

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bydureon 2 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 2 mg eksenatid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

Pulver: hvitt til off-white pulver.

Væske: klar, fargeløs til lysegul eller lysebrun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bydureon er indisert hos voksne, ungdom og barn i alderen 10 år og oppover med diabetes mellitus type 2 for forbedring av glykemisk kontroll i kombinasjon med andre glukosereduserende legemidler, inkludert basalinsulin, når pågående behandling, sammen med kosthold og fysisk aktivitet, ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll.

For studieresultater vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll og kardiovaskulære hendelser, samt populasjonene som ble undersøkt, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 2 mg eksenatid én gang i uken.

Pasienter som skifter fra eksenatid med umiddelbar frisetting (Byetta) til eksenatid depotinjeksjonsvæske (Bydureon eller Bydureon BCise) kan oppleve forbigående forhøyede blodglukosekonsentrasjoner som vanligvis forbedres innen de første to ukene etter behandlingsstart. Pasienter kan skifte mellom preparatene med eksenatid depotinjeksjonsvæske (Bydureon eller Bydureon BCise) uten at det forventes å ha relevant effekt på blodglukosekonsentrasjonen.

Når eksenatid depotinjeksjonsvæske legges til eksisterende behandling med metformin og/eller tiazolidindion, kan metformindosen og/eller tiazolidindiondosen opprettholdes. Når det legges til behandling med sulfonylurea bør en dosereduksjon av sulfonylurea overveies for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4). Kombinasjonsbehandling med tiazolidindion ble kun undersøkt hos voksne pasienter.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske administreres én gang i uken på samme dag hver uke. Hvis nødvendig kan dagen for den ukentlige administrasjon endres, så lenge den siste dosen ble administrert minst tre dager før. Eksenatid depotinjeksjonsvæske kan administreres når som helst på dagen, med eller uten mat.

Hvis en dose glemmes bør denne administreres så snart som mulig, forutsatt at neste regelmessig planlagte dose er om 3 dager eller mer. Pasienten kan deretter gjenoppta det vanlige doseringsregimet på én gang ukentlig.

Hvis en dose glemmes og neste regelmessig planlagte dose er 1 eller 2 dager senere, skal pasienten ikke administrere den glemte dosen men fortsette med eksenatid depotinjeksjonsvæske ved neste regelmessig planlagte doseringsdag.

Bruk av eksenatid depotinjeksjonsvæske krever ikke ytterligere egenkontroll av blodglukose. Egenkontroll av blodglukose er nødvendig for å justere dosen av sulfonylureapreparater eller insulin, spesielt når behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske startes opp og insulin reduseres. En trinnvis tilnærming til dosereduksjon av insulin anbefales.

Hvis annen blodglukosesenkende behandling startes etter seponering av eksenatid depotinjeksjonsvæske, bør man ta hensyn til depoteffekten av legemidlet (se pkt. 5.2).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig basert på alder. Ettersom nyrefunksjonen som regel svekkes med alderen, bør man imidlertid ta hensyn til pasientens nyrefunksjon (se *Nedsatt nyrefunksjon*) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske anbefales ikke til bruk hos pasienter med terminal nyresykdom eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate [GFR] < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig for ungdom og barn i alderen 10 år og oppover. Det finnes ingen tilgjengelige data for barn under 10 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Subkutan bruk

Eksenatid depotinjeksjonsvæske skal administreres av pasienten selv. Hvert sett skal kun brukes av én pasient og er til engangsbruk.

Før oppstart med eksenatid depotinjeksjonsvæske anbefales det på det sterkeste at pasienten og omsorgspersoner lærer opp av helsepersonell. Bruksanvisningen, som er vedlagt i kartongen, skal følges nøye.

Hver dose skal administreres i abdomen, låret eller baksiden av overarmen som en subkutan injeksjon umiddelbart etter at pulveret er blandet i væsken.

Ved samtidig bruk med insulin, må eksenatid depotinjeksjonsvæske og insulin administreres som to separate injeksjoner.

For instruksjoner om tilberedning av legemidlet før administrasjon, se pkt. 6.6 og bruksanvisningen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Eksenatid depotinjeksjonsvæske skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske er ikke en erstatning for insulin. Diabetisk ketoacidose har vært rapportert hos insulinavhengige pasienter etter rask seponering eller dosereduksjon av insulin (se pkt. 4.2).

Eksenatid depotinjeksjonsvæske skal ikke administreres som intravenøs eller intramuskulær injeksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med terminal nyresykdom som fikk dialyse, økte enkeltdoser med eksenatid med umiddelbar frisetting frekvensen og alvorlighetsgraden av gastrointestinale bivirkninger. Eksenatid depotinjeksjonsvæske anbefales derfor ikke til bruk hos pasienter med terminal nyresykdom eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min).

