 14.752 fullorðnum þátttakendum með sykursýki af tegund 2 og hvers konar hættu á hjarta- og æðasjúkdómum, sem viðbót við yfirstandandi hefðbundna meðferð.

Blóðsykursstjórnun

Í tveim rannsóknum hjá fullorðnum voru 2 mg af exenatíði með forðaverkun einu sinni í viku borin saman við 5 µg af exenatíði með hraða losun gefið tvisvar á dag í fjórar vikur og haldið áfram með

10 µg af exenatíði með hraða losun gefið tvisvar á dag. Ein rannsóknin stóð í 24 vikur (n=252) og hin stóð í 30 vikur (n=295) og síðan var haldið áfram í 7 ár til viðbótar í opinni rannsókn þar sem allir sjúklingar fengu meðferð með 2 mg af exenatíði með forðaverkun einu sinni í viku (n=258). Í báðum rannsóknunum var sjáanleg lækkun á HbA_{1c} hjá báðum meðferðarhópum strax við fyrstu mælingu á HbA_{1c} eftir meðferð (4 eða 6 vikur).

Exenatíð með forðaverkun leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar á HbA_{1c} samanborið við sjúklinga sem fengu exenatíð með hraða losun (Tafla 2).

Tekið var eftir klínískt marktækum áhrifum á HbA_{1c} hjá sjúklingum sem fengu exenatíð með forðaverkun og exenatíð með hraða losun í báðum rannsóknunum, óháð fyrri sykursýkimeðferðum.

Klínískt og tölfræðilega marktækt fleiri sjúklingar á exenatíði með forðaverkun náðu ≤ 7% eða < 7% lækkun á HbA_{1c} samanborið við exenatíð með hraða losun í báðum rannsóknunum (p < 0,05 og p ≤ 0,0001 í þessari röð).

Bæði sjúklingar á exenatíði með forðaverkun og exenatíði með hraða losun náðu að léttast miðað við grunnildi enda þótt munurinn á báðum meðferðarhópunum væri ekki marktækur.

Í opnu framhaldsrannsókninni náðu matshæfir sjúklingar sem skiptu úr exenatíði með hraða losun yfir í exenatíð með forðaverkun í viku 30 (n=121) sömu – 2,0% lækkun á HbA_{1c} í viku 52 borið saman við grunnildi og sjúklingar sem fengu meðferð með exenatíði með forðaverkun.

Hjá öllum sjúklingum sem kláruðu opnu framhaldsrannsóknina sem stóð yfir í 7 ár (n=122 af 258 sjúklingum sem hófu framhaldsrannsóknina) jókst HbA_{1c} smám saman frá viku 52 og áfram, en eftir 7 ár var það samt lægra en grunnildið (-1,5%). Þyngdartap viðhélst í 7 ár hjá þessum sjúklingum.

Tafla 2: Niðurstöður úr tveimur rannsóknum á exenatíði með forðaverkun samanborið við exenatíð með hraða losun ásamt mataræði og líkamsrækt einu sér, metformíni og/eða súlfónýlúrealyfi og metformíni og/eða thiazolidínedíoni (meðferðarhópur)

24 vikna rannsókn	Exenatíð með forðaverkun 2 mg	Exenatíð með hraða losun 10 µg tvisvar á dag
N	129	123
Meðaltal HbA_{1c} (%)		
Grunngildi	8,5	8,4
Breyting frá grunnildi (±SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Meðaltalsbreyting frá grunnildi á milli meðferða (95 % CI)	-0,67 (-0,94,- 0,39)**	
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} < 7%	58	30
Breyting á fastandi blóðsykri (mmól/l) (±SE)	-1,4(±0,2)	-0,3(±0,2)
Meðal líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi	97	94
Breyting frá grunnildi (±SE)	-2,3(±0,4)	-1,4(±0,4)
Meðaltalsbreyting frá grunnildi á milli meðferða (95% CI)	-0,95 (-1,91, 0,01)**	
30 vikna rannsókn		
N	148	147
Meðaltal HbA_{1c} (%)		
Grunngildi	8,3	8,3
Breyting frá grunnildi (±SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Meðaltalsbreyting frá grunnildi á milli meðferða (95% CI)	-0,33 (-0,54,- 0,12)*	
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} ≤ 7%	73	57

Breyting á fastandi blóðsykri (mmól/l) (±SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Meðal líkamspýngd (kg)		
Grunngildi	102	102
Breyting frá grunngildi (±SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95% CI)	-0,08 (-1,29, 1,12)*	

SE = staðalskekkja (standard error), CI= öryggisbil (confidence interval), *p < 0,05, **p < 0,0001

Framkvæmd hefur verið 26-vikna rannsókn hjá fullorðnum þar sem 2 mg exenatíð með forðaverkun er borið saman við glargíninsúlín einu sinni á sólarhring. Samanborið við meðferð með glargíninsúlíni sýndi meðferð með exenatíði með forðaverkun yfirburði á breytingu á HbA_{1c}, lækkaði marktækt líkamspýngd og tengdist færri tilvikum lækkaðs blóðsykurs (Tafla 3).

Tafla 3: Niðurstöður úr einni 26 vikna rannsókn með exenatíði með forðaverkun samanborið við glargíninsúlín með metformíni eingöngu eða metformíni og sulfónýlúrealyfi (meðferðarhópur)

	Exenatíð með forðaverkun 2 mg	Glargíninsúlín¹
N	233	223
Meðaltal HbA_{1c} (%)		
Grunngildi	8,3	8,3
Breyting frá grunngildi (±SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95% CI)	-0,16 (-0,29,- 0,03)*	
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} ≤ 7%	62	54
Breyting á fastandi blóðsykri (mmól/l) (±SE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Meðal líkamspýngd (kg)		
Grunngildi	91	91
Breyting frá grunngildi (±SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95% CI)	-4,05 (-4,57,- 3,52)*	

SE = staðalskekkja, CI= öryggisbil, *p < 0,05

¹ Glargíninsúlín var skammtað þannig að glúkósaþéttni væri 4,0 til 5,5 mmól/l (72 til 100 mg/dl). Meðalskammtur af glargíninsúlíni í upphafi meðferðar var 10,1 a.e./dag upp í 31,1 a.e./dag fyrir sjúklinga sem fengu glargíninsúlín meðferð.

Niðurstöður eftir viku 156 voru samhljóða þeim sem greint var frá í bráðabirgða skýrslu eftir 26 vikur. Meðferð með exenatíði með forðaverkun bætti blóðsykursstjórnun og þyngdarstjórnun stöðugt og marktækt, samanborið við meðferð með glargíninsúlíni. Niðurstöður varðandi öryggi í viku 156 voru samhljóða þeim sem greint var frá eftir 26 vikur.

Í 26-vikna tvíblindri rannsókn var exenatíð með forðaverkun borið saman við hámarks dagskammt af sitagliptíni og píóglítazóni hjá fullorðnum sjúklingum sem notuðu einnig metformín. Allir meðferðarhópar voru með marktæka lækkun á HbA_{1c} miðað við grunngildi. Exenatíð með forðaverkun sýndi yfirburði með tilliti til breytingar á HbA_{1c} miðað við grunngildi samanborið við bæði sitagliptín og píóglítazón.

Exenatíð með forðaverkun sýndi marktækt meiri lækkun á þyngd samanborið við sitagliptín. Sjúklingar á píóglítazóni þyngdust (Tafla 4).

Tafla 4: Niðurstöður úr einni 26-vikna rannsókn á exenatíði með forðaverkun samanborið við sitaglíptín og píóglítazón ásamt metformíni (meðferðarhópur)

	Exenatíð með forðaverkun 2 mg	Sitaglíptín 100 mg	Píóglítazón 45 mg
N	160	166	165
Meðaltal HbA_{1c} (%)			
Grunngildi	8,6	8,5	8,5
Breyting frá grunngildi (±SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI) samanborið við sitaglíptín	-0,63 (-0,89,- 0,37)**		
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI) samanborið við píóglítazón	-0,32 (-0,57,- 0,06)*		
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} ≤ 7%	62	36	49
Breyting á fastandi blóðsykri (mmól/l) (±SE)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Meðal líkamsþyngd (kg)			
Grunngildi	89	87	88
Breyting frá grunngildi (±SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI) samanborið við sitaglíptín	-1,54 (-2,35,- 0,72)*		
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI) samanborið við píóglítazón	-5,10 (-5,91,- 4,28)**		

SE = staðalskekka, CI= öryggisbil, *p <0,05, **p <0,0001

Í 28-vikna tvíblindri rannsókn hjá fullorðnum var samsetning exenatíðs með forðaverkun og dapagliflozins borin saman við exenatíð með forðaverkun eingöngu og dapagliflozin eingöngu hjá einstaklingum sem notuðu einnig metformín. Hjá öllum meðferðarhópunum lækkaði HbA_{1c} miðað við grunngildi. Hjá meðferðarhópunum sem fengu exenatíð með forðaverkun og dapagliflozin lækkaði HbA_{1c} meira miðað við grunngildi samanborið við meðferð með exenatíði með forðaverkun eingöngu og dapagliflozini eingöngu (tafla 5).

Með samsettri meðferð með exenatíði með forðaverkun og dapagliflozini varð marktækt meira þyngdartap samanborið við meðferð með lyfjunum hvoru fyrir sig eingöngu (tafla 5).

Tafla 5: Niðurstöður úr einni 28-vikna rannsókn á exenatíði með forðaverkun og dapagliflozini samanborið við exenatíð með forðaverkun eingöngu og dapagliflozin eingöngu, ásamt metformíni (meðferðarhópur)

	Exenatíð með forðaverkun 2 mg QW + dapagliflozin 10 mg QD	Exenatíð með forðaverkun 2 mg QW + lyfleysa QD	Dapagliflozin 10 mg QD + lyfleysa QW
N	228	227	230
Meðaltal HbA_{1c} (%)			
Grunngildi	9,3	9,3	9,3
Breyting frá grunngildi (±SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi milli samsettrar meðferðar og einlyfjameðferðar með virku lyfi (95% CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} < 7%	45	27	19
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á fastandi plasmaglúkósa (mmól/l) (±SE)^a	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Meðaltalsmunur frá grunngildi milli samsettrar meðferðar og einlyfjameðferðar með virku lyfi (95% CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á plasmaglúkósa 2 klst. eftir máltíð (mmól/l) (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunnlínu milli samsettrar meðferðar og einlyfjameðferðar með virku lyfi (95% CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Meðallíkamsþyngd (kg)			
Grunngildi	92	89	91
Breyting frá grunngildi (±SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi milli samsettrar meðferðar og einlyfjameðferðar með virku lyfi (95% CI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=einu sinni í viku, QD=einu sinni á dag, SE = staðalskekka, CI= öryggisbil, N=fjöldi sjúklinga.

^a Aðlagð meðaltal með aðferð minnstu kvaðrata (LS Means) og munur milli hópa á breytingum frá grunngildi eftir 28 vikur er fundinn með notkun blandaðs líkans með endurteknum mælingum (MMRM), þ.m.t. meðferð, svæði, lagskipting eftir grunngildi HbA_{1c} (< 9,0% eða ≥ 9,0%), vika, og gagnáhrif meðferðar eftir vikum sem fastir þættir og grunngildi sem skýribreyta.

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

p-gildi eru öll aðlöguð p-gildi fyrir margfeldni (multiplicity).

Greiningarnar taka ekki til mælinga eftir neyðarmeðferð og eftir að meðferð með rannsóknarlyfi var hætt fyrir en áætlað var.

Í 28-vikna tvíblindri rannsókn hjá fullorðnum var exenatíð með forðaverkun ásamt glargíninsúlíni eingöngu eða með metformíni borið saman við lyfleysu ásamt glargíninsúlíni eingöngu eða með metformíni. Skammtar glargíninsúlíns miðuðu að fastandi plasmaglúkósagildi 4,0 til 5,5 mmól/l (72 til 99 mg/dl). Exenatíð með forðaverkun sýndi yfirburði með tilliti til lækkunar á HbA_{1c} frá grunnildi að viku 28 samanborið við lyfleysu (tafla 6).

Exenatíð með forðaverkun lækkaði líkamsþyngd í viku 28 meira en lyfleysa (tafla 6).

Tafla 6: Niðurstöður úr einni 28-vikna rannsókn á exenatíði með forðaverkun samanborið við lyfleysu ásamt glargíninsúlíni eingöngu eða með metformíni (meðferðarhópur)

	Exenatíð með forðaverkun 2 mg + glargíninsúlín ^a	Lyfleysa + glargíninsúlín ^a
N	230	228
Meðaltal HbA_{1c} (%)		
Grunngildi	8,5	8,5
Breyting frá grunnildi (± SE) ^b	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunnildi milli meðferða (95% CI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} ≤ 7%^c	33*	7
Meðallíkamsþyngd (kg)		
Grunngildi	94	94
Breyting frá grunnildi (± SE) ^b	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunnildi milli meðferða (95% CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Breyting frá grunnildi á plasmaglúkósa 2 klst. eftir máltíð (mmól/l) (± SE)^{b,d}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunnlínu milli meðferða (95% CI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N= fjöldi sjúklinga í hverjum meðferðarhópi, SE = staðalskekking, CI= öryggisbil, *p-gildi < 0,001 (aðlöguð fyrir margfeldni).

^a. Meðalbreyting á meðalsólarhringsskammti insúlíns með aðferð minnstu kvaðrata var 1,6 einingar fyrir exenatíð með forðaverkun og 3,5 einingar fyrir lyfleysuhópinn.

^b. Aðlagð meðaltal með aðferð minnstu kvaðrata (LS Means) og munur milli hópa á breytingum frá grunnildi eftir 28 vikur er fundinn með notkun blandaðs líkans með endurteknum mælingum (MMRM), þ.m.t. meðferð, svæði, lagskipting eftir grunnildi HbA_{1c} (< 9,0% eða ≥ 9,0%), lagskipting eftir notkun súlfónýlúrealyfs við upphaf rannsóknar (já eða nei), vika og gagnáhrif meðferðar eftir vikum sem fastir þættir og grunnildi sem skýribreyta. Heildarbreyting á gildi plasmaglúkósa 2 klst. eftir máltíð í viku 28 er fengin á svipaðan hátt með ANCOVA.

^c. Allir sjúklingar þar sem vantar upplýsingar við lok rannsóknar eru reiknaðir eins og þeir hafi ekki svarað meðferð (non-responders).

^d. Eftir staðlað máltíðarpróf (meal tolerance test).

Greiningarnar taka ekki til mælinga eftir neyðarmeðferð og þegar meðferð með rannsóknarlyfi var hætt fyrir en áætlað var.

Mat á hjarta- og æðastarfsemi

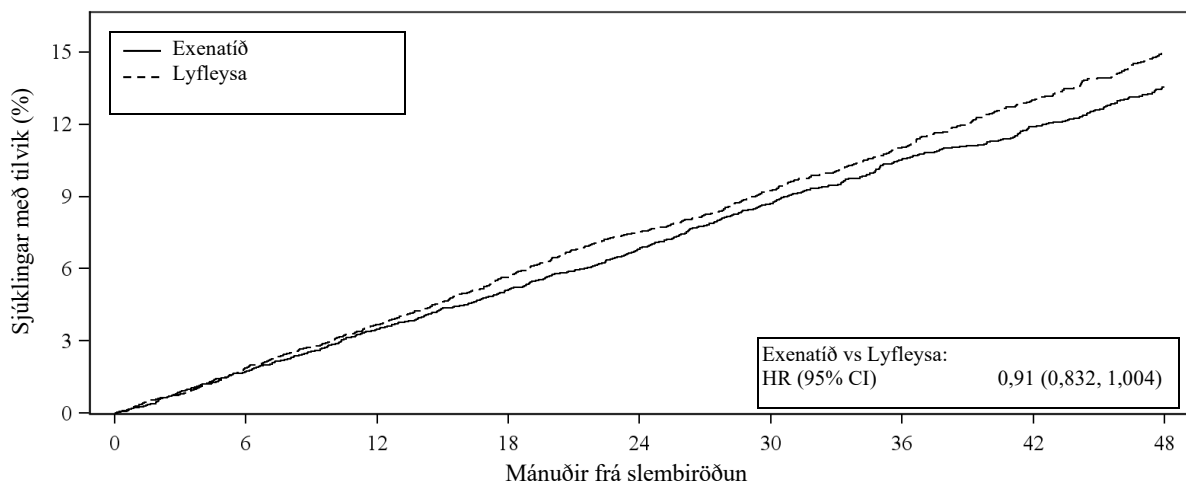
EXSCEL var hagnýt útkomurannsókn á hjarta- og æðastarfsemi hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og hvers konar hættu á hjarta- og æðasjúkdómum. Alls var 14.752 sjúklingum slembiraðað 1:1 og fengu þeir annaðhvort 2 mg exenatíð með forðaverkun einu sinni í viku eða lyfleysu, sem viðbót við hefðbundna meðferð sem gat falið í sér SGLT2 hemla. Sjúklingum var fylgt eftir í hefðbundinni klínískri meðferð í 38,7 mánuði að miðgildi og miðgildi meðferðarlengdar var 27,8 mánuðir. Vitað var um ástand sjúklinga við lok rannsóknar hjá 98,9% sjúklinga sem fengu exenatíð með forðaverkun og 98,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Meðalaldur við upphaf rannsóknar var 62 ár (8,5% sjúklinga var ≥ 75 ára). Um það bil 62% sjúklinga voru karlkyns. Meðal BMI var 32,7 kg/m² og meðaltímabil sykursýki var 13,1 ár. Meðal HbA_{1c} var 8,1%. Um það bil 49,3% voru

með vægt skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði [eGFR] ≥ 60 til ≤ 89 ml/mín./1,73 m²) og 21,6% voru með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 30 til ≤ 59 ml/mín./1,73 m²). Samtals höfðu 26,9% sjúklinga ekki fyrri sögu um hjarta- eða æðatilvik, 73,1% höfðu sögu um að minnsta kosti eitt slíkt tilvik.

Aðalendapunktur hvað varðar öryggi (ekki lakara) og verkun (yfirburðir) í EXSCEL var tíminn þar til fyrsta staðfesta alvarlegra aukaverkun á hjarta eða æðar (MACE) kom fram: dauðsfall tengt hjarta- og æðasjúkdóm, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og slag sem ekki leiddi til dauða. Dauðsfall af hvaða völdum sem er var upphaflegi aukaendapunkturinn sem lagt var mat á.

Exenatíð með forðaverkun jók ekki hættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 samanborið við lyfleysu sem viðbót við hefðbundna meðferð (HR: 0,91; 95% CI: 0,832, 1,004; P < 0,01 fyrir ekki lakara) sjá mynd 1. Í fyrirfram skilgreindri greiningu á undirhópum í EXSCEL var áhættuhlutfall fyrir MACE 0,86 (95% CI: 0,77–0,97) hjá sjúklingum með grunnildi eGFR ≥ 60 ml/mín./1,73 m² og 1,01 (95% CI: 0,86–1,19) hjá sjúklingum með grunnildi eGFR < 60 ml/mín./1,73 m². Niðurstöður samsettu aðalendapunktanna og aukaendapunkta hvað varðar hjarta og æðar eru sýndar á mynd 2.

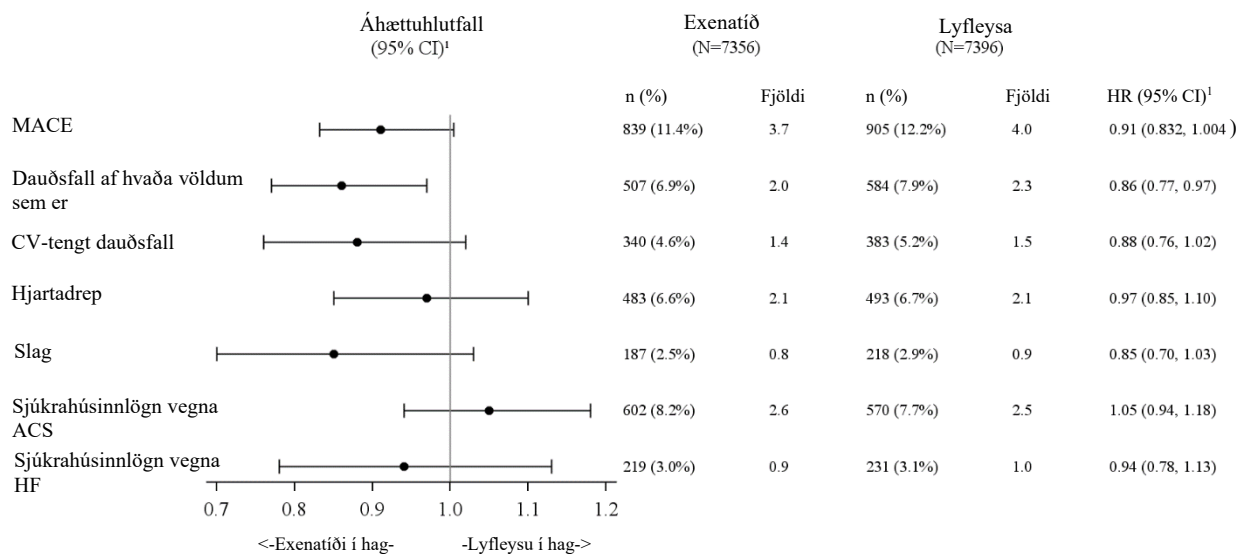
Mynd 1: Tími fram að fyrsta staðfesta MACE (sjúklingar sem á að meðhöndla)



	Fjöldi í hættu								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Exenatíð	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
Lyfleysa	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

HR=áhættuhlutfall, CI=öryggisbil

Mynd 2: Forest mynd: Greining á aðal- og aukaendapunktum (sjúklingar sem á að meðhöndla)



ACS=brátt kransæðaheilkenni; CI=öryggisbil CV=hjarta og æðar; HF=hjartabilun; HR=áhættuhlutfall; MACE=alvarleg aukaverkun á hjarta eða æðar; n=fjöldi sjúklinga með tilvik; N=fjöldi sjúklinga í meðferðarhóp.

¹ HR (virkt efni/lyfleysa) og CI eru byggð á ein- og fjölpáttagreiningu (Cox proportional hazards regression model), lagskipt eftir sögu um hjarta- eða æðatilvik, með meðferðarhóp einungis sem skýribreytu.

Þörf fyrir önnur blóðsykurslækkandi lyf minnkaði um 33% hjá hópnum sem fékk exenatíð með forðaverkun (tíðni aðlöguð að útsetningu 10,5 á hver 100 sjúklingaár) samanborið við lyfleysuhópinn (tíðni aðlöguð að útsetningu 15,7 á hver 100 sjúklingaár). Lækkun HbA_{1c} sást meðan rannsóknin stóð yfir og var meðferðarmunur -0,53% (exenatíð með forðaverkun á móti lyfleysu).

Líkamsþyngd

Í öllum rannsóknunum á exenatíði með forðaverkun var tekið eftir lækkun á líkamsþyngd miðað við grunngili. Í samanburðarrannsóknunum fjórum sást þessi lækkun á líkamsþyngd hjá þeim sjúklingum sem fengu meðferð með exenatíði með forðaverkun óháð tilkomu ógleði þrátt fyrir að lækkunin væri meiri hjá hópnum sem fékk ógleði (meðal lækkun – 2,9 kg til – 5,2 kg hjá þeim sem fundu fyrir ógleði miðað við – 2,2 kg til - 2,9 kg án ógleði).

Í samanburðarrannsóknunum fjórum var hlutfall sjúklinga með bæði lækkun á líkamsþyngd og lækkun á HbA_{1c} á bilinu 70 til 79% (hlutfall sjúklinga með lækkun á HbA_{1c} var á bilinu 88 til 96%).

Glúkósi í plasma/sermi

Meðferð með exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækrar lækkunar á fastandi glúkósa í plasma/sermi, þessar lækkanir sáust jafnvel strax eftir 4 vikur. Í samanburðarrannsókninni með lyfleysu og glárgíninsúlíni var breyting á fastandi plasmaglúkósa frá grunngili að viku 28 -0,7 mmól/l fyrir hópinn sem fékk exenatíð með forðaverkun og -0,1 mmól/l fyrir lyfleysuhópinn. Einnig var tekið eftir viðbótar lækkun á gildum eftir máltíðir. Bætt gildi fastandi glúkósa héldust í 52 vikur.

Virgni beta fruma

Notkun mælinga eins og HOMA-B í klínískum rannsóknum á exenatíði með forðaverkun gefa til kynna bætt virgni beta fruma. Áhrifin á beta frumur héldust í 52 vikur.

Blóðþrýstingur

Tekið var eftir lækkun á slagbilsþrýstingi í samanburðarrannsóknunum fjórum á exenatíði með forðaverkun (2,9 mmHg til 4,7 mmHg). Í 30 vikna samanburðarrannsókninni á exenatíði með hraða losun lækkuðu bæði exenatíð með forðaverkun og exenatíð með hraða losun marktækt slagbilsþrýsting frá grunngili (4,7±1,1 mmHg og 3,4± 1,1 mmHg, í sömu röð); ekki var marktækur munur á meðferðunum. Bættum blóðþrýstingi var viðhaldið í 52 vikur.

Í samanburðarrannókninni með lyfleysu og glargininsúlíni var breyting á slagbilsþrýstingi frá grunnildri að viku 28 $-2,6$ mmHg fyrir hópinn sem fékk exenatíð með forðaverkun og $-0,7$ mmHg fyrir lyfleysuhópinn.

Eftir 28 vikur leiddi samsett meðferð með exenatíði með forðaverkun og dapagliflozini til marktækt meiri meðaltalsbreytinga á slagbilsþrýstingi, sem nam $-4,3 \pm 0,8$ mmHg, samanborið við $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) með exenatíði með forðaverkun eingöngu og $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$) með dapagliflozini eingöngu.

Fastandi blóðfita

Exenatíð með forðaverkun hefur ekki sýnt neikvæð áhrif á blóðfitugildi.

Börn

Verkun og öryggi 2 mg af exenatíði með forðaverkun einu sinni í viku eða lyfleysu voru metin í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannókn með lyfleysu og samhliða hópum, hjá unglingum og börnum 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 þar sem meðferðin samanstóð af sérstöku mataræði og hreyfingu eingöngu eða ásamt föstum skammti af sykursýkilyfjum til inntöku og/eða insúlíni. Exenatíð með forðaverkun lækkaði HbA_{1c} meira en lyfleysa eftir 24 vikur (tafla 7).

Tafla 7: Niðurstöður úr einni 24-vikna rannsókn á exenatíði með forðaverkun samanborið við lyfleysu hjá unglingum og börnum 10 ára og eldri (sjúklingar sem á að meðhöndla)

	Exenatíð með forðaverkun 2 mg QW	Lyfleysa QW
Sjúklingar sem á að meðhöndla (N)	58	24
Meðaltal HbA_{1c} (%)		
Grunngildi	8,11	8,22
Breyting frá grunngildi (\pm SE)	$-0,36$ (0,18)	0,49 (0,27)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunngildi samanborið við lyfleysu (95% CI) ^a	$-0,85$ ($-1,51$; $-0,19$)*	
Meðalgildi fastandi glúkósa (mmól/l)		
Grunngildi	9,24	9,08
Breyting frá grunngildi (\pm SE)	$-0,29$ (0,424)	0,91 (0,63)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunngildi samanborið við lyfleysu (95% CI) ^b	$-1,2$ ($-2,72$; $0,32$)	
Meðallíkamsþyngd (kg)		
Grunngildi	100,33	96,96
Breyting frá grunngildi (\pm SE)	$-0,59$ (0,67)	0,63 (0,98)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunngildi samanborið við lyfleysu (95% CI) ^b	$-1,22$ ($-3,59$; $1,15$)	
Hlutfall sem náði HbA_{1c} <7,0%	31,0%	8,3%
Hlutfall sem náði HbA_{1c} ≤6,5%	19,0%	4,2%
Hlutfall sem náði HbA_{1c} <6,5%	19,0%	4,2%

* $p=0,012$

^a Aðlagð meðaltal með aðferð minnstu kvaðrata (LS Means) og munur milli hópa á breytingum frá grunngildi í hverri heimsókn eru fundin með notkun MMRM, þ.m.t. meðferðarhópur, svæði, heimsókn, gagnáhrif hjá meðferðarhópum eftir heimsókn (visit interaction), grunngildi HbA_{1c} og grunngildi HbA_{1c}, gagnáhrif eftir heimsókn sem fastir þættir, stuðst var við ómótað samdreifni fylki (unstructured covariance matrix).

^b Aðlagð meðaltal með aðferð minnstu kvaðrata (LS Means) og munur milli hópa á breytingum frá grunnildi í hverri heimsókn eru fundin með notkun MMRM, þ.m.t. meðferðarhópur, svæði, heimsókn, áhrifum meðferðar yfir tíma (visit interaction), grunnildi, gildi HbA_{1c} við skimun (< 9,0% eða ≥ 9,0%) og grunnildi yfir tíma sem fastir þættir, stuðst var við ómótað samdreifni fylki (unstructured covariance matrix).

5.2 Lyfjahlvörð

Frásogseiginleikar exenatíðs endurspeglar langtíma losunareiginleika lyfjaforms exenatíðs með forðaverkun. Þegar það hefur frásogast inn í blóðrásina dreifist exenatíð og brotnar niður í samræmi við eiginleika lyfjahlvarfa í líkamanum (eins og lýst er í þessum kafla).

Frásog

Í kjölfar vikulegra lyfjagjafa með 2 mg af exenatíði með forðaverkun, var meðalþéttni exenatíð meiri en lágmarks verkunarþéttni (~ 50 pg/ml) á tveimur vikum með stigvaxandi aukningu í meðalþéttni exenatíðs í plasma í 6 til 7 vikur. Eftir þann tíma var um það bil 151-265 pg/ml þéttni exenatíðs haldið stöðugri sem gaf til kynna að jafnvægi var náð. Jafnvægi á þéttni exenatíð hélst stöðugt á meðan einnar viku skammtahléinu stóð, með lágmarks sveiflum milli toppa og lægða frá þessari meðferðarþéttni.

Dreifing

Meðaldreifirúmmál exenatíðs eftir staka gjöf á exenatíði undir húð er 28 l.

Umbrot og brottvarf

Forklínískar rannsóknir hafa sýnt að exenatíð er aðallega útskilið með gauksúni fylgt eftir með próteinsundrandi niðurbroti. Meðalúthreinsun exenatíðs er 9 l/klst. Þessi lyfjahlvarfa einkenni exenatíðs eru óháð skammti. Um það bil 10 vikum eftir að meðferð með exenatíði með forðaverkun var stöðvuð féll þéttni exenatíðs í plasma niður fyrir mælanleg gildi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfssemi

Greining á lyfjahlvörfum á hópi sjúklinga með skerta nýrnastarfssemi sem fengu 2 mg af exenatíði með forðaverkun gefur til kynna um það bil 74% og 23% (áætlað miðgildi í hverjum hóp) hækkun á altækri útsetningu hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfssemi (N=10) og hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfssemi (N=56), talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfssemi (N=84).

Skert lifrastarfssemi

Engar rannsóknir á lyfjahlvörfum hafa verið framkvæmdar á sjúklingum með skerta lifrastarfssemi. Exenatíð skilst aðallega út um nýrun og því er ekki búist við að skert lifrastarfssemi hafi áhrif á blóðþéttni exenatíðs.

Kyn, kynþáttur og líkamsþyngd

Kyn, kynþáttur og líkamsþyngd hafa engin klínísk marktæk áhrif á lyfjahlvörð exenatíðs.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um aldraða, en benda þó ekki til greinilegra breytinga á útsetningu exenatíðs með hækkandi aldri fram að allt að 75 ára aldri. Í rannsókn á lyfjahlvörfum exenatíðs með hraða losun hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2, orsakaði exenatíð lyfjagjöf (10 µg) meðal hækkun á AUC exenatíðs um 36% hjá 15 öldruðum einstaklingum á aldrinum 75 til 85 ára samanborið við 15 einstaklinga á aldrinum 45 til 65 ára, líklega tengt minnkaðri nýrnastarfssemi hjá eldri aldurshópnum (sjá kafla 4.2).

Börn

Greining á lyfjahlvörfum hjá unglíngum og börnum með lága ADA títra 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 sýndi fram á að gjöf exenatíðs með forðaverkun (2 mg) olli útsetningu sem er svipuð og sést hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Niðurstöður úr forklínískum rannsóknum á exenatíði með hraða losun eða á exenatíði með forðaverkun benda ekki til neinnar sérstakrar áhættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta eða eiturverkunum á erfðaefni.

Skjaldkirtilsæxli hafa sést í rottum og músum við notkun langvirkra GLP-1 viðtakaörva. Í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum með exenatíði með forðaverkun sást aukin tíðni C-frumu kirtilæxla og C-frumu krabbameina við skammta ≥ 2 -falda útsetningu hjá mönnum byggt á AUC. Klínískt gildi þessa er ekki vitað að svo stöddu.

Dýrarannsóknir á exenatíði gefa ekki til kynna skaðleg áhrif með tilliti til frjósemi, háir skammtar af exenatíði ollu áhrifum á beinagrind og drógu úr vexti fósturs og nýbura.

6 LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Duft

poly (D,L-laktíð með glykólíði)
súkrósi

Leysir

natríum karmellósi
natríum klóríð
pólýsorbat 20
natríum díhýdrógenfosfat, mónóhýdrat
dínatríum fosfat heptahýdrat
vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Eftir blöndun

Dreifuna á að nota strax eftir blöndun duftsins og leysisins.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).

Má ekki frjósa.

Búnaðinn má geyma í allt að 4 vikur við lægri hita en 30 °C fyrir notkun.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Stungulyfsstofninn er í 3 ml hettuglasi úr gleri af gerð I innsiglað með klóróbútylgúmmítappa og álinnsigli með smelluloki úr plasti.

Leysirinn er í 1,5 ml áfylltri sprautu úr gleri af gerð I sem innsiglið með brómóbútýlgúmmíhettu og -gúmmístimpli.

Hver stakskammta búnaður inniheldur eitt hettuglas með 2 mg exenatíði, eina áfyllta sprautu með 0,65 ml af leysi, eitt millistykki fyrir hettuglas og tvær nálar til inndælingar (ein aukanál).

Pakkningar með 4 stakskammta einingum (búnaði) og fjölpakkning með 12 (3 pakkningar með 4) stakskammta einingum (búnaði). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Sjúklingnum skal leiðbeint hvernig farga skal sprautunni á öruggan hátt, með nálinni áfastri eftir hverja inndælingu. Sjúklingurinn þarf ekki að geyma einhvern hluta einnota búnaðarins eftir notkun.

Skoða þarf leysinn vel fyrir notkun. Leysinn má einungis nota ef hann er tær og laus við agnir. Notið blönduna einungis ef hún er hvít til beinhvít og skýjuð.

Exenatíð með forðaverkun á að gefa strax eftir blöndun duftsins við leysinn.

Ekki má nota exenatíð með forðaverkun sem hefur frosið.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/696/001-002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. júní 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. febrúar 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Bydureon 2 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa í áfylltum lyfjapenna

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 2 mg af exenatíði. Eftir blöndun gefur hver lyfjapenni 2 mg skammt í 0,65 ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa.

Stungulyfsstofn: Hvítt til beinhvítt duft.

Leysir: Tær, litlaus út í ljósgula eða ljósbrúna lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bydueron er ætlað fullorðnum, unglíngum og börnum 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 til að bæta blóðsykursstjórn í samsettri meðferð með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum, þ.m.t. grunninsúlíni, þegar yfirstandandi meðferð ásamt sérstöku mataræði og hreyfingu veitir ekki fullnægjandi blóðsykursstjórn.