Det har vært rapportert tilfeller av endret nyrefunksjon med eksenatid med frekvens mindre vanlige, inkludert økt serumkreatinin, nedsatt nyrefunksjon, forverret kronisk nyresvikt og akutt nyresvikt som iblant krever hemodialyse. Noen av disse tilfellene var knyttet til hendelser som kan påvirke væskebalansen, inkludert kvalme, oppkast og/eller diaré og/eller bruk av legemidler som er kjent for å påvirke nyrefunksjon/hydreringsstatus. Samtidig administrasjon av legemidler inkluderte angiotensinkonverterende enzymhemmere, angiotensin-II antagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler og diuretika. Tilbakegang av endret nyrefunksjon er observert med støttebehandling og seponering av mulig forårsakende legemidler, inkludert eksenatid.

Alvorlig gastrointestinal sykdom

Eksenatid depotinjeksjonsvæske er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig gastrointestinal sykdom, inkludert gastroparese. Bruk er ofte assosiert med gastrointestinale bivirkninger, inkludert kvalme, oppkast og diaré. Bruk av eksenatid depotinjeksjonsvæske anbefales derfor ikke hos pasienter med alvorlig gastrointestinal sykdom.

Akutt pankreatitt

Bruk av GLP-1-reseptoragonister har vært forbundet med en risiko for utvikling av akutt pankreatitt. Akutt pankreatitt forekom hos 0,3 % av pasientene i kliniske studier med eksenatid depotinjeksjonsvæske. Det har vært spontanrapporterte tilfeller av akutt pankreatitt ved bruk av eksenatid depotinjeksjonsvæske. Tilbakegang av pankreatitt er observert med støttebehandling, men svært sjeldne tilfeller av nekrotiserende eller hemoragisk pankreatitt og/eller død er rapportert. Pasienten bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt: vedvarende, kraftig abdominal smerte. Hvis pankreatitt mistenkes, bør eksenatid depotinjeksjonsvæske seponeres. Dersom akutt pankreatitt er bekreftet, skal behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske ikke gjenopptas. Det må utvises forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt pankreatitt.

Samtidig administrerte legemidler

Samtidig bruk av eksenatid depotinjeksjonsvæske med D-fenylalaninderivater (meglitinider), alfa-glukosidasehemmere, dipetidylpeptidase-4-hemmere eller andre GLP-1-reseptoragonister er ikke undersøkt. Samtidig bruk av eksenatid depotinjeksjonsvæske og eksenatid med umiddelbar frisetting er ikke undersøkt og anbefales ikke.

Manglende effekt grunnet antistoffer mot legemidler hos pediatrike pasienter

Pediatrike pasienter kan ha større sannsynlighet for å utvikle høye antistofftitre enn voksne (se pkt. 4.8). Pasienter med høyere antistofftitre kan ha en svekket HbA_{1c}-respons.

Kommersiell testing av antistoffer mot legemidler er ikke tilgjengelig. Hvis det ikke oppnås målrettet glykemisk kontroll til tross for bekreftet etterlevelse hos pasienten, uavhengig av årsaken til manglende effekt, bør leger vurdere alternativ antidiabetisk behandling.

Interaksjon med warfarin

Tilfeller av forhøyet INR (International Normalised Ratio), iblant assosiert med blødning, er spontanrapportert ved samtidig bruk av warfarin og eksenatid (se pkt. 4.5).

Hypoglykemi

Risikoen for hypoglykemi økte når eksenatid depotinjeksjonsvæske ble brukt i kombinasjon med et sulfonyleurea i kliniske studier. De kliniske studiene viste dessuten at bruk i kombinasjon med sulfonyleurea ga økt forekomst av hypoglykemi hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. For å redusere risikoen for hypoglykemi assosiert med bruk av et sulfonyleurea, bør reduksjon av sulfonyleureadosen vurderes.

Raskt vekttap

Raskt vekttap på > 1,5 kg per uke er rapportert hos pasienter som behandles med eksenatid. Vekttap i denne hastigheten kan få skadelige følger. Pasienter med raskt vekttap bør overvåkes for tegn og symptomer på kolelittiasis.

Seponering av behandlingen

Etter seponering kan effekten av eksenatid depotinjeksjonsvæske fortsette ettersom plasmanivåene av eksenatid avtar over 10 uker. Valg av andre legemidler og dosevalg skal vurderes i overensstemmelse med dette, ettersom bivirkninger kan fortsette og effekten kan, i det minste delvis, vedvare til eksenatidnivået har avtatt.

Hjelpestoffer

Natriuminnhold: Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. det er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sulfonyleurea

Det kan være nødvendig å justere sulfonyleureadosen på grunn av økt risiko for hypoglykemi assosiert med sulfonyleureabehandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ventrikkeltømming

I en studie med paracetamol som markør for ventrikkeltømmingshastighet ble effekten av eksenatid depotinjeksjonsvæske på ventrikkeltømming anslått som liten, og er ikke forventet å forårsake klinisk signifikant reduksjon i hastighet og grad av absorpsjon av samtidig administrerte orale legemidler. Dosejustering av legemidler følsomme for forsinket ventrikkeltømming er derfor ikke nødvendig.

Når 1000 mg paracetamoltablett ble administrert, enten med eller uten mat, etter 14 uker med eksenatid depotinjeksjonsvæske-behandling, ble det ikke observert signifikante endringer i paracetamol-AUC sammenlignet med kontrollperioden. C_{maks} for paracetamol ble redusert med 16 % (fastende) og 5 % (ikke-fastende), og t_{maks} økte fra ca. 1 time i kontrollperioden til 1,4 timer (fastende) og 1,3 timer (ikke-fastende).

Følgende interaksjonsstudier er utført med 10 mikrogram eksenatid med umiddelbar frisetting, men ikke med eksenatid depotinjeksjonsvæske:

Warfarin

En forsinkelse av t_{maks} på ca. 2 timer ble observert når warfarin ble administrert 35 minutter etter eksenatid med umiddelbar frisetting. Det ble ikke observert klinisk relevante effekter på C_{maks} eller AUC. Forhøyet INR er spontanrapportert ved samtidig bruk av warfarin og eksenatid depotinjeksjonsvæske. INR bør overvåkes ved oppstart av behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske hos pasienter som får warfarin og/eller kumarinderivater (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hemmere av hydroksymetylglutaryl-koenzym A-reduktase

Lovastatin AUC og C_{maks} ble redusert med henholdsvis ca. 40 % og 28 %, og t_{maks} ble forsinket ca. 4 timer når eksenatid med umiddelbar frisetting ble administrert samtidig med en enkel dose lovastatin (40 mg) sammenlignet med lovastatin som monoterapi. I 30-ukers placebokontrollerte kliniske studier med eksenatid med umiddelbar frisetting ble samtidig bruk av eksenatid og HMG CoA-reduktasehemmere ikke knyttet til konsistente endringer i lipidprofiler (se pkt. 5.1). Ingen forhåndsbestemt dosejustering er nødvendig, men lipidprofiler bør overvåkes etter behov.

Digoksin og lisinopril

I interaksjonsstudier av effekten av eksenatid med umiddelbar frisetting på digoksin og lisinopril ble det ikke påvist klinisk relevante effekter på C_{maks} eller AUC, men det ble observert en forsinkelse av t_{maks} på ca. 2 timer.

Etinyløstradiol og levonorgestrel

Administrasjon av et oralt prevensjonsmiddel (kombinasjonspreparat: 30 mikrogram etinyløstradiol pluss 150 mikrogram levonorgestrel) én time før eksenatid med umiddelbar frisetting endret ikke AUC, C_{maks} eller C_{min} for verken etinyløstradiol eller levonorgestrel. Administrasjon av oralt prevensjonsmiddel 35 minutter etter eksenatid påvirket ikke AUC, men førte til en reduksjon av C_{maks} for etinyløstradiol på 45 % og C_{maks} for levonorgestrel på 27–41 %, og en forsinkelse av t_{maks} på 2–4 timer grunnet forsinket ventrikkeltømming. Reduksjonen av C_{maks} har liten klinisk relevanse, og dosejustering av orale prevensjonsmidler er ikke nødvendig.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier med eksenatid har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

På grunn av den lange utvaskingsperioden for eksenatid depotinjeksjonsvæske, må kvinner i fertil alder bruke sikker prevensjon under behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske. Dette legemidlet bør seponeres minst 3 måneder før en planlagt graviditet.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av eksenatid depotinjeksjonsvæske hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Potensiell risiko hos mennesker er ukjent. Eksenatid depotinjeksjonsvæske bør ikke brukes under graviditet, og bruk av insulin anbefales.

Amming

Det er ukjent om eksenatid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Eksenatid depotinjeksjonsvæske bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det er ikke gjennomført fertilitetsstudier hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Eksenatid depotinjeksjonsvæske har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis eksenatid depotinjeksjonsvæske brukes i kombinasjon med sulfonylurea bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi ved kjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene hos voksne var hovedsakelig gastrointestinale relaterte (den hyppigste bivirkningen var kvalme i forbindelse med behandlingsstart som avtok over tid, og diaré). I tillegg forekom reaksjoner på injeksjonsstedet (pruritus, noduler, erytem), hypoglykemi (med sulfonylurea) og hodepine. De fleste bivirkninger assosiert med eksenatid depotinjeksjonsvæske hadde mild til moderat intensitet.

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger med eksenatid depotinjeksjonsvæske identifisert fra kliniske studier og fra spontanrapporter hos voksne (ikke observert i kliniske studier, frekvens ikke kjent) er oppsummert i tabell 1 nedenfor.

I kliniske studier med eksenatid depotinjeksjonsvæske hos voksne inkluderte bakgrunnsbehandlinger kosthold og trening, metformin, sulfonylurea, et tiaolidindion, en kombinasjon av orale glukosesenkende legemidler eller basalinsulin.

Bivirkningene er oppført nedenfor i henhold til MedDRA-terminologi etter organklasser og absolutt frekvens. Frekvens defineres som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data).