Upplýsingar um niðurstöður rannsókna með tilliti til samsetninga, áhrifa á blóðsykurstjórnun og hjarta- og æðatilvik, og rannsóknabýði eru í köflum 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 2 mg af exenatíði einu sinni í viku.

Sjúklingar sem eru að skipta úr exenatíði með hraða losun (Byetta) yfir í exenatíð með forðaverkun (Bydureon eða Bydureon BCise) geta orðið varir við skammvinna hækkun á blóðsykri, sem vanalega gengur til baka á fyrstu tveim vikunum eftir að meðferð hófst. Sjúklingar sem skipta á milli lyfjaforma exenatíðs með forðaverkun (Bydureon eða Bydureon BCise) geta gert það, án væntanlegra áhrifa á þéttni glúkósa í blóði sem máli skipta.

Þegar exenatíði með forðaverkun er bætt við meðferð með metformíni og/eða thiazolidínedíoni, þarf ekki að breyta skammti af metformíni og/eða thiazolidínedíoni. Þegar því er bætt við meðferð með súlfónýlúrealyfi skal íhuga að minnka skammt af súlfónýlúrealyfi til að minnka hættuna á blóðsykurslækkun (sjá kafla 4.4). Samsett meðferð með thiazolidínedíoni var eingöngu rannsökuð hjá fullorðnum sjúklingum.

Exenatíð með forðaverkun á að gefa einu sinni í viku á sama vikudegi í hverri viku. Ef nauðsynlegt er má skipta um þann vikudag sem lyfið er gefið svo framarlega sem síðasti skammtur var gefinn að minnsta kosti þremur dögum fyrr. Gefa má exenatíð með forðaverkun á hvaða tíma dags sem er, með eða án matar.

Ef skammtur gleymist, skal gefa hann við fyrsta tækifæri, að því gefnu að næsta reglubundna skammt eigi að gefa eftir 3 daga eða fleiri. Eftir það geta sjúklingar haldið áfram samkvæmt venjulegri skammtaáætlun einu sinni í viku.

Ef skammtur gleymist og næsta reglubundna skammt á að gefa 1 eða 2 dögum síðar skal sjúklingurinn ekki gefa sér skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram með gjöf exenatíðs með forðaverkun á næsta reglubundna skammtadegi.

Notkun exenatíðs með forðaverkun krefst ekki viðbótar sjálfvöktunar. Nauðsynlegt er að sjúklingar fylgist sjálfir með blóðsykri til að aðlaga skammtinn af súlfónýlúrealyfi og insúlíni, einkum eftir að notkun exenatíðs með forðaverkun er hafin og dregið er úr insúlíngjöf. Ráðlagt er að minnka skammtinn af insúlíni í þrepum.

Ef byrjað er á annarri blóðsykurslækkandi meðferð eftir að töku exenatíðs með forðaverkun er hætt skal hafa í huga langvinna losun lyfsins (sjá kafla 5.2).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á aldursháðri skammtaáðlögun. Samt sem áður skal hafa í huga nýrnastarfssemi sjúklingsins þar sem nýrnastarfssemi minnkar venjulega með aldrinum (sjá *Skert nýrnastarfssemi*) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfssemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfssemi.

Ekki er mælt með notkun exenatíðs með forðaverkun hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða verulega skerta nýrnastarfssemi (gaukulsíunarhraði [GFR] < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfssemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun fyrir sjúklinga með skerta lifrastarfssemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki er þörf á skammtaáðlögun fyrir unglunga og börn 10 ára og eldri. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir börn yngri en 10 ára (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Notkun undir húð

Exenatíð með forðaverkun er ætlað til lyfjagjafar af sjúklingnum sjálfum. Hver lyfjapenni er einungis ætlaður til notkunar fyrir einn einstakling og er einnota.

Eindregið er mælt með því að heilbrigðisstarfsmenn þjálfji sjúklinga og umönnunaraðila áður en meðferð með exenatíði með forðaverkun hefst. Notkunarleiðbeiningunum sem fylgja pakkningunni skal fylgt nákvæmlega.

Strax eftir blöndun stungulyfsstofnsins við leysinn, skal gefa hvern skammt með inndælingu undir húð í kvið, læri eða aftanverðan upphandlegg.

Við notkun með insúlíni á að gefa exenatíð með forðaverkun og insúlín sem tvær aðskildar inndælingar.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 hér fyrir neðan og „Notkunarleiðbeiningar“ um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki skal nota exenatíð með forðaverkun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða til að meðhöndla ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Exenatíð með forðaverkun kemur ekki í staðinn fyrir insúlín. Tilkynnt hefur verið um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá insúlínháðum sjúklingum þegar insúlíngjöf er hætt of skart eða skammtaminnkun insúlíns hefur verið of hröð (sjá kafla 4.2).

Ekki má gefa exenatíð með forðaverkun með inndælingu í bláæð eða í vöðva.

Skert nýrnastarfssemi

Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í himnuskilun og fengu staka skammta af exenatíði með hraða losun, jókst tíðni og alvarleiki aukaverkana frá meltingarfærum. Því er ekki mælt með notkun exenatíðs með forðaverkun hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða verulega skerta nýrnastarfssemi (GFR < 30 ml/mín.).

Í sjaldgæfum tilvikum hefur nýrnastarfssemi breyst eftir notkun exenatíðs, þar með talið hækkað kreatínín í sermi, skert nýrnastarfssemi og versnun á langvinnri og bráðri nýrnabilun, sem stundum þarfnast blóðskilunar. Sumar þessara aukaverkana komu fram hjá sjúklingum með einkenni sem gætu haft áhrif á vökvajafnvægi, þar með talin ógleði, uppköst og/eða niðurgangur og/eða meðferð með lyfjum sem vitað er að hafa áhrif á nýrnastarfssemi/vökvajafnvægi. Lyf notuð samhliða voru ACE hemlar, angíótensín II blokkar, bólgueyðandi gigtarlyf án stera og þvagræsilyf. Hægt hefur verið að snúa breyttri nýrnastarfssemi við með stuðningsmeðferð og með því að stöðva notkun lyfja sem hugsanlega geta valdið breyttri nýrnastarfssemi, þar með talið exenatíð.

Alvarlegir meltingarfærasjúkdómar

Exenatíð með forðaverkun hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega meltingarfærasjúkdóma, þar með talið þarmalömun. Notkun þess er oft tengd aukaverkunum frá meltingarfærum, þar með talið ógleði, uppköstum og niðurgangi. Þess vegna er ekki mælt með notkun exenatíðs með forðaverkun hjá sjúklingum með alvarlega meltingarfærasjúkdóma.

Bráð brisbólga

Notkun GLP-1 viðtaka örva hefur verið tengd við hættu á bráðri brisbólgu. Í klínískum rannsóknum á exenatíði með forðaverkun kom bráð brisbólga fram hjá 0,3% sjúklinga. Aukaverkanatilkynningar hafa borist um bráða brisbólgu við notkun exenatíðs með forðaverkun eftir markaðssetningu. Hægt er að ráða bót á brisbólgu með stuðningsmeðferð en örsjaldan hefur verið tilkynnt um brisbólgu með drepi eða blæðandi brisbólgu og/eða dauðsfall. Upplýsa þarf sjúklinga um einkenni bráðrar brisbólgu: viðvarandi, miklir kvíðverkir. Ef grunur er um brisbólgu, skal hætta notkun exenatíðs með forðaverkun; ef bráð brisbólga er staðfest, skal ekki hefja meðferð með exenatíði með forðaverkun aftur. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu.

Notkun annarra lyfja

Samhliðanotkun exenatíðs með forðaverkun með D-phenýlalanín afleiðum (meglítíníðum), alfa-glúkósíðasa hemlum, dípedidyl peptidasa-4 hemlum eða öðrum GLP-1 móttakaörvum hefur ekki verið rannsökuð. Samhliða notkun exenatíðs með forðaverkun og með hraða losun hefur ekki verið rannsökuð og er ekki ráðlögð.

Skortur á verkun vegna mótefna gegn lyfinu af völdum meðferðarinnar (anti-drug antibodies, ADA) hjá börnum

Hugsanlegt er að meiri tilhneiging sé hjá börnum að mynda háa ADA mótefnatíttra en hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með hærri mótefnatíttra getur dregið úr svörun HbA_{1c}.

Ekki eru til próf sem mæla mótefni gegn lyfinu af völdum meðferðar, en ef ekki næst sú stjórn á blóðsykri sem stefnt var að þrátt fyrir að staðfest sé að sjúklingur fylgi fyrirmælum, óháð ástæðu fyrir skorti á verkun, eiga læknar að íhuga aðra sykursýkimeðferð.

Milliverkanir við warfarín

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilfelli af hækkuðu blóðstorkugildi INR (International Normalised Ratio), stundum í tengslum við blæðingar, við samhliðanotkun warfaríns og exenatíðs (sjá kafla 4.5).

Blóðsykurslækkun

Hætta á blóðsykurslækkun jókst þegar exenatíð með forðaverkun var notað ásamt súlfónýlúrealyfi í klínískum rannsóknum. Þar að auki í klínískum rannsóknum á sjúklingum, sem fengu samhliða meðferð með súlfónýlúrealyfi, jókst tíðni blóðsykurslækkunar hjá þeim sem höfðu vægt skerta nýrnastarfsemi samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Til þess að draga úr hættunni á blóðsykurslækkun í tengslum við notkun á súlfónýlúrealyfi, skal íhuga að lækka skammtinn af súlfónýlúrealyfinu.

Ört þyngdartap

Tilkynnt hefur verið um ört þyngdartap sem nemur >1,5 kg á viku hjá sjúklingum sem fá meðferð með exenatíði. Svona ört þyngdartap getur haft alvarlegar afleiðingar í för með sér. Fylgjast skal með einkennum gallsteina hjá sjúklingum með ört þyngdartap.

Meðferð hætt

Eftir að meðferð með exenatíði með forðaverkun lýkur geta áhrif þess haldið áfram þar sem þéttni þess í plasma minnkar á 10 vikum. Val á öðrum lyfjum og lyfjaskömmum skal vera í samræmi við þetta, þar sem aukaverkanir geta haldið áfram og verkun getur að hluta til viðhaldist þar til styrkur exenatíðs lækkar.

Hjálparefni

Natríuminnihald: Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst „natríumlaust“.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Súlfónýlúrealyf

Skammtaaðlögunar á súlfónýlúrealyfi getur verið þörf vegna aukinnar hættu á blóðsykurslækkun sem tengist meðferð með súlfónýlúrealyfi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Magatæming

Niðurstöður rannsókna þar sem paracetamol var notað sem merki um magatæmingu benda til þess að áhrif exenatíðs með forðaverkun til þess að hægja á magatæmingu séu ekki líkleg til að hafa klínískt marktæk áhrif á frásog lyfja til inntöku sem tekin eru samhliða. Því er ekki þörf á skammtaaðlögun fyrir lyf sem eru næm fyrir seinkun á magatæmingu.

Þegar 1.000 mg af parasetamóli voru gefin með eða án matar í kjölfar 14 vikna meðferðar með exenatíði með forðaverkun, sáust engar marktækar breytingar á AUC fyrir paracetamol borið saman við viðmiðunartímabilið. C_{max} fyrir paracetamol lækkaði um 16% (fastandi) og 5% (með fæðu) og t_{max} hækkaði úr um það bil 1 klst. á viðmiðunartímabilinu upp í 1,4% klst. (fastandi) og 1,3 (með fæðu).

Eftirfarandi rannsóknir á milliverkunum voru framkvæmdar með 10 µg af exenatíði með hraða losun en ekki exenatíði með forðaverkun:

Warfarín

Þegar warfarín var gefið 35 mínútum á eftir exenatíði með hraða losun kom fram seinkun á t_{max} sem nam um 2 klst. Engin klínískt marktæk áhrif urðu á C_{max} eða AUC. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hækkun á INR við samhliðanotkun warfaríns og exenatíðs með forðaverkun. Fylgjast skal með INR við upphaf meðferðar með exenatíði með forðaverkun hjá sjúklingum sem eru á warfaríni og/eða kúmarínafleiðum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

HMG CoA redúktasa hemlar

AUC fyrir lovastatin lækkaði um það bil um 40% og C_{max} um 28%, og t_{max} seinkaði um það bil um 4 klst. Þegar exenatíð með hraða losun var gefið samhliða stökum skammti af lovastatini (40 mg) samanborið við lovastatin gefið eitt sér. Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og exenatíði með hraða losun, sem stóðu í 30 vikur var samhliða notkun á exenatíði og HMG CoA redúktasa hemlum ekki tengd samkvæmum breytingum á blóðfitumælingum (sjá kafla 5.1). Ekki er þörf á að aðlaga skammta fyrirfram. Samt sem áður skal fylgjast reglulega með blóðfitum, eins og við á.

Dígoxín og lísínópríl

Engin klínísk markverð áhrif urðu á C_{max} eða AUC í rannsóknum á milliverkunum á áhrifum exenatíðs með hraða losun á dígoxín og lísínópríl, samt sem áður varð um það bil 2 klst. seinkun á t_{max} .

Etinýlestradíól og levónorgestrel

Ekki urðu breytingar á AUC, C_{max} eða C_{min} , hvorki hjá etinýlestradíóli né levónorgestrel, þegar samsettar getnaðarvarnartöflur (30 µg etinýlestradíól ásamt 150 µg levónorgestrel) voru teknar inn einni klukkustund á undan exenatíði með hraða losun. Engin áhrif urðu á AUC en C_{max} fyrir etinýlestradíól lækkaði um 45% og C_{max} fyrir levónorgestrel lækkaði um 27-41% og t_{max} seinkaði um 2-4 klukkustundir vegna seinkunar á magatæmingu, ef getnaðarvarnartöflur voru teknar inn 35 mínútum á eftir exenatíði. Lækkun C_{max} hefur takmarkaða klíníska þýðingu og ekki er þörf á því að breyta skammtinum á getnaðarvarnartöflunum.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum exenatíðs hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Vegna langs úthreinsunar tíma (wash out period) exenatíðs með forðaverkun, eiga konur á barneignaraldri að nota getnaðarvarnir á meðan meðferð með exenatíði með forðaverkun stendur. Meðferð með lyfinu skal stöðvuð í það minnsta 3 mánuðum áður en þungun er ráðgerð.

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun exenatíðs með forðaverkun á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Exenatíð með forðaverkun á ekki að nota á meðgöngu og mælt er með notkun á insúlíni.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort exenatíð skilst út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota exenatíð með forðaverkun.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Exenatíð með forðaverkun hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þegar exenatíð með forðaverkun er notað samtímis súlfónýlúrealyfi skal ráðleggja sjúklingum að gera varúðarráðstafanir til að forðast blóðsykurslækkun meðan á akstri stendur og við notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar hjá fullorðnum tengdust aðallega meltingarfærum (ógleði, sem var algengasta aukaverkunin og tengdist upphafi meðferðar og minnkaði með tímanum, og niðurgangur). Að auki komu fram aukaverkanir á stungustað (kláði, hnúðar, roðaþot), blóðsykurslækkun (með

súlfónýlurealyfi) og höfuðverkur. Flestar aukaverkanir sem tengdust exenatíði með forðaverkun voru vægar til miðlungs miklar.

Listi yfir aukaverkanir í töflu

Tíðni aukaverkana exenatíðs með forðaverkun úr klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu hjá fullorðnum (komu ekki fram í klínískum rannsóknum, tíðni ekki þekkt) er tekin saman í töflu 1 hér fyrir neðan.

Í klínísku rannsóknunum á exenatíði með forðaverkun hjá fullorðnum var önnur meðferð meðal annars breytt mataræði og líkamsrækt, metformín, súlfónýlurealyf, thiazolidínedíon eða samsett meðferð með blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku eða grunninsúlín.

Aukaverkanir eru skráðar samkvæmt MedDRA hugtakakerfinu eftir líffærakerfum og heildartíðni.

Tíðnin er skilgreind sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirlliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir exenatíðs með forðaverkun í klínískum rannsóknum og í aukaverkanatilkyningum hjá fullorðnum

Flokkun eftir líffærum /heiti aukaverkana	Tíðni					
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar						
Blóðflagnafæð af völdum lyfja						X ⁴
Lifur og gall						
Gallblöðrubólga			X ⁶			
Gallsteinaveiki			X ⁶			
Ónæmiskerfi						
Bráðafnæmisviðbrögð				X ¹		
Efnaskipti og næring						
Blóðsykurslækkun (með súlfónýlurealyfi)	X ¹					
Blóðsykurslækkun (með insúlíni)		X ^{2,3}				
Minnkuð matarlyst		X ¹				
Vökvaskortur			X ¹			
Taugakerfi						
Höfuðverkur		X ¹				
Sundl		X ¹				
Bragðskynstruflun			X ¹			
Svefnhöfgi			X ¹			
Meltingarfæri						
Garnateppa			X ¹			
Bráð brisbólga (sjá kafla 4.4)			X ¹			
Ógleði	X ¹					
Uppköst		X ¹				
Niðurgangur	X ¹					
Meltingartruflanir		X ¹				
Kviðverkir		X ¹				
Maga-vélindabakflæði		X ¹				
Uppbamba		X ¹				

Ropi			X ¹			
Hægðatregða		X ¹				
Vindgangur		X ¹				
Seinkuð magatæming			X ⁵			
Húð og undirhúð						
Dröfnunarörðuútbrot						X ⁴
Kláði og/eða ofsakláði		X ¹				
Ofnæmisbjúgur						X ⁴
Graftarkýli og húðbeðsbólga á stungustað						X ⁴
Ofsvitnun			X ¹			
Skalli			X ¹			
Nýru og þvagfæri						
Breytt nýrnastarfsemi þar með talin bráð nýrnabilun, versnun á langvinnri nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi, hækkað kreatínin í sermi (sjá kafla 4.4)			X ¹			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað						
Kláði á stungustað		X ¹				
Þreyta		X ¹				
Roði á stungustað		X ¹				
Útbrot á stungustað			X ¹			
Þróttleysi		X ¹				
Taugaspenna				X ¹		
Rannsóknaniðurstöður						
Hækkað INR (International Normalised Ratio) (sjá kafla 4.4)						X ⁴

¹ Tíðni byggð á tólf yfirstöðnum langtímarannsóknum á verkun og öryggi exenatíðs með forðaverkun, n= 2868 samtals, (sjúklingar sem fengu súlfónýlúrealyf n= 1002).

² Byggt á tilvikum blóðsykursfalls þar sem 1. Leiðir af sér meðvitundarleysi, flog eða dá sem gengur til baka eftir gjöf glúkagons eða glúkósa EÐA 2. Þarfnast aðstoðar þriðja aðila vegna skertrar meðvitundar eða hegðunar og gildi glúkósa er < 54 mg/dl (3 mmól/l) EÐA 3. Leiðir til einkenna sem benda til blóðsykursfalls samhliða glúkósagildi < 54 mg/dl (3 mmól/l) fyrir meðferð.

³ Tíðni úr 28-víkna samanburðartímabilinu í rannsókninni á exenatíði með forðaverkun sem viðbót við glargininsúlín (N=231).

⁴ Tíðni byggð á upplýsingum úr aukaverkanatilkyningum fyrir exenatíð með forðaverkun (heildarfjöldi sjúklinga ekki þekktur).

⁵ Tíðni byggð á sextán yfirstöðnum langtímarannsóknum á verkun og öryggi exenatíðs með forðaverkun, n = 4086 samtals.

⁶ Tíðni byggð á yfirstöðnum rannsóknum á öryggi og verkun BYDUREON (n=3560 samtals) m.a. DURATION 7 og DURATION 8 rannsóknunum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðflagnafæð af völdum lyfja

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá blóðflagnafæð af völdum lyfja (Drug-induced thrombocytopenia [DITP]) með exenatíðháðum blóðflagnamótefnum hjá fullorðnum. DITP er ónæmissiðlað viðbragð af völdum lyfjaháðra mótefna sem bregðast við blóðflögum. Þessi mótefna valda eyðileggingu blóðflagna í nærveru næmandi lyfsins.

Blóðsykurslækkun

Tíðni blóðsykurslækkunar jókst þegar exenatíð með forðaverkun var notað hjá fullorðnum samhliða súlfónýlurealyfi (24,0% miðað við 5,4%) (sjá kafla 4.4). Til að minnka hættuna á blóðsykurslækkun í tengslum við notkun súlfónýlurealyfs, skal íhuga minni skammta af súlfónýlurealyfinu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Exenatíð með forðaverkun var tengt marktækt færri tilfellum blóðsykurslækkunar en grunninsúlín hjá sjúklingum sem fá einnig metformín (3% á móti 19%) og hjá sjúklingum sem einnig fá metformín og meðferð með súlfónýlurealyfi (20% á móti 42%).

Í 12 rannsóknum á exenatíði með forðaverkun voru flest tilfelli (99,9% n=649) blóðsykurslækkunar væg og gengu til baka með inntöku kolvetna. Tilkynnt var um einn sjúkling með alvarlega blóðsykurslækkun þar sem hann var með lág blóðsykursgildi (2,2 mmól/l) og þarfnadist aðstoðar við meðferð með inntöku kolvetna sem leiddi til þess að einkennin gengu til baka.

Þegar exenatíði með forðaverkun var bætt við grunninsúlín þurfti ekki að breyta skammti insúlíns í upphafi. Exenatíð með forðaverkun ásamt grunninsúlíni sýndi ekki klínískt marktækan mun á tíðni blóðsykursfalls samanborið við insúlín. Ekkert alvarlegt blóðsykursfall átti sér stað í hópnum sem fékk exenatíð með forðaverkun og insúlín.

Ógleði

Ógleði var algengasta aukaverkunin hjá fullorðnum sem tilkynnt var um. Um 20% sjúklinga sem fengu exenatíð með forðaverkun tilkynntu um að minnsta kosti eitt atvik af ógleði samanborið við 34% sjúklinga sem fengu exenatíð með hraða losun. Flest tilfelli ógleði voru væg til miðlungs mikil. Hjá meirihluta sjúklinga sem urðu varir við ógleði í upphafi meðferðar minnkaði tíðni tilfella með áframhaldandi meðferð.

Hlutfall sjúklinga sem hættu vegna aukaverkana á meðan 30 vikna samanburðarrannsókninni stóð var 6% hjá sjúklingum sem fengu exenatíð með forðaverkun, 5% hjá sjúklingum sem fengu exenatíð með hraða losun. Algengasta aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt hjá báðum meðferðarhópum var ógleði og uppköst. < 1% sjúklinga sem fengu exenatíð með forðaverkun hættu meðferð vegna ógleði eða uppkasta hvors um sig og 1% sjúklinga á exenatíði með hraða losun.

Aukaverkanir á stungustað

Aukaverkanir á stungustað hjá fullorðnum voru algengari hjá sjúklingum sem fengu exenatíð með forðaverkun samanborið við sjúklinga sem fengu samanburðarlyf (16% miðað við 2-7%) á 6 mánaða samanburðartímabili rannsókna. Þessar aukaverkanir voru almennt vægar og leiddu ekki til þess að meðferð væri hætt. Meðhöndla má sjúklingana til að losna við einkennin meðan á meðferð stendur. Fyrir áframhaldandi inndælingar skal nota mismunandi stungustaði í viku hverri. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ígerð og húðbedsbólgu á stungustað.

Í klínískum rannsóknum var oft tekið eftir litlum hnúðum undir húð á stungustað, í samræmi við þekktu eiginleika poly (D,L-laktíð með glykólíði) pólýmer örku lyfjaforms. Meirihluti einstakra hnúða voru einkennalaus, höfðu ekki áhrif á þátttöku í rannsókn og gengu til baka á 4 til 8 vikum.

Ónæmingargeta

Í samræmi við hugsanlega ónæmingareiginleika prótein- og peptíðlyfja, geta sjúklingar þróað með sér mótefni gegn exenatíði eftir meðferð með exenatíði með forðaverkun. Hjá flestum sjúklingum sem þróa með sér mótefni, minnkar mótefnatítrinn með tímanum.

Jákvæðar mótefnamælingar (há eða lág gildi) er ekki hægt að nota til að spá fyrir um blóðsykursstjórnun hjá einstaka sjúklingum.

Í klínískum rannsóknum með exenatíði með forðaverkun hjá fullorðnum voru um það bil 45% sjúklinga með lága mótefnatíttra gegn exenatíði í lok rannsókna. Í heildina var hlutfall sjúklinga með jákvæð mótefnapróf stöðugt í öllum rannsóknum. Almennt var gildi blóðsykursstjórnunar (HbA1c) sambærilegt við það sem sást hjá einstaklingum án mótefnatíttra. Í fasa 3 rannsóknum voru að

meðaltali 12% sjúklinga með hærri mótefnatíttra. Hjá hluta þessara sjúklinga var blóðsykurssvörun við exenatíði með forðaverkun ekki til staðar í lok samanburðartímabilsins; 2,6% sjúklinga sýndu engan bata í blóðsykurstjórnun með háa mótefnatíttra en 1,6% sýndu engan bata án mælanlegra mótefna.

Sjúklingar sem mynduðu mótefni gegn exenatíði eru líklegri til að fá fleiri aukaverkanir á stungustað (til dæmis: roða í húð og kláða), en að öðru leiti með svipað hlutfall og tegundir aukaverkana og þeir sem höfðu engin mótefni gegn exenatíði.

Fyrir fullorðna sjúklinga á meðferð með exenatíði með forðaverkun var hlutfall ofnæmisviðbragða á stungustað (aðallega kláði með eða án roða) 9% á meðan 30-vikna og tveggja 26-vikna rannsóknunum stóð. Þessar aukaverkanir voru ekki eins algengar hjá sjúklingum sem mynduðu ekki mótefni (4%) samanborið við sjúklinga sem mynduðu mótefni (13%), með hærri tíðni hjá þeim sem voru með hærri mótefnatíttra.

Athugun á jákvæðum mótefnasýnum sýndi engin marktæk víxlviðbrögð með svipuðum innlægum peptíðum (glúkagon eða GLP-1).

Ört þyngdartap

Í 30 vikna rannsókn hjá fullorðnum höfðu um það bil 3% (n=4/148) sjúklinga sem fengu exenatíð með forðaverkun fundið fyrir að minnsta kosti einu tímabili örs þyngdartaps (skráð þyngdartap sem nam meira en 1,5 kg/viku í 2 heimsóknum í röð).

Aukin hjartsláttartíðni

Í safngreiningu á niðurstöðum klínískra rannsókna með exenatíði með forðaverkun hjá fullorðnum var meðalaukning á hjartsláttartíðni 2,6 slög á mínútu (beats per minute [bpm]) miðað við grunnlínu (74 bpm). Hjá fimmtán prósent sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með exenatíði með forðaverkun jókst hjartsláttartíðnin um ≥ 10 bpm; í öðrum meðferðarhópum jókst hjartsláttartíðnin um ≥ 10 bpm hjá um það bil 5% til 10% sjúklinga.

Börn

Öryggi exenatíðs í klínískri rannsókn hjá unglungum og börnum 10 ára og eldri (sjá kafla 5.1) var svipað og sést í rannsóknnum á fullorðnum.

Alvarlegt blóðsykursfall kom ekki fram í rannsókninni á börnum.

Á 24-vikna tvíblinda tímabilinu fékk einn sjúklingur (1,7%) í hópnum sem fékk exenatíð með forðaverkun og einn sjúklingur (4,3%) í lyfleysuhópnum minniháttar blóðsykursfall (skilgreint sem blóðsykursfall sem var ekki alvarlegt sem hafði einkenni í samræmi við blóðsykursfall og glúkósagildi lægra en 3 mmól/l [54 mg/dl] áður en blóðsykursfallið var meðhöndlað). Báðir sjúklingar fengu insúlín sem bakgrunnsmeðferð.

Rannsakandi greindi frá öðrum tilfellum blóðsykursfalls, tilfellum sem voru hvorki skilgreind sem alvarleg né minniháttar, hjá 8 sjúklingum (13,6%) í hópnum sem fékk exenatíð með forðaverkun og 1 sjúklingi (4,3%) í lyfleysuhópnum. Af þessum fengu 6 sjúklingar í hópnum sem fékk exenatíð með forðaverkun og 1 sjúklingur í lyfleysuhópnum insúlín sem bakgrunnsmeðferð.

Í rannsókninni á börnum var hámarks mótefnatíttri í allri rannsókninni lágur (< 625) hjá um það bil 30% sjúklinga og hár (≥ 625) hjá um það bil 63% sjúklinga. Hlutfall sjúklinga með jákvæðan mótefnatíttra náði hámarki í kringum viku 12. Fram að viku 52 í rannsókninni hafði hlutfall sjúklinga með háan mótefnatíttra minnkað (31%) og hlutfall sjúklinga með lágan mótefnatíttra (40%) aukist. Hjá sjúklingum með hærri mótefnatíttra getur dregið úr svörun HbA_{1c} (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Áhrif ofskömmunar með exenatíði (byggt á klínískum rannsóknum á exenatíði með hraða losun) voru meðal annars alvarleg ógleði, veruleg uppköst og hraðlækkandi þéttni glúkósa í blóði. Ef ofskömmun verður þarf að gefa viðeigandi stuðningsmeðferð samkvæmt klínískum einkennum sjúklings.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, hliðstæður við glúkagónlíkt peptíð-1 (GLP-1), ATC flokkur: A10BJ01.

Verkunarháttur

Exenatíð er glúkagonlíkt peptíð-1 (GLP-1) viðtakaörvi sem sýnir ýmis áhrif gegn blóðsykurshækkun líkt og glúkagonlíkt peptíð-1 (GLP-1). Aminósýruröð exenatíðs skarast að hluta til við manna GLP-1. Sýnt hefur verið fram á að exenatíð binst við og virkjar þekktan GLP-1 viðtaka í mönnum *in vitro*, verkunarháttur þess er stýrður af hringlaga AMP og/eða öðrum innanfrumu boðleiðum.

Exenatíð eykur, á glúkósaááðum grunni, seytingu insúlíns frá betafrumum í brisi. Eftir því sem glúkósaþéttni í blóði minnkar, dvínar insúlínseyting. Þegar exenatíð var notað í samhliða meðferð með metformíni og/eða thiazolidínedíoni sást ekki aukin tíðni blóðsykurslækkunar samanborið við það sem sást með samsetningunni lyfleysa og metformín og/eða thiazolidínedíon, sem gæti verið vegna áðurnefndrar örvunar á insúlínframleiðslu (sjá kafla 4.4).

Exenatíð bælir seytingu glúkagons sem vitað er að er óeðlilega hækkað, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Lægri glúkagonþéttni leiðir til minni losunar glúkósa frá lifur. Samt sem áður hefur exenatíð ekki áhrif á eðlilega glúkagon svörun og önnur hormónasvör við blóðsykurslækkun.

Exenatíð hægir á magatæmingu og veldur þannig því að glúkósi í fæðunni skilar sér hægar út í blóðrásina.

Með gjöf á exenatíði hefur verið sýnt fram á að það dregur úr fæðuinntöku vegna minnkaðrar matarlystar og aukinnar saðningar.

Lyfhrif

Exenatíð bætir sykurstjórnun með því að lækka og viðhalda lægri glúkósaþéttni bæði eftir mat og í föstu hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Ólíkt náttúrulegu GLP-1, eru lyfjafræðileg áhrif og lyfhrif exenatíðs með forðaverkun hjá mönnum hæfileg fyrir lyfjagjöf einu sinni í viku.

Í rannsókn á lyfhrifum exenatíðs kom í ljós að sjúklingar með sykursýki af tegund 2 (n=13) endurvöktu fasa 1 insúlín seytingu og bættu 2. fasa insúlín seytingu sem svar við inndælingu glúkósa í æð.

Verkun og öryggi

Niðurstöður úr langtímarannsóknum á exenatíði með forðaverkun eru teknar saman hér fyrir neðan, þessar rannsóknir tóku til 1.356 fullorðinna einstaklinga sem fengu exenatíð með forðaverkun, 52% karlmenn og 48% konur, 230 einstaklingar (17%) voru ≥ 65 ára.

Að auki var gerð tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu á hjarta- og æðastarfsemi (EXSCCEL) með 14.752 fullorðnum þátttakendum með sykursýki af tegund 2 og hvers konar hættu á hjarta- og æðasjúkdómum, sem viðbót við yfirstandandi hefðbundna meðferð.

Blóðsykursstjórnun

Í tveim rannsóknum hjá fullorðnum voru 2 mg af exenatíði með forðaverkun einu sinni í viku borin saman við 5 µg af exenatíð með hraða losun gefið tvisvar á dag í fjórar vikur og haldið áfram með 10 µg af exenatíði með hraða losun gefið tvisvar á dag. Ein rannsóknin stóð í 24 vikur (n= 252) og hin stóð í 30 vikur (n=295) og síðan var haldið áfram í 7 ár til viðbótar í opinni rannsókn þar sem allir sjúklingar fengu meðferð með 2 mg af exenatíði með forðaverkun einu sinni í viku (n=258). Í báðum rannsóknunum var sjáanleg lækkun á HbA_{1c} hjá báðum meðferðarhópum strax við fyrstu mælingu á HbA_{1c} eftir meðferð (4 eða 6 vikur).

Exenatíð með forðaverkun leiddi til tölfraðilega marktækrar lækkunar á HbA_{1c} samanborið við sjúklinga sem fengu exenatíð með hraða losun (Tafla 2).

Tekið var eftir klínískt marktækum áhrifum á HbA_{1c} hjá sjúklingum sem fengu exenatíð með forðaverkun og exenatíð með hraða losun í báðum rannsóknunum, óháð fyrri sykursýkimeðferðum.

Klínískt og tölfraðilega marktækt fleiri sjúklingar á exenatíði með forðaverkun náðu $\leq 7\%$ eða $<7\%$ lækkun á HbA_{1c} samanborið við exenatíð með hraða losun í báðum rannsóknunum ($p < 0,05$ og $p \leq 0,0001$ í þessari röð).

Bæði sjúklingar á exenatíði með forðaverkun og exenatíði með hraða losun náðu að léttast miðað við grunngili enda þótt munurinn á báðum meðferðarhópunum væri ekki marktækur.

Í opnu framhaldsrannsókninni náðu matshæfir sjúklingar sem skiptu úr exenatíði með hraða losun yfir í exenatíð með forðaverkun í viku 30 (n=121) sömu $-2,0\%$ lækkun á HbA_{1c} í viku 52 borið saman við grunngili og sjúklingar sem fengu meðferð með exenatíði með forðaverkun.

Hjá öllum sjúklingum sem kláruðu opnu framhaldsrannsóknina sem stóð yfir í 7 ár (n=122 af 258 sjúklingum sem hófu framhaldsrannsóknina) jókst HbA_{1c} smám saman frá viku 52 og áfram, en eftir 7 ár var það samt lægra en grunngilið ($-1,5\%$). Þyngdartap viðhélst í 7 ár hjá þessum sjúklingum.

Tafla 2: Niðurstöður úr tveimur rannsóknum á exenatíði með forðaverkun samanborið við exenatíð með hraða losun ásamt mataræði og líkamsrækt einu sér, metformíni og/eða súlfónýlúrealyfi og metformíni og/eða thiazolidínedíoni (meðferðarhópur)

24 vikna rannsókn	Exenatíð með forðaverkun 2 mg	Exenatíð með hraða losun 10 µg tvisvar á dag
N	129	123
Meðaltal HbA_{1c} (%)		
Grunngildi	8,5	8,4
Breyting frá grunngildi (±SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI)	-0,67 (-0,94,- 0,39)**	
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} < 7%	58	30
Breyting á fastandi blóðsykri (mmól/l) (±SE)	-1,4(±0,2)	-0,3(±0,2)
Meðal líkamspýngd (kg)		
Grunngildi	97	94
Breyting frá grunngildi (±SE)	-2,3(±0,4)	-1,4(±0,4)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI)	-0,95 (-1,91, 0,01)**	
30 vikna rannsókn		
N	148	147
Meðaltal HbA_{1c} (%)		
Grunngildi	8,3	8,3
Breyting frá grunngildi (±SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI)	-0,33 (-0,54,- 0,12)*	
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} ≤ 7%	73	57
Breyting á fastandi blóðsykri (mmól/l) (±SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Meðal líkamspýngd (kg)		
Grunngildi	102	102
Breyting frá grunngildi (±SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI)	-0,08 (-1,29, 1,12)*	

SE = staðalskekkja (standard error), CI= öryggisbil (confidence interval), *p< 0,05, **p< 0,0001

Framkvæmd hefur verið 26-vikna rannsókn hjá fullorðnum þar sem 2 mg exenatíð með forðaverkun er borið saman við glargininsúlín einu sinni á sólarhring. Samanborið við meðferð með glargininsúlíni sýndi meðferð með exenatíði með forðaverkun yfirburði á breytingu á HbA_{1c}, lækkaði marktækt líkamspýngd og tengdist færri tilvikum lækkaðs blóðsykurs (Tafla 3).

Tafla 3: Niðurstöður úr einni 26 vikna rannsókn með exenatíði með forðaverkun samanborið við glargíninsúlín með metformíni eingöngu eða metformíni og sulfónýlúrealyfi (meðferðarhópur)

	Exenatíð með forðaverkun 2 mg	Glargíninsúlín¹
N	233	223
Meðaltal HbA_{1c} (%)		
Grunngildi	8,3	8,3
Breyting frá grunngildi (±SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI)	-0,16 (-0,29,- 0,03)*	
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} ≤ 7%	62	54
Breyting á fastandi blóðsykri (mmól/l) (±SE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Meðal líkamspýngd (kg)		
Grunngildi	91	91
Breyting frá grunngildi (±SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI)	-4,05 (-4,57,- 3,52)*	

SE = staðalskekka, CI= öryggisbil, *p < 0,05

¹ Glargíninsúlín var skammtað þannig að glúkósaþéttni væri 4,0 til 5,5 mmól/l (72 til 100 mg/dl). Meðalskammtur af glargíninsúlíni í upphafi meðferðar var 10,1 a.e./dag upp í 31,1 a.e./dag fyrir sjúklinga sem fengu glargíninsúlín meðferð.

Niðurstöður eftir viku 156 voru samhljóða þeim sem greint var frá í bráðabirgða skýrslu eftir 26 vikur. Meðferð með exenatíði með forðaverkun bætti blóðsykursstjórnun og þyngdarstjórnun stöðugt og marktækt, samanborið við meðferð með glargíninsúlíni. Niðurstöður varðandi öryggi í viku 156 voru samhljóða þeim sem greint var frá eftir 26 vikur.

Í 26-vikna tvíblindri rannsókn var exenatíð með forðaverkun borið saman við hámarks dagskammt af sitagliptíni og píóglítazóni hjá fullorðnum sjúklingum sem notuðu einnig metformín. Allir meðferðarhópar voru með marktæka lækkun á HbA_{1c} miðað við grunngildi. Exenatíð með forðaverkun sýndi yfirburði með tilliti til breytingar á HbA_{1c} miðað við grunngildi samanborið við bæði sitagliptín og píóglítazón.

Exenatíð með forðaverkun sýndi marktækt meiri lækkun á þyngd samanborið við sitagliptín. Sjúklingar á píóglítazóni þyngdust (Tafla 4).

Tafla 4: Niðurstöður úr einni 26-vikna rannsókn á exenatíði með forðaverkun samanborið við sitaglíptín og píóglítazón ásamt metformíni (meðferðarhópur)

	Exenatíð með forðaverkun 2 mg	Sitaglíptín 100 mg	Píóglítazón 45 mg
N	160	166	165
Meðaltal HbA_{1c} (%)			
Grunngildi	8,6	8,5	8,5
Breyting frá grunngildi (±SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI) samanborið við sitaglíptín	-0,63 (-0,89,- 0,37)**		
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI) samanborið við píóglítazón	-0,32 (-0,57,- 0,06)*		
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} ≤ 7%	62	36	49
Breyting á fastandi blóðsykri (mmól/l) (±SE)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Meðal líkamsþyngd (kg)			
Grunngildi	89	87	88
Breyting frá grunngildi (±SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI) samanborið við sitaglíptín	-1,54 (-2,35,- 0,72)*		
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI) samanborið við píóglítazón	-5,10 (-5,91,- 4,28)**		

SE = staðalskekka, CI= öryggisbil, *p < 0,05, **p < 0,0001

Í 28-vikna tvíblindri rannsókn hjá fullorðnum var samsetning exenatíðs með forðaverkun og dapagliflozins borin saman við exenatíð með forðaverkun eingöngu og dapagliflozin eingöngu hjá einstaklingum sem notuðu einnig metformín. Hjá öllum meðferðarhópunum lækkaði HbA_{1c} miðað við grunngildi. Hjá meðferðarhópunum sem fengu exenatíð með forðaverkun og dapagliflozin lækkaði HbA_{1c} meira miðað við grunngildi samanborið við meðferð með exenatíði með forðaverkun eingöngu og dapagliflozini eingöngu (tafla 5).

Með samsettri meðferð með exenatíði með forðaverkun og dapagliflozini varð marktækt meira þyngdartap samanborið við meðferð með lyfjunum hvoru fyrir sig eingöngu (tafla 5).

Tafla 5: Niðurstöður úr einni 28-vikna rannsókn á exenatíði með forðaverkun og dapagliflozini samanborið við exenatíð með forðaverkun eingöngu og dapagliflozin eingöngu, ásamt metformíni (meðferðarhópur)

	Exenatíð með forðaverkun 2 mg QW + dapagliflozin 10 mg QD	Exenatíð með forðaverkun 2 mg QW + lyfleysa QD	Dapagliflozin 10 mg QD + lyfleysa QW
N	228	227	230
Meðaltal HbA_{1c} (%)			
Grunngildi	9,3	9,3	9,3
Breyting frá grunngildi (±SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi milli samsettrar meðferðar og einlyfjameðferðar með virku lyfi (95% CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} < 7%	45	27	19
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á fastandi plasmaglúkósa (mmól/l) (±SE)^a	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Meðaltalsmunur frá grunngildi milli samsettrar meðferðar og einlyfjameðferðar með virku lyfi (95% CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á plasmaglúkósa 2 klst. eftir máltíð (mmól/l) (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunnlínu milli samsettrar meðferðar og einlyfjameðferðar með virku lyfi (95% CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Meðallíkamsþyngd (kg)			
Grunngildi	92	89	91
Breyting frá grunngildi (±SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi milli samsettrar meðferðar og einlyfjameðferðar með virku lyfi (95% CI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=einu sinni í viku, QD=einu sinni á dag, SE = staðalskekka, CI= öryggisbil, N=fjöldi sjúklinga.

^a Aðlagð meðaltal með aðferð minnstu kvaðrata (LS Means) og munur milli hópa á breytingum frá grunngildi eftir 28 vikur er fundinn með notkun blandaðs líkans með endurteknum mælingum (MMRM), þ.m.t. meðferð, svæði, lagskipting eftir grunngildi HbA_{1c} (< 9,0% eða ≥ 9,0%), vika, og gagnáhrif meðferðar eftir vikum sem fastir þættir og grunngildi sem skýribreyta.

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

p-gildi eru öll aðlöguð p-gildi fyrir margfeldni (multiplicity).

Greiningarnar taka ekki til mælinga eftir neyðarmeðferð og eftir að meðferð með rannsóknarlyfi var hætt fyrir en áætlað var.

Í 28-vikna tvíblindri rannsókn hjá fullorðnum var exenatíð með forðaverkun ásamt glargíninsúlíni eingöngu eða með metformíni borið saman við lyfleysu ásamt glargíninsúlíni eingöngu eða með metformíni. Skammtar glargíninsúlíns miðuðu að fastandi plasmaglúkósagildi 4,0 til 5,5 mmól/l (72 til 99 mg/dl). Exenatíð með forðaverkun sýndi yfirburði með tilliti til lækkunar á HbA_{1c} frá grunnildi að viku 28 samanborið við lyfleysu (tafla 6).

Exenatíð með forðaverkun lækkaði líkamsþyngd í viku 28 meira en lyfleysa (tafla 6).

Tafla 6: Niðurstöður úr einni 28-vikna rannsókn á exenatíði með forðaverkun samanborið við lyfleysu ásamt glargíninsúlíni eingöngu eða með metformíni (meðferðarhópur)

	Exenatíð með forðaverkun 2 mg + glargíninsúlín ^a	Lyfleysa + glargíninsúlín ^a
N	230	228
Meðaltal HbA_{1c} (%)		
Grunngildi	8,5	8,5
Breyting frá grunnildi (± SE) ^b	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunnildi milli meðferða (95% CI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} ≤ 7%^c	33*	7
Meðallíkamsþyngd (kg)		
Grunngildi	94	94
Breyting frá grunnildi (± SE) ^b	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunnildi milli meðferða (95% CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Breyting frá grunnildi á plasmaglúkósa 2 klst. eftir máltíð (mmól/l) (± SE)^{b,d}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunnlínu milli meðferða (95% CI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N= fjöldi sjúklinga í hverjum meðferðarhópi, SE = staðalskekking, CI= öryggisbil, *p-gildi < 0,001 (aðlöguð fyrir margfeldni).

^a. Meðalbreyting á meðalsólarhringsskammti insúlíns með aðferð minnstu kvaðrata var 1,6 einingar fyrir exenatíð með forðaverkun og 3,5 einingar fyrir lyfleysuhópinn.

^b. Aðlagð meðaltal með aðferð minnstu kvaðrata (LS Means) og munur milli hópa á breytingum frá grunnildi eftir 28 vikur er fundinn með notkun blandaðs líkans með endurteknum mælingum (MMRM), þ.m.t. meðferð, svæði, lagskipting eftir grunnildi HbA_{1c} (< 9,0% eða ≥ 9,0%), lagskipting eftir notkun súlfónýlúrealyfs við upphaf rannsóknar (já eða nei), vika og gagnáhrif meðferðar eftir vikum sem fastir þættir og grunnildi sem skýribreyta. Heildarbreyting á gildi plasmaglúkósa 2 klst. eftir máltíð í viku 28 er fengin á svipaðan hátt með ANCOVA.

^c. Allir sjúklingar þar sem vantar upplýsingar við lok rannsóknar eru reiknaðir eins og þeir hafi ekki svarað meðferð (non-responders).

^d. Eftir staðlað máltíðarpróf (meal tolerance test).

Greiningarnar taka ekki til mælinga eftir neyðarmeðferð og eftir að meðferð með rannsóknarlyfi var hætt fyrr en áætlað var.

Mat á hjarta- og æðastarfsemi

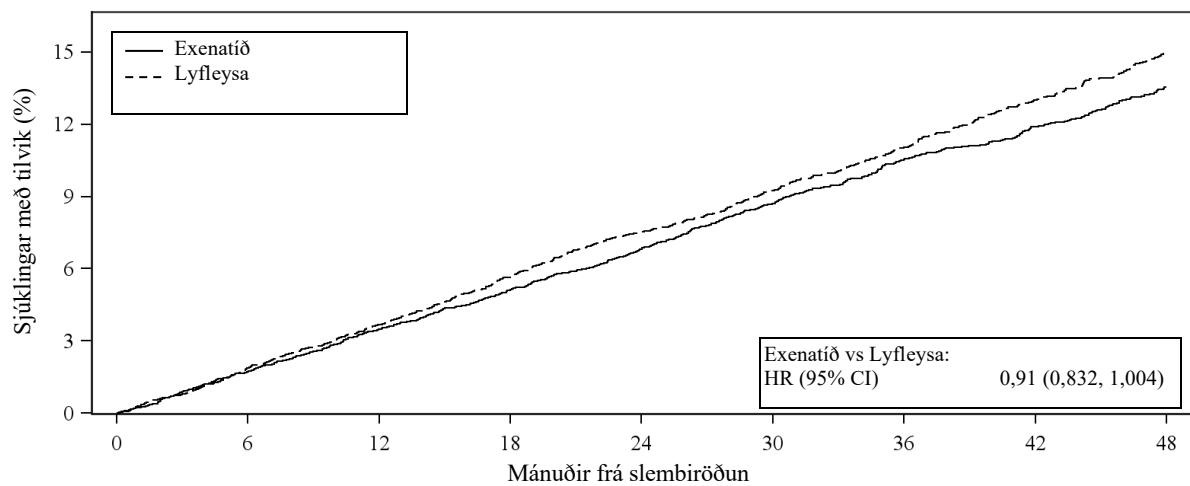
EXSCEL var hagnýt útkomurannsókn á hjarta- og æðastarfsemi hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og hvers konar hættu á hjarta- og æðasjúkdómum. Alls var 14.752 sjúklingum slembiraðað 1:1 og fengu þeir annaðhvort 2 mg exenatíð með forðaverkun einu sinni í viku eða lyfleysu, sem viðbót við hefðbundna meðferð sem gat falið í sér SGLT2 hemla. Sjúklingum var fylgt eftir í hefðbundinni klínískri meðferð í 38,7 mánuði að miðgildi og miðgildi meðferðarlengdar var 27,8 mánuðir. Vitað var um ástand sjúklinga við lok rannsóknar hjá 98,9% sjúklinga sem fengu exenatíð með forðaverkun og 98,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Meðalaldur við upphaf rannsóknar var 62 ár (8,5% sjúklinga var ≥ 75 ára). Um það bil 62% sjúklinga voru karlkyns. Meðal BMI var 32,7 kg/m² og meðaltímabil sykursýki var 13,1 ár. Meðal HbA_{1c} var 8,1%. Um það bil 49,3% voru

með vægt skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gaukulsíunarhraði [eGFR] ≥ 60 til ≤ 89 ml/mín./1,73 m²) og 21,6% voru með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 30 til ≤ 59 ml/mín./1,73 m²). Samtals höfðu 26,9% sjúklinga ekki fyrri sögu um hjarta- eða æðatilvik, 73,1% höfðu sögu um að minnsta kosti eitt slíkt tilvik.

Aðalendapunktur hvað varðar öryggi (ekki lakara) og verkun (yfirburðir) í EXSCEL var tíminn þar til fyrsta staðfesta alvarlegra aukaverkun á hjarta eða æðar (MACE) kom fram: dauðsfall tengt hjarta- og æðasjúkdóm, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og slag sem ekki leiddi til dauða. Dauðsfall af hvaða völdum sem er var upphaflegi aukaendapunkturinn sem lagt var mat á.

Exenatíð með forðaverkun jók ekki hættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 samanborið við lyfleysu sem viðbót við hefðbundna meðferð (HR: 0,91; 95% CI: 0,832, 1,004; P < 0,01 fyrir ekki lakara) sjá mynd 1. Í fyrirfram skilgreindri greiningu á undirhópum í EXSCEL var áhættuhlutfall fyrir MACE 0,86 (95% CI: 0,77–0,97) hjá sjúklingum með grunnildi eGFR ≥ 60 ml/mín./1,73 m² og 1,01 (95% CI: 0,86–1,19) hjá sjúklingum með grunnildi eGFR < 60 ml/mín./1,73 m². Niðurstöður samsettu aðalendapunktanna og aukaendapunkta hvað varðar hjarta og æðar eru sýndar á mynd 2.

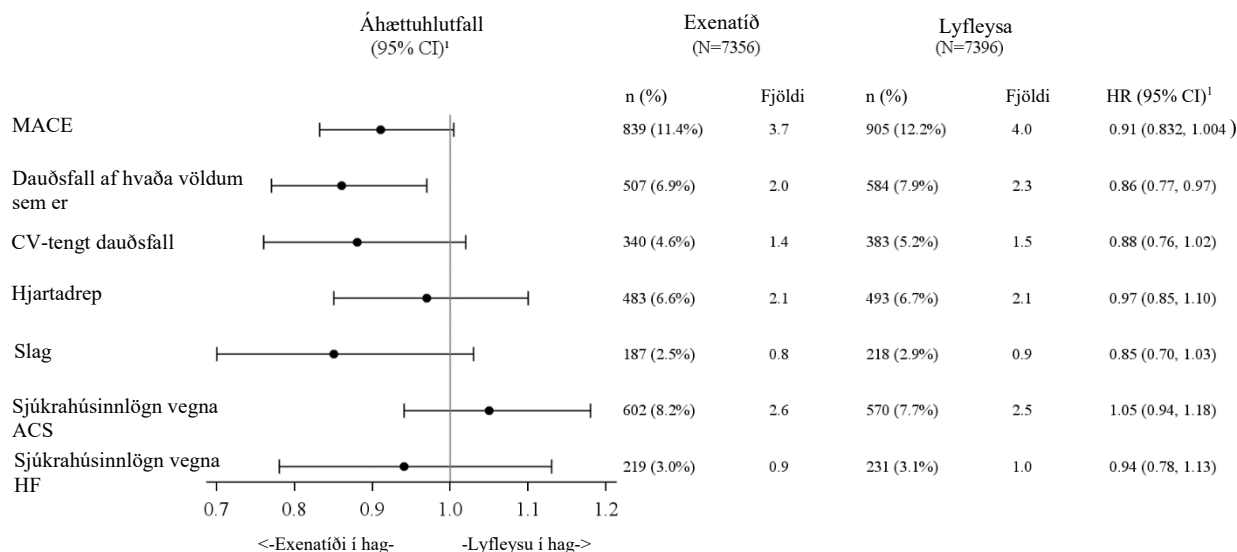
Mynd 1: Tími fram að fyrsta staðfesta MACE (sjúklingar sem á að meðhöndla)



	Fjöldi í hættu								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Exenatíð	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
Lyfleysa	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

HR=áhættuhlutfall, CI=öryggisbil

Mynd 2: Forest mynd: Greining á aðal- og aukaendapunktum (sjúklingar sem á að meðhöndla)



ACS=brátt kransæðaheilkenni; CI=öryggisbil CV=hjarta og æðar; HF=hjartabilun; HR=áhættuhlutfall; MACE=alvarleg aukaverkun á hjarta eða æðar; n=fjöldi sjúklinga með tilvik; N=fjöldi sjúklinga í meðferðarhóp.

¹ HR (virkt efni/lyfleysa) og CI eru byggð á ein- og fjölþáttgreiningu (Cox proportional hazards regression model), lagskipt eftir sögu um hjarta- eða æðatilvik, með meðferðarhóp einungis sem skýribreytu.

Þörf fyrir önnur blóðsykurslækkandi lyf minnkaði um 33% hjá hópnum sem fékk exenatíð með forðaverkun (tíðni aðlöguð að útsetningu 10,5 á hver 100 sjúklingaár) samanborið við lyfleysuhópinn (tíðni aðlöguð að útsetningu 15,7 á hver 100 sjúklingaár). Lækkun HbA_{1c} sást meðan rannsóknin stóð yfir og var meðferðarmunur -0,53% (exenatíð með forðaverkun á móti lyfleysu).

Líkamsþyngd

Í öllum rannsóknunum á exenatíði með forðaverkun var tekið eftir lækkun á líkamsþyngd miðað við grunngili. Í samanburðarrannsóknunum fjórum sást þessi lækkun á líkamsþyngd hjá þeim sjúklingum sem fengu meðferð með exenatíði með forðaverkun óháð tilkomu ógleði þrátt fyrir að lækkunin væri meiri hjá hópnum sem fékk ógleði (meðal lækkun – 2,9 kg til – 5,2 kg hjá þeim sem fundu fyrir ógleði miðað við – 2,2 kg til- 2,9 kg án ógleði).

Í samanburðarrannsóknunum fjórum var hlutfall sjúklinga með bæði lækkun á líkamsþyngd og lækkun á HbA_{1c} á bilinu 70 til 79%(hlutfall sjúklinga með lækkun á HbA_{1c} var á bilinu 88 til 96%).

Glúkósi í plasma/sermi

Meðferð með exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækrar lækkunar á fastandi glúkósa í plasma/sermi, þessar lækkanir sáust jafnvel strax eftir 4 vikur. Í samanburðarrannsókninni með lyfleysu og glárgíninsúlíni var breyting á fastandi plasmaglúkósa frá grunngili að viku 28 -0,7 mmól/l fyrir hópinn sem fékk exenatíð með forðaverkun og -0,1 mmól/l fyrir lyfleysuhópinn. Einnig var tekið eftir viðbótar lækkun á gildum eftir máltíðir. Bætt gildi fastandi glúkósa héldust í 52 vikur.

Virgni beta fruma

Notkun mælinga eins og HOMA-B í klínískum rannsóknum á exenatíði með forðaverkun gefa til kynna bætt virgni beta fruma. Áhrifin á beta frumur héldust í 52 vikur.

Blóðþrýstingur

Tekið var eftir lækkun á slagbilsþrýstingi í samanburðarrannsóknunum fjórum á exenatíði með forðaverkun (2,9 mmHg til 4,7 mmHg). Í 30 vikna samanburðarrannsókninni á exenatíði með hraða losun lækkuðu bæði exenatíð með forðaverkun og exenatíð með hraða losun marktækt slagbilsþrýsting frá grunngili (4,7±1,1 mmHg og 3,4± 1,1 mmHg, í sömu röð); ekki var marktækur munur á meðferðunum. Bættum blóðþrýstingi var viðhaldið í 52 vikur.

Í samanburðarrannókninni með lyfleysu og glargininsúlíni var breyting á slagbilsþrýstingi frá grunnildri að viku 28 $-2,6$ mmHg fyrir hópinn sem fékk exenatíð með forðaverkun og $-0,7$ mmHg fyrir lyfleysuhópinn.

Eftir 28 vikur leiddi samsett meðferð með exenatíði með forðaverkun og dapagliflozini til marktækt meiri meðaltalsbreytinga á slagbilsþrýstingi, sem nam $-4,3 \pm 0,8$ mmHg, samanborið við $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) með exenatíði með forðaverkun eingöngu og $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$) með dapagliflozini eingöngu.

Fastandi blóðfita

Exenatíð með forðaverkun hefur ekki sýnt neikvæð áhrif á blóðfitugildi.

Börn

Verkun og öryggi 2 mg af exenatíði með forðaverkun einu sinni í viku eða lyfleysu voru metin í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannókn með lyfleysu og samhliða hópum, hjá unglingum og börnum 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 þar sem meðferðin samanstóð af sérstöku mataræði og hreyfingu eingöngu eða ásamt föstum skammti af sykursýkilyfjum til inntöku og/eða insúlíni. Exenatíð með forðaverkun lækkaði HbA_{1c} meira en lyfleysa eftir 24 vikur (tafla 7).

Tafla 7: Niðurstöður úr einni 24-vikna rannsókn á exenatíði með forðaverkun samanborið við lyfleysu hjá unglingum og börnum 10 ára og eldri (sjúklingar sem á að meðhöndla)

	Exenatíð með forðaverkun 2 mg QW	Lyfleysa QW
Sjúklingar sem á að meðhöndla (N)	58	24
Meðaltal HbA_{1c} (%)		
Grunngildi	8,11	8,22
Breyting frá grunngildi (\pm SE)	$-0,36$ (0,18)	$0,49$ (0,27)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunngildi samanborið við lyfleysu (95% CI) ^a	$-0,85$ ($-1,51$; $-0,19$)*	
Meðalgildi fastandi glúkósa (mmól/l)		
Grunngildi	9,24	9,08
Breyting frá grunngildi (\pm SE)	$-0,29$ (0,424)	$0,91$ (0,63)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunngildi samanborið við lyfleysu (95% CI) ^b	$-1,2$ ($-2,72$; $0,32$)	
Meðallíkamsþyngd (kg)		
Grunngildi	100,33	96,96
Breyting frá grunngildi (\pm SE)	$-0,59$ (0,67)	$0,63$ (0,98)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunngildi samanborið við lyfleysu (95% CI) ^b	$-1,22$ ($-3,59$; $1,15$)	
Hlutfall sem náði HbA_{1c} <7,0%	31,0%	8,3%
Hlutfall sem náði HbA_{1c} ≤6,5%	19,0%	4,2%
Hlutfall sem náði HbA_{1c} <6,5%	19,0%	4,2%

* $p=0,012$

^a Aðlagð meðaltal með aðferð minnstu kvaðrata (LS Means) og munur milli hópa á breytingum frá grunngildi í hverri heimsókn eru fundin með notkun MMRM, þ.m.t. meðferðarhópur, svæði, heimsókn, gagnáhrif hjá meðferðarhópum eftir heimsókn (visit interaction), grunngildi HbA_{1c} og grunngildi HbA_{1c}, gagnáhrif eftir heimsókn sem fastir þættir, stuðst var við ómótað samdreifni fylki (unstructured covariance matrix).

^b Aðlagð meðaltal með aðferð minnstu kvaðrata (LS Means) og munur milli hópa á breytingum frá grunnildi í hverri heimsókn eru fundin með notkun MMRM, þ.m.t. meðferðarhópur, svæði, heimsókn, áhrifum meðferðar yfir tíma (visit interaction), grunnildi, gildi HbA_{1c} við skimun (< 9,0% eða ≥ 9,0%) og grunnildi yfir tíma sem fastir þættir, stuðst var við ómótað samdreifni fylki (unstructured covariance matrix).

5.2 Lyfjahlvörf

Frásogseiginleikar exenatíðs endurspeglar langtíma losunareiginleika lyfjaforms exenatíðs með forðaverkun. Þegar það hefur frásogast inn í blóðrásina dreifist exenatíð og brotnar niður í samræmi við eiginleika lyfjahlvarfa í líkamanum (eins og lýst er í þessum kafla).

Frásog

Í kjölfar vikulegra lyfjagjafa með 2 mg af exenatíði með forðaverkun, var meðalþéttni exenatíð meiri en lágmarks verkunarþéttni (~ 50 pg/ml) á tveimur vikum með stigvaxandi aukningu í meðalþéttni exenatíðs í plasma í 6 til 7 vikur. Eftir þann tíma var um það bil 151-265 pg/ml þéttni exenatíðs haldið stöðugri sem gaf til kynna að jafnvægi var náð. Jafnvægi á þéttni exenatíð hélst stöðugt á meðan einnar viku skammtahléinu stóð, með lágmarks sveiflum milli toppa og lægða frá þessari meðferðarþéttni.

Dreifing

Meðaldreifirúmmál exenatíðs eftir staka gjöf á exenatíði undir húð er 28 l.

Umbrot og brottvarf

Forklínískar rannsóknir hafa sýnt að exenatíð er aðallega útskilið með gauksúni fylgt eftir með próteinsundrandi niðurbroti. Meðalúthreinsun exenatíðs er 9 l/klst. Þessi lyfjahlvarfa einkenni exenatíðs eru óháð skammti. Um það bil 10 vikum eftir að meðferð með exenatíði með forðaverkun var stöðvuð féll þéttni exenatíðs í plasma niður fyrir mælanleg gildi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfssemi

Greining á lyfjahlvörfum á hópi sjúklinga með skerta nýrnastarfssemi sem fengu 2 mg af exenatíði með forðaverkun 2 mg gefur til kynna um það bil 74% og 23% (áætlað miðgildi í hverjum hóp) hækkun á altækri útsetningu hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfssemi (N=10) og hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfssemi (N=56), talið í sömu röð, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfssemi (N=84).

Skert lifrastarfssemi

Engar rannsóknir á lyfjahlvörfum hafa verið framkvæmdar á sjúklingum með skerta lifrastarfssemi. Exenatíð skilst aðallega út um nýrun og því er ekki búist við að skert lifrastarfssemi hafi áhrif á blóðþéttni exenatíðs.

Kyn, kynþáttur og líkamsþyngd

Kyn, kynþáttur og líkamsþyngd hafa engin klínísk marktæk áhrif á lyfjahlvörf exenatíðs.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um aldræða, en benda þó ekki til greinilegra breytinga á útsetningu exenatíðs með hækkandi aldri fram að allt að 75 ára aldri.

Í rannsókn á lyfjahlvörfum exenatíðs með hraða losun hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2, orsakaði exenatíð lyfjagjöf (10 µg) meðal hækkun á AUC exenatíðs um 36% hjá 15 öldruðum einstaklingum á aldrinum 75 til 85 ára samanborið við 15 einstaklinga á aldrinum 45 til 65 ára, líklega tengt minnkaðri nýrnastarfssemi hjá eldri aldurshópnum (sjá kafla 4.2).

Börn

Greining á lyfjahlvörfum hjá unglíngum og börnum með lága ADA títra 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 sýndi fram á að gjöf exenatíðs með forðaverkun (2 mg) olli útsetningu sem er svipuð og sést hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Niðurstöður úr forklínískum rannsóknum á exenatíði með hraða losun eða á exenatíði með forðaverkun benda ekki til neinnar sérstakrar áhættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta eða eiturverkunum á erfðaefni.

Skjaldkirtilsæxli hafa sést í rottum og músum við notkun langvirkra GLP-1 viðtakaörva. Í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum með exenatíði með forðaverkun sást aukin tíðni C-frumu kirtilæxla og C-frumu krabbameina við skammta ≥ 2 -falda útsetningu hjá mönnum byggt á AUC. Klínískt gildi þessa er ekki vitað að svo stöddu.

Dýrarannsóknir á exenatíði gefa ekki til kynna skaðleg áhrif með tilliti til frjósemi, háir skammtar af exenatíði ollu áhrifum á beinagrind og drógu úr vexti fósturs og nýbura.

6 LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Duft

poly (D,L-laktíð með glykólíði)
súkrósi

Leysir

natríum karmellósi
natríum klóríð
pólýsorbat 20
natríum díhýdrógen fosfat mónóhýdrat
dínatríum fosfat heptahýdrat
vatn fyrir stungulyf
natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig (pH))

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Eftir blöndun

Dreifuna á að nota strax eftir blöndun duftsins og leysisins.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).

Má ekki frjósa.

Lyfjapennana má geyma í allt að 4 vikur við lægri hita en 30 °C fyrir notkun. Við lok þess tímabils skal nota pennana eða farga þeim.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3

6.5 Gerð íláts og innihald

Hver tvíhólfa lyfjapenni inniheldur exenatíð duft og leysi í glerlykju (gler af gerð 1) sem lokuð er í annan endann með klóróbútýlgúmmítappa og álinnsigli og í hinn endann með klóróbútýlgúmmístimpli. Hólfín tvö eru aðskilin með öðrum klóróbútýlgúmmístimpli. Ein nál fylgir hverjum lyfjapenna. Hverri öskju fylgir einnig ein nál til vara. Notið aðeins þær nálar sem fylgja með lyfjapennanum.

Pakkningar með 4 stakskammta áfylltum lyfjapennum og fjölpakkning með 12 (3 pakkningar með 4) stakskammta áfylltum lyfjapennum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Áfyllta lyfjapennann á aðeins að nota í eitt skipti.

Taka þarf lyfjapennann úr kæli að minnsta kosti 15 mínútum fyrir notkun. Duftið (stungulyfsstofn) í öðru hólfinu á að blanda við leysinn í hinu hólfi áfyllta lyfjapennans. Skoða þarf leysinn vel fyrir notkun. Leysinn má einungis nota ef hann er tær og laus við agnir. Notið blönduna einungis ef hún er hvít til beinhvít og skýjuð eftir blöndun. Lesið fylgiseðilinn vandlega og Notkunarleiðbeiningar með nánari upplýsingum um blöndun og gjöf.

Notið einungis sérgerðar nálar sem fylgja lyfjapennanum.

Exenatíð með forðaverkun á að gefa undir húð strax eftir blöndun duftsins við leysinn.

Ekki má nota exenatíð með forðaverkun sem hefur frosið.

Leiðbeina skal sjúklingnum um að farga lyfjapennanum á öruggan hátt með nálinni áfastri eftir hverja inndælingu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/696/003-004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. júní 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. febrúar 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Bydureon 2 mg stungulyf, forðadreifa í áfylltum lyfjapenna.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfylltur lyfjapenni gefur skammt sem er 2 mg af exenatíði í 0,85 ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, forðadreifa í áfylltum lyfjapenna (BCise).

Hvít til beinhvít ógegnsæ dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Bydueron er ætlað fullorðnum, unglíngum og börnum 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 til að bæta blóðsykursstjórn í samsettri meðferð með öðrum blóðsykurslækkandi lyfjum, þ.m.t. grunninsúlíni, þegar yfirstandandi meðferð ásamt sérstöku mataræði og hreyfingu veitir ekki fullnægjandi blóðsykursstjórn.

Upplýsingar um niðurstöður rannsókna með tilliti til samsetninga, áhrifa á blóðsykursstjórnun og hjarta- og æðatilvik, og rannsóknafýði eru í köflum 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 2 mg af exenatíði einu sinni í viku.

Sjúklingar sem eru að skipta úr exenatíði með hraða losun (Byetta) yfir í exenatíð með forðaverkun (Bydureon eða Bydureon BCise) geta orðið varir við skammvinna hækkun á blóðsykri, sem vanalega gengur til baka á fyrstu fjórum vikunum eftir að meðferð hófst. Sjúklingar sem skipta á milli lyfjaforma exenatíðs með forðaverkun (Bydureon eða Bydureon BCise) geta gert það, án væntanlegra áhrifa á þéttni glúkósa í blóði sem máli skipta.

Þegar exenatíði með forðaverkun er bætt við meðferð með metformíni og/eða thiazolidínedíoni, þarf ekki að breyta skammti af metformíni og/eða thiazolidínedíoni. Þegar því er bætt við meðferð með súlfónýlúrealyfi skal íhuga að minnka skammt af súlfónýlúrealyfi til að minnka hættuna á blóðsykurslækkun (sjá kafla 4.4). Samsett meðferð með thiazolidínedíoni var eingöngu rannsökuð hjá fullorðnum sjúklingum.

Exenatíð með forðaverkun á að gefa einu sinni í viku á sama vikudegi í hverri viku. Ef nauðsynlegt er má skipta um þann vikudag sem lyfið er gefið svo framarlega sem síðasti skammtur var gefinn að minnsta kosti þremur dögum fyrr. Gefa má exenatíð með forðaverkun á hvaða tíma dags sem er, með eða án matar.

Ef skammtur gleymist, skal gefa hann við fyrsta tækifæri, að því gefnu að næsta reglubundna skammt eigi að gefa eftir 3 daga eða fleiri. Eftir það geta sjúklingar haldið áfram samkvæmt venjulegri skammtaáætlun einu sinni í viku.

Ef skammtur gleymist og næsta reglubundna skammt á að gefa 1 eða 2 dögum síðar skal sjúklingurinn ekki gefa sér skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram með gjöf exenatíðs með forðaverkun á næsta reglubundna skammtadegi.

Notkun lyfsins krefst ekki viðbótar sjálfvöktunar. Nauðsynlegt er að sjúklingar fylgist sjálfir með blóðsykri til að aðlaga skammtinn af súlfónýlúrealyfi og insúlíni, einkum eftir að notkun exenatíðs með forðaverkun er hafin og dregið er úr insúlíngjöf. Ráðlagt er að minnka skammtinn af insúlíni í þrepum.

Ef byrjað er á annarri blóðsykurslækkandi meðferð eftir að töku exenatíðs með forðaverkun er hætt skal hafa í huga langvinna losun lyfsins (sjá kafla 5.2).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á aldursháðri skammtaaðlögun. Samt sem áður skal hafa í huga nýrnastarfssemi sjúklingsins þar sem nýrnastarfsemi minnkar venjulega með aldrinum (sjá *Skert nýrnastarfsemi*) (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfssemi.

Ekki er mælt með notkun exenatíðs með forðaverkun hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða verulega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði [GFR] < 30 ml/mín.) (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir unglunga og börn 10 ára og eldri. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi fyrir börn yngri en 10 ára (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lyfjagjöf

Notkun undir húð

Exenatíð með forðaverkun er ætlað til lyfjagjafar af sjúklingnum sjálfum. Hver lyfjapenni er einungis ætlaður til notkunar fyrir einn einstakling og er einnota.