Tabell 1: Bivirkninger med eksenatid depotinjeksjonsvæske identifisert fra kliniske studier og spontanrapporter hos voksne

Organklasser/ bivirkning	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer						
Legemiddelindusert trombocytopeni						X ⁴
Sykdommer i lever og galleveier						
Kolecystitt			X ⁶			
Gallesten			X ⁶			
Forstyrrelser i immunsystemet						
Anafylaktisk reaksjon				X ¹		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer						
Hypoglykemi (med sulfonylurea)	X ¹					
Hypoglykemi (med insulin)		X ^{2,3}				
Redusert appetitt		X ¹				
Dehydrering			X ¹			
Nevrologiske sykdommer						
Hodepine		X ¹				
Svimmelhet		X ¹				
Dysgeusi			X ¹			
Somnolens			X ¹			
Gastrointestinale sykdommer						
Intestinal obstruksjon			X ¹			
Akutt pankreatitt (se pkt. 4.4)			X ¹			
Kvalme	X ¹					
Oppkast		X ¹				
Diaré	X ¹					
Dyspepsi		X ¹				
Abdominal smerte		X ¹				
Gastroøsofageal reflukssykdom		X ¹				
Abdominal distensjon		X ¹				
Eruktaasjon			X ¹			
Forstoppelse		X ¹				
Flatulens		X ¹				

Organklassesystem /bivirkning	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Forsinket ventrikkeltømming			X ⁵			
Hud- og underhudssykdommer						
Makuløst og papuløst utslett						X ⁴
Pruritus og/eller urtikaria		X ¹				
Angionevrotisk ødem						X ⁴
Absesser og cellulitt på injeksjonsstedet						X ⁴
Hyperhidrose			X ¹			
Alopesi			X ¹			
Sykdommer i nyre og urinveier						
Endret nyrefunksjon, inkludert akutt nyresvikt, forverret kronisk nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, økt serumkreatinin (se pkt. 4.4).			X ¹			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet						
Pruritus på injeksjonsstedet		X ¹				
Fatigue		X ¹				
Erytem på injeksjonsstedet		X ¹				
Utslett på injeksjonsstedet			X ¹			
Asteni		X ¹				
Anspent følelse				X ¹		

Organklasserystem /bivirkning	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Undersøkelser						
Økt internasjonal normalisert ratio (se pkt. 4.4)						X ⁴

¹ Frekvens basert på tolv ferdigstilte langtids eksenatid depotinjeksjonsvæske effektivitets- og sikkerhetsstudier, n = 2868 totalt, (pasienter på sulfonylurea n = 1002).

² Basert på hypoglykemiske tilfeller som: 1. Resulterte i bevissthetstap, anfall eller koma som var forbigående ved administrasjon av glukagon eller glukose, ELLER 2. Krevde tredjeparts bistand for bedring på grunn av svekket bevissthet eller atferd med samtidig glukosekonsentrasjon på < 54 mg/dl (3 mmol/l), ELLER 3. Resulterte i symptomer forenlig med hypoglykemi med en samtidig glukosekonsentrasjon på < 54 mg/dl (3 mmol/l) før behandling.

³ Frekvens rapportert fra den 28-ukers kontrollerte behandlingsperioden fra studien med eksenatid depotinjeksjonsvæske som tillegg til insulin glargin (N = 231).

⁴ Frekvens basert på eksenatid depotinjeksjonsvæske spontanrapporteringsdata (ukjent nevner).

⁵ Frekvens basert på seksten ferdigstilte langtids eksenatid depotinjeksjonsvæske effektivitets- og sikkerhetsstudier, n = 4086 totalt.

⁶ Frekvens basert på ferdigstilte effekt og sikkerhetsstudier for BYDUREON (n = 3560 totalt); omfatter studiene DURATION 7 og DURATION 8.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Legemiddelindusert trombocytopeni

Legemiddelindusert trombocytopeni med eksenatidavhengige anti-blodplate-antistoffer er rapportert hos voksne etter markedsføring. Legemiddelindusert trombocytopeni er en immunmediert reaksjon som forårsakes av legemiddelavhengige, blodplatereaktive antistoffer. Disse antistoffene fører til destruksjon av blodplatene i nærvær av utløsende legemiddel.

Hypoglykemi

Insidensen av hypoglykemi økte når eksenatid depotinjeksjonsvæske ble brukt hos voksne i kombinasjon med sulfonylurea (24,0 % vs. 5,4 %) (se pkt. 4.4). For å redusere risikoen for hypoglykemi tilknyttet bruk av sulfonylurea kan reduksjon av sulfonylureadosen overveies (se pkt. 4.2 og 4.4).

Eksenatid depotinjeksjonsvæske ble assosiert med en signifikant lavere forekomst av episoder med hypoglykemi enn basal insulin hos pasienter som også fikk metforminbehandling (3 % vs. 19 %) og hos pasienter som fikk metformin i tillegg til sulfonylureabehandling (20 % vs. 42 %).

I 12 studier med eksenatid depotinjeksjonsvæske var de fleste hypoglykemieepisodene (99,9 % n = 649) milde og gikk over med oral administrasjon av karbohydrater. Én pasient ble rapportert å ha alvorlig hypoglykemi (blodglukose 2,2 mmol/l) og hadde behov for assistert behandling med orale karbohydrater som førte til at tilstanden gikk over.

Innledende dosejustering av insulin var ikke nødvendig når eksenatid depotinjeksjonsvæske ble lagt til basalinsulin. Sammenlignet med insulin, viste kombinasjonen av eksenatid depotinjeksjonsvæske og basalinsulin ingen klinisk signifikant forskjell i forekomst av hypoglykemiske tilfeller. Det var ingen tilfeller med alvorlig hypoglykemi i gruppen som fikk eksenatid depotinjeksjonsvæske med insulin.

Kvalme

Den hyppigst rapporterte bivirkningen hos voksne var kvalme. Hos pasienter behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske, rapporterte som regel 20 % minst én episode med kvalme, sammenlignet med 34 % av pasienter på eksenatid med umiddelbar frisetting. De fleste episoder med kvalme var milde til moderate. Hos de fleste pasienter som opplevde kvalme ved behandlingsstart avtok frekvensen under fortsatt behandling.

Frekvensen av pasienter som trakk seg grunnet bivirkninger i en 30-ukers kontrollert studie var 6 % for eksenatid depotinjeksjonsvæske-behandlede pasienter og 5 % for pasienter behandlet med eksenatid med umiddelbar frisetting. De vanligste bivirkningene som førte til at pasienter trakk seg var kvalme og oppkast i begge behandlingsgrupper. At pasienter trakk seg på grunn av kvalme eller oppkast forekom hos < 1 % av eksenatid depotinjeksjonsvæske-behandlede pasienter og 1 % av pasienter på eksenatid med umiddelbar frisetting.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet hos voksne ble observert oftere hos eksenatid depotinjeksjonsvæske-behandlede pasienter enn hos pasienter behandlet med komparator (16 % vs. 2–7 %) i kliniske studier med 6 måneders kontrollvarighet. Reaksjonene på injeksjonsstedet var stort sett milde, og førte vanligvis ikke til at noen trakk seg fra studiene. Pasienter kan behandles for å lindre symptomene under fortsatt behandling. Påfølgende injeksjoner skal settes på forskjellig injeksjonssted hver uke. Tilfeller av abscesser og cellulitt på injeksjonsstedet er rapportert etter markedsføring.

Små subkutane noder på injeksjonsstedet ble svært ofte observert i kliniske studier. Dette er i samsvar med kjente egenskaper hos poly-(D,L-laktid-ko-glykolid) polymer mikrosfære preparater. De fleste av nodulene var asymptomatiske, forstyrret ikke studiedeltakelsen og forsvant i løpet av 4 til 8 uker.

Immunogenisitet

I samsvar med de potensielt immunogene egenskapene til protein- og peptidlegemidler, kan pasienter utvikle antistoffer mot eksenatid etter behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske. Hos de fleste pasienter som utvikler antistoffer, reduseres antistofftitre over tid.

Forekomst av antistoffer (høye eller lave titre) predikerer ikke glykemisk kontroll for en individuell pasient.

I kliniske studier med eksenatid depotinjeksjonsvæske hos voksne hadde ca. 45 % av pasientene lave antistofftitre mot eksenatid ved studiens slutt. Den samlede prosentandelen av antistoffpositive pasienter var konsistent på tvers av kliniske studier. Nivået av glykemisk kontroll (HbA_{1c}) var sammenlignbart med det som ble observert hos pasienter uten antistofftitre. I fase 3-studiene hadde i gjennomsnitt 12 % av pasientene høyere antistofftitre. For en del av disse var den glykemiske responsen på eksenatid depotinjeksjonsvæske fraværende ved slutten av den kontrollerte studieperioden, der 2,6 % av pasientene med forhøyede antistofftitre viste ingen forbedring i blodglukose, mens 1,6 % av de antistoffnegative viste ingen forbedring.

Pasienter som utviklet antistoffer mot eksenatid hadde som regel flere reaksjoner på injeksjonsstedet (for eksempel rødhet i huden og kløe), men ellers lignende frekvenser og type bivirkninger som de uten antistoffer mot eksenatid.

For eksenatid depotinjeksjonsvæske-behandlede voksne pasienter var forekomsten av potensielt immunogene reaksjoner på injeksjonsstedet (vanligvis kløe med eller uten erytem) 9 % i løpet av den 30-ukers og de to 26-ukers studiene. Disse reaksjonene var mindre vanlige hos antistoff-negative pasienter (4 %) sammenlignet med antistoff-positive pasienter (13 %), med en hyppigere forekomst hos de med høyere antistofftitre.

Undersøkelser av antistoff-positive prøver avdekket ingen signifikant kryssreaktivitet med lignende endogene peptider (glukagon eller GLP-1).

Raskt vekttap

I en 30-ukers studie hos voksne opplevde ca. 3 % (n = 4/148) av eksenatid depotinjeksjonsvæske-behandlede pasienter minst én periode med raskt vekttap (protokollført kroppsvekttap mellom to påfølgende studiebesøk på mer enn 1,5 kg/uke).