Eindregið er mælt með því að heilbrigðisstarfsmenn þjálfí sjúklinga og umönnunaraðila áður en meðferð með exenatíði með forðaverkun hefst. Notkunarleiðbeiningunum sem fylgja pakkningunni skal fylgt nákvæmlega.

Strax eftir blöndun lyfsins að fullu, skal gefa hvern skammt með inndælingu undir húð í kvið, læri eða aftanverðan upphandlegg.

Við notkun með insúlíni á að gefa exenatíð með forðaverkun og insúlín sem tvær aðskildar inndælingar.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 hér fyrir neðan og „Notkunarleiðbeiningar“ um undirbúning lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki skal nota exenatíð með forðaverkun hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða til að meðhöndla ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Exenatíð með forðaverkun kemur ekki í staðinn fyrir insúlín. Tilkynnt hefur verið um ketónblóðsýringu af völdum sykursýki hjá insúlínháðum sjúklingum þegar insúlíngjöf er hætt of skart eða skammtaminnkun insúlíns hefur verið of hröð (sjá kafla 4.2).

Ekki má gefa exenatíð með forðaverkun með inndælingu í bláæð eða í vöðva.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem voru í himnuskilun og fengu staka skammta af exenatíði með hraða losun, jókst tíðni og alvarleiki aukaverkana frá meltingarfærum. Því er ekki mælt með notkun exenatíðs með forðaverkun hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða verulega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.).

Í sjaldgæfum tilvikum hefur nýrnastarfsemi breyst eftir notkun exenatíðs, þar með talið hækkað kreatínín í sermi, skert nýrnastarfsemi og versnun á langvinnri og bráðri nýrnabilun, sem stundum þarfnast blóðskilunar. Sumar þessara aukaverkana komu fram hjá sjúklingum með einkenni sem gætu haft áhrif á vökvajafnvægi, þar með talin ógleði, uppköst og/eða niðurgangur og/eða meðferð með lyfjum sem vitað er að hafa áhrif á nýrnastarfsemi/vökvajafnvægi. Lyf notuð samhliða voru ACE hemlar, angíótensín II blokkar, bólgueyðandi gigtarlyf án stera og þvagræsilyf. Hægt hefur verið að snúa breyttri nýrnastarfsemi við með stuðningsmeðferð og með því að stöðva notkun lyfja sem hugsanlega geta valdið breyttri nýrnastarfsemi, þar með talið exenatíð.

Alvarlegir meltingarfærasjúkdómar

Exenatíð með forðaverkun hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega meltingarfærasjúkdóma, þar með talið þarmalömun. Notkun þess er oft tengd aukaverkunum frá meltingarfærum, þar með talið ógleði, uppköstum og niðurgangi. Þess vegna er ekki mælt með notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega meltingarfærasjúkdóma.

Bráð brisbólga

Notkun GLP-1 viðtaka örva hefur verið tengd við hættu á bráðri brisbólgu. Í klínískum rannsóknum á Bydureon BCise kom bráð brisbólga fram hjá 0,4% sjúklinga. Aukaverkanatilkynningar hafa borist um bráða brisbólgu við notkun exenatíðs með forðaverkun eftir markaðssetningu. Hægt er að ráða bót á brisbólgu með stuðningsmeðferð en örsjaldan hefur verið tilkynnt um brisbólgu með drepi eða blæðandi brisbólgu og/eða dauðsfall. Upplýsa þarf sjúklinga um einkenni bráðrar brisbólgu: viðvarandi, miklir kviðverkir. Ef grunur er um brisbólgu, skal hætta notkun lyfsins; ef bráð brisbólga er staðfest, skal ekki hefja meðferð aftur. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu.

Notkun annarra lyfja

Samhliðanotkun exenatíðs með forðaverkun með D-phenýlalanín afleiðum (meglítíníðum), alfa-glúkósíðasa hemlum, dípedíðyl peptíðasa-4 hemlum eða öðrum GLP-1 móttakaörvum hefur ekki verið rannsökuð. Samhliða notkun exenatíðs með forðaverkun og með hraða losun hefur ekki verið rannsökuð og er ekki ráðlögð.

Skortur á verkun vegna mótéfna gegn lyfinu af völdum meðferðarinnar (anti-drug antibodies, ADA) hjá börnum

Hugsanlegt er að meiri tilhneiging sé hjá börnum að mynda háa ADA mótefnatíttra en hjá fullorðnum (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með hærri mótefnatíttra getur dregið úr svörum HbA_{1c}.

Ekki eru til próf sem mæla mótefni gegn lyfinu af völdum meðferðar, en ef ekki næst sú stjórn á blóðsykri sem stefnt var að þrátt fyrir að staðfest sé að sjúklingur fylgi fyrirmælum, óháð ástæðu fyrir skorti á verkun, eiga lækna að íhuga aðra sykursýkimeðferð.

Milliverkanir við warfarin

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um tilfelli af hækkuðu blóðstorkugildi INR (International Normalised Ratio), stundum í tengslum við blæðingar, við samhliðanotkun warfarins og exenatíðs (sjá kafla 4.5).

Blóðsykurslækkun

Hætta á blóðsykurslækkun jókst þegar exenatíð með forðaverkun var notað ásamt súlfónýlúrealyfi í klínískum rannsóknum. Þar að auki í klínískum rannsóknum á sjúklingum, sem fengu samhliða meðferð með súlfónýlúrealyfi, jókst tíðni blóðsykurslækkunar hjá þeim sem höfðu vægt skerta nýrnastarfsemi samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Til þess að draga úr hættunni á blóðsykurslækkun í tengslum við notkun á súlfónýlúrealyfi, skal íhuga að lækka skammtinn af súlfónýlúrealyfinu.

Ört þyngdartap

Tilkynnt hefur verið um ört þyngdartap sem nemur >1,5 kg á viku hjá sjúklingum sem fá meðferð með exenatíði. Svona ört þyngdartap getur haft alvarlegar afleiðingar í för með sér. Fylgjast skal með einkennum gallsteina hjá sjúklingum með ört þyngdartap.

Meðferð hætt

Eftir að meðferð með exenatíði með forðaverkun lýkur geta áhrif þess haldið áfram þar sem þéttni þess í plasma minnkar á 10 vikum. Val á öðrum lyfjum og lyfjaskömmtum skal vera í samræmi við þetta, þar sem aukaverkanir geta haldið áfram og verkun getur að hluta til viðhaldist þar til styrkur exenatíðs lækkar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Súlfónýlúrealyf

Skammtaaðlögunar á súlfónýlúrealyfi getur verið þörf vegna aukinnar hættu á blóðsykurslækkun sem tengist meðferð með súlfónýlúrealyfi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Magatæming

Niðurstöður rannsóknar þar sem paracetamol var notað sem merki um magatæmingu benda til þess að áhrif exenatíðs með forðaverkun til þess að hægja á magatæmingu séu væg og ekki líkleg til að draga klínískt marktæk úr magni og hraða frásogs lyfja til inntöku sem tekin eru samhliða. Því er ekki þörf á skammtaaðlögun fyrir lyf sem eru næm fyrir seinkun á magatæmingu.

Þegar 1.000 mg af parasetamóli voru gefin með eða án matar í kjölfar 14 vikna meðferðar með exenatíði með forðaverkun, sáust engar marktækar breytingar á AUC fyrir paracetamol borið saman við viðmiðunartímabilið. C_{max} fyrir paracetamol lækkaði um 16% (fastandi) og 5% (með fæðu) og t_{max} hækkaði úr um það bil 1 klst. á viðmiðunartímabilinu upp í 1,4 klst. (fastandi) og 1,3 (með fæðu).

Eftirfarandi rannsóknir á milliverkunum voru framkvæmdar með 10 µg af exenatíði með hraða losun en ekki exenatíði með forðaverkun:

Warfarín

Þegar warfarín var gefið 35 mínútum á eftir exenatíði með hraða losun kom fram seinkun á t_{max} sem nam um 2 klst. Engin klínískt markverð áhrif urðu á C_{max} eða AUC. Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá hækkun á INR við samhliðanotkun warfaríns og exenatíðs með forðaverkun. Fylgjast skal með INR við upphaf meðferðar með exenatíði með forðaverkun hjá sjúklingum sem eru á warfaríni og/eða kúmarínafleiðum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

HMG CoA redúktasa hemlar

AUC fyrir lovastatin lækkaði um það bil um 40% og C_{max} um 28%, og t_{max} seinkaði um það bil um 4 klst. þegar exenatíð með hraða losun var gefið samhliða stökum skammti af lovastatini (40 mg) samanborið við lovastatin gefið eitt sér. Í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu og exenatíði með hraða losun, sem stóðu í 30 vikur var samhliða notkun á exenatíði og HMG CoA redúktasa hemlum ekki tengd samkvæmum breytingum á blóðfitumælingum (sjá kafla 5.1). Ekki er þörf á að aðlaga skammta fyrirfram. Samt sem áður skal fylgjast reglulega með blóðfitum, eins og við á.

Dígoxín og lísínópríl

Engin klínísk markverð áhrif urðu á C_{\max} eða AUC í rannsóknum á milliverkunum á áhrifum exenatíðs með hraða losun á dígoxín og lísínópríl, samt sem áður varð um það bil 2 klst. seinkun á t_{\max} .

Etinýlestradíól og levónorgestrel

Ekki urðu breytingar á AUC, C_{\max} eða C_{\min} , hvorki hjá etinýlestradíóli né levónorgestrel, þegar samsettar getnaðarvarnartöflur (30 µg etinýlestradíól ásamt 150 µg levónorgestrel) voru teknar inn einni klukkustund á undan exenatíði með hraða losun. Engin áhrif urðu á AUC en C_{\max} fyrir etinýlestradíól lækkaði um 45% og C_{\max} fyrir levónorgestrel lækkaði um 27-41% og t_{\max} seinkaði um 2-4 klukkustundir vegna seinkunar á magatæmingu, ef getnaðarvarnartöflur voru teknar inn 35 mínútum á eftir exenatíði. Lækkun C_{\max} hefur takmarkaða klíníska þýðingu og ekki er þörf á því að breyta skammtinum á getnaðarvarnartöflunum.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum exenatíðs hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Vegna langs úthreinsunar tíma (wash out period) exenatíðs með forðaverkun, eiga konur á barneignaraldri að nota getnaðarvarnir á meðan meðferð með exenatíði með forðaverkun stendur. Meðferð með lyfinu skal stöðvuð í það minnsta 3 mánuðum áður en þungun er ráðgerð.

Meðganga

Engar fullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um notkun exenatíðs með forðaverkun á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt. Exenatíð með forðaverkun á ekki að nota á meðgöngu og mælt er með notkun á insúlíni.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort exenatíð skilst út í brjóstamjólk. Konur sem hafa barn á brjósti eiga ekki að nota exenatíð með forðaverkun.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Exenatíð með forðaverkun hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þegar notað er samtímis súlfónýlurealyfi skal ráðleggja sjúklingum að gera varúðarráðstafanir til að forðast blóðsykurslækkun meðan á akstri stendur og við notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar í klínísku rannsóknunum hjá fullorðnum tengdust meltingarfærum (aðallega ógleði (8%), sem yfirleitt hvarf við áframhaldandi meðferð), höfuðverkur (4%) og viðbrögð á stungustað, t.d. kláði á stungustað (3%) og roði á stungustað (2%). Að auki var blóðsykurslækkun með súlfónýlurealyfi mjög algeng (sjá Lýsing á völdum aukaverkunum, fyrir neðan). Flestar aukaverkanir voru vægar til miðlungs miklar.

Listi yfir aukaverkanir í töflu

Tíðni aukaverkana Bydureon BCise úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum er tekin saman í töflu 1 hér fyrir neðan.

Safngögnin úr klínískum rannsóknum fyrir Bydureon BCise samanstanda af tveimur fasa 3 samanburðarrannsóknum hjá fullorðnum sem stóðu yfir í 6 til 12 mánuði. Eftirfylgni- og framhaldsfasar rannsókna eru hluti af safngreiningunni. Önnur meðferð var meðal annars breytt

mataræði og líkamsrækt eingöngu eða með metformíni, súlfónýlúrealyf, thiazolidínedíon eða samsett meðferð með blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku. Aukaverkanir sem komið hafa fram við notkun exenatíðs með forðaverkun en ekki í klínískum rannsóknum á Bydureon BCise eru einnig í töflu 1.

Aðrar meðferðir í klínískum rannsóknum á exenatíði með forðaverkun voru meðal annars breytt mataræði og hreyfing, metformín, súlfónýlúrealyf, thiazolidínedíon eða samsett meðferð með blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku eða grunninsúlín.

Aukaverkanir eru skráðar samkvæmt MedDRA hugtakakerfinu eftir líffærakerfum og heildartíðni. Tíðnin er skilgreind sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir Bydureon BCise í klínískum rannsóknum og í aukaverkanatilkyningum hjá fullorðnum

Flokkun eftir líffærum /heiti aukaverkana	Tíðni					
	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar						
Blóðflagnafæð af völdum lyfja						X
Lifur og gall						
Gallblöðrubólga ¹¹			X			
Gallsteinaveiki			X			
Ónæmiskerfi						
Bráðaofnæmisviðbrögð ²				X		
Efnaskipti og næring						
Blóðsykurslækkun (með súlfónýlúrealyfi) ^{5,6,7}	X					
Blóðsykurslækkun (án súlfónýlúrealyfs) ^{5,6,7}			X			
Blóðsykurslækkun (með insúlíni) ^{3,4,5}		X				
Minnkuð matarlyst			X			
Vökvaskortur			X			
Taugakerfi						
Höfuðverkur		X				
Sundl		X				
Bragðskynstruflun			X			
Svefnhöfgi ²			X			
Meltingarfæri						
Ógleði ⁵		X				
Niðurgangur		X				
Uppköst		X				
Hægðatregða		X				
Meltingartruflanir		X				
Maga-vélindabakflæði		X				
Uppþemba		X				
Kviðverkir		X				
Vindgangur			X			
Bráð brisbólga (sjá kafla 4.4)			X			
Ropi ²			X			

Garnateppa ²			X			
Seinkuð magatæming ¹⁰			X			
Húð og undirhúð						
Ofsakláði			X			
Ofsvitnun			X			
Dröfnótt eða upphleypt útbrot			X			
Kláði			X			
Skalli ²			X			
Ofnæmisbjúgur ⁹						X
Graftarkýli og húðbeðsbólga á stungustað ⁹						X
Nýru og þvafæri						
Breytt nýrnastarfsemi ⁸			X			
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað						
Kláði á stungustað ⁵		X				
Roði á stungustað ⁵		X				
Þreyta		X				
Viðbrögð á stungustað ⁵			X			
Þróttleysi			X			
Útbrot á stungustað ⁵			X			
Taugaspenna ²				X		
Rannsóknaniðurstöður						
Hækkað INR ⁹ (International Normalised Ratio) (sjá kafla 4.4)						X

¹ Tíðni byggð á yfirstöðnum langtímarannsóknnum á verkun og öryggi (n = 526), nema annað sé tekið fram. Felur í sér eftirfylgni innan sjötíu daga frá síðasta skammti og framhaldsfasa.

² Tíðni byggð á tólf yfirstöðnum langtímarannsóknnum á verkun og öryggi exenatíðs með forðaverkun, n= 2868 samtals.

³ Byggt á tilvikum blóðsykursfalls þar sem 1. Leiðir af sér meðvitundarleysi, flog eða dá sem gengur til baka eftir gjöf glúkagons eða glúkósa EÐA 2. Þarfnast aðstoðar þriðja aðila vegna skertrar meðvitundar eða hegðunar og gildi glúkósa er < 54 mg/dl (3 mmól/l) EÐA 3. Leiðir til einkenna sem benda til blóðsykursfalls samhliða glúkósagildi < 54 mg/dl (3 mmól/l) fyrir meðferð.

⁴ Tíðni úr 28-vikna samanburðartímabilinu í rannsókninni á exenatíði með forðaverkun sem viðbót við glargíninsúlín (N=231).

⁵ Sjá kaflann Lýsing á völdum aukaverkunum, hér fyrir neðan.

⁶ Tíðni úr safngreiningu á gögnum úr stýrðum fösum í tveimur fasa 3 klínísku rannsóknunum (n = 410).

⁷ Byggt á tilvikum blóðsykursfalls með einkennum sem benda til blóðsykursfalls samhliða glúkósagildi < 54 mg/dl (3 mmól/l) fyrir meðferð.

⁸ Fela í sér bráða nýrnabilun, versnandi langvarandi nýrnabilun, skerta nýrnastarfsemi, aukið kreatínín í sermi. Sjá kafla 4.4.

⁹ Tíðni byggð á upplýsingum úr aukaverkanatilkyppingum fyrir exenatíð með forðaverkun (heildarfjöldi sjúklinga ekki þekktur).

¹⁰ Tíðni byggð á sextán yfirstöðnum langtímarannsóknnum á verkun og öryggi exenatíðs með forðaverkun, n = 4086 samtals.

¹¹ Tíðni byggð á yfirstöðnum rannsóknnum á öryggi og verkun BYDUREON (n=3560 samtals) m.a. DURATION 7 og DURATION 8 rannsóknunum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðflagnafæð af völdum lyfja

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá blóðflagnafæð af völdum lyfja (Drug-induced thrombocytopenia [DITP]) með exenatíðháðum blóðflagnamótefnum hjá fullorðnum. DITP er

ónæmismiðlað viðbragð af völdum lyfjaháðra mót efna sem bregðast við blóðflögum. Þessi mót efna valda eyðileggingu blóðflagna í nærveru næmandi lyfsins.

Blóðsykurslækkun

Engin tilvik alvarlegs blóðsykursfalls komu fram við notkun Bydureon BCise í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum. Heildartíðni minniháttar blóðsykursfalla var 6,3%. Tíðnin jókst þegar það var notað samhliða súlfónýlurealyfi (26,1%) samanborið við ekkert súlfónýlurealyf (0,9%) (sjá kafla 4.4). Til að minnka hættuna á blóðsykurslækkun í tengslum við notkun súlfónýlurealyfs, skal íhuga minni skammta af súlfónýlurealyfinu (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Þegar exenatíði með forðaverkun var bætt við grunninsúlín þurfti ekki að breyta skammti insúlíns í upphafi. Exenatíð með forðaverkun ásamt grunninsúlíni sýndi ekki klínískt marktækan mun á tíðni blóðsykursfalls samanborið við insúlín. Ekkert alvarlegt blóðsykursfall átti sér stað í hópnum sem fékk exenatíð með forðaverkun og insúlín.

Ógleði

Ógleði var algengasta aukaverkunin hjá fullorðnum sem tengdist meltingarfærum sem tilkynnt var um. Í samanburðarhlutanum í klínísku rannsókninni sem bar saman Bydureon BCise við exenatíð með hraða losun, tilkynntu 9,6% og 20,5% sjúklinga um ógleði, talið í sömu röð. Samtals tilkynntu 9,3% sjúklinga sem fengu Bydureon BCise um ógleði í samanburðarluta beggja klínísku rannsókna. Flest tilfelli ógleði voru væg til miðlungs mikil, komu fram í upphafi meðferðar og minnkaði tíðni tilfella með tímanum.

Aukaverkanir á stungustað

Aukaverkanir á stungustað hjá fullorðnum voru algengari hjá sjúklingum sem fengu Bydureon BCise samanborið við sjúklinga sem fengu samanburðarlyf (24% miðað við 4% hjá þeim sem fengu exenatíð með hraða losun) í samanburðarluta rannsókna. Þessar aukaverkanir á stungustað voru almennt vægar og leiddu yfirleitt ekki til þess að meðferð væri hætt. Meðhöndla má sjúklingana til að losna við einkennin meðan á meðferð stendur. Fyrir áframhaldandi inndælingar skal nota mismunandi stungustaði í viku hverri. Eftir markaðssetningu exenatíðs með forðaverkun hefur verið greint frá ígerð og húðbeðsbólgu á stungustað.

Í klínískum rannsóknum var oft tekið eftir litlum hnúðum undir húð á stungustað, í samræmi við þekkta eiginleika poly (D,L-laktíð með glykólíði) pólýmer örkúlu lyfjaforms. Meirihluti einstakra hnúða höfðu ekki áhrif á þátttöku í rannsókn og gengu til baka með tímanum.

Ónæmingargeta

Í samræmi við hugsanlega ónæmingareiginleika prótein- og peptíðlyfja, geta sjúklingar þróað með sér mót efni gegn exenatíði eftir meðferð með exenatíði með forðaverkun.

Um það bil 42% sjúklinga þróuðu með sér lága mót efna títra gegn exenatíði og 32% sjúklinga þróuðu með sér háa mót efna títra á einhverjum tímapunkti í rannsóknunum hjá fullorðnum. Hundradshlutfall þessara sjúklinga með jákvæða mót efna títra, sérstaklega háa mót efna títra, náði hámarki um það bil 8 til 16 vikum eftir skammt og minnkaði svo eftir það. Í lok rannsóknar voru um það bil 43% sjúklinga með lága mót efna títra gegn exenatíði og 14% sjúklinga voru með háa mót efna títra. Almennt var gildi blóðsykursstjórnunar (HbA_{1c}) hjá sjúklingum sem fengu meðhöndlun Bydureon BCise með lága mót efna títra í síðustu heimsókn (-1,1% til -1,5%) sambærilegt við það sem sást hjá einstaklingum án mót efna títra (-1,1% til -1,4%). Þó að dregið hafi úr svörum HbA_{1c} hjá sjúklingum með háa mót efna títra í síðustu heimsókn var lækkun á HbA_{1c} sem skiptir máli klínískt (-0,6% til -0,7%).

Meðal fullorðinna sjúklinga á meðferð með Bydureon BCise þar sem hægt var að mæla mót efni var hlutfall ofnæmisviðbragða á stungustað (aðallega hnúðar á stungustað) um það bil 20% í rannsóknunum tveimur. Þessar aukaverkanir voru ekki eins algengar hjá sjúklingum sem mynduðu ekki mót efni (16%) og sjúklingum með lága mót efna títra (16%) samanborið við sjúklinga með háa mót efna títra (27%).

Ört þyngdartap

Í 30 vikna rannsókn hjá fullorðnum höfðu um það bil 3% (n=4/148) sjúklinga sem fengu exenatíð með forðaverkun fundið fyrir að minnsta kosti einu tímabili örs þyngdartaps (skráð þyngdartap nam meira en 1,5 kg/viku í 2 heimsóknum í röð).

Aukin hjartsláttartíðni

Í samanburðarluta klínísku rannsókna á Bydureon BCise hjá fullorðnum var meðalaukning á hjartsláttartíðni 2,4 slög á mínútu (beats per minute [bpm]) miðað við grunnlínu (74 bpm). Hjartsláttartíðnin jókst um ≥ 10 bpm að meðaltali hjá fimmtán prósent sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með exenatíði með forðaverkun; í öðrum meðferðarhópum jókst hjartsláttartíðnin um ≥ 10 bpm að meðaltali hjá um það bil 5% til 10% sjúklinga.

Börn

Öryggi exenatíðs í klínískri rannsókn hjá unglingum og börnum 10 ára og eldri (sjá kafla 5.1) var svipað og sést í rannsóknnum á fullorðnum.

Alvarlegt blóðsykursfall kom ekki fram í rannsókninni á börnum.

Á 24-vikna tvíblinda tímabilinu fékk einn sjúklingur (1,7%) í hópnum sem fékk exenatíð með forðaverkun og einn sjúklingur (4,3%) í lyfleysuhópnum minniháttar blóðsykursfall (skilgreint sem blóðsykursfall sem var ekki alvarlegt sem hafði einkenni í samræmi við blóðsykursfall og glúkósagildi lægra en 3 mmól/l [54 mg/dl] áður en blóðsykursfallið var meðhöndlað). Báðir sjúklingar fengu insúlín sem bakgrunnsmeðferð.

Rannsakandi greindi frá öðrum tilfellum blóðsykursfalls, tilfellum sem voru hvorki skilgreind sem alvarleg né minniháttar, hjá 8 sjúklingum (13,6%) í hópnum sem fékk exenatíð með forðaverkun og 1 sjúklingi (4,3%) í lyfleysuhópnum. Af þessum fengu 6 sjúklingar í hópnum sem fékk exenatíð með forðaverkun og 1 sjúklingur í lyfleysuhópnum insúlín sem bakgrunnsmeðferð.

Í rannsókninni á börnum var hámarks mótefnatítur í allri rannsókninni lágur (<625) hjá um það bil 30% sjúklinga og hár (≥ 625) hjá um það bil 63% sjúklinga. Hlutfall sjúklinga með jákvæðan mótefnatítur náði hámarki í kringum viku 12. Fram að viku 52 í rannsókninni hafði hlutfall sjúklinga með háan mótefnatítur minnkað (31%) og hlutfall sjúklinga með lágan mótefnatítur (40%) aukist. Hjá sjúklingum með hærri mótefnatítur getur dregið úr svörun HbA_{1c} (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Áhrif ofskömmtunar með exenatíði (byggt á klínískum rannsóknum á exenatíði með hraða losun) voru meðal annars alvarleg ógleði, veruleg uppköst og hraðlækkandi þéttni glúkósa í blóði. Ef ofskömmtun verður þarf að gefa viðeigandi stuðningsmeðferð samkvæmt klínískum einkennum sjúklings.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, hliðstæður við glúkagónlíkt peptíð-1 (GLP-1), ATC flokkur: A10BJ01.

Verkunarháttur

Exenatíð er glúkagonlíkt peptíð-1 (GLP-1) viðtakaörvi sem sýnir ýmis áhrif gegn blóðsykurshækkun líkt og glúkagonlíkt peptíð-1 (GLP-1). Aminósýruröð exenatíðs skarast að hluta til við manna GLP-1. Sýnt hefur verið fram á að exenatíð binst við og virkjar þekktan GLP-1 viðtaka í mönnum *in vitro*, verkunarháttur þess er stýrður af hringlaga AMP og/eða öðrum innanfrumu boðleiðum.

Exenatíð eykur, á glúkósaháðum grunni, seytingu insúlíns frá betafrumum í brisi. Eftir því sem glúkósabéttni í blóði minnkar, dvínar insúlínseyting. Þegar exenatíð var notað í samhliða meðferð með metformíni og/eða thiazolidinedíoni sást ekki aukin tíðni blóðsykurslækkunar samanborið við það sem sást með samsetningunni lyfleysa og metformín og/eða thiazolidinedíon, sem gæti verið vegna áður nefndrar örvunar á insúlínframleiðslu (sjá kafla 4.4).

Exenatíð bælir seytingu glúkagons sem vitað er að er óeðlilega hækkað, hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Lægri glúkagonþéttni leiðir til minni losunar glúkósa frá lifur. Samt sem áður hefur exenatíð ekki áhrif á eðlilega glúkagon svörun og önnur hormónasvör við blóðsykurslækkun.

Exenatíð hægir á magatæmingu og veldur þannig því að glúkósi í fæðunni skilar sér hægar út í blóðrásina.

Með gjöf á exenatíði hefur verið sýnt fram á að það dregur úr fæðuinntöku vegna minnkaðrar matarlystar og aukinnar saðningar.

Lyfhrif

Exenatíð bætir sykurstjórnun með því að lækka og viðhalda lægri glúkósabéttni bæði eftir mat og í föstu hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Ólíkt náttúrulegu GLP-1, eru lyfjafræðileg áhrif og lyfhrif exenatíðs með forðaverkun hjá mönnum hæfileg fyrir lyfjagjöf einu sinni í viku.

Í rannsókn á lyfhrifum exenatíðs kom í ljós að sjúklingar með sykursýki af tegund 2 (n=13) endurvöktu fasa 1 insúlín seytingu og bættu 2. fasa insúlín seytingu sem svar við inndælingu glúkósa í æð.

Verkun og öryggi

Niðurstöður úr tveimur rannsóknum á Bydureon BCise og sex langtímarannsóknum á exenatíði með forðaverkun eru teknar saman hér fyrir neðan, þessar rannsóknir tóku til 1.1.766 fullorðinna einstaklinga (556 sem fengu Bydureon BCise), 53% karlmenn og 47% konur, 304 einstaklingar (17%) voru ≥ 65 ára.

Að auki var gerð tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu á hjarta- og æðastarfsemi (EXSCCEL) með 14.752 fullorðnum þátttakendum með sykursýki af tegund 2 og hvers konar hættu á hjarta- og æðasjúkdómum, sem viðbót við yfirstandandi hefðbundna meðferð.

Blóðsykursstjórnun

Bydureon BCise

Í 28 vikna opinni rannsókn hjá fullorðnum var Bydureon BCise borið saman við exenatíð með hraða losun hjá einstaklingum sem fylgdu áætlun varðandi mataræði og hreyfingu eingöngu eða einnig á stöðugum skammti af blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku. Í báðum hópum lækkaði HbA_{1c} samanborið við grunnildi. Bydureon BCise sýndi yfirburði gegn exenatíði með hraða losun hvað varðar lækkun á HbA_{1c} frá grunnildi að viku 28 (tafla 2). Á eftir 28 vikna samanburðartímabili rannsóknarinnar kom 24 vikna framhaldstímabil þar sem allir þátttakendur fengu meðferð með lyfinu. Áhrif á HbA_{1c} viðhældust klínískt marktæk í 52 vikur en minnkuðu að hluta eftir því sem á leið hjá hópnum sem í upphafi hafði fengið Bydureon BCise.

Bæði sjúklingar sem fengu Bydureon BCise og exenatíð með hraða losun náðu að léttast fram að viku 28 miðað við grunnildi (tafla 2). Munurinn milli meðferðarhópanna beggja var ekki marktækur. Lækkun á líkamsþyngd viðhélst fram í viku 52.

Tafla 2: Niðurstöður úr einni 28 vikna rannsókn á Bydureon BCise samanborið við exenatíð með hraða losun ásamt mataræði og líkamsrækt einu sér eða með stöðugum skammti af blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku (breyttur meðferðarhópur)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Exenatíð með hraða losun 10 µg BID
N	229	146
Meðaltal HbA_{1c} (%)		
Grunngildi	8,5	8,5
Breyting frá grunngildi (±SE) ²	-1,4 (±0,1)	-1,0 (±0,1)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi samanborið við exenatíð með hraða losun (95% CI)²	-0,37* (-0,63,- 0,10)	
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} < 7%³	49	43
Meðal líkamspýngd (kg)		
Grunngildi	97	97
Breyting frá grunngildi (±SE) ²	-1,5 (±0,3)	-1,9 (±0,4)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi samanborið við exenatíð með hraða losun (95% CI)²	+0,40 (-0,48, 1,28)	
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á fastandi blóðsykri (mmól/l) (±SE)²	-1,8 (±0,2)	-1,3(±0,3)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi samanborið við exenatíð með hraða losun (95% CI)²	-0,56 (-1,20, 0,08)	

QW = einu sinni í viku, BID = tvisvar á dag, N = fjöldi sjúklinga í meðferðarhóp, SE = staðalskekkja (standard error), CI = öryggisbil (confidence interval).

*p-gildi < 0,01.

¹ Allir slembiraðaðir sjúklingar sem fengu að minnsta kosti einn skammt af rannsóknarlyfi.

² Aðlagð meðaltal með aðferð minnstu kvaðrata.

³ Síðasta mæling framreiknuð (Last Observation Carried Forward (LOCF)).

Í 28 vikna opinni rannsókn (blinduð rannsókn með lyfjum til inntöku) var Bydureon BCise borið saman við sitagliptin og lyfleysu hjá einstaklingum sem einnig taka metformin \geq 1.500 mg á sólarhring. Bydureon BCise sýndi yfirburði bæði gagnvart sitagliptini og lyfleysu hvað varðar lækkun á HbA_{1c} frá grunngildi fram að viku 28 (tafla 3).

Bæði sjúklingar á Bydureon BCise og sitagliptini náðu að léttast fram að viku 28 miðað við grunngildi (tafla 3). Munurinn milli meðferðarhópanna beggja var ekki marktækur.

Tafla 3: Niðurstöður úr einni 28 vikna rannsókn með Bydureon BCise samanborið við sitagliptin og lyfleysu ásamt metformini (breyttur meðferðarhópur¹)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Sitagliptin 100 mg QD	Lyfleysa QD
N	181	122	61
Meðaltal HbA_{1c} (%)			
Grunngildi	8,4	8,5	8,5
Breyting frá grunngildi (±SE)	-1,1 (±0,1)	-0,8 (±0,1)	-0,4 (±0,2)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi samanborið við sitagliptin (95%CI)²	-0,38* (-0,70,- 0,06)		
Meðaltalsbreyting frá grunngildi samanborið við lyfleysu (95%CI)²	-0,72** (-1,15,- 0,30)		
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} ≤ 7%³	43*	32	25
Meðal líkamsþyngd (kg)			
Grunngildi	89	88	89
Breyting frá grunngildi (±SE) ²	-1,1 (±0,3)	-1,2 (±0,3)	+0,2 (±0,5)
Meðaltalsmunur á breytingu frá grunngildi samanborið við sitagliptin (95%CI)²	+0,07 (-0,73, 0,87)		
Meðaltalsmunur á breytingu frá grunngildi samanborið við lyfleysu (95%CI)²	-1,27# (-2,34, -0,20)		
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á fastandi blóðsykri (mmól/l) (±SE)²	-1,2 (±0,2)	-0,6 (±0,3)	+0,5 (±0,4)
Meðaltalsmunur á breytingu frá grunngildi samanborið við sitagliptin (95%CI)²	-0,56 (-1,21, 0,09)		
Meðaltalsmunur á breytingu frá grunngildi samanborið við lyfleysu (95%CI)²	-1,71\$ (-2,59, -0,83)		

QW = einu sinni í viku, QD = einu sinni á dag, N = fjöldi sjúklinga í meðferðarhóp, SE = staðalskekking, CI = öryggisbil.

*p-gildi < 0,05, **p-gildi < 0,01, #nafngildi p-gildis < 0,05, \$nafngildi p-gildis < 0,001.

¹ Allir slembiraðaðir sjúklingar sem fengu að minnsta kosti einn skammt af rannsóknarlyfi.

² Aðlagð meðaltal með aðferð minnstu kvaðrata.

³ Síðasta mæling framreiknuð (Last Observation Carried Forward (LOCF)).

Exenatíð með forðaverkun

Í tveim rannsóknum hjá fullorðnum voru 2 mg af exenatíði með forðaverkun einu sinni í viku borin saman við 5 µg af exenatíð með hraða losun gefið tvisvar á dag í fjórar vikur og haldið áfram með 10 µg af exenatíði með hraða losun gefið tvisvar á dag. Ein rannsóknin stóð í 24 vikur (n= 252) og hin stóð í 30 vikur (n=295) og síðan var haldið áfram í 7 ár til viðbótar í opinni rannsókn þar sem allir sjúklingar fengu meðferð með 2 mg af exenatíði með forðaverkun einu sinni í viku (n=258). Í báðum rannsóknum var sjáanleg lækkun á HbA_{1c} hjá báðum meðferðarhópum strax við fyrstu mælingu á HbA_{1c} eftir meðferð (4 eða 6 vikur).

Exenatíð með forðaverkun leiddi til tölfræðilega marktækrar lækkunar á HbA_{1c} samanborið við sjúklinga sem fengu exenatíð með hraða losun (Tafla 4).

Tekið var eftir klínískt marktækum áhrifum á HbA_{1c} hjá sjúklingum sem fengu exenatíð með forðaverkun og exenatíð með hraða losun í báðum rannsóknum, óháð fyrri sykursýkimeðferðum.