Økt hjerterytme

En gjennomsnittlig økning i hjerterytme på 2,6 slag/minutt fra baseline (74 slag/minutt) ble observert ved sammenslåing av de kliniske studiene av eksenatid depotinjeksjonsvæske hos voksne. 15 % av pasientene som ble behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske hadde gjennomsnittlig økning i hjerterytme på ≥ 10 slag/minutt, ca. 5-10 % av personene i de andre behandlingsgruppene hadde en gjennomsnittlig økning i hjerterytme på ≥ 10 slag/minutt.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen til eksenatid hos ungdom og barn i alderen 10 år og oppover (se pkt. 5.1) i en klinisk studie var lik den som er observert i studier hos voksne.

I den pediatrike studien var det ingen hendelser med alvorlig hypoglykemi.

I løpet av den 24 uker lange dobbeltblindede behandlingsperioden, fikk én pasient (1,7 %) i gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og én pasient (4,3 %) i placebo-gruppen mild hypoglykemi (definert som en hendelse med ikke-alvorlig hypoglykemi med symptomer forenlige med hypoglykemi og glukoseverdi under 3 mmol/l [54 mg/dl] før behandling av episoden). Begge pasientene fikk insulin som bakgrunnsbehandling.

Uprøver rapporterte om andre hendelser med hypoglykemi, tilfeller som ikke var forenlige med kriterier for alvorlig eller mild hypoglykemi, hos 8 pasienter (13,6 %) og 1 pasient (4,3 %) i henholdsvis gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og placebo-gruppen. Av disse fikk 6 pasienter i gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og 1 pasient i placebo-gruppen insulin som bakgrunnsbehandling.

I den pediatrike studien ble maksimum antistofftitre rapportert til enhver tid under studien. Denne ble lav (< 625) hos omtrent 30 % av pasientene og høy (≥ 625) hos omtrent 63 % av pasientene. Prosentandel pasienter med positive antistofftitre nådde toppen omtrent ved uke 12. Ettersom studien fortsatte til uke 52, sank prosentandelen med pasienter med høye titre (31 %) og prosentandelen med pasienter med lave titre (40 %) økte. Pasienter med høyere antistofftitre kan ha en svekket HbA_{1c}-respons se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Effekter av overdoser med eksenatid (basert på kliniske studier med eksenatid med umiddelbar frisetting) inkluderte kraftig kvalme, kraftig oppkast og raskt synkende blodglukosekonsentrasjoner. I tilfeller med overdosering bør egnet støttebehandling igangsettes i henhold til pasientens kliniske tegn og symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) analoger, ATC-kode: A10BJ01.

Virkningsmekanisme

Eksenatid er en glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-reseptoragonist som utviser flere av de antihyperglykemiske egenskapene til glukagonlignende peptid-1 (GLP-1). Aminosyresekvensen til eksenatid overlapper delvis den hos human GLP-1. Eksenatid er vist å binde til og aktivere den

humane GLP-1-reseptoren *in vitro*. Reseptorens virkningsmekanisme medieres av syklisk AMP og/eller andre intracellulære signalveier.

Eksenatid øker utskillelsen av insulin fra pankreatiske betaceller på en glukoseavhengig måte. Utskillelsen av insulin avtar etter hvert som blodglukosekonsentrasjonen reduseres. Når eksenatid ble brukt i kombinasjon med metformin og/eller et tiazolidindion, ble det ikke observert økning i forekomsten av hypoglykemi i forhold til placebo i kombinasjon med metformin og/eller et tiazolidindion, noe som kan skyldes den glukoseavhengige insulinotrope mekanismen (se pkt. 4.4).

Eksenatid undertrykker glukagonsekresjonen som er kjent for å være uforholdsmessig forhøyet hos pasienter med diabetes type 2. Lavere glukagonkonsentrasjoner fører til redusert hepatisk utskillelse av glukose. Eksenatid reduserer imidlertid ikke den normale glukagonresponsen og andre hormonresponser på hypoglykemi.

Eksenatid forsinker ventrikkeltømming og reduserer dermed hastigheten på opptak av glukose til blodsirkulasjonen etter måltider.

Administrasjon av eksenatid er vist å redusere matinntaket som følge av redusert appetitt og økt metthetsfølelse.

Farmakodynamiske effekter

Eksenatid forbedrer den glykemiske kontrollen via de vedvarende effektene av å senke både postprandielle og fastende glukosekonsentrasjoner hos pasienter med diabetes type 2. I motsetning til naturlig GLP-1 har eksenatid depotinjeksjonsvæske en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil hos mennesker som er egnet til administrasjon en gang i uken.

Eksenatid er vist å gjenopprette første fase av insulinsekresjon, og forbedre andre fase av insulinsekresjon som respons på en intravenøs bolusdose med glukose i en farmakodynamisk studie med pasienter med diabetes type 2 (n = 13).

Klinisk effekt og sikkerhet

Resultatene fra kliniske langtidsstudier av eksenatid depotinjeksjonsvæske presenteres nedenfor. Studiene omfattet 1356 voksne pasienter behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske, 52 % var menn og 48 % kvinner, hvorav 230 pasienter (17 %) var ≥ 65 år.