Klínískt og tölfræðilega marktækt fleiri sjúklingar á exenatíði með forðaverkun náðu ≤ 7% eða < 7% lækkun á HbA_{1c} samanborið við exenatíð með hraða losun í báðum rannsóknum (p < 0,05 og p ≤ 0,0001 í þessari röð).

Bæði sjúklingar á exenatíði með forðaverkun og exenatíði með hraða losun náðu að léttast miðað við grunnildi enda þótt munurinn á báðum meðferðarhópunum væri ekki marktækur.

Í opnu framhaldsrannsókninni náðu matshæfir sjúklingar sem skiptu úr exenatíði með hraða losun yfir í exenatíð með forðaverkun í viku 30 (n=121) sömu – 2,0% lækkun á HbA_{1c} í viku 52 borið saman við grunnildi og sjúklingar sem fengu meðferð með exenatíði með forðaverkun.

Hjá öllum sjúklingum sem kláruðu opnu framhaldsrannsóknina sem stóð yfir í 7 ár (n=122 af 258 sjúklingum sem hófu framhaldsrannsóknina) jókst HbA_{1c} smám saman frá viku 52 og áfram, en eftir 7 ár var það samt lægra en grunnildið (-1,5%). Þyngdartap viðhélst í 7 ár hjá þessum sjúklingum.

Tafla 4: Niðurstöður úr tveimur rannsóknum á exenatíði með forðaverkun samanborið við exenatíð með hraða losun ásamt mataræði og líkamsrækt einu sér, metformíni og/eða súlfónýlúrealyfi og metformíni og/eða thiazolidínedíoni (meðferðarhópur)

24 vikna rannsókn	Exenatíð með forðaverkun 2 mg	Exenatíð með hraða losun 10 µg tvisvar á dag
N	129	123
Meðaltal HbA_{1c} (%)		
Grunngildi	8,5	8,4
Breyting frá grunnildi (±SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Meðaltalsbreyting frá grunnildi á milli meðferða (95%CI)	-0,67 (-0,94,- 0,39)**	
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} <7%	58	30
Breyting á fastandi blóðsykri (mmól/l) (±SE)	-1,4(±0,2)	-0,3(±0,2)
Meðal líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi	97	94
Breyting frá grunnildi (±SE)	-2,3(±0,4)	-1,4(±0,4)
Meðaltalsbreyting frá grunnildi á milli meðferða (95%CI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30 vikna rannsókn		
N	148	147
Meðaltal HbA_{1c} (%)		
Grunngildi	8,3	8,3
Breyting frá grunnildi (±SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Meðaltalsbreyting frá grunnildi á milli meðferða (95%CI)	-0,33 (-0,54,- 0,12)*	
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} ≤7%	73	57
Breyting á fastandi blóðsykri (mmól/l) (±SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Meðal líkamsþyngd (kg)		
Grunngildi	102	102
Breyting frá grunnildi (±SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Meðaltalsbreyting frá grunnildi á milli meðferða (95%CI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = staðalskekkja (standard error), CI= öryggisbil (confidence interval), *p < 0,05, **p < 0,0001

Framkvæmd hefur verið 26-vikna rannsókn hjá fullorðnum þar sem 2 mg exenatíð með forðaverkun er borið saman við glargíninsúlín einu sinni á sólarhring. Samanborið við glargíninsúlín sýndi meðferð með exenatíði með forðaverkun yfirburði á breytingu á HbA_{1c}, lækkaði marktækt líkamsþyngd og tengdist færri tilvikum lækkaðs blóðsykurs (Tafla 5).

Tafla 5: Niðurstöður úr einni 26 vikna rannsókn með exenatíði með forðaverkun samanborið við glargíninsúlín með metformíni eingöngu eða metformíni og sulfónýlúrealyfi (meðferðarhópur)

	Exenatíð með forðaverkun 2 mg	Glargíninsúlín¹
N	233	223
Meðaltal HbA_{1c} (%)		
Grunngildi	8,3	8,3
Breyting frá grunngildi (±SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI)	-0,16 (-0,29,- 0,03)*	
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} ≤7%	62	54
Breyting á fastandi blóðsykri (mmól/l) (±SE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Meðal líkamspýngd (kg)		
Grunngildi	91	91
Breyting frá grunngildi (±SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI)	-4,05 (-4,57,- 3,52)*	

SE = staðalskekkja, CI= öryggisbil, *p < 0,05

¹ Glargíninsúlín var skammtað þannig að glúkósaþéttni væri 4,0 til 5,5 mmól/l (72 til 100 mg/dl). Meðalskammtur af glargíninsúlíni í upphafi meðferðar var 10,1 a.e./dag upp í 31,1 a.e./dag fyrir sjúklinga sem fengu glargíninsúlín meðferð.

Niðurstöður eftir viku 156 voru samhljóða þeim sem greint var frá í bráðabirgða skýrslu eftir 26 vikur. Meðferð með exenatíði með forðaverkun bætti blóðsykursstjórnun og þyngdarstjórnun stöðugt og marktækt, samanborið við meðferð með glargíninsúlíni. Niðurstöður varðandi öryggi í viku 156 voru samhljóða þeim sem greint var frá eftir 26 vikur.

Í 26-vikna tvíblindri rannsókn var exenatíð með forðaverkun borið saman við hámarks dagskammt af sitagliptíni og píóglítazóni hjá fullorðnum sjúklingum sem notuðu einnig metformín. Allir meðferðarhópar voru með marktæka lækkun á HbA_{1c} miðað við grunngildi. Exenatíð með forðaverkun sýndi yfirburði með tilliti til breytingar á HbA_{1c} miðað við grunngildi samanborið við bæði sitagliptín og píóglítazón.

Exenatíð með forðaverkun sýndi marktækt meiri lækkun á þyngd samanborið við sitagliptín. Sjúklingar á píóglítazóni þyngdust (Tafla 6).

Tafla 6: Niðurstöður úr einni 26 vikna rannsókn á exenatíði með forðaverkun samanborið við sitaglíptín og píóglítazón ásamt metformíni (meðferðarhópur)

	Exenatíð með forðaverkun 2 mg	Sitaglíptín 100 mg	Píóglítazón 45 mg
N	160	166	165
Meðaltal HbA_{1c} (%)			
Grunngildi	8,6	8,5	8,5
Breyting frá grunngildi (±SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI) samanborið við sitaglíptín	-0,63 (-0,89,- 0,37)**		
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI) samanborið við píóglítazón	-0,32 (-0,57,- 0,06)*		
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} ≤7%	62	36	49
Breyting á fastandi blóðsykri (mmól/l) (±SE)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Meðal líkamsþyngd (kg)			
Grunngildi	89	87	88
Breyting frá grunngildi (±SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI) samanborið við sitaglíptín	-1,54 (-2,35,- 0,72)*		
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á milli meðferða (95%CI) samanborið við píóglítazón	-5,10 (-5,91,- 4,28)**		

SE = staðalskekka, CI= öryggisbil, *p < 0,05, **p < 0,0001

Í 28-vikna tvíblindri rannsókn hjá fullorðnum var samsetning exenatíðs með forðaverkun og dapagliflozins borin saman við exenatíð með forðaverkun eingöngu og dapagliflozin eingöngu hjá einstaklingum sem notuðu einnig metformín. Hjá öllum meðferðarhópunum lækkaði HbA_{1c} miðað við grunngildi. Hjá meðferðarhópunum sem fengu exenatíð með forðaverkun og dapagliflozin lækkaði HbA_{1c} meira miðað við grunngildi samanborið við meðferð með exenatíði með forðaverkun eingöngu og dapagliflozini eingöngu (tafla 5).

Með samsettri meðferð með exenatíði með forðaverkun og dapagliflozini varð marktækt meira þyngdartap samanborið við meðferð með lyfjunum hvoru fyrir sig eingöngu (tafla 7).

Tafla 7: Niðurstöður úr einni 28 vikna rannsókn á exenatíði með forðaverkun og dapagliflozini samanborið við exenatíð með forðaverkun eingöngu og dapagliflozin eingöngu, ásamt metformíni (meðferðarhópur)

	Exenatíð með forðaverkun 2 mg QW + dapagliflozin 10 mg QD	Exenatíð með forðaverkun 2 mg QW + lyfleysa QD	Dapagliflozin 10 mg QD + lyfleysa QW
N	228	227	230
Meðaltal HbA_{1c} (%)			
Grunngildi	9,3	9,3	9,3
Breyting frá grunngildi (±SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi milli samsettrar meðferðar og einlyfjameðferðar með virku lyfi (95% CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} < 7%	45	27	19
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á fastandi plasmaglúkósa (mmól/l) (±SE)^a	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Meðaltalsmunur frá grunngildi milli samsettrar meðferðar og einlyfjameðferðar með virku lyfi (95% CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi á plasmaglúkósa 2 klst. eftir máltíð (mmól/l) (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunnlínu milli samsettrar meðferðar og einlyfjameðferðar með virku lyfi (95% CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Meðallíkamsþyngd (kg)			
Grunngildi	92	89	91
Breyting frá grunngildi (±SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Meðaltalsbreyting frá grunngildi milli samsettrar meðferðar og einlyfjameðferðar með virku lyfi (95% CI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=einu sinni í viku, QD=einu sinni á dag, SE = staðalskekking, CI= öryggisbil, N=fjöldi sjúklinga.

^a Aðlagð meðaltal með aðferð minnstu kvaðrata (LS Means) og munur milli hópa á breytingum frá grunngildi eftir 28 vikur er fundinn með notkun blandaðs líkans með endurteknum mælingum (MMRM), þ.m.t. meðferð, svæði, lagskipting eftir grunngildi HbA_{1c} (< 9,0% eða ≥ 9,0%), vika, og gagnáhrif meðferðar eftir vikum sem fastir þættir og grunngildi sem skýribreyta.

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

p-gildi eru öll aðlöguð p-gildi fyrir margfeldni (multiplicity).

Greiningarnar taka ekki til mælinga eftir neyðarmeðferð og eftir að meðferð með rannsóknarlyfi var hætt fyrir en áætlað var.

Í 28 vikna tvíblindri rannsókn hjá fullorðnum var exenatíð með forðaverkun ásamt glargíninsúlíni eingöngu eða með metformíni borið saman við lyfleysu ásamt glargíninsúlíni eingöngu eða með metformíni. Skammtar glargíninsúlíns miðuðu að fastandi plasmaglúkósagildi 4,0 til 5,5 mmól/l (72 til 99 mg/dl). Exenatíð með forðaverkun sýndi yfirburði með tilliti til lækkunar á HbA_{1c} frá grunnildi að viku 28 samanborið við lyfleysu (tafla 8).

Exenatíð með forðaverkun lækkaði líkamsþyngd í viku 28 meira en lyfleysa (tafla 8).

Tafla 8: Niðurstöður úr einni 28 vikna rannsókn á exenatíði með forðaverkun samanborið við lyfleysu ásamt glargíninsúlíni eingöngu eða með metformíni (meðferðarhópur)

	Exenatíð með forðaverkun 2 mg + glargíninsúlín ^a	Lyfleysa + glargíninsúlín ^a
N	230	228
Meðaltal HbA_{1c} (%)		
Grunngildi	8,5	8,5
Breyting frá grunnildi (± SE) ^b	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunnildi milli meðferða (95% CI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Sjúklingar (%) sem náðu HbA_{1c} ≤ 7%^c	33*	7
Meðallíkamsþyngd (kg)		
Grunngildi	94	94
Breyting frá grunnildi (± SE) ^b	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunnildi milli meðferða (95% CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Breyting frá grunnildi á plasmaglúkósa 2 klst. eftir máltíð (mmól/l) (± SE)^{b,d}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunnlínu milli meðferða (95% CI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N= fjöldi sjúklinga í hverjum meðferðarhópi, SE = staðalskekka, CI= öryggisbil, *p-gildi < 0.001 (aðlöguð fyrir margfeldni).

- Meðalbreyting á meðalsólarhringskammtili insúlíns með aðferð minnstu kvaðrata var 1,6 einingar fyrir exenatíð með forðaverkun og 3,5 einingar fyrir lyfleysuhópinn.
- Aðlagð meðaltal með aðferð minnstu kvaðrata (LS Means) og munur milli hópa á breytingum frá grunnildi eftir 28 vikur er fundinn með notkun blandaðs líkans með endurteknum mælingum (MMRM), þ.m.t. meðferð, svæði, lagskipting eftir grunnildi HbA_{1c} (< 9,0% eða ≥ 9,0%), lagskipting eftir notkun súlfónýlúrealyfs við upphaf rannsóknar (já eða nei), vika og gagnáhrif meðferðar eftir vikum sem fastir þættir og grunnildi sem skýribreyta. Heildarbreyting á gildi plasmaglúkósa 2 klst. eftir máltíð í viku 28 er fengin á svipaðan hátt með ANCOVA.
- Allir sjúklingar þar sem vantar upplýsingar við lok rannsóknar eru reiknaðir eins og þeir hafi ekki svarað meðferð (non-responders).
- Eftir staðlað máltíðarpróf (meal tolerance test).

Greiningarnar taka ekki til mælinga eftir neyðarmeðferð og eftir að meðferð með rannsóknarlyfi var hætt fyrir en áætlað var.

Mat á hjarta- og æðastarfsemi

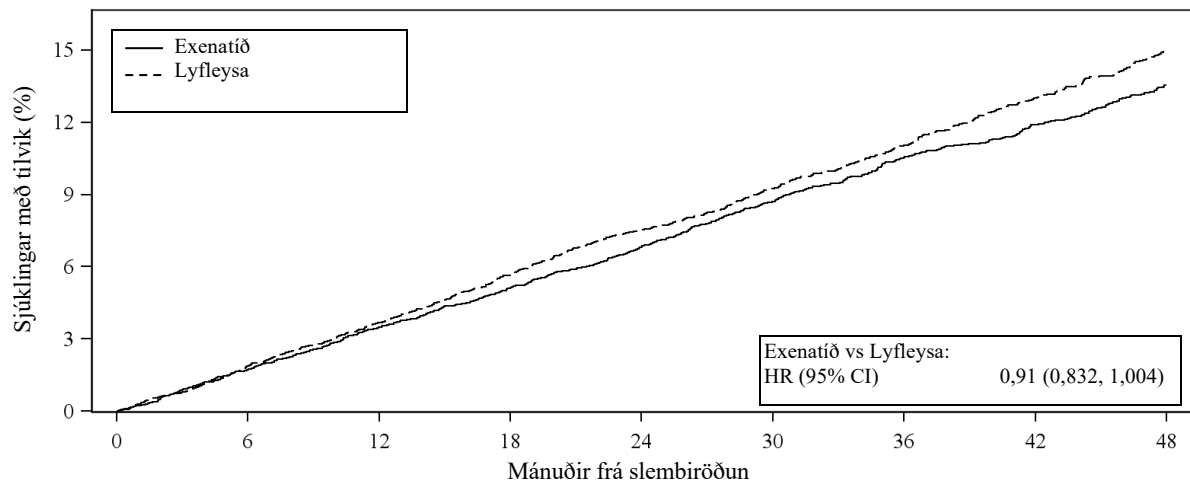
EXSCCEL var hagnýt útkomurannsókn á hjarta- og æðastarfsemi hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og hvers konar hættu á hjarta- og æðasjúkdómum. Alls var 14.752 sjúklingum slembiraðað 1:1 og fengu þeir annaðhvort 2 mg exenatíð með forðaverkun einu sinni í viku eða lyfleysu, sem viðbót við hefðbundna meðferð sem gat falið í sér SGLT2 hemla. Sjúklingum var fylgt eftir í hefðbundinni klínískri meðferð í 38,7 mánuði að miðgildi og miðgildi meðferðarlengdar var 27,8 mánuðir. Vitað var um ástand sjúklinga við lok rannsóknar hjá 98,9% sjúklinga sem fengu exenatíð með forðaverkun og 98,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Meðalaldur við upphaf rannsóknar

var 62 ár (8,5% sjúklinga var ≥ 75 ára). Um það bil 62% sjúklinga voru karlkyns. Meðal BMI var 32,7 kg/m² og meðaltímabil sykursýki var 13,1 ár. Meðal HbA1c var 8,1%. Um það bil 49,3% voru með vægt skerta nýrnastarfsemi (áætlaður gauksúunarhraði [eGFR] ≥ 60 til ≤ 89 ml/mín./1,73 m²) og 21,6% voru með miðlungs skerta nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 30 til ≤ 59 ml/mín./1,73 m²). Samtals höfðu 26,9% sjúklinga ekki fyrri sögu um hjarta- eða æðatilvik, 73,1% höfðu sögu um að minnsta kosti eitt slíkt tilvik.

Aðalendapunktur hvað varðar öryggi (ekki lakara) og verkun (yfirburðir) í EXSCEL var tíminn þar til fyrsta staðfesta alvarlegra aukaverkun á hjarta eða æðar (MACE) kom fram: dauðsfall tengt hjarta- og æðasjúkdóm, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og slag sem ekki leiddi til dauða. Dauðsfall af hvaða völdum sem er var upphaflegi aukaendapunkturinn sem lagt var mat á.

Exenatíð með forðaverkun jók ekki hættu á hjarta- og æðasjúkdómum hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 samanborið við lyfleysu sem viðbót við hefðbundna meðferð (HR: 0,91; 95% CI: 0,832, 1,004; P < 0,01 fyrir ekki lakara) sjá mynd 1. Í fyrirfram skilgreindri greiningu á undirhópum í EXSCEL var áhættuhlutfall fyrir MACE 0,86 (95% CI: 0,77–0,97) hjá sjúklingum með grunnildi eGFR ≥ 60 ml/mín./1,73 m² og 1,01 (95% CI: 0,86–1,19) hjá sjúklingum með grunnildi eGFR < 60 ml/mín./1,73 m². Niðurstöður samsettu aðalendapunktanna og aukaendapunkta hvað varðar hjarta og æðar eru sýndar á mynd 2.

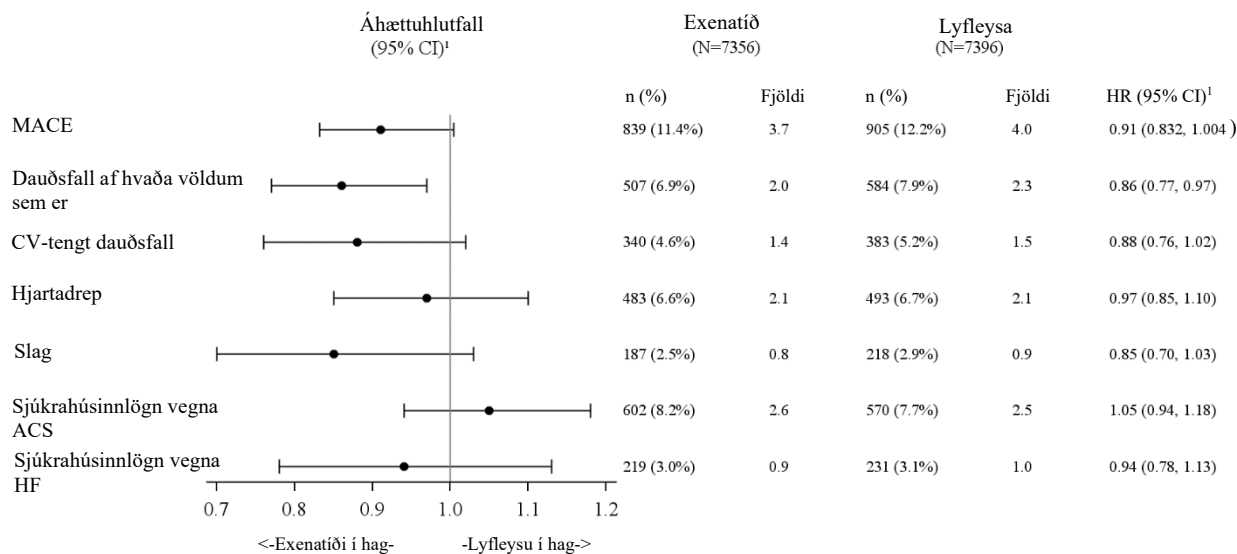
Mynd 1: Tími fram að fyrsta staðfesta MACE (sjúklingar sem á að meðhöndla)



	Fjöldi í hættu								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Exenatíð	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
Lyfleysa	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

HR=áhættuhlutfall, CI=öryggisbil

Mynd 2: Forest mynd: Greining á aðal- og aukaendapunktum (sjúklingar sem á að meðhöndla)



ACS=brátt kransæðaheilkenni; CI=öryggisbil CV=hjarta og æðar; HF=hjartabilun; HR=áhættuhlutfall; MACE=alvarleg aukaverkun á hjarta eða æðar; n=fjöldi sjúklinga með tilvik; N=fjöldi sjúklinga í meðferðarhóp.

¹ HR (virkt efni/lyfleysa) og CI eru byggð á ein- og fjölpáttagreiningu (Cox proportional hazards regression model), lagskipt eftir sögu um hjarta- eða æðatilvik, með meðferðarhóp einungis sem skýribreytu.

Þörf fyrir önnur blóðsykurslækkandi lyf minnkaði um 33% hjá hópnum sem fékk exenatíð með forðaverkun (tíðni aðlöguð að útsetningu 10,5 á hver 100 sjúklingaár) samanborið við lyfleysuhópinn (tíðni aðlöguð að útsetningu 15,7 á hver 100 sjúklingaár). Lækkun HbA1c sást meðan rannsóknin stóð yfir og var meðferðarmunur -0,53% (exenatíð með forðaverkun á móti lyfleysu).

Líkamsþyngd

Í rannsóknum á lyfjaformum exenatíðs með forðaverkun var tekið eftir lækkun á líkamsþyngd miðað við grunnildi. Þessi lækkun á líkamsþyngd sást óháð tilkomu ógleði þrátt fyrir að lækkunin væri meiri hjá hópnum sem fann fyrir ógleði (meðallækkun – 1,9 kg til – 5,2 kg hjá þeim sem fundu fyrir ógleði miðað við – 1,0 kg til – 2,9 kg án ógleði).

Glúkósi í plasma/sermi

Meðferð með exenatíði með forðaverkun leiddi til marktækrar lækkunar á fastandi glúkósa í plasma/sermi, þessar lækkanir sáust jafnvel strax eftir 4 vikur. Í samanburðarrannsókninni með lyfleysu og glargíninsúlíni var breyting á fastandi plasmaglúkósa frá grunnildi að viku 28 -0,7 mmól/l fyrir hópinn sem fékk exenatíð með forðaverkun og -0,1 mmól/l fyrir lyfleysuhópinn. Einnig var tekið eftir viðbótar lækkun á gildum eftir máltíðir.

Bætt gildi fastandi glúkósa héldust í 52 vikur fyrir bæði lyfjaform exenatíðs með forðaverkun.

Virgni beta fruma

Notkun mælinga eins og HOMA-B í klínískum rannsóknum á lyfjaformum exenatíðs með forðaverkun gefa til kynna bætt virgni beta fruma. Áhrifin á beta frumur héldust í 52 vikur.

Blóðþrýstingur

Tekið var eftir lækkun á slagbilsþrýstingi í rannsóknunum á lyfjaformum exenatíðs með forðaverkun (0,8 mmHg til 4,7 mmHg). Í 30 vikna samanburðarrannsókninni á exenatíði með hraða losun lækkuðu bæði exenatíð með forðaverkun og exenatíð með hraða losun marktækt slagbilsþrýsting frá grunnildi (4,7±1,1 mmHg og 3,4± 1,1 mmHg, í sömu röð); ekki var marktækur munur á meðferðunum. Bættum blóðþrýstingi var viðhaldið í 52 vikur.

Í samanburðarrannsókninni með lyfleysu og glargíninsúlíni var breyting á slagbilsþrýstingi frá grunnildi að viku 28 -2,6 mmHg fyrir hópinn sem fékk exenatíð með forðaverkun og -0,7 mmHg fyrir lyfleysuhópinn.

Eftir 28 vikur leiddi samsett meðferð með exenatíði með forðaverkun og dapagliflozini til marktækt meiri meðaltalsbreytinga á slagbilsþrýstingi, sem nam $-4,3 \pm 0,8$ mmHg, samanborið við $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) með exenatíði með forðaverkun eingöngu og $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$) með dapagliflozini eingöngu.

Fastandi blóðfita

Lyfjaform exenatíðs með forðaverkun hafa ekki sýnt neikvæð áhrif á blóðfitugildi.

Börn

Verkun og öryggi 2 mg af exenatíði með forðaverkun einu sinni í viku eða lyfleysu voru metin í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannókn með lyfleysu og samhliða hópum, hjá unglíngum og börnum 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 þar sem meðferðin samanstóð af sérstöku mataræði og hreyfingu eingöngu eða ásamt föstum skammti af sykursýkilyfjum til inntöku og/eða insúlíni. Exenatíð með forðaverkun lækkaði HbA_{1c} meira en lyfleysa eftir 24 vikur (tafla 9).

Tafla 9: Niðurstöður úr einni 24-víkna rannsókn á exenatíði með forðaverkun samanborið við lyfleysu hjá unglíngum og börnum 10 ára og eldri (sjúklingar sem á að meðhöndla)

	Exenatíð með forðaverkun 2 mg QW	Lyfleysa QW
Sjúklingar sem á að meðhöndla (N)	58	24
Meðaltal HbA_{1c} (%)		
Grunngildi	8,11	8,22
Breyting frá grunngildi (\pm SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunngildi samanborið við lyfleysu (95% CI) ^a	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Meðalgildi fastandi glúkósa (mmól/l)		
Grunngildi	9,24	9,08
Breyting frá grunngildi (\pm SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunngildi samanborið við lyfleysu (95% CI) ^b	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Meðallíkamsþyngd (kg)		
Grunngildi	100,33	96,96
Breyting frá grunngildi (\pm SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Meðaltalsmunur breytinga frá grunngildi samanborið við lyfleysu (95% CI) ^b	-1,22 (-3,59; 1,15)	
Hlutfall sem náði HbA_{1c} <7,0%	31,0%	8,3%
Hlutfall sem náði HbA_{1c} ≤6,5%	19,0%	4,2%
Hlutfall sem náði HbA_{1c} <6,5%	19,0%	4,2%

* $p=0,012$

^a Aðlagð meðaltal með aðferð minnstu kvaðrata (LS Means) og munur milli hópa á breytingum frá grunngildi í hverri heimsókn eru fundin með notkun MMRM, þ.m.t. meðferðarhópur, svæði, heimsókn, gagnáhrif hjá meðferðarhópum eftir heimsókn (visit interaction), grunngildi HbA_{1c} og grunngildi HbA_{1c}, gagnáhrif eftir heimsókn sem fastir þættir, stuðst var við ómótað samdreifni fylki (unstructured covariance matrix).

^b Aðlagð meðaltal með aðferð minnstu kvaðrata (LS Means) og munur milli hópa á breytingum frá grunngildi í hverri heimsókn eru fundin með notkun MMRM, þ.m.t. meðferðarhópur, svæði, heimsókn, áhrifum meðferðar yfir tíma (visit interaction), grunngildi, gildi HbA_{1c} við skimun ($< 9,0\%$ eða $\geq 9,0\%$) og grunngildi yfir tíma sem fastir þættir, stuðst var við ómótað samdreifni fylki (unstructured covariance matrix).

5.2 Lyfjahvörf

Frásögseiginleikar exenatíðs endurspeglar langtíma losunareiginleika lyfjaforms exenatíðs með forðaverkun. Þegar það hefur frásogast inn í blóðrásina dreifist exenatíð og brotnar niður í samræmi við eiginleika lyfjahvarfa í líkamanum (eins og lýst er í þessum kafla).

Frásög

Í kjölfar vikulegra lyfjagjafa með 2 mg af Bydureon BCise, var meðalþéttni exenatíðs meiri en lágmarks verkunarþéttni (~ 50 pg/ml) á tveimur vikum með stigvaxandi aukningu í meðalþéttni exenatíðs í plasma að viku 8. Eftir þann tíma var um það bil 153-208 pg/ml þéttni exenatíðs haldið stöðugri sem gaf til kynna að jafnvægi var náð. Jafnvægi á þéttni exenatíðs hélst stöðugt á meðan einnar viku skammtahléinu stóð, með lágmarks sveiflum milli toppa og lægða frá þessari meðferðarþéttni.

Dreifing

Meðaldreifirúmmál exenatíðs eftir staka gjöf á exenatíði undir húð er 28 l.

Umbrot og brotthvarf

Forklínískar rannsóknir hafa sýnt að exenatíð er aðallega útskilið með gaukulsíun fylgt eftir með próteinsundrandi niðurbroti. Meðalúthreinsun exenatíðs er 9 l/klst. Þessi lyfjahvarfa einkenni exenatíðs eru óháð skammti. Um það bil 10 vikum eftir að meðferð með exenatíði með forðaverkun var stöðvuð féll þéttni exenatíðs í plasma niður fyrir mælanleg gildi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Enginn klínískt mikilvægur munur kom fram á þéttni exenatíðs við jafnvægi eða þolmyndun hjá sjúklingum með lítið til miðlungs skerta nýrnastarfsemi (eGFR 30 til 89 ml/mín./1,73m²) sem fengu Bydureon BCise, samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir á lyfjahvörfum hafa verið framkvæmdar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Exenatíð skilst aðallega út um nýrun og því er ekki búist við að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á blóðþéttni exenatíðs.

Kyn, kynþáttur og líkamsþyngd

Kyn, kynþáttur og líkamsþyngd hafa engin klínísk marktæk áhrif á lyfjahvörf exenatíðs.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um aldraða, en benda þó ekki til greinilegra breytinga á útsetningu exenatíðs með hækkandi aldri fram að allt að 75 ára aldri.

Í rannsókn á lyfjahvörfum exenatíðs með hraða losun hjá sjúklingum með sykursýki af gerð 2, orsakaði exenatíð lyfjagjöf (10 µg) meðal hækkun á AUC exenatíðs um 36% hjá 15 öldruðum einstaklingum á aldrinum 75 til 85 ára samanborið við 15 einstaklinga á aldrinum 45 til 65 ára, líklega tengt minnkaðri nýrnastarfssemi hjá eldri aldurshópnum (sjá kafla 4.2).

Börn

Greining á lyfjahvörfum hjá unglíngum og börnum með lága ADA títra 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2 sýndi fram á að gjöf exenatíðs með forðaverkun (2 mg) olli útsetningu sem er svipuð og sést hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Niðurstöður úr forklínískum rannsóknum á exenatíði með hraða losun eða á exenatíði með forðaverkun benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta eða eiturverkunum á erfðaeefni.

Skjaldkirtilsæxli hafa sést í rottum og músum við notkun langvirkra GLP-1 viðtakaörva. Í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum með exenatíði með forðaverkun sást aukin tíðni C-frumu kirtilæxla og C-frumu krabbameina við skammta ≥ 2 -falda útsetningu hjá mönnum byggt á AUC. Klínískt gildi þessa er ekki vitað að svo stöddu.

Dýrannsóknir á exenatíði gefa ekki til kynna skaðleg áhrif með tilliti til frjósemi, háir skammtar af exenatíði ollu áhrifum á beinagrind og drógu úr vexti fósturs og nýbura.

6 LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Duft

poly (D,L-laktíð með glykólíði)
súkrósi

Burðarefni

Meðallangar þríglýseríðkeðjur

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).

Lyfjapennann má geyma í allt að 4 vikur við lægri hita en 30 °C fyrir notkun.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma verður lyfjapennann á flötu yfirborði.

6.5 Gerð fláts og innihald

Dreifan er í 2 ml rörlykju úr gleri af tegund I, innsiglið í annan endann með (brómóbútýl) samsetningu gúmmiinnsglis/hettu (combiseal) og í annan endann með (brómóbútýl) gúmmístimpli. Tilbúið lyfið er samsett af dreifu í rörlykju sem er sett inn í lyfjapennann. Lyfjapennann er með áfastri nál.

Pakkningar með 4 stakskammta áfylltum lyfjapennum (BCise) og fjölpakkning með 12 (3 pakkningar með 4) stakskammta áfylltum lyfjapennum (BCise).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Áfyllta lyfjapennann á aðeins að nota í eitt skipti.

Sjúklingar og umönnunaraðilar eiga að hafa fengið þjálfun hjá heilbrigðisstarfsmanni.

Taka þarf BCise lyfjapennann úr kæli og setja hann á lárétt yfirborð að minnsta kosti 15 mínútum fyrir notkun. Blanda verður dreifuna með því að hrísta hana vel í að minnsta kosti 15 sekúndur. Skoða þarf dreifuna vel fyrir notkun. Dreifuna má einungis nota ef hún er vel blönduð, hvít til beinhvít og skýjuð, með engu hvítu lyfi sjáanlegu á hliðum, botni eða efri brún gluggans á lyfjapennanum. Eftir að dreifan hefur verið blönduð að fullu þarf að klára undirbúningsskrefin strax og gefa dreifuna samstundis undir húð. Lesið fylgiseðilinn og „Notkunarleiðbeiningar“ fyrir nánari upplýsingar um blöndun og gjöf.

Leiðbeina skal sjúklingnum um að farga lyfjapennanum á öruggan hátt eftir hverja inndælingu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/696/005-006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. júní 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18. febrúar 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2. í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA - 4 stakskammtabúnaðir

1. HEITI LYFS

Bydureon 2 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa
exenatíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 2 mg af exenatíði

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni:

Duft

poly (D, L-laktíð-co glycolíð)
súkrósi

Leysir:

natríum karmellósi

natríum klóríð

pólýsorbit 20

natríum díhýdrógen fosfat mónóhýdrat

dínatríum fosfat heptahýdrat

vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa.

Hver pakkning inniheldur 4 stakskammtabúnaði:

1 stakskammtabúnaður inniheldur:

1 hettuglas með 2 mg af exenatíði

1 áfyllta sprautu með 0,65 ml leysi

1 millistykki fyrir hettuglas

2 nálar til inndælingar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Fylgið notkunarleiðbeiningum um blöndun og inndælingu skammtsins.

Til notkunar undir húð

Bydureon á að nota strax eftir blöndun duftsins við leysinn.

Einu sinni í viku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Búnaðinn má geyma í 4 vikur við lægri hita en 30 °C fyrir notkun.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/11/696/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

bydureon

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA, FJÖLPAKKNING MEÐ 3 x (4 stakskammtabúnaði) - án „blue box“

1. HEITI LYFS

Bydureon 2 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa
exenatíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 2 mg af exenatíði

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:

Duft

poly (D, L-laktíð-co glycolíð)
súkrósi

Leysir:

natríum karmellósi

natríum klóríð

pólýsorbit 20

natríum díhýdrógen fosfat mónóhýdrat

dínatríum fosfat heptahýdrat

vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir forðadreifa

Hluti af fjölpakkingu sem inniheldur 3 x (4 stakskammtabúnaði). Má ekki selja í stykkjatali.

Hver askja inniheldur 4 stakskammtabúnaði:

1 stakskammtabúnaður inniheldur:

1 hettuglas með 2 mg af exenatíði

1 áfyllta sprautu með 0,65 ml leysi

1 millistykki fyrir hettuglas

2 nálar til inndælingar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Fylgið notkunarleiðbeiningum um blöndun og inndælingu skammtsins.

Til notkunar undir húð

Bydureon á að nota strax eftir blöndun duftsins við leysinn.

Einu sinni í viku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Búnaðinn má geyma í 4 vikur við lægri hita en 30 °C fyrir notkun.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/696/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

bydureon

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja fjölpakkningar sem inniheldur 3 x (4 stakskammtabúnaði) - með „blue box“

1. HEITI LYFS

Bydureon 2 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa
exenatíð

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 2 mg af exenatíði

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni:

Duft

poly (D, L-laktíð-co glycolíð)
súkrósi

Leysir:

natríum karmellósi

natríum klóríð

pólýsorbit 20

natríum díhýdrógen fosfat mónóhýdrat

dínatríum fosfat heptahýdrat

vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir forðadreifa.

Fjölpakkning með 3 x (4 stakskammtabúnaði). Má ekki selja í stykkjatali.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Fylgið notkunarleiðbeiningum um blöndun og inndælingu skammtsins.

Til notkunar undir húð

Bydureon á að nota strax eftir blöndun duftsins við leysinn.

Einu sinni í viku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Búnaðinn má geyma í 4 vikur við lægri hita en 30 °C fyrir notkun.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/696/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

bydureon

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Bydureon 2 mg stungulyfsstofn
exenatíð
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2 mg

6. ANNAD

AstraZeneca AB

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI FYRIR LEYSI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Bydureon

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,65 ml

6. ANNAD

AstraZeneca AB

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (Pakkning sem inniheldur 4 áfyllta stakskammta áfyllta lyfjapenna)

1. HEITI LYFS

Bydureon 2 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa í áfylltum lyfjapenna
exenatíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 2 mg af exenatíði. Eftir blöndun er gefinn skammtur 2 mg/0,65 ml.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:

Duft

poly (D, L-laktíð-co glycolíð)

súkrósi

Leysir:

natríum karmellósi

natríum klóríð

pólýsorbat 20

natríum díhýdrógen fosfat mónóhýdrat

dínatríum fosfat heptahýdrat

vatn fyrir stungulyf

natríumhýdroxíð

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa.

4 stakskammta áfylltir lyfjapennar

1 nál til inndælingar til vara

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Fylgið notkunarleiðbeiningum um blöndun og inndælingu skammtsins.

Til notkunar undir húð

Aðeins einnota

Bydureon á að nota strax eftir blöndun

Einu sinni í viku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Áfylltu lyfjapennana má geyma í 4 vikur við lægri hita en 30 °C fyrir notkun.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/696/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

bydureon

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA, fjölpakkning sem inniheldur 3 x (4 áfyllta stakskammta lyfjapenna) - án „blue box“

1. HEITI LYFS

Bydureon 2 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa í áfylltum lyfjapenna exenatíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 2 mg af exenatíði. Eftir blöndun er gefinn skammtur 2 mg/0,65 ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni:

Duft

poly (D, L-laktíð-co glycolíð)
súkrósi

Leysir:

natríum karmellósi

natríum klóríð

pólýsorbit 20

natríum díhýdrógen fosfat mónóhýdrat

dínatríum fosfat heptahýdrat

vatn fyrir stungulyf

natríumhýdroxíð

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir forðadreifa.

4 stakskammta áfylltir lyfjapennar. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja í stykkjatali.

1 nál til inndælingar til vara

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Fylgið notkunarleiðbeiningum um blöndun og inndælingu skammtsins.

Til notkunar undir húð

Aðeins einnota

Bydureon á að nota strax eftir blöndun.

Einu sinni í viku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Áfylltu lyfjapennana má geyma í 4 vikur við lægri hita en 30 °C fyrir notkun.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/696/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

bydureon

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja fjölpakkningar sem inniheldur 3 x (4 stakskammta áfyllta lyfjapenna) - með „blue box“

1. HEITI LYFS

Bydureon 2 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa í áfylltum lyfjapenna exenatíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 2 mg af exenatíði. Eftir blöndun er gefinn skammtur 2 mg/0,65 ml.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:

Duft

poly (D, L-laktíð-co glycolíð)

súkrósi

Leysir:

natríum karmellósi

natríum klóríð

pólýsorbat 20

natríum díhýdrógen fosfat mónóhýdrat

dínatríum fosfat heptahýdrat

vatn fyrir stungulyf

natríumhýdroxíð

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir forðadreifa.

Fjölpakkning: 12 (3 pakkningar með 4) stakskammta áfylltir lyfjapennar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Fylgið notkunarleiðbeiningum um blöndun og inndælingu skammtsins.

Til notkunar undir húð

Aðeins einnota

Bydureon á að nota strax eftir blöndun.

Einu sinni í viku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Áfylltu lyfjapennana má geyma í 4 vikur við lægri hita en 30 °C fyrir notkun.

Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/696/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

bydureon

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á LYFJAPENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Bydureon 2 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa
exenatíð
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2 mg

6. ANNAD

AstraZeneca AB

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (Pakkning sem inniheldur 4 stakskammta áfyllta lyfjapenna)

1. HEITI LYFS

Bydureon 2 mg stungulyf, forðadreifa í áfylltum lyfjapenna
exenatíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni gefur skammt sem er 2 mg af exenatíði í 0,85 ml.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:

Duft

poly (D, L-laktíð-co glycolíð)

súkrósi

Burðarefni

Meðallangar þríglýseríðkeðjur (MCT)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa

4 stakskammta áfylltir lyfjapennar (BCise)

BCise

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Fylgið notkunarleiðbeiningum um blöndun og inndælingu skammtsins.

Aðeins einnota

Einu sinni í viku

Hristið vel fyrir notkun.

Bydureon á að nota strax eftir blöndun og undirbúning.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Áfyllta lyfjapennann má geyma í allt að 4 vikur við lægri hita en 30 °C fyrir notkun.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma verður áfyllta lyfjapennann á flötu yfirborði.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/11/696/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

bydureon bcise

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐPC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA, fjölpakkning sem inniheldur 3 x (4 áfyllta stakskammta lyfjapenna) - án „blue box“

1. HEITI LYFS

Bydureon 2 mg stungulyf, forðadreifa í áfylltum lyfjapenna
exenatíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni gefur skammt sem er 2 mg af exenatíði í 0,85 ml.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:

Duft

poly (D, L-laktíð-co glycolíð)

súkrósi

Burðarefni

Meðallangar þríglýseríðkeðjur (MCT)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa

4 stakskammta áfylltir lyfjapennar (BCise). Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja í stykkjatali.

BCise

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Fylgið notkunarleiðbeiningum um blöndun og inndælingu skammtsins.

Aðeins einnota

Einu sinni í viku

Hristið vel fyrir notkun.

Bydureon á að nota strax eftir blöndun og undirbúning.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Áfyllta lyfjapennann má geyma í allt að 4 vikur við lægri hita en 30 °C fyrir notkun.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma verður áfyllta lyfjapennann á flötu yfirborði.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/696/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

bydureon bcise

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA, fjölpakkning sem inniheldur 3 x (4 áfyllta stakskammta lyfjapenna) - með „blue box“

1. HEITI LYFS

Bydureon 2 mg stungulyf, forðadreifa í áfylltum lyfjapenna
exenatíð

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni gefur skammt sem er 2 mg af exenatíði í 0,85 ml.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni:

Duft

poly (D, L-laktíð-co glycolíð)

súkrósi

Burðarefni

Meðallangar þríglýseríðkeðjur (MCT)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, forðadreifa

Fjölpakkning: 12 (3 pakkningar með 4) stakskammta áfylltir lyfjapennar (BCise)

BCise

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Fylgið notkunarleiðbeiningum um blöndun og inndælingu skammtsins.

Aðeins einnota

Einu sinni í viku

Hristið vel fyrir notkun.

Bydureon á að nota strax eftir blöndun og undirbúning.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar undir húð

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Áfyllta lyfjapennann má geyma í allt að 4 vikur við lægri hita en 30 °C fyrir notkun.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma verður áfyllta lyfjapennann á flötu yfirborði.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/696/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

bydureon bcise

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á ÁFYLLTUM LYFJAPENNA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Bydureon 2 mg stungulyf, forðadreifa
exenatíð
s.c.
BCise

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

2 mg

6. ANNAD

AstraZeneca AB

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Bydureon 2 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa exenatíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings á sykursýkideild ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing á sykursýkideild vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Bydureon og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Bydureon
3. Hvernig nota á Bydureon
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bydureon
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Bydureon og við hverju það er notað

Bydureon inniheldur virka efnið exenatíð. Það er stungulyf notað til að bæta blóðsykurstjórnun hjá fullorðnum, unglingum og börnum 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2.

Lyfið er notað samhliða eftirfarandi lyfjum við sykursýki: Metformín, súlfónýlúrealyf, thiazolidinedíon (samsett meðferð með thiazolidinedíoni var eingöngu rannsökuð hjá fullorðnum sjúklingum), SLGT2-hemlar og/eða langverkandi insúlín. Læknirinn þinn ávísar nú lyfinu sem viðbótarlyfi til að hjálpa til við stjórnun blóðsykursins. Haltu áfram með matar- og æfingaáætlun þína.

Þú ert með sykursýki af því að líkami þinn framleiðir ekki nægilega mikið insúlín til að stjórna blóðsykursmagni í blóðinu eða líkaminn getur ekki nýtt insúlínið nægilega. Lyfið hjálpar líkama þínum að auka framleiðslu insúlíns þegar blóðsykurinn er hár.

2. Áður en byrjað er að nota Bydureon

Ekki má nota Bydureon

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir exenatíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi á sykursýkideild áður en Bydureon er notað um eftirtalin atriði:

- Ef þú notar lyfið ásamt súlfónýlúrealyfi, vegna þess að lágur blóðsykur (blóðsykurslækkun) getur komið fram. Mælið blóðsykurinn reglulega. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing á sykursýkideild hvort eitthvert þinna lyfja innihaldi súlfónýlúrealyf.
- Ef þú ert með sykursýki af tegund 1 eða ketónblóðsýringu vegna sykursýki, vegna þess að þá má ekki nota þetta lyf.
- Hvernig nota á lyfið. Lyfinu á að sprauta undir húð og ekki í æð eða í vöðva.

- Ef þú hefur alvarleg vandamál við magatæmingu (þar með talið þarmalömun) eða við meltingu, vegna þess að notkun þessa lyfs er þá ekki ráðlögð. Virka efnið í lyfinu hægir á magatæmingu þannig að fæða fer hægar í gegnum magann.
- Ef þú hefur einhvern tíma fengið bólgu í brisi (brísbólgu) (sjá kafla 4).
- Ef þú léttist of mikið á skömmum tíma (meira en 1,5 kg á viku) vegna þess að þetta getur valdið vandamálum eins og gallsteinum.
- Ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm eða ef þú ert í himnuskilun, vegna þess að notkun þessa lyfs er þá ekki ráðlögð.

Bydureon er ekki insúlín og því á ekki að nota það í staðinn fyrir insúlín.

Börn og unglingar

Nota má Bydureon hjá unglíngum og börnum 10 ára og eldri. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá börnum yngri en 10 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Bydureon

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, sérstaklega:

- önnur lyf sem eru notuð til að meðhöndla sykursýki af tegund 2, til dæmis lyf sem verka eins og Bydureon (til dæmis: líraglú tíð eða önnur lyf sem innihalda exenatíð), vegna þess að notkun þessara lyfja með Bydureon er ekki ráðlögð.
- lyf sem eru notuð til að þynna blóðið (segavarnarlyf), t.d. warfarín, vegna þess að fylgjast þarf með breytingum á INR (mæling á blóðþynningu) við upphaf meðferðar með þessu lyfi.
- lyf sem inniheldur súlfónýlúrea, vegna þess að lágur blóðsykur (blóðsykursfall) getur komið fram við samhliðanotkun með Bydureon.
- ef þú notar insúlín, lækinn mun útskýra fyrir þér hvernig þú átt að minnka insúlínskammtinn og ráðleggja að þú fylgist með blóðsykrinum oft, til að forðast blóðsykurshækkun (hátt gildi blóðsykurs) og ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (fylgikvilli sykursýki sem verður þegar líkaminn getur ekki brotið niður glúkósa vegna skorts á insúlíni).

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort lyfið geti skaðað ófætt barn þitt, því skaltu ekki nota það á meðgöngu og í að minnsta kosti 3 mánuði áður en þú áformar að verða þunguð.

Ekki er vitað hvort exenatíð berst í brjóstamjólki. Ekki nota lyfið meðan á brjóstgjöf stendur.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Þú átt að nota getnaðarvörn ef þú gætir orðið þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur.

Akstur og notkun véla

Ef þú notar lyfið samhliða súlfónýlúrealyfi getur blóðsykurslækkun átt sér stað. Blóðsykurslækkun getur minnkað einbeitingarhæfni þína. Vinsamlegast hafðu þetta hugsanlega vandamál í huga við allar aðstæður þar sem þú gætir sett þig og aðra í hættu (t.d. við akstur eða notkun véla).

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Bydureon

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er nær “natríum-frítt”.

3. Hvernig nota á Bydureon

Notið lyfið alltaf eins og lækinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur á sykursýkideild hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi á sykursýkideild.

Þú átt að nota lyfið einu sinni í viku sem inndælingu á hvað tíma dags sem er, með eða án matar.

Þú átt að sprauta lyfinu undir húð á magasvæði (kvið), efri hluta fótleggs (læri) eða í aftanverðan upphandlegg. Ekki sprauta lyfinu í bláæð eða vöðva.

Þú getur notað sama líkamssvæði vikulega. Vertu viss um að velja mismunandi stungustað á því svæði.

Aldrei á að blanda insúlíni og Bydureon saman í sömu inndælingu. Ef þú þarft að nota bæði lyfin á sama tíma verður þú að gefa þér lyfin í tveimur aðskildum inndælingum. Þú mátt nota sama líkamssvæði (t.d. magasvæði) fyrir báðar inndælingarnar en þú skalt ekki gefa þér inndælingarnar við hliðina á hvor annarri.

Mældu blóðsykurinn reglulega, það er sérlega mikilvægt ef þú ert einnig að taka súlfónýlúrealyf.

Fylgið notkunarleiðbeiningunum sem fylgja pakkningunni, til inndælingar á Bydureon

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur á sykursýkideild eiga að kenna þér hvernig þú sprautar þig með lyfinu áður en þú notar það í fyrsta skipti.

Skoðið vökvann í sprautunni fyrir notkun, hann á að vera tær og laus við agnir. Notið einungis ef dreifan er hvít til beinhvít og skýjuð eftir blöndun. Ef þú sérð kekki af hvítu dufti á hliðum eða á botni hettuglassins, þá hefur lyfið EKKI blandast vel. Hristið dreifuna aftur kröftuglega þar til hún er vel blönduð.

Þú átt að nota lyfið strax eftir blöndun duftsins við leysinn.

Notið nýja nál fyrir hverja inndælingu og fargið á öruggan máta nálum sem búið er að nota samkvæmt leiðbeiningum frá læknum eða hjúkrunarfræðingi á sykursýkideild.

Ef stærri skammtur af Bydureon en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú notar of mikið af lyfinu ráðfærðu þig fyrst við læknum vegna þess að þú gætir þurft lækni meðferð. Notkun of mikils af lyfinu getur valdið ógleði, uppköstum, sundli eða einkennum um lágan blóðsykur (sjá kafla 4).

Ef gleymist að nota Bydureon

Hugsanlega munt þú velja ákveðinn vikudag sem þú munt alltaf nota til inndælingar á Bydureon.

Ef þú gleymir skammti og það eru 3 dagar eða fleiri þangað til þú átt að taka næsta skammt, skaltu gefa þér skammtinn eins fljótt og hægt er. Næsta inndæling á eftir má síðan vera á vikudeginum sem valinn var. Ef þú gleymir skammti og það eru einungis 1 eða 2 dagar þangað til þú átt að taka næsta skammt skaltu sleppa skammtinum sem þú gleymdir og taka næsta skammt samkvæmt áætlun, á þeim vikudegi sem þú átt að taka skammt. Þú getur líka skipt um dag sem þú sprautar þig á svo lengi sem að síðasti skammtur var gefinn 3 eða fleiri dögum fyrr.

Ekki má gefa tvo skammta af Bydureon innan 3 daga frá hvorum öðrum.

Ef þú ert ekki viss um hvort þú hafir fengið allan skammtinn af Bydureon

Ekki sprauta þig með öðrum skammti af lyfinu ef þú ert ekki viss hvort þú hefur tekið allan skammtinn heldur skaltu nota næsta skammt eftir viku samkvæmt áætlun.

Ef hætt er að nota Bydureon

Ráðfærðu þig við læknum ef þú telur þig þurfa að hætta að nota lyfið. Ef þú hættir að nota lyfið getur það haft áhrif á blóðsykursgildi þín.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings á sykursýkideild ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Greint hefur verið frá **alvarlegum ofnæmisviðbrögðum** (bráðaofnæmi) en það er mjög sjaldgæft (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).

Þú skalt tafarlaust leita til læknis ef þú finnur fyrir einkennum svo sem:

- Þrota í andliti, tungu eða hálsi (ofnæmisbjúgur)
- Ofnæmi (útbrot, kláði og hröð bólgumyndun í vef í hálsi, andliti, munni eða kverkum)
- Erfiðleikum við að kyngja
- Ofsakláða og öndunarerfiðleikum

Tilkynnt hefur verið um **tílfelli brisbólgu** hjá sjúklingum sem fá lyfið en það er sjaldgæft (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum). Brisbólga getur verið alvarlegt, hugsanlega lífshættulegt ástand.

- Láttu lækninn vita ef þú hefur verið með brisbólgu, gallsteina, áfengissýki eða mjög há gildi þríglýseríða. Þessir sjúkdómar geta aukið hættuna á brisbólgu eða að hún komi upp aftur, hvort sem lyfið er notað eða ekki.
- **HÆTTU** að nota lyfið og hafðu samstundis samband við lækninn ef þú færð **mikla og viðvarandi** kviðverki, með eða án uppkasta, þar sem þú gætir verið með bólgur í brisinu (brisbólgu).

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ógleði (ógleði er algengust fyrst eftir að byrjað er að nota lyfið en minnkar með tímanum hjá flestum sjúklingum)
- niðurgangur
- blóðsykurslækkun (lágur blóðsykur) þegar lyfið er tekið samhliða lyfi sem inniheldur **súlfónýlúrea**.

Þegar lyfið er notað ásamt lyfi sem inniheldur **súlfónýlúrea** geta komið tímabil með lækkuðum blóðsykri (blóðsykurslækkun, venjulega væg til miðlungs mikil). Hugsanlega getur verið þörf á að minnka skammt af súlfónýlúrealýfi á meðan þú notar lyfið. Einkenni lágs blóðsykurs geta verið höfuðverkur, sljóleiki, slappleiki, sundl, rugl, skapstyggi, hungurtilfinning, hraður hjartsláttur, svitamyndun og taugaspenna. Læknirinn á að segja þér hvernig á að meðhöndla lágan blóðsykur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- blóðsykurslækkun (lágur blóðsykur) þegar lyfið er notað samhliða insúlíni
- sundl
- höfuðverkur
- uppköst
- orkuleysi og máttleysi
- þreyta
- hægðatregða
- kviðverkir
- uppþemba
- meltingartruflanir
- vindgangur
- brjóstsviði
- minnkuð matarlyst

Lyfið getur dregið úr matarlyst, magni fæðu sem þú innbyrðir og líkamsþyngd.

Láttu lækninn vita ef þú léttist of hratt (meira en 1,5 kg á viku) þar sem það gæti valdið kvillum eins og gallsteinum.

- aukaverkanir á stungustað

Ef þú færð aukaverkanir á stungustað (roða, útbrot eða kláða) getur verið að þú viljir ráðfæra þig við lækinn og fá eitthvað sem dregur úr einkennum. Það er hugsanlegt að þú sjáir eða finnr lítinn hnúð undir húðinni eftir inndælingu sem ætti að hverfa eftir 4 til 8 vikur. Þú ættir ekki að þurfa að hætta á meðferðinni.

Sjaldgæfar aukaverkanir

- skert nýrnastarfssemi
- vökvaskortur, stundum ásamt skertri nýrnastarfsemi
- garnateppa (stífla í meltingarvegi)
- ropi
- óvenjulegt bragð í munni
- aukin svitamyndun
- hárlós
- syfja
- seinkun á magatæmingu
- gallblöðrubólga
- gallsteinar

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

- taugaspenna

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Að auki hefur verið greint frá **öðrum aukaverkunum**:

- blæðingar eða mar myndast auðveldar en venjulega vegna lítils fjölda af blóðflögum.
- breytingar á INR (mæling á blóðþynningu) þegar lyfið er notað ásamt warfaríni.
- viðbrögð í húð á stungustað eftir inndælingu með exenatíði. Þau eru m.a.: graftarkýli og þrútin, eða rauð húð með hita- og eymslatilfinningu (húðbeðsbólga).

Tilkynning aukaverkana

Látid lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing á sykursýkideild vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Bydureon

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C). Má ekki frjósa.

Geyma má lyfið og búnaðinn í allt að 4 vikur við lægri hita en 30 °C fyrir notkun.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Fargið öllum Bydureon stakskammtabúnaði sem hefur frosið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Bydureon inniheldur

- Virka innihaldsefnið er exenatíð. Hvert hettuglas inniheldur 2 mg af exenatíði.
- Önnur innihaldsefni eru:

- Í stungulyfsstofninum: poly (D, L- laktíð-co-glykólíð) og súkrósi.
- Í leysinum: natríumkarmellósi, natríumklóríð, pólýsorbit 20, natríumdihýdrógenfosfat mónóhýdrat, dínatríumfosfat heptahýdrat og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Bydureon og pakkningastærðir

Stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa.

Duftið (stungulyfsstofn) er hvítt til beinhvítt og leysirinn er tær, litlaus til ljósgul út í að vera ljósbrún lausn.

Hver stakskammtabúnaður inniheldur eitt hettuglas með 2 mg af exenatíð dreifu, eina áfyllta sprautu með 0,65 ml af leysi, eitt millistykki fyrir hettuglas og tvær nálar. Ein nálin er aukanál.

Lyfið er til í pakkningum með 4 stakskammtabúnuðum og 3 pakkningar saman með 4 stakskammtabúnuðum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Bydureon 2 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa, í áfylltum lyfjapenna exenatíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings á sykursýkideild ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing á sykursýkideild vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Bydureon og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Bydureon
3. Hvernig nota á Bydureon
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bydureon
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Bydureon og við hverju það er notað

Bydureon inniheldur virka efnið exenatíð. Það er stungulyf notað til að bæta blóðsykurstjórnun hjá fullorðnum, unglingum og börnum 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2.

Lyfið er notað samhliða eftirfarandi lyfjum við sykursýki: Metformín, súlfónýlúrealyf, thiazolidínedíon (samsett meðferð með thiazolidínedíoni var eingöngu rannsökuð hjá fullorðnum sjúklingum), SGLT2-hemlar og/eða langverkandi insúlín. Læknirinn þinn ávísar nú lyfinu sem viðbótarlyfi til að hjálpa til við stjórnun blóðsykursins. Haltu áfram með matar- og æfingaáætlun þína.

Þú ert með sykursýki af því að líkami þinn framleiðir ekki nægilega mikið insúlín til að stjórna blóðsykursmagni í blóðinu eða líkaminn getur ekki nýtt insúlínið nægilega. Lyfið hjálpar líkama þínum að auka framleiðslu insúlíns þegar blóðsykurinn er hár.

2. Áður en byrjað er að nota Bydureon

Ekki má nota Bydureon

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir exenatíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi á sykursýkideild áður en Bydureon er notað um eftirtalin atriði:

- Ef þú notar lyfið ásamt súlfónýlúrealyfi, vegna þess að lágur blóðsykur (blóðsykurslækkun) getur komið fram. Mælið blóðsykurinn reglulega. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing á sykursýkideild hvort eitthvert þinna lyfja innihaldi súlfónýlúrealyf.
- Ef þú ert með sykursýki af tegund 1 eða ketónblóðsýringu vegna sykursýki, vegna þess að þá má ekki nota þetta lyf.

- Hvernig nota á lyfið. Lyfinu á að sprauta undir húð og ekki í æð eða í vöðva.
- Ef þú hefur alvarleg vandamál við magatæmingu (þar með talið þarmalömun) eða við meltingu, vegna þess að notkun þessa lyfs er þá ekki ráðlögð. Virka efnið í lyfinu hægir á magatæmingu þannig að fæða fer hægar í gegnum magann.
- Ef þú hefur einhvern tíma fengið bólgu í brisi (brísbólgu) (sjá kafla 4).
- Ef þú léttist of mikið á skömmum tíma (meira en 1,5 kg á viku) vegna þess að þetta getur valdið vandamálum eins og gallsteinum.
- Ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm eða ef þú ert í himnuskilun, vegna þess að notkun þessa lyfs er þá ekki ráðlögð.

Bydureon er ekki insúlín og því á ekki að nota það í staðinn fyrir insúlín.

Börn og unglingar

Nota má Bydureon hjá unglíngum og börnum 10 ára og eldri. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá börnum yngri en 10 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Bydureon

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, sérstaklega:

- önnur lyf sem eru notuð til að meðhöndla sykursýki af tegund 2, til dæmis lyf sem verka eins og Bydureon (til dæmis: líraglú tíð eða önnur lyf sem innihalda exenatíð), vegna þess að notkun þessara lyfja með Bydureon er ekki ráðlögð.
- lyf sem eru notuð til að þynna blóðið (segavarnarlyf), t.d. warfarín, vegna þess að fylgjast þarf með breytingum á INR (mæling á blóðþynningu) við upphaf meðferðar með þessu lyfi.
- lyf sem inniheldur súlfónýlúrea, vegna þess að lágur blóðsykur (blóðsykursfall) getur komið fram við samhliðanotkun með Bydureon.
- ef þú notar insúlín, lækirinn mun útskýra fyrir þér hvernig þú átt að minnka insúlínskammtinn og ráðleggja að þú fylgist með blóðsykrinum oft, til að forðast blóðsykurslækkun (hátt gildi blóðsykurs) og ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (fylgikvilli sykursýki sem verður þegar líkaminn getur ekki brotið niður glúkósa vegna skorts á insúlíni).

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort lyfið geti skaðað ófætt barn þitt, því skaltu ekki nota það á meðgöngu og í að minnsta kosti 3 mánuði áður en þú áformar að verða þunguð.

Ekki er vitað hvort exenatíð berst í brjóstamjólki. Ekki nota lyfið meðan á brjóstgjöf stendur.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Þú átt að nota getnaðarvörn ef þú gætir orðið þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur.

Akstur og notkun véla

Ef þú notar lyfið samhliða súlfónýlúrealyfi getur blóðsykurslækkun átt sér stað. Blóðsykurslækkun getur minnkað einbeitingarhæfni þína. Vinsamlegast hafðu þetta hugsanlega vandamál í huga við allar aðstæður þar sem þú gætir sett þig og aðra í hættu (t.d. við akstur eða notkun véla).

Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Bydureon

Þetta lyf inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverjum skammti, þ.e.a.s. er nær “natríum-frítt”.

3. Hvernig nota á Bydureon

Notið lyfið alltaf eins og lækirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur á sykursýkideild hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi á sykursýkideild.

Þú átt að nota lyfið einu sinni í viku sem inndælingu á hvað tíma dags sem er, með eða án matar.

Þú átt að sprauta lyfinu undir húð á magasvæði (kvið), efri hluta fótleggs (læri) eða í aftanverðan upphandlegg. Ekki sprauta lyfinu í bláæð eða vöðva.

Þú getur notað sama líkamssvæði vikulega. Vertu viss um að velja mismunandi stungustað á því svæði.

Aldrei á að blanda insúlíni og Bydureon saman í sömu inndælingu. Ef þú þarft að nota bæði lyfin á sama tíma verður þú að gefa þér lyfin í tveimur aðskildum inndælingum. Þú mátt nota sama líkamssvæði (t.d. magasvæði) fyrir báðar inndælingarnar en þú skalt ekki gefa þér inndælingarnar við hliðina á hvor annarri.

Mældu blóðsykurinn reglulega, það er sérlega mikilvægt ef þú ert einnig að taka súlfónýlúrealyf.

Fylgið notkunarleiðbeiningunum sem fylgja pakkningunni, til inndælingar á Bydureon

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur á sykursýkideild eiga að kenna þér hvernig þú sprautar þig með lyfinu áður en þú notar það í fyrsta skipti.

Takið einn lyfjapenna úr kæli og geymið hann við stofuhita í að minnsta kosti 15 mínútur. Skoðið vökvann í lyfjapennanum fyrir notkun, hann á að vera tær og laus við agnir. Notið dreifuna einungis ef blandan er hvít til beinhvít og skýjuð eftir blöndun vökvans við duftið. Ef þú sérð kekki af hvítu dufti á hliðum eða á botni lyfjapennans, þá hefur lyfið EKKI blandast vel. Bankið aftur kröftuglega þar til lausnin er vel blönduð.

Þú átt að nota lyfið strax eftir blöndun duftsins við leysinn.

Notið nýjan lyfjapenna fyrir hverja inndælingu. Fargið lyfjapennum á öruggan máta, með nálinni áfastri, eftir notkun, samkvæmt leiðbeiningum frá lækninum eða hjúkrunarfræðingi á sykursýkideild.

Ef stærri skammtur af Bydureon en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú notar of mikið af lyfinu ráðfærðu þig fyrst við lækninn vegna þess að þú gætir þurft lækni meðferð. Notkun of mikils af lyfinu getur valdið ógleði, uppköstum, sundli eða einkennum um lágan blóðsykur (sjá kafla 4).

Ef gleymist að nota Bydureon

Hugsanlega munt þú velja ákveðinn vikudag sem þú munt alltaf nota til inndælingar á Bydureon.

Ef þú gleymir skammti og það eru 3 dagar eða fleiri þangað til þú átt að taka næsta skammt, skaltu gefa þér skammtinn eins fljótt og hægt er. Næsta inndæling á eftir má síðan vera á vikudeginum sem valinn var. Ef þú gleymir skammti og það eru einungis 1 eða 2 dagar þangað til þú átt að taka næsta skammt skaltu sleppa skammtinum sem þú gleymdir og taka næsta skammt samkvæmt áætlun, á þeim vikudegi sem þú átt að taka skammt. Þú getur líka skipt um dag sem þú sprautar þig á svo lengi sem að síðasti skammtur var gefinn 3 eða fleiri dögum fyrr.

Ekki má gefa tvo skammta af Bydureon innan 3 daga frá hvorum öðrum.

Ef þú ert ekki viss um hvort þú hafir fengið allan skammtinn af Bydureon

Ekki sprauta þig með öðrum skammti af lyfinu ef þú ert ekki viss hvort þú hefur tekið allan skammtinn heldur skaltu nota næsta skammt eftir viku samkvæmt áætlun.

Ef hætt er að nota Bydureon

Ráðfærðu þig við lækninn ef þú telur þig þurfa að hætta að nota lyfið. Ef þú hættir að nota lyfið getur það haft áhrif á blóðsykursgildi þín.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings á sykursýkideild ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Greint hefur verið frá **alvarlegum ofnæmisviðbrögðum** (bráðaofnæmi) en það er mjög sjaldgæft (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).

Þú skalt tafarlaust leita til læknis ef þú finnur fyrir einkennum svo sem:

- Þrota í andliti, tungu eða hálsi (ofnæmisbjúgur)
- Ofnæmi (útbrot, kláði og hröð bólgumyndun í vef í hálsi, andliti, munni eða kverkum)
- Erfiðleikum við að kyngja
- Ofsakláða og öndunarerfiðleikum

Tilkynnt hefur verið um **tílfelli brisbólgu** hjá sjúklingum sem fá lyfið en það er sjaldgæft (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum). Brisbólga getur verið alvarlegt, hugsanlega lífshættulegt ástand.

- Láttu lækninn vita ef þú hefur verið með brisbólgu, gallsteina, áfengissýki eða mjög há gildi þríglýseríða. Þessir sjúkdómar geta aukið hættuna á brisbólgu eða að hún komi upp aftur, hvort sem lyfið er notað eða ekki.
- **HÆTTU** að nota lyfið og hafðu samstundis samband við lækninn ef þú færð **mikla og viðvarandi** kviðverki, með eða án uppkasta, þar sem þú gætir verið með bólgur í brisini (brisbólgu).

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ógleði (ógleði er algengust fyrst eftir að byrjað er að nota lyfið en minnkar með tímanum hjá flestum sjúklingum)
- niðurgangur
- blóðsykurslækkun (lágur blóðsykur) þegar lyfið er tekið samhliða lyfi sem inniheldur **súlfónýlúrea**

Þegar lyfið er notað ásamt lyfi sem inniheldur **súlfónýlúrea** geta komið tímabil með lækkuðum blóðsykri (blóðsykurslækkun, venjulega væg til miðlungs mikil). Hugsanlega getur verið þörf á að minnka skammt af súlfónýlúrealýfi á meðan þú notar lyfið. Einkenni lágs blóðsykurs geta verið höfuðverkur, sljóleiki, slappleiki, sundl, rugl, skapstyggi, hungurtilfinning, hraður hjartsláttur, svitamyndun og taugaspenna. Læknirinn á að segja þér hvernig á að meðhöndla lágan blóðsykur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- blóðsykurslækkun (lágur blóðsykur) þegar lyfið er notað samhliða insúlíni
- sundl
- höfuðverkur
- uppköst
- orkuleysi og máttleysi
- þreyta
- hægðatregða
- kviðverkir
- uppþemba
- meltingartruflanir
- vindgangur
- brjóstsviði
- minnkuð matarlyst

Lyfið getur dregið úr matarlyst, magni fæðu sem þú innbyrðir og líkamsþyngd. Láttu lækninn vita ef þú léttist of hratt (meira en 1,5 kg á viku) þar sem það gæti valdið kvillum eins og gallsteinum.

- aukaverkanir á stungustað

Ef þú færð aukaverkanir á stungustað (roða, útbrot eða kláða) getur verið að þú viljir ráðfæra þig við lækinn og fá eitthvað sem dregur úr einkennunum. Það er hugsanlegt að þú sjáir eða finnr lítinn hnúð undir húðinni eftir inndælingu sem ætti að hverfa eftir 4 til 8 vikur. Þú ættir ekki að þurfa að hætta á meðferðinni.

Sjaldgæfar aukaverkanir

- skert nýrnastarfssemi
- vökvaskortur, stundum ásamt skertri nýrnastarfssemi
- garnateppa (stífla í meltingarvegi)
- ropi
- óvenjulegt bragð í munni
- aukin svitamyndun
- hárlós
- syfja
- seinkun á magatæmingu
- gallblöðrubólga
- gallsteinar

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

- taugaspenna

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Að auki hefur verið greint frá **öðrum aukaverkunum**:

- blæðingar eða mar myndast auðveldar en venjulega vegna lítills fjölda af blóðflögum.
- breytingar á INR (mæling á blóðstorknun) þegar lyfið er notað ásamt warfaríni.
- viðbrögð í húð á stungustað eftir inndælingu með exenatíði. Þau eru m.a.: graftarkýli og þrútin, rauð húð með hita- og eymslatilfinningu (húðbeðsbólga).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing á sykursýkideild vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Bydureon

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C). Má ekki frjósa.

Geyma má lyfjapennann í allt að 4 vikur við lægri hita en 30 °C fyrir notkun.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Fargið öllum Bydureon lyfjapennum sem hafa frosið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Bydureon inniheldur

- Virka innihaldsefnið er exenatíð. Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 2 mg af exenatíði. Eftir blöndun er skammturinn sem gefinn er 2 mg/0,65 ml.
- Önnur innihaldsefni eru:
- Í stungulyfsstofninum: poly (D, L- laktíð-co-glykólíð) og súkrósi.
- Í leysinum: natríumkarmellósi, natríumklóríð, pólýsorbat 20, natríumdihýdrogenfosfat mónóhýdrat, dínatríumfosfat heptahýdrat, vatn fyrir stungulyf og natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig (pH)).

Lýsing á útlit Bydureon og pakkningastærðir

Þetta lyf kemur sem stungulyfsstofn (duft) og leysir (vökvi) í áfylltum lyfjapenna. Duftið (stungulyfsstofn, 2 mg) í öðru hólfinu er hvítt til beinhvítt og leysirinn (0,65 ml) í hinu hólfinu er tær, litlaus til ljósgul út í að vera ljósbrún lausn. Með hverjum stakskammta áfylltum lyfjapenna fylgir ein sérgerð nál. Hver askja inniheldur einnig eina nál til vara.