I tillegg ble 14 752 voksne personer med diabetes type 2 og ethvert nivå av kardiovaskulær risiko inkludert i en dobbeltblindet, placebokontrollert kardiovaskulær utfallsstudie (EXSCEL), som tillegg til daværende standardbehandling.

Glykemisk kontroll

I to studier hos voksne ble eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang i uken sammenlignet med eksenatid med umiddelbar frisetting 5 mikrogram gitt to ganger daglig i 4 uker etterfulgt av eksenatid med umiddelbar frisetting 10 mikrogram gitt to ganger daglig. Én studie varte i 24 uker (n = 252) og den andre i 30 uker (n = 295), etterfulgt av en åpen forlengelse der alle pasienter ble behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang i uken i ytterligere 7 år (n = 258). I begge studiene var reduksjon av HbA_{1c} tydelig i begge behandlingsgrupper allerede etter den første HbA_{1c}-målingen etter behandling (uke 4 eller 6).

Eksenatid depotinjeksjonsvæske førte til en statistisk signifikant reduksjon av HbA_{1c} sammenlignet med pasienter som fikk eksenatid med umiddelbar frisetting (tabell 2).

En klinisk relevant effekt på HbA_{1c} ble observert i begge studiene, uavhengig av annen antidiabetisk bakgrunnsbehandling hos pasienter behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske og eksenatid med umiddelbar frisetting.

Klinisk og statistisk signifikant flere pasienter på eksenatid depotinjeksjonsvæske sammenlignet med pasienter på eksenatid med umiddelbar frisetting oppnådde en HbA_{1c}-reduksjon på $\leq 7\%$ eller $< 7\%$ i de to studiene (henholdsvis $p < 0,05$ og $p \leq 0,0001$).

Både pasienter på eksenatid depotinjeksjonsvæske og pasienter på eksenatid med umiddelbar frisetting oppnådde en vektreduksjon. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene.

I studieforlengelsen uten komparator, oppnådde evaluerbare pasienter som byttet fra eksenatid med umiddelbar frisetting til eksenatid depotinjeksjonsvæske ved uke 30 ($n = 121$) samme forbedring av HbA_{1c} på $-2,0\%$ ved uke 52 sammenlignet med baseline, som pasienter behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske.

For alle pasientene som fullførte studieforlengelsen uten komparator på 7 år ($n = 122$ av 258 pasienter inkludert i forlengelsesfasen), økte HbA_{1c} gradvis over tid fra uke 52 og videre, men var fortsatt redusert sammenlignet med baseline etter 7 år ($-1,5\%$). Vekttap var opprettholdt over 7 år hos disse pasientene.

Tabell 2: Resultater fra to studier av eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. eksenatid med umiddelbar frisetting kun i kombinasjon med kosthold og trening, metformin og/eller sulfonylurea og metformin og/eller tiazolidindion ("intent-to-treat"-pasienter)

24-ukers studie	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg	Eksenatid med umiddelbar frisetting 10 mikrogram
N	129	123
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,5	8,4
Endring fra baseline (± SE)	-1,6 (± 0,1)**	-0,9 (± 0,1)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,67 (-0,94, -0,39)**	
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} < 7 %	58	30
Endring i fastende plasmaglukose (mmol/l) (± SE)	-1,4 (± 0,2)	-0,3 (± 0,2)
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	97	94
Endring fra baseline (± SE)	-2,3 (± 0,4)	-1,4 (± 0,4)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30-ukers studie		
N	148	147
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,3	8,3
Endring fra baseline (± SE)	-1,9 (± 0,1)*	-1,5 (± 0,1)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} ≤ 7 %	73	57
Endring i fastende plasmaglukose (mmol/l) (± SE)	-2,3 (± 0,2)	-1,4 (± 0,2)
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	102	102
Endring fra baseline (± SE)	-3,7 (± 0,5)	-3,6 (± 0,5)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, * p < 0,05, ** p < 0,0001

En studie på 26 uker er gjennomført hos voksne, der eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg ble sammenlignet med insulin glargin én gang daglig. Sammenlignet med behandling med insulin glargin, viste eksenatid depotinjeksjonsvæske en større endring av HbA_{1c}, signifikant reduksjon av gjennomsnittlig kroppsvekt og var knyttet til færre hypoglykemiske hendelser (tabell 3).

Tabell 3: Resultater fra en 26-ukers studie av eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. insulin glargin i kombinasjon med metformin alene eller metformin og sulfonylurea ("intent-to-treat"-pasienter)

	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg	Insulin glargin¹
N	233	223
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,3	8,3
Endring fra baseline (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} ≤ 7 %	62	54
Endring i fastende serumglukose (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	91	91
Endring fra baseline (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, * p < 0,05

¹ Insulin glargin ble titrert til en target glukosekonsentrasjon på 4,0-5,5 mmol/l (72-100 mg/dl). Gjennomsnittsdosen av insulin glargin ved starten av behandlingen var 10,1 IE/døgn, og økte til 31,1 IE/døgn hos pasienter behandlet med insulin glargin.