Lyfið er til í pakkningum með 4 stakskammta áfylltum lyfjapenum og fjölpakkning með 12 (3 x 4) stakskammta áfylltum lyfjapenum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Bydureon 2 mg stungulyf, forðadreifa í áfylltum lyfjapenna exenatíð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings á sykursýkideild ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing á sykursýkideild vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Bydureon og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Bydureon
3. Hvernig nota á Bydureon
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Bydureon
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Bydureon og við hverju það er notað

Bydureon inniheldur virka efnið exenatíð. Það er stungulyf notað til að bæta blóðsykurstjórnun hjá fullorðnum, unglíngum og börnum 10 ára og eldri með sykursýki af tegund 2.

Lyfið er notað samhliða eftirfarandi lyfjum við sykursýki: Metformín, súlfónýlúrealyf, thiazolidínedíon (samsett meðferð með thiazolidínedíoni var eingöngu rannsökuð hjá fullorðnum sjúklingum), SGLT2-hemlar og/eða langverkandi insúlín. Læknirinn þinn ávísar nú lyfinu sem viðbótarlyfi til að hjálpa til við stjórnun blóðsykursins. Haltu áfram með matar- og æfingaáætlun þína.

Þú ert með sykursýki af því að líkami þinn framleiðir ekki nægilega mikið insúlín til að stjórna blóðsykursmagni í blóðinu eða líkaminn getur ekki nýtt insúlínið nægilega. Lyfið hjálpar líkama þínum að auka framleiðslu insúlíns þegar blóðsykurinn er hár.

2. Áður en byrjað er að nota Bydureon

Ekki má nota Bydureon:

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir exenatíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi á sykursýkideild áður en Bydureon er notað um eftirtalin atriði:

- Ef þú notar lyfið ásamt súlfónýlúrealyfi, vegna þess að lágur blóðsykur (blóðsykurslækkun) getur komið fram. Mælið blóðsykurinn reglulega. Ef þú ert ekki viss skaltu spyrja lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing á sykursýkideild hvort eitthvert þinna lyfja innihaldi súlfónýlúrealyf.
- Ef þú ert með sykursýki af tegund 1 eða ketónblóðsýringu vegna sykursýki, vegna þess að þá má ekki nota þetta lyf.
- Hvernig nota á lyfið. Lyfinu á að sprauta undir húð og ekki í æð eða í vöðva.

- Ef þú hefur alvarleg vandamál við magatæmingu (þar með talið þarmalömun) eða við meltingu, vegna þess að notkun þessa lyfs er þá ekki ráðlögð. Virka efnið í lyfinu hægir á magatæmingu þannig að fæða fer hægar í gegnum magann.
- Ef þú hefur einhvern tíma fengið bólgu í brisi (brísbólgu) (sjá kafla 4).
- Ef þú léttist of mikið á skömmum tíma (meira en 1,5 kg á viku) vegna þess að þetta getur valdið vandamálum eins og gallsteinum.
- Ef þú ert með alvarlegan nýrnasjúkdóm eða ef þú ert í himnuskilun, vegna þess að notkun þessa lyfs er þá ekki ráðlögð.

Bydureon er ekki insúlín og því á ekki að nota það í staðinn fyrir insúlín.

Börn og unglingar

Nota má Bydureon hjá unglíngum og börnum 10 ára og eldri. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins hjá börnum yngri en 10 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Bydureon

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, sérstaklega:

- önnur lyf sem eru notuð til að meðhöndla sykursýki af tegund 2, til dæmis lyf sem verka eins og Bydureon (til dæmis: líraglútíð eða önnur lyf sem innihalda exenatíð), vegna þess að notkun þessara lyfja með Bydureon er ekki ráðlögð.
- lyf sem eru notuð til að þynna blóðið (segavarnarlyf), t.d. warfarín, vegna þess að fylgjast þarf með breytingum á INR (mæling á blóðþynningu) við upphaf meðferðar með þessu lyfi.
- lyf sem inniheldur súlfónýlúrea, vegna þess að lágur blóðsykur (blóðsykursfall) getur komið fram við samhliðanotkun með Bydureon.
- ef þú notar insúlín, læknirinn mun útskýra fyrir þér hvernig þú átt að minnka insúlínskammtinn og ráðleggja að þú fylgist með blóðsykrinum oft, til að forðast blóðsykurshækkun (hátt gildi blóðsykurs) og ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (fylgikvilli sykursýki sem verður þegar líkaminn getur ekki brotið niður glúkósa vegna skorts á insúlíni).

Meðganga og brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort lyfið geti skaðað ófætt barn þitt, því skaltu ekki nota það á meðgöngu og í að minnsta kosti 3 mánuði áður en þú áformar að verða þunguð.

Ekki er vitað hvort exenatíð berst í brjóstamjólki. Ekki nota lyfið meðan á brjóstgjöf stendur.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Þú átt að nota getnaðarvörn ef þú gætir orðið þunguð meðan á meðferð með lyfinu stendur.

Akstur og notkun véla

Ef þú notar lyfið samhliða súlfónýlúrealyfi getur blóðsykurslækkun átt sér stað. Blóðsykurslækkun getur minnkað einbeitingarhæfni þína. Vinsamlegast hafðu þetta hugsanlega vandamál í huga við allar aðstæður þar sem þú gætir sett þig og aðra í hættu (t.d. við akstur eða notkun véla).

3. Hvernig nota á Bydureon

BCise er heitið á áfyllta lyfjapennanum sem notaður er við inndælingu Bydureon lyfsins.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur á sykursýkideild hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi á sykursýkideild.

Þú átt að nota lyfið einu sinni í viku sem inndælingu á hvað tíma dags sem er, með eða án matar.

Þú átt að sprauta lyfinu undir húð á magasvæði (kvið), efri hluta fótleggs (læri) eða í aftanverðan upphandlegg. Ekki sprauta lyfinu í bláæð eða vöðva.

Þú getur notað sama líkamssvæði vikulega. Vertu viss um að velja mismunandi stungustað á því svæði.

Mældu blóðsykurinn reglulega, það er sérlega mikilvægt ef þú ert einnig að taka súlfónýlúrealyf.

Fylgið notkunarleiðbeiningunum sem fylgja pakkningunni, til inndælingar á Bydureon BCise

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur á sykursýkideild eiga að kenna þér hvernig þú sprautar þig með lyfinu áður en þú notar það í fyrsta skipti.

Takið einn lyfjapenna úr kæli og setjið hann á lárétt yfirborð í að minnsta kosti 15 mínútur. Blandið dreifuna með því að hrista hana vel í að minnsta kosti 15 sekúndur. Dreifuna má einungis nota ef hún er vel blönduð, hvít til beinhvít og skýjuð. Ef þú sérð hvítt lyf á hliðum, botni eða efri brún gluggans á lyfjapennanum er dreifan EKKI nógu vel blönduð. Hristið hana aftur vel þar til hún er vel blönduð.

Þú átt að nota lyfið strax eftir blöndun dreifunnar.

Notið nýjan lyfjapenna fyrir hverja inndælingu. Fargið lyfjapennanum á öruggan máta, eftir notkun, samkvæmt leiðbeiningum frá lækninum eða hjúkrunarfræðingi á sykursýkisdeild.

Ef stærri skammtur af Bydureon en mælt er fyrir um er notaður

Ef þú notar of mikið af lyfinu ráðfærðu þig fyrst við lækninn vegna þess að þú gætir þurft lækni meðferð. Notkun of mikils af lyfinu getur valdið ógleði, uppköstum, sundli eða einkennum um lágan blóðsykur (sjá kafla 4).

Ef gleymist að nota Bydureon

Hugsanlega munt þú velja ákveðinn vikudag sem þú munt alltaf nota til inndælingar á Bydureon.

Ef þú gleymir skammti og það eru 3 dagar eða fleiri þangað til þú átt að taka næsta skammt, skaltu gefa þér skammtinn eins fljótt og hægt er. Næsta inndæling á eftir má síðan vera á vikudeginum sem valinn var.

Ef þú gleymir skammti og það eru einungis 1 eða 2 dagar þangað til þú átt að taka næsta skammt skaltu sleppa skammtinum sem þú gleymdir og taka næsta skammt samkvæmt áætlun, á þeim vikudegi sem þú átt að taka skammt. Þú getur líka skipt um dag sem þú sprautar þig á svo lengi sem að síðasti skammtur var gefinn 3 eða fleiri dögum fyrir.

Ekki má gefa tvo skammta af Bydureon innan 3 daga frá hvorum öðrum.

Ef þú ert ekki viss um hvort þú hafir fengið allan skammtinn af Bydureon

Ekki sprauta þig með öðrum skammti af lyfinu ef þú ert ekki viss hvort þú hefur tekið allan skammtinn heldur skaltu nota næsta skammt eftir viku samkvæmt áætlun.

Ef hætt er að nota Bydureon

Ráðfærðu þig við lækninn ef þú telur þig þurfa að hætta að nota lyfið. Ef þú hættir að nota lyfið getur það haft áhrif á blóðsykursgildi þín.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings á sykursýkideild ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Greint hefur verið frá **alvarlegum ofnæmisviðbrögðum** (bráðaofnæmi) en það er mjög sjaldgæft (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).

Þú skalt tafarlaust leita til læknis ef þú finnur fyrir einkennum svo sem:

- Protá í andliti, tungu eða hálsi (ofnæmisbjúgur)
- Ofnæmi (útbrot, kláði og hröð bólgumyndun í vef í hálsi, andliti, munni eða kverkum)
- Erfiðleikum við að kyngja
- Ofsakláða og öndunarerfiðleikum

Tilkynnt hefur verið um **tilfelli brisbólgu** hjá sjúklingum sem fá lyfið en það er sjaldgæft (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum). Brisbólga getur verið alvarlegt, hugsanlega lífshættulegt ástand.

- Láttu lækninn vita ef þú hefur verið með brisbólgu, gallsteina, áfengissýki eða mjög há gildi þriglýseríða. Þessir sjúkdómar geta aukið hættuna á brisbólgu eða að hún komi upp aftur, hvort sem lyfið er notað eða ekki.
- **HÆTTU** að nota lyfið og hafðu samstundis samband við lækninn ef þú færð **mikla og viðvarandi** kviðverki, með eða án uppkasta, þar sem þú gætir verið með bólgur í brisinu (brisbólgu).

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- blóðsykurslækkun (lágur blóðsykur) þegar lyfið er tekið samhliða lyfi sem inniheldur **súlfónýlúrea**

Þegar lyfið er notað ásamt lyfi sem inniheldur **súlfónýlúrea** geta komið tímabil með lækkuðum blóðsykri (blóðsykurslækkun, venjulega væg til miðlungs mikil). Hugsanlega getur verið þörf á að minnka skammt af súlfónýlúrealýfi á meðan þú notar lyfið. Einkenni lágs blóðsykurs geta verið höfuðverkur, sljóleiki, slappleiki, sundl, rugl, skapstygð, hungurtilfinning, hraður hjartsláttur, svítamyndun og taugaspenna. Læknirinn á að segja þér hvernig á að meðhöndla lágan blóðsykur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- blóðsykurslækkun (lágur blóðsykur) þegar lyfið er notað samhliða insúlíni
- höfuðverkur
- sundl
- ógleði (ógleði er algengust við upphaf meðferðar, en dregur svo úr henni með tímanum hjá flestum sjúklingum)
- niðurgangur
- uppköst
- hægðatregða
- meltingartruflanir
- brjóstsviði
- uppþemba
- kviðverkir
- kláði eða roði á stungustað
- þreyta

Sjaldgæfar aukaverkanir

- blóðsykurslækkun (lágur blóðsykur) þegar lyfið er notað samhliða lyfi sem inniheldur ekki **súlfónýlúrea**
- minnkuð matarlyst

Lyfið getur dregið úr matarlyst, magni fæðu sem þú innbyrðir og líkamsþyngd.

Láttu lækninn vita ef þú léttest of hratt (meira en 1,5 kg á viku) þar sem það gæti valdið kvillum eins og gallsteinum.

- vökvaskortur
- óvenjulegt bragð í munni
- syfja
- vindgangur

- ropi
- garnateppa (stífla í meltingarvegi)
- ofsakláði
- aukin svitamyndun
- útbrot, kláði
- hárlos
- skert nýrnastarfsemi
- viðbrögð á stungustað

Ef þú færð aukaverkanir á stungustað (roða, útbrot eða kláða) getur verið að þú viljir ráðfæra þig við lækinn og fá eitthvað sem dregur úr einkennum. Það er hugsanlegt að þú sjáir eða finnr lítinn hnúð undir húðinni eftir inndælingu sem ætti að hverfa eftir 4 til 8 vikur. Þú ættir ekki að þurfa að hætta á meðferðinni.

- orkuleysi og máttleysi
- seinkun á magatæmingu
- gallsteinar
- gallblöðrubólga

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

- taugaspenna

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

Að auki hefur verið greint frá **öðrum aukaverkunum**:

- blæðingar eða mar myndast auðveldar en venjulega vegna lítils fjölda af blóðflögum.
- viðbrögð í húð á stungustað eftir inndælingu með exenatíði. Þau eru m.a.: graftarkýli og þrútin, rauð húð með hita- og eymslatilfinningu (húðbeðsbólga).
- breytingar á INR (mæling á blóðþynningu) þegar lyfið er notað ásamt warfaríni.

Tilkynning aukaverkana

Látid lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing á sykursýkideild vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Bydureon

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á miðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geyma skal Bydureon BCise lyfjapenna samkvæmt eftirfarandi:

- Geymið í kæli (2 °C til 8 °C).
- Geyma má lyfjapennann í allt að 4 vikur við lægri hita en 30 °C fyrir notkun.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Geyma verður lyfjapennann á flötu yfirborði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Bydureon BCise lyfjapenni inniheldur

- Virka innihaldsefnið er exenatíð. Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 2 mg af exenatíði.
- Önnur innihaldsefni eru: poly (D, L- laktíð-co-glykólíð), súkrósi og meðallangar þríglýseríðkeðjur (MCT).

Lýsing á útliti Bydureon og pakkningastærðir

Stungulyf, forðadreifa í áfylltum lyfjapenna (BCise).

Hvít til beinhvít ógegnisæ dreifa.

Hver áfylltur lyfjapenni gefur 2 mg skammta af exenatíði í rúmmáli sem er 0,85 ml.

Lyfið er til í pakkningum með 4 stakskammta áfylltum lyfjapenum (BCise) og fjölpakkningum með 12 (3 pakkningar með 4) stakskammta áfylltum lyfjapenum (BCise). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Notkun sýnd skref fyrir skref

Bydureon 2 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa

Ef þú hefur einhverjar spurningar er varða notkun Bydureon

- Sjá nánar í **Algengar spurningar og svör**

Hjálplegar leiðbeiningar

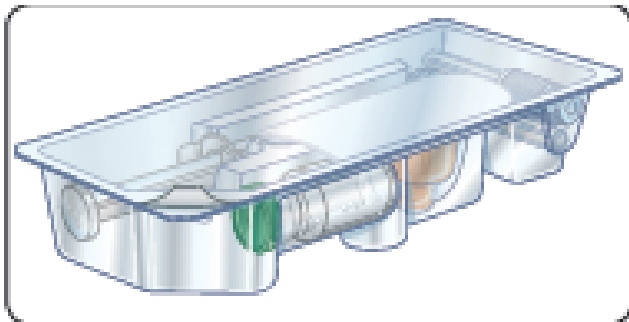
- Gefðu þér góðan tíma.
- Fylgið leiðbeiningunum skref fyrir skref.
- Þú munt þurfa góðan tíma til þess að klára öll skrefin án hlés.
- Þú munt líklega þurfa minni tíma eftir því sem þú gefur þér lyfið oftar.

MIKILVÆGT:

Lesið og fylgið þessum leiðbeiningum vandlega í *hvert sinn* sem þú notar Bydureon. Ekki sleppa neinum skrefum. Lesið einnig *fylgiseðilinn* sem er í pakkanum.

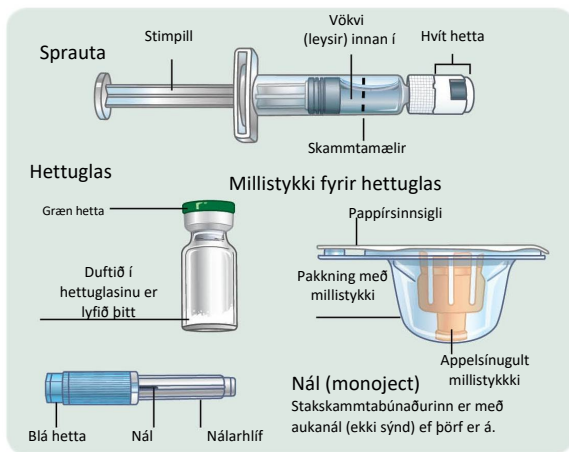
Leiðbeiningar um hluti búnaðarins

Stakskammtabúnaður



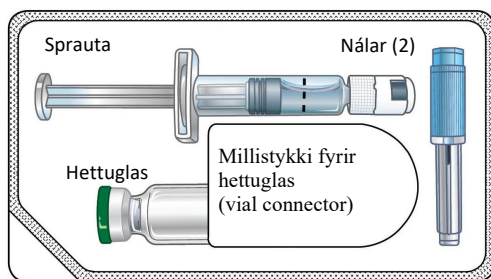
Lyftið hér til að skoða hlutina betur

Haldið þessum flipa opnum svo þú getir skoðað hlutina um leið og þú ferð yfir skrefin



Leiðbeiningar um hluti búnaðarins

Stakskammtabúnaður



Hvað inniheldur pakkningin

Lesið hvern lið svo hverju skrefi verði fylgt og réttur skammtur sé gefinn.

Þessum leiðbeiningum er skipt í liði:

- 1 Hvernig á að byrja
- 2 Tenging hlutanna
- 3 Blöndun lyfsins og áfylling á sprautuna
- 4 Inndæling lyfsins

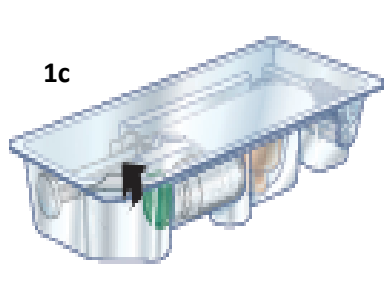
Algengar spurningar og svör.

1. Hvernig á að byrja

1a Taktu stakskammtabúnaðinn úr kælinum.

Undirbúðu örugga förgun á notuðum nálum og sprautum. Hafðu það sem þarf til að farga nálum og sprautum á öruggan hátt við hendina.

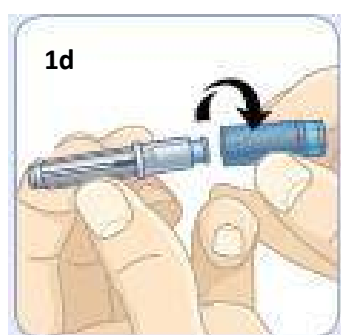
1b Þvoðu hendurnar.



Fjarlægðu lokið til að opna.

Fjarlægðu sprautuna. Vökvinn í sprautunni á að vera tær og laus við agnir. Það er í lagi þó það séu loftbólur til staðar.

Leggðu nálina, pakkann með millistykki fyrir hettuglas, hettuglas og sprautu á hreint og slétt yfirborð.



Taktu nálina upp og skrúfaðu bláu hettuna af.

Leggðu frá þér nálina með nálarhlífinni. Nálin er nú tilbúin. Þú munt þurfa að nota hana síðar.

Það fylgir aukanál ef þörf er á.



Taktu hettuglasið upp.

Sláðu hettuglasinu nokkrum sinnum við hart yfirborð til að losa duftið.



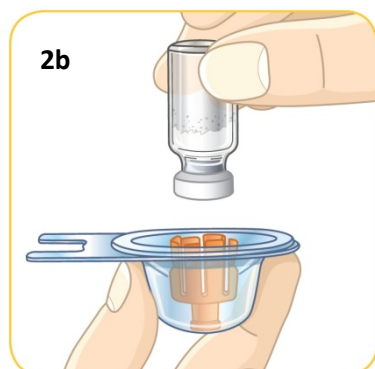
Notaðu þumalfingurinn til að fjarlægja grænu hettuna.

Leggðu frá þér hettuglasið.

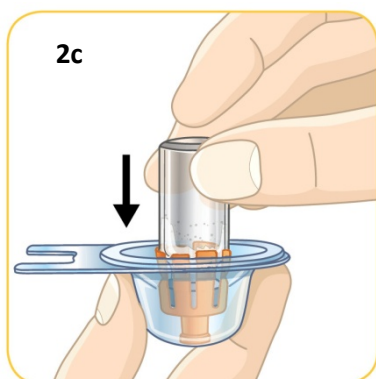
2. Tenging hlutanna



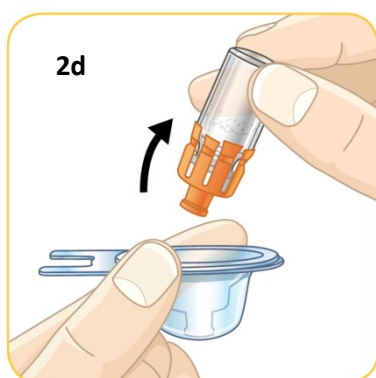
Taktu upp pakninguna með millistykkinu fyrir hettuglas og fjarlægðu pappírsinnsiglið. Ekki snerta appelsínugula millistykkið að innanverðu.



**Haltu á pakkningunni fyrir millistykkið.
Haltu á hettuglasinu í hinni hendinni.**



Þrýstu efri hluta hettuglassins þétt inn í appelsínugula millistykkið.

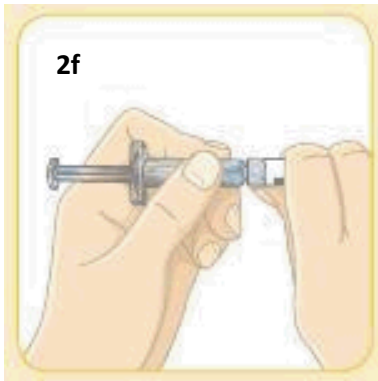


Lyftu hettuglasinu með appelsínugula millistykkinu áföstu upp úr umbúðunum.



Svona á hettuglasið að líta út núna.

Geymdu þar til síðar.



Taktu upp sprautuna.

Haltu þétt um gráu ferningana tvo á hvítu hettunni með hinni hendinni.



Brjóttu hettuna af

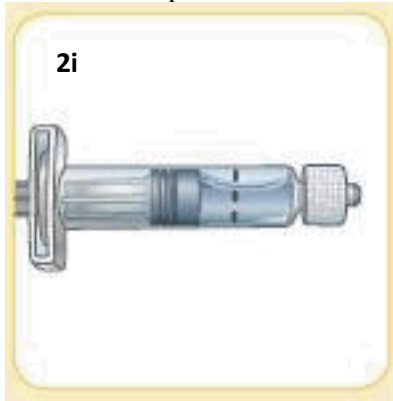
Farðu varlega svo stimpillinn þrýstist ekki inn.

Brjóttu hettuna líkt og þú myndir brjóta spýtu (eða litla trjágrein).

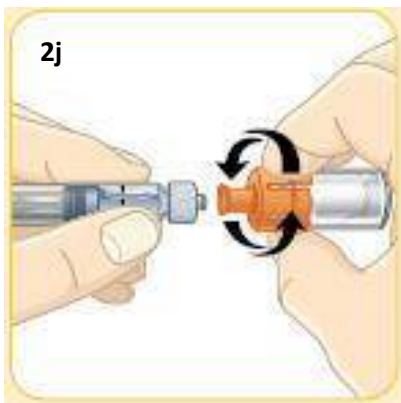


Svona lítur brotin hetta út.

Þú munt ekki þurfa á hettunni að halda og mátt farga henni.

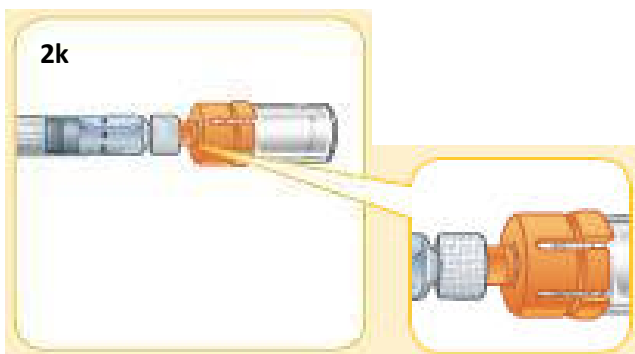


Svona lítur sprautan út núna.



Taktu núna upp hettuglassið með áföstu appelsínugula millistykkinu.

Skrúfaðu appelsínugula millistykkið á sprautuna þar til það er fast. Haltu um appelsínugula millistykkið á meðan þú skrúfar. Ekki skrúfa of fast. Farðu varlega svo stimpillinn þrýstist ekki inn.

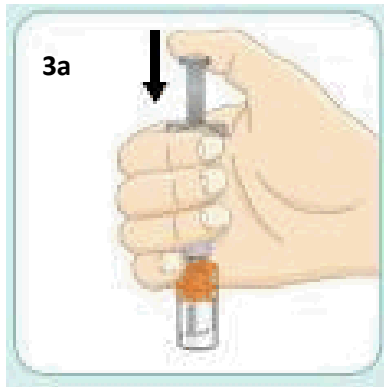


Svona líta hlutirnir út eftir að þeir hafa verið tengdir

3. Blöndun lyfsins og áfylling á sprautuna.

MIKILVÆGT:

Í næstu skrefum munt þú blanda lyfið og fylla á sprautuna. Notaðu lyfið um leið og það hefur verið blandað. Ekki má geyma blandað lyf til að nota síðar.



Þrýstu stimplinum niður með þumalfingri þar til hann stöðvast og haltu honum með þumalfingri.

Þér gæti fundist stimpillinn ætla að þrýstast aðeins til baka.



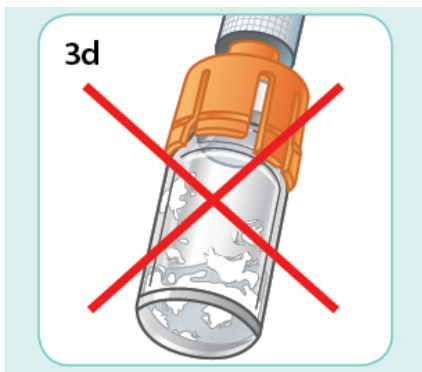
Haltu áfram að þrýsta stimplinum niður með þumalfingri og hristu kröftuglega. Hristu áfram þar til vökvinn og duftið hafa blandast vel.

Hafðu ekki áhyggjur af því að hettuglasið fari af. Appelsínugula millistykkið heldur því föstu við sprautuna.

Hristu kröftuglega líkt og þú myndir hrista flösku af salat-dressingu úr olíu og ediki.



Lyfið er skýjað þegar það er vel blandað.



Ef þú sérð kekki af þurru dufti á hliðum eða botni hettuglassins þá er lyfið EKKI nógu vel blandað.

Hristu aftur kröftuglega þar til það er vel blandað.

Haltu áfram að þrýsta stimplinum niður með þumalfingri á meðan þú hristir.

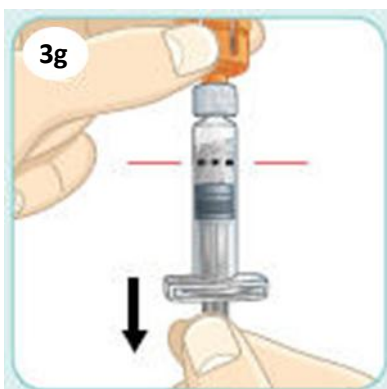


Haltu nú hettuglasinu þannig að sprautan vísi upp. Haldið áfram að þrýsta stimplinum með þumalfingri þar til hann stöðvast og haltu honum stöðugum.



Sláðu varlega á hettuglasið með annarri hendinni. Haltu áfram að þrýsta stimplinum með þumalfingri til að halda honum á réttum stað.

Með því að slá á hettuglasið lekur lyfið niður veggina á hettuglasinu. Það er í lagi þó það séu loftbólur.



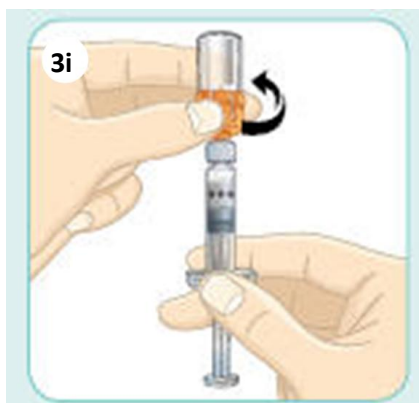
Togaðu stimpilinn niður fyrir svörtu brotnu skammtalínuna.

Þetta dregur lyfið úr hettuglasinu yfir í sprautuna. Loftbólur geta sést. Það er eðlilegt.

Örlítill vökvi getur verið fastur við hliðar hettuglassins. Þetta er einnig eðlilegt.



Haltu stimplinum á sínum stað með annarri hendi svo hann hreyfist ekki.



Snúðu appelsínugula millistykkinu með hinni hendinni og fjarlægðu það.

Ekki þrýsta stimplinum niður eftir að millistykkið hefur verið fjarlægt.

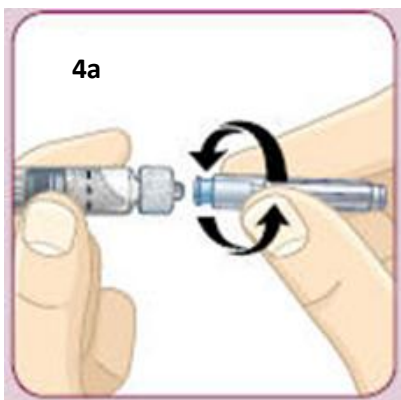


Svona lítur sprautan út núna.

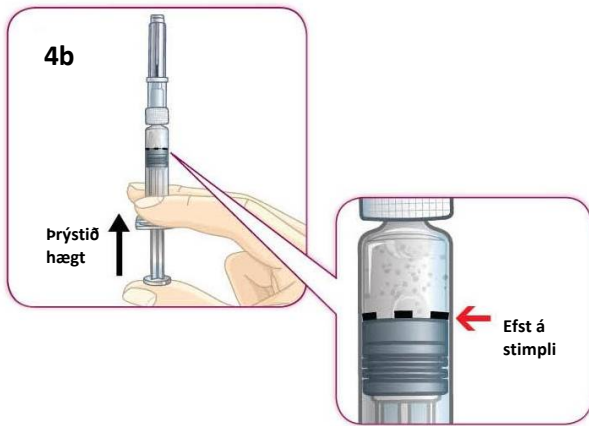
4. Inndæling lyfsins (lyfinu sprautað)

MIKILVÆGT:

Lestu eftirfarandi skref vandlega og skoðuðu myndirnar vel.
Þetta hjálpar þér við að fá réttan skammt.



Festu nálina á með því að snúa henni. Ekki fjarlægja nálarhlífina strax.
Ekki þrýsta stimplinum niður.



Þrýstu rólega á stimpilinn svo að efsti hluti hans verði í beinni línu við svörtu brotalínuna (skammtalína).

Taktu síðan þumalfingurinn af stimplinum.

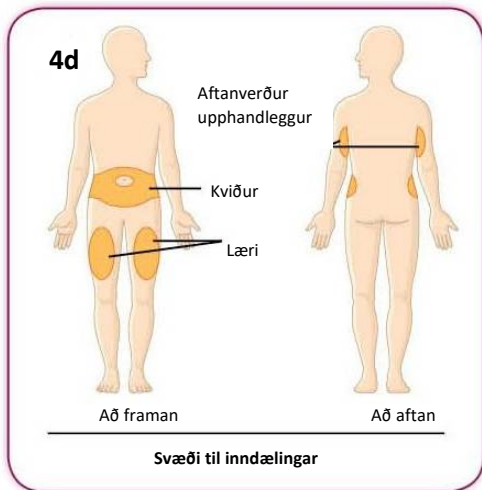
Það er mikilvægt að hætta að þrýsta á stimpilinn á þessu stigi annars getur þú sóað lyfinu og þú munt ekki fá réttan skammt.



Efsti hluti stimpilsins verður að haldast við svörtu brotalínuna (skammtalínuna), þar til þú ferð yfir í næsta skref. Það hjálpar þér að fá réttan skammt af lyfinu.

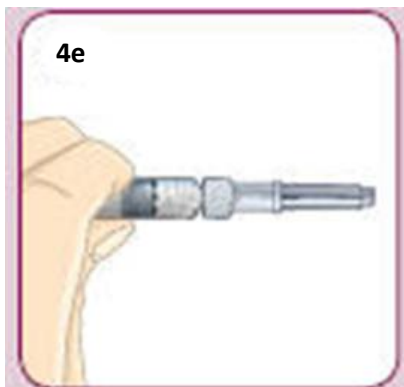
MIKILVÆGT:

**Það er eðlilegt að sjá nokkrar loftbólur í blöndunni.
Loftbólurnar munu hvorki skaða þig né hafa áhrif á skammtinn.**

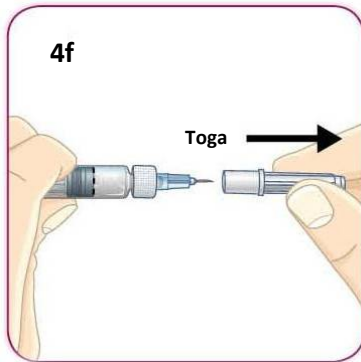


Þú getur sprautað þig á magasvæði (kvið), læri eða á aftanverðan upphandlegg.

Þú getur notað sama svæði í hverri viku. En vertu viss um að þú notir annan stungustað á því svæði.



Haltu á sprautunni nálægt svörtu brotalínunni (skammtalínunni).



Togaðu nálarhlífina beint af.
Ekki snúa.

Gættu að því að þrýsta ekki á stimpilinn.

Þú getur séð 1 eða 2 dropa af vökva þegar þú fjarlægir hlífina. Þetta er eðlilegt.



Notaðu inndælingartækni sem þér hefur verið kennd af læknum eða hjúkrunarfræðingi á sykursýkideild.

Mundu: Þú átt að sprauta þig með Bydureon strax eftir blöndun lyfsins.

Stingdu nálinni undir húð. Þrýstu á stimpilinn með þumalfingri þar til hann stöðvast til að fá fullan skammt.

Dragðu nálina út.

Lestu fylgiseðilinn (kafla 3) ef þú ert ekki viss um að þú hafir fengið fullan skammt.

4h. Fargaðu sprautunni með nálinni enn áfastri eins og mælt var fyrir um af læknum eða hjúkrunarfræðingi á sykursýkideild. EKKI reyna að setja nálarhlífina aftur á eða nota nálina aftur.

Þú þarft ekki að geyma neina hluti. Hver stakskammtabúnaður er með allt sem þarf fyrir vikulega lyfjagjöf af Bydureon.

Ekki má fleygja lyfjum í skólplagnir eða heimilissorp. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að losna við lyf sem ekki þarf að nota lengur. Þetta er gert til þess að vernda umhverfið.

Byrjaðu aftur á skrefi 1 þegar kemur að næstu vikulegu lyfjagjöf.

Algengar spurningar og svör

<i>Ef þú hefur spurningu um:</i>	<i>Sjá spurningu númer:</i>
Hversu fljótt má sprauta lyfinu eftir blöndun	1
Blöndun lyfsins	2
Loftbólur í sprautunni	3
Nálin fest	4
Nálarhlífir fjarlægð	5
Stimpill ekki í beinni línu við svörtu brotalinuna (skammtalínuna)	6
Ekki hægt að þrýsta stimplinum niður við inndælingu	7

Algengar spurningar og svör

1. Hve lengi má ég bíða með að sprauta mig eftir að ég blanda lyfið?

Þú átt að sprauta þig með Bydureon um leið og þú hefur blandað lyfið. Ef þú sprautar þig ekki strax með Bydureon mun lyfið mynda litla kekki í sprautunni. Þessi kekki geta stíflað nálinu þegar þú sprautar þig (sjá spurningu 7).

2. Hvernig veit ég að lyfið er vel blandað?

Þegar lyfið er vel blandað er það skýjað. Það á ekki að vera þurr duft á hliðum eða á botni hettuglassins. Haltu áfram að hrísta kröftuglega á meðan þú þrýstir stimplinum niður með þumalfingri ef þú sérð eitthvert þurr duft. (Þessi spurning á við skrefin sem sýnd eru í liðum 3a til 3d).

3. Ég er tilbúin(n) að sprauta mig, hvað á ég að gera ef ég sé loftbólur í sprautunni?

Það er eðlilegt að það séu loftbólur í sprautunni. Loftbólurnar munu hvorki skaða þig né hafa áhrif á skammtinn. Bydureon er sprautað undir húð. Loftbólur eru ekki vandamál við þesskonar inndælingu.

4. Hvað á ég að gera ef ég lendi í vandræðum með að festa nálinu?

Vertu viss um að bláa hettan hafi verið fjarlægð. Síðan skaltu snúa nálinni þar til hún er föst. Til að koma í veg fyrir að þú tapir lyfinu skaltu ekki þrýsta á stimpilinn á meðan þú festir nálinu. Ræddu við heilbrigðisstarfsmann um frekari upplýsingar um inndælingartækni. (Þessi spurning á við um skref 4a.)

5. Hvað á ég að gera ef ég er í vandræðum með að fjarlægja nálarhlífina?

Haltu á sprautunni með annarri hendi nálægt svörtu brotalinunni (skammtalínunni). Haltu um nálarhlífina með hinni hendinni. Togaðu nálarhlífina beint af. Ekki snúa henni. (Þessi spurning á við um skref 4f.)

6. Ég er í skrefi 4c. Hvað á ég að gera ef efsta hluta stimpilsins hefur verið þrýst yfir svörtu brotalinuna (skammtalínuna)?

Svarta brotalinan (skammtalínunni), sýnir réttan skammt. Ef efsta hluta stimpilsins hefur verið þrýst yfir línuna átt þú að halda áfram frá skrefi 4d og gefa lyfið. Skoðu vandlega leiðbeiningarnar í skrefum 3a til 4h fyrir næstu inndælingu eftir eina viku.

7. Hvað á ég að gera ef ég get ekki þrýst stimplinum alla leið þegar ég er að sprauta mig?

Þetta þýðir að nálin hefur stíflast. Fjarlægðu nálina og settu aukanálin á sem fylgir búnaðinum. Veldu síðan annan stungustað og kláraðu lyfjagjöfina.

Til að skoða hvernig á að:

- Fjarlægja bláu hettuna af nálinni, sjá skref 1d
- Festa nálin á, sjá skref 4a
- Fjarlægja nálarhlífina og sprauta mig, sjá skref 4e til 4g

Dragðu nálin út ef þú getur ekki enn þrýst stimplinum alla leið niður. Skoðu fylgiseðilinn (kafli 3) og lestu þar hvað á að gera ef þú ert ekki viss um að hafa fengið réttan skammt.

Blandaðu lyfið alltaf vel og sprautaðu þig strax eftir blöndun til að koma í veg fyrir að nálin stíflist.

Bydureon á aðeins að nota einu sinni í viku.

Skráðu hjá þér að þú hafir notað Bydureon í dag og merktu hjá þér inn á dagatal hvenær þú átt að sprauta þig næst.

Hvar get ég fengið frekari upplýsingar um Bydureon

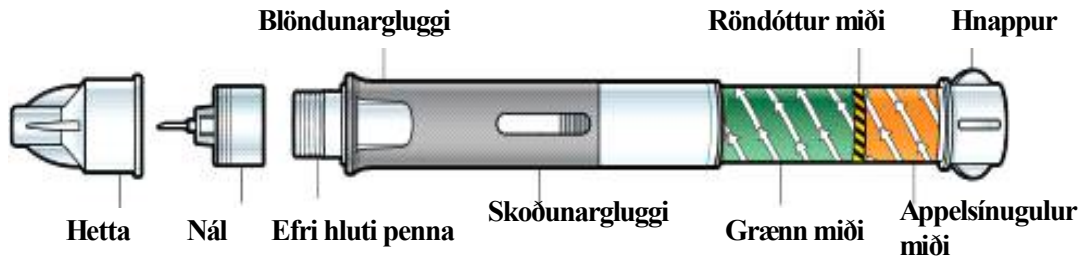
- **Hafðu samband við lækning, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing á sykursýkideild**
- **Lestu fylgiseðilinn vandlega**

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Lesið leiðbeiningarnar vandlega fyrir notkun

Bydureon 2 mg stungulyfsstofn og leysir, forðadreifa í áfylltum lyfjapenna

Hvernig nota á Bydureon áfylltan lyfjapenna



Áður en lyfjapenninn er notaður er mælt með því að læknirinn eða hjúkrunarfræðingur á sykursýkideild veiti þjálfun í réttri notkun hans.

Ekki er mælt með því að blindir eða sjónskertir noti lyfið nema að einstaklingur sem hefur fengið þjálfun hjálpi við að gefa lyfið.

Skref 1: Lyfjapenninn undirbúinn

A. Látið lyfjapennann hitna.

Takið einn lyfjapenna úr kælinum og látið standa við stofuhita í a.m.k. 15 mínútur.

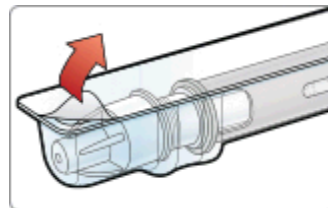
EKKI nota lyfjapenna eftir fyrningardagsetningu.



Þvoið hendurnar á meðan lyfjapenninn hitnar.

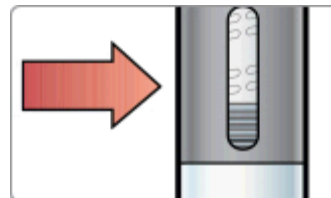
B. Opnið bakkann,

með því að toga í flipann í horninu. Takið síðan lyfjapennann og nálina. **EKKI** nota lyfjapennann eða nálina ef einhverjir hlutar hafa laskast eða vantar.



C. Skoðið vökvann,

í gegnum skoðunargluggann. Hann á að vera tær og laus við agnir. Það er eðlilegt að sjá loftbólur í vökvannum.



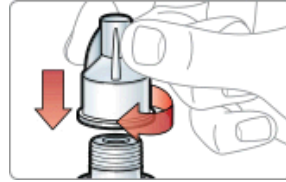
D. Takið pappírshettuna

af nálarhettunni.



E. Festið nálina við lyfjapennann,

með því að ýta henni og skrúfa á enda lyfjapennans þar til hún situr þétt. **EKKI** fjarlægja nálarhettuna strax.

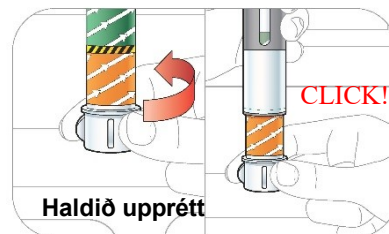


EKKI halda áfram nema nálin sé föst

Skref 2: Skammturinn blandaður

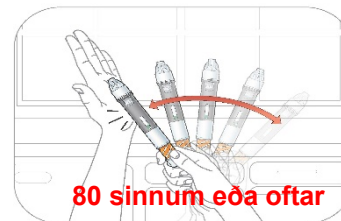
A. Blandið lyfið.

Snúið hnappinum **hægt** rangsælis á meðan lyfjapennanum er haldið uppréttum með nálarhettuna efst. **STOPPIÐ** þegar smellur heyrst og græna merkingin hverfur.



B. Sláið lyfjapennanum ákveðið í lófann til að blanda.

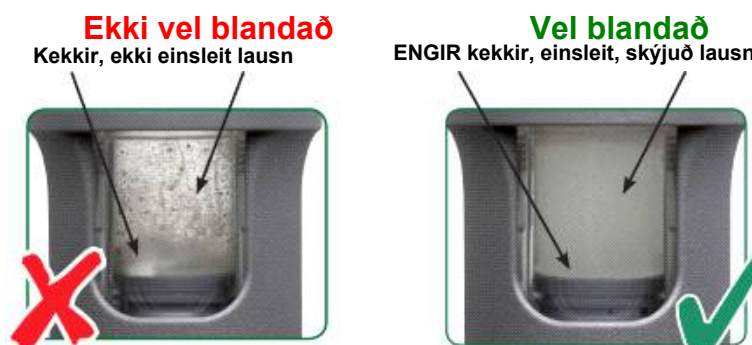
- Haldið í enda lyfjapennans með appelsínugula merkimiðann og **sláið honum ákveðið í lófann**.
- **SNÚIÐ** lyfjapennanum á nokkurra skipta fresti **ÁN** þess að snúa hnappinum.
- Sláið áfyllta lyfjapennanum þar til blandan er orðin kekkjalaus, einsleit og skýjuð.
- Það getur þurft að slá lyfjapennanum við lófann 80 sinnum eða oftar.



C. Athugið dreifuna.

Berið lyfjapennann upp að ljósi og horfið í gegnum báðar hliðar gluggans.

Lausnin á að vera **ÁN KEKKJA** og vera einsleit og skýjuð.



Til að fá fullan skammt verður lyfið að vera vel blandað.

Ef það er ekki vel blandað skal slá því lengur og ákveðnar við.

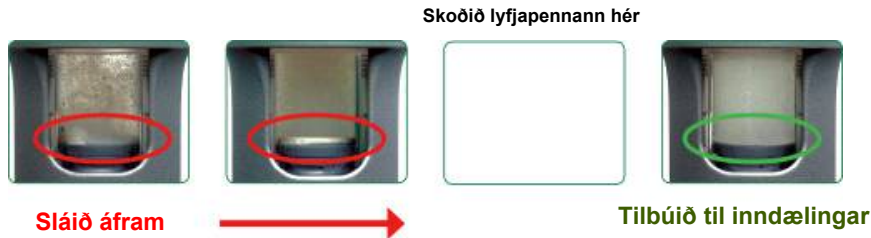


EKKI halda áfram nema að lyfið sé vel blandað.

Til að fá fullan skammt verður lyfið að vera vel blandað. Ef það er ekki vel blandað skal slá því lengur og ákveðnar við. Það er eðlilegt að loftbólur sjáist í vökvanum. Þær valda ekki skaða.

D. Berið báðar hliðar gluggans saman við myndirnar hér að neðan,

með því að halda lyfjapennanum upp við blaðið. Takið vel eftir **neðsta hlutanum**. Ef ekki sjást **kekki** er lyfið tilbúið til inndælingar.

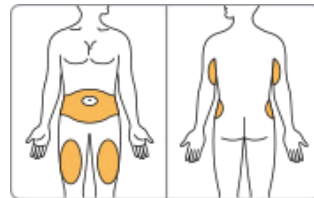


Skref 3: Inndæling skammtsins

MIKILVÆGT: Þegar búið er að blanda lyfið vel verður að nota það strax. Ekki má geyma það til nota síðar.

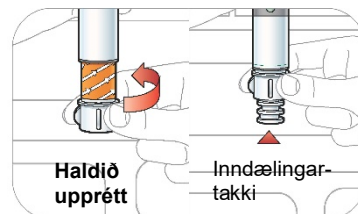
A. Veljið stað til að sprauta lyfinu,

annaðhvort í kvið, læri eða í aftanverðan upphandlegg. Þú getur notað sama líkamssvæði vikulega en veljið annan stungustað á því svæði. **Hreinsið staðinn varlega** með sápu og vatni eða með sprittklúti.



B. Snúið hnappnum til að losa um

inndælingartakkan. Snúið hnappinum rangsælis á meðan lyfjapennanum er haldið **uppréttum** með nálarhettuna efst þar til appelsínuguli merkimiðinn hverfur og það losnar um inndælingartakkan. **EKKI** ýta strax á inndælingartakkan.



C. Takið hettuna af nálinni,

með því að toga hana beint upp. **EKKI** snúa. Nokkrir dropar geta verið sjáanlegir á nálinni eða í nálarhettunni.



D. Sprautið lyfinu.

Stingið nálinni í húðina (inndæling undir húð). Ýtið á inndælingartakkann með þumalfingri þar til smellur heyrst. **Bíðið í 10 sekúndur** til að vera viss um að þú fái fullan skammt.



E. Fargið lyfjapennanum á viðeigandi hátt,

í stunguhelt ílát með nálinni áfastri. **EKKI** reyna að setja hettuna á aftur eða nota nálina aftur.



Algengar spurningar og svör

1. Hvernig veit ég að lyfið er vel blandað?

Lyfið er vel blandað þegar vökvinn er skýjaður að sjá í báðum hliðum gluggans. Þú átt ekki að sjá neina kekki í vökvannum. Það getur hjálpað að halda lyfjapennanum upp að ljósi til að sjá inn í gluggann. Ef þú sérð kekki, sama hve stóra eða smáa, skaltu halda áfram að slá lyfjapennanum ákveðið í lófann þar til blöndun hefur orðið.

2. Mér gengur illa að blanda lyfjaskammtinn. Hvað ætti ég að gera?

Áður en þú blandar lyfjaskammtinn skaltu muna að taka lyfjapennann úr kælinum og láta hann bíða í a.m.k. 15 mínútur. Það lætur lyfjapennann hitna að stofuhita. Það er auðveldara að blanda lyfið ef lyfjapenninn er við stofuhita.

Vertu viss um að halda í þann enda lyfjapennans þar sem hnappurinn og appelsínuguli miðinn er. Það hjálpar þér að halda betur um lyfjapennann og slá honum ákveðnar í lófann.

Það getur líka hjálpað að slá báðum hliðum gluggans við lófann. Ef þú sérð einhverja kekki skaltu halda áfram að slá.

3. Hve lengi má bíða með inndælingu eftir að ég hef blandað lyfið?

Þú verður að sprauta skammtinum strax eftir blöndun. Ef þú sprautar skammtinum ekki strax geta myndast litlir kekkir í lyfjapennanum og þú færð ekki fullan skammt.

4. Ég er tilbúin að sprauta mig. Hvað á ég að gera ef ég sé loftbólur í lyfjapennanum?

Það er eðlilegt að það séu loftbólur í lyfjapennanum. Lyfinu er sprautað í húðina (undir húð). Loftbólur valda þér hvorki skaða né hafa áhrif á þesskonar inndælingu.

5. Hvað á ég að gera ef ég get ekki ýtt inndælingartakkanum alla leið þegar ég sprauta skammtinum?

Gakktu úr skugga um að þú hafir skrúfað nálina alveg á lyfjapennann. Vertu einnig viss um að hnappinum hafi verið snúið þar til hann stöðvaðist, appelsínuguli miðinn hvarf og inndælingartakkinn birtist.

Ef þú getur ennþá ekki ýtt takkanum inn getur það verið vegna þess að nálin er stífluð. Taktu nálina úr húðinni og settu varanálina á sem er í öskjunni. Rifjaðu upp hvernig nálin er tengd. Veldu síðan nýjan stungustað og ljúktu við inndælinguna.

Ef þú getur samt ekki ýtt takkanum alla leið skaltu taka nálina úr húðinni. Notaðu stunguhelt ílát til að farga lyfjapennanum með nálinni áfastri.

6. Hvernig veit ég að ég hef sprautað fullum skammti?

Til að vera viss um að þú fái fullan skammt skaltu ýta inndælingartakkanum með þumlinum þar til þú heyrir smell. Eftir smellinn skaltu halda nálinni í húðinni í 10 sekúndur. Það er nægur tími fyrir allt lyfið að fara úr lyfjapennanum undir húðina.

7. Hvernig farga ég Bydureon lyfjapennanum?

Þú þarft stunguhelt ílát sem er nógu stórt til að rúma allan lyfjapennann með nálinni áfastri. Vertu viss um að ílátið sé með loki. Þú getur notað ílát undir mengandi lífrænan úrgang, annað ílát úr hörðu plasti eða málmílat. Ílát fylgir ekki með öskjunni.

Leitið ráða í apóteki um hvernig eigi að farga ílátinu með lyfjapennum og nálum á öruggan hátt. Ekki farga ílátinu með heimilissorpi.

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Lesið leiðbeiningarnar vandlega fyrir notkun

Lesið einnig fylgiseðilinn í öskjunni

Bydureon 2 mg stungulyf, forðadreifa í áfylltum lyfjapenna exenatíð

Einu sinni í viku

Einungis til notkunar í húð

Stakskammta áfylltur lyfjapenni

BCise er heitið á áfyllta lyfjapennanum sem notaður er við inndælingu Bydureon lyfsins.



Áður en þú byrjar

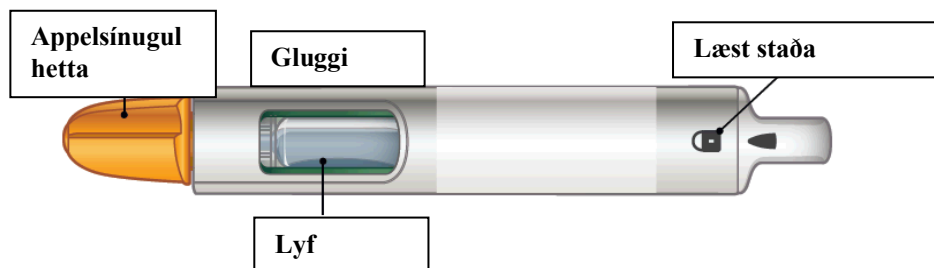
Bydureon BCise lyfjapenninn:

- Er einnota lyfjapenni með föstum skammti sem sjálfkrafa dælir inn lyfinu.
- Kemur í læstri stöðu áður en þú notar hann. Ekki aflæsa lyfjapennanum fyrir en þú ert tilbúin að nota hann.
- Nálin er falin. Þú sérð hana ekki fyrir notkun, meðan á notkun stendur eða eftir að hafa notað lyfjapennann.

- **Ekki** nota lyfjapennann ef einhverjir hlutar líta út fyrir að vera brotnir eða skaddaðir.
- Geymið lárétt í kælikáp milli 2 °C og 8 °C.
- Blindir eða sjónskertir einstaklingar **mega ekki** nota Bydureon BCise lyfjapenna, nema annar einstaklingur sem er þjálfaður í notkun lyfjapennans geti aðstoðað.
- Geymið lyfjapennann, og öll lyf, þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Fyrir notkun

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur á sykursýkideild eiga að kenna þér hvernig á að dæla lyfinu inn áður en þú notar það í fyrsta skipti.



Mynd A

Það sem þú þarft að hafa fyrir inndælinguna:

- Bydureon BCise • Sprittþurrka • Hreint, flatt yfirborð • Stunguhelt ílát (sjá leiðbeiningar um förgun í lok þessara leiðbeininga)

SKREF 1: Inndæling undirbúin

A. Láttu lyfjapennann ná stofuhita.

Taktu 1 lyfjapenna úr kæli og láttu hann bíða á flötu yfirborði í 15 mínútur. Geyma má Bydureon BCise lyfjapennann við stofuhita í allt að 4 vikur.



Mynd B

B. Athugaðu fyrningardagsetningu (EXP) sem er prentuð á miðann á lyfjapennanum. Ekki nota lyfjapennann ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu.



Mynd C

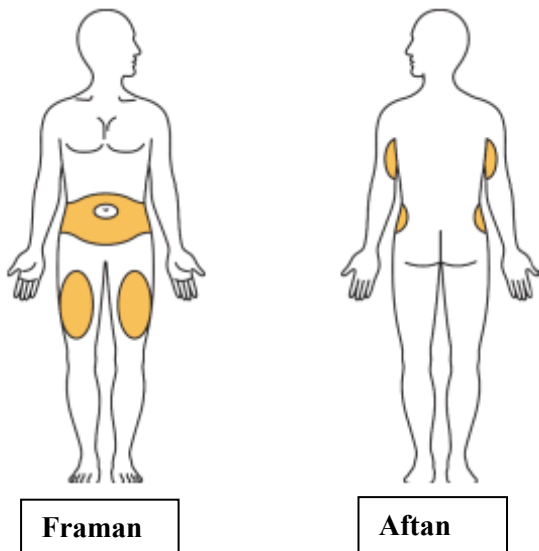
C. Þvoðu hendurnar.

D. Veldu inndælingarstaðinn.

Á kvið, læri eða aftanverðum upphandlegg, sjá mynd D.

Þú getur notað sama líkamssvæði vikulega en veldu mismunandi stungustað á því svæði.

Hreinsaðu svæðið með sprittþurrku.

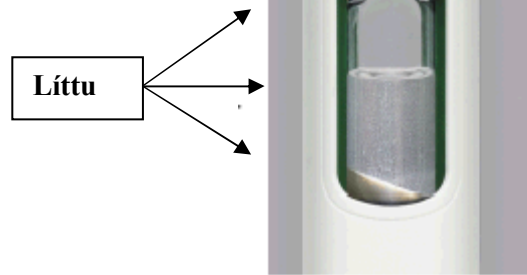


Mynd D

SKREF 2: Blöndun lyfsins

A. Kíktu í gluggann.

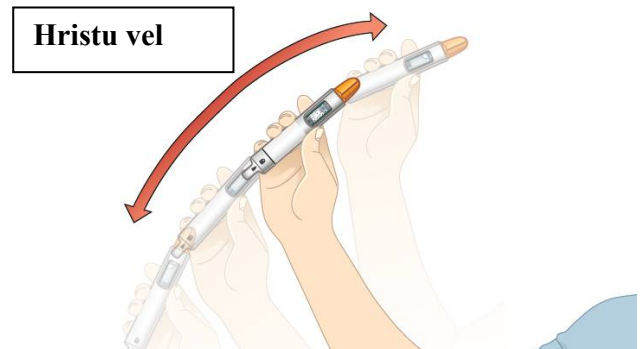
Þú gætir séð hvítt lyf á hliðum, botni eða efst. Þetta þýðir að lyfið er ekki nógu vel blandað.



Mynd E

B. Hristu lyfjapennann vel,

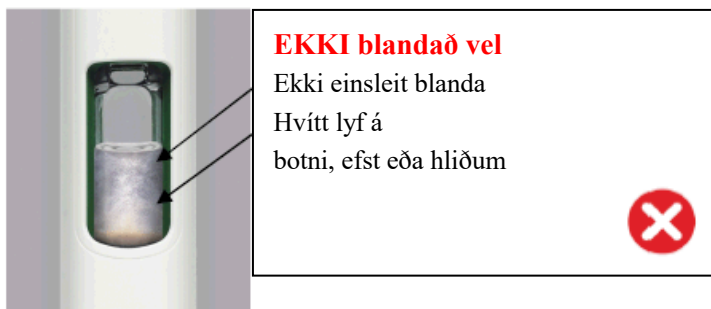
með upp og niður hreyfingu, þar til lyfið er vel blandað og þú sérð ekkert hvítt lyf á hliðunum, botninum eða efst. Hristu í að minnsta kosti 15 sekúnur.



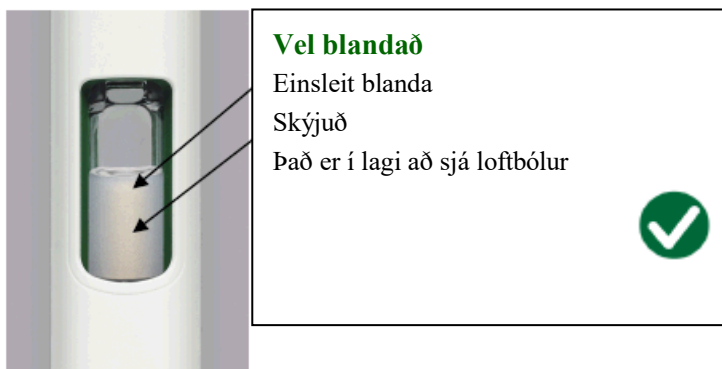
Mynd F

C. Athugaðu blönduna.

Haltu lyfjapennanum upp að ljósi og horfðu í gegnum báðar hliðar og botn gluggans. Ef ekki blandað vel, endurtaktu skref 2 og athugaðu aftur.



Mynd G



Mynd H



Ekki fara yfir í næsta skref nema lyfið sé vel blandað. Til að fá fullan skammt verður lyfið að vera vel blandað og skýjað.

Haltu áfram að hrista vel ef dreifan er ekki vel blönduð.

SKREF 3: Lyfjapenninn undirbúinn

Mikilvægt: Eftir að lyfið er orðið vel blandað verður þú að klára undirbúningsskrefin **strax**, og dæla inn til að fá fullan skammt. Ekki geyma til að nota síðar.

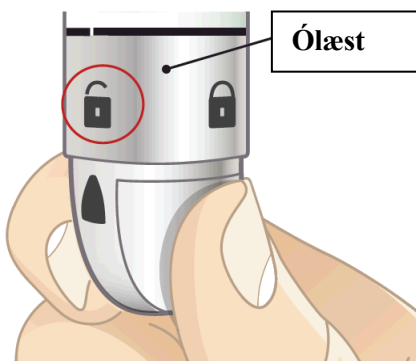
Ekki aflæsa lyfjapennanum fyrr en þú ert tilbúin/-n til inndælingar.

A. Lyfjapennanum aflæst.

Haltu lyfjapennanum uppréttu með appelsínugulu hettuna efst. Snúðu hnappinum úr læstri í ólæsta stöðu þar til þú heyrir smell.



Mynd I



Mynd J

B. Skrúfaðu appelsínugulu hettuna ákveðið af meðan þú heldur lyfjapennanum enn uppréttum.

- Þú gætir þurft að snúa hettunni nokkrum sinnum áður en hún losnar (ef þú heyrir smelli ert þú að snúa í ranga átt).

- Haltu lyfjapennanum áfram uppréttu til að koma í veg fyrir leka lyfsins af slysi.
 - Græn hlíf skýst upp eftir að hettan hefur verið fjarlægð. Græna hlífin felur nálina.
- Það er eðlilegt að sjá nokkra dropa af vökva innan á hettunni. **Ekki** setja hettuna aftur á lyfjapennann.
- Fargaðu hettunni.

Haltu **uppréttu** og snúðu **ákveðið** af



Mynd K

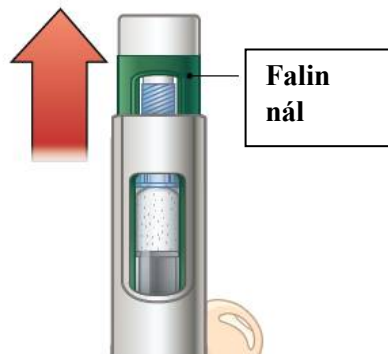
Mynd L

Fjarlægð hetta



Mynd M

Græn hlíf **skýst** upp

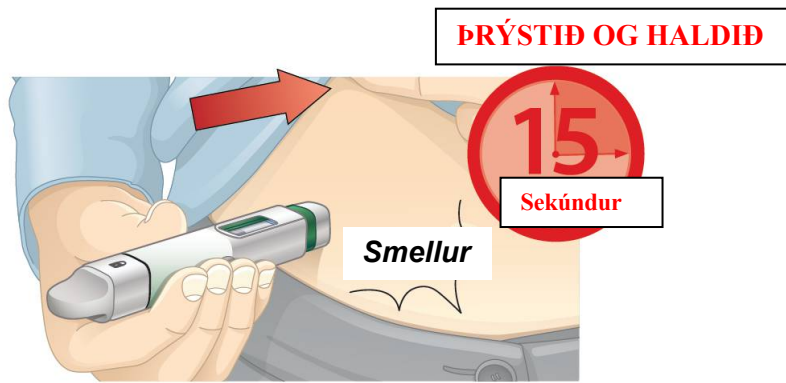


Mynd N

SKREF 4: Skammti dælt inn

A. Dældu inn og bíddu:

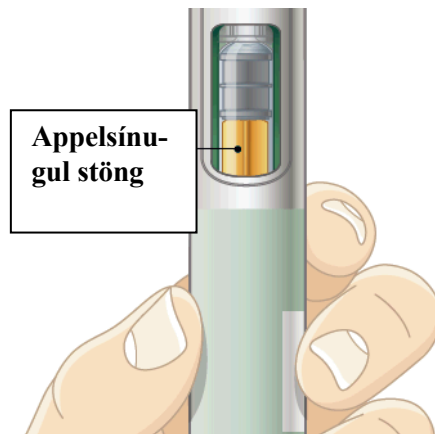
- Haltu lyfjapennanum þétt upp við húðina. Þú heyrir „smell“ þegar inndælingin byrjar.
- Láttu lyfjapennann vera áfram þétt við húðina í 15 sekúndur. Þetta er til að tryggja að þú fái fullan skammt.



Mynd O

B. Gakktu úr skugga um að þú hafir fengið fullan skammt.

Eftir að þú hefur fengið skammt munt þú sjá appelsínugula stöng í glugganum. Eftir að þú færir lyfjapennann frá húðinni færir græna hlífin aftur upp og lokast yfir nálina. Sjá Algengar spurningar og svör um hvað skal gera ef appelsínugula stöngin sést ekki í glugganum eftir inndælingu.



Mynd P

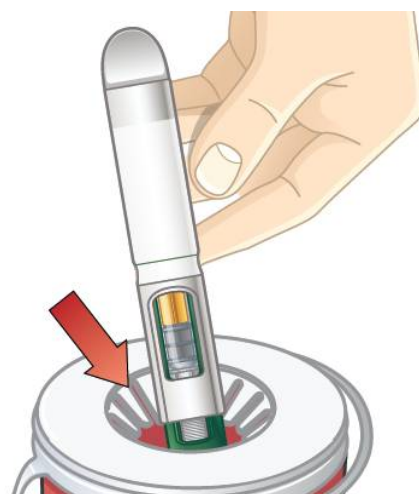
C. Förgun.

Fargaðu lyfjapennanum á viðeigandi hátt strax eftir notkun, samkvæmt fyrirmælum frá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi á sykursýkiseild.

Þú þarft að nota stunguhelt ílát sem:

- er nógu stórt til að rúma allan lyfjapennann,
- er með loki,
- lekur ekki,
- er merkt á viðeigandi hátt með viðvörun um hættuleg efni í ílátinu.

Þú mátt nota ílát fyrir mengandi lífrænan úrgang, annað hart plastílát eða málmílát.



Mynd Q

Algengar spurningar og svör

1. Hvar er nálin?

Nálin er föst við lyfjapennann og er falin af appelsínugulu hettunni. Þegar þú skrúfar appelsínugulu hettuna af felur græna hlífin nálin þar til inndæling á sér stað. Sjá Mynd N í Skrefi 3B í Notkunarleiðbeiningunum fyrir frekari upplýsingar.

2. Hvernig veit ég að lyfið er vel blandað?

Horfðu í gegnum báðar hliðar gluggans eftir að hafa hrist lyfjapennann. Þú ættir ekki að sjá neitt hvítt lyf á botni, efst eða á hliðunum. Ef þú sérð hvítt lyf er dreifan ekki vel blönduð. Til að blanda, hristu lyfjapennann vel þar til hvíta lyfið er ekki á botninum, efst eða á hliðunum. Lyfið á að vera einsleitt (sjá Mynd G og Mynd H, Skref 2C).

3. Af hverju þarf ég að halda lyfjapennanum uppréttum meðan appelsínugula hettan er fjarlægð?

Að halda lyfjapennanum þannig að appelsínugula hettan vísi beint upp kemur í veg fyrir að lyfið leki. Eðlilegt er að nokkrir dropar af lyfinu séu innan á appelsínugulu hettunni eftir að þú skrúfar hana af.

4. Af hverju á ég að sprauta lyfinu strax eftir blöndun?

Ef þú sprautar ekki inn lyfinu strax eftir blöndun gæti það aðskilist, og þú færð ekki fullan skammt. Þú getur endurblandað lyfið ef lyfjapenninn er í læstri stöðu. Þú verður þó að klára undirbúningsskrefin um leið og þú ert búin að taka læsinguna af tækinu og sprauta lyfinu inn til að fá fullan skammt. Þú getur ekki geymt lyfið til síðari notkunar.

5. Hvernig veit ég að ég hef gefið mér fullan skammt?

Til að vera viss um að þú fái fullan skammt skaltu ýta og halda lyfjapennanum þétt upp við húðina. Þú finnur þegar nálin fer inn í húðina. Haltu nálinni í húðinni í 15 sekúndur. Þetta gefur nægan tíma þannig að allt lyfið fari úr lyfjapennanum í húðina. Eftir að nálin er fjarlægð skaltu leita að appelsínugulu stönginni í glugganum til að staðfesta að skammturinn hafi verið gefinn. Ef appelsínugula stöngin birtist ekki skaltu hafa samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á staðnum (sjá lista yfir fulltrúa eftir löndum í kafla 6 í fylgiseðlinum).

6. Af hverju á að geyma lyfjapennann í lárétti stöðu í kæli?

Erfiðara er að blanda lyfjapenna sem eru geymdir í lóðrétti stöðu (þannig að nálin vísi upp eða niður). Hægt er að blanda lyfið að fullu en það þarf að hrista það meira og í lengri tíma.

7. Hvernig farga ég Bydureon BCise lyfjapennanum?

Ekki farga lyfjapennanum með heimilissorpi. Þú þarft stunguhelt ílát sem er nógu stórt til að rúma allan lyfjapennann. Vertu viss um að ílátið sé með loki. Þú getur notað ílát undir mengandi lífrænan úrgang, annað ílát úr hörðu plasti eða málmílat. Ílát fylgir ekki með öskjunni. Ekki endurvinnu ílátið með notuðum lyfjapennum. Leitið ráða í apóteki um hvernig eigi að farga því á öruggan hátt. Ekki farga ílátinu með heimilissorpi.

8. Hvað ef lyfjapenninn bilar og ég get ekki aflæst honum?

Skoðaðu Skref 3 í Notkunarleiðbeiningunum til að staðfesta röð aðgerða, hafðu svo samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á staðnum (sjá lista yfir fulltrúa eftir löndum í kafla 6 í fylgiseðlinum). Ekki reyna að taka læsinguna af með því að beita afli eða nota verkfæri.

9. Hvað ef lyfjapenninn bilar og ég get ekki fjarlægt appelsínugulu hettuna?

Skoðaðu Skref 3 í Notkunarleiðbeiningunum til að staðfesta röð aðgerða, gakktu einnig úr skugga um að hnappurinn sé að fullu í ólæstri stöðu, hafðu svo samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á staðnum (sjá lista yfir fulltrúa eftir löndum í kafla 6 í fylgiseðlinum). Ekki nota verkfæri eða reyna að þvinga hettuna af.

10. Hvar er hægt að fá frekari upplýsingar um Bydureon BCise lyfjapennann?

- Hafðu samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing á sykursýkideild

- **Lestu fylgiseðilinn vandlega.**

Hvernig geyma á Bydureon BCise lyfjapenna

- Geymið láréttan í kæli á bilinu 2 °C til 8 °C.
- Geyma má lyfjapennann við stofuhita, við lægri hita en 30 °C, í allt að 4 vikur, ef þörf krefur.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi þar til þú ert tilbúin/-n að undirbúa og nota lyfið.
- Ekki nota ef komið er fram yfir fyrningardagsetningu. Fyrningardagsetningin er merkt með EXP.
- Haldið lyfjapennanum hreinum og passið að það hellist ekki á hann.