Resultatene ved uke 156 var sammenfallende med de som tidligere var rapportert i interim-rapporten ved uke 26. Behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske vedlikeholdt den signifikante forbedrede glykemiske kontrollen og vektkontrollen, sammenlignet med behandling med insulin glargin. Sikkerhetsfunnene ved uke 156 var sammenfallende med de som ble rapportert ved uke 26.

I en 26-ukers dobbeltblindet studie ble eksenatid depotinjeksjonsvæske sammenlignet med maksimal daglig dose av sitagliptin og pioglitazon hos voksne pasienter som også brukte metformin. Alle behandlingsgrupper hadde en signifikant reduksjon av HbA_{1c} sammenlignet med baseline. Eksenatid depotinjeksjonsvæske ga en større forbedring av HbA_{1c} fra baseline sammenlignet med både sitagliptin og pioglitazon.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske ga signifikant større vektreduksjon sammenlignet med sitagliptin. Pasienter på pioglitazon gikk opp i vekt (tabell 4).

Tabell 4: Resultater fra en 26-ukers studie av eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. sitagliptin og vs. pioglitazon i kombinasjon med metformin ("intent-to-treat"-pasienter)

	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)			
Baseline	8,6	8,5	8,5
Endring fra baseline (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI) vs. Sitagliptin	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI) vs. Pioglitazon	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} ≤ 7 %	62	36	49
Endring i fastende serumglukose (mmol/l) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)			
Baseline	89	87	88
Endring fra baseline (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI) vs. Sitagliptin	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI) vs. Pioglitazon	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, * p < 0,05, ** p < 0,0001

En dobbeltblindet studie på 28 uker hos voksne sammenlignet kombinasjonen av eksenatid depotinjeksjonsvæske og dapagliflozin med eksenatid depotinjeksjonsvæske alene og dapagliflozin alene, hos pasienter som også brukte metformin. Alle behandlingsgrupper hadde en reduksjon i HbA_{1c} sammenlignet med baseline. Behandlingsgruppen som fikk eksenatid depotinjeksjonsvæske og dapagliflozin viste overlegne reduksjoner i HbA_{1c} fra baseline, sammenlignet med eksenatid depotinjeksjonsvæske alene eller dapagliflozin alene (tabell 5).

Kombinasjonen av eksenatid depotinjeksjonsvæske og dapagliflozin viste signifikant større vektreduksjoner sammenlignet med hvert av legemidlene alene (tabell 5).

Tabell 5: Resultater fra en 28-ukers studie på eksenatid depotinjeksjonsvæske og dapagliflozin versus eksenatid depotinjeksjonsvæske alene og dapagliflozin alene, i kombinasjon med metformin ("intent-to-treat"-pasienter)

	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang ukentlig + Dapagliflozin 10 mg én gang daglig	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang ukentlig + Placebo én gang daglig	Dapagliflozin 10 mg én gang daglig + Placebo én gang ukentlig
N	228	227	230
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)			
Baseline	9,3	9,3	9,3
Endring fra baseline (±SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom kombinasjonsbehandling og behandling med ett legemiddel (95 % KI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} < 7 %	45	27	19
Gjennomsnittlig endring fra baseline i fastende plasmaglukose (mmol/l) (±SE)^a			
Baseline	9,3	9,3	9,3
Endring fra baseline (±SE) ^a	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom kombinasjonsbehandling og behandling med ett legemiddel (95 % KI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Gjennomsnittlig endring fra baseline i plasmaglukose (mmol/l) 2 timer etter glukosebelastning (±SE)^a			
Baseline	9,3	9,3	9,3
Endring fra baseline (±SE) ^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom kombinasjonsbehandling og behandling med ett legemiddel (95 % KI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)			
Baseline	92	89	91
Endring fra baseline (±SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom kombinasjonsbehandling og behandling med ett legemiddel (95 % KI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, N = antall pasienter.

^a Justerte minste kvadraters gjennomsnittsverdier (LS means) og forskjeller i behandlingsgruppene for endring fra baselineverdier ved uke 28, er utformet ved å bruke en blandet modell med reperterte

målinger (MMRM), inkludert behandling, region, HbA_{1c}-nivå ved baseline (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %), uke, og interaksjoner ved behandling pr. uke som fastsatte faktorer og baselineverdier som en kovariat. *p < 0,01, **p < 0,001.

Alle p-verdier er justerte p-verdier for multiple sammenligninger.

Analysene ekskluderer målinger i etterkant av tilleggsbehandling og i etterkant av tidlig seponering av legemidlene i studien.

I en 28-ukers dobbeltblindet studie hos voksne ble eksenatid depotinjeksjonsvæske sammen med insulin glargin alene eller med metformin, sammenlignet med placebo sammen med insulin glargin alene eller med metformin. Insulin glargin ble dosert med mål om en fastende plasmaglukose mellom 4,0 til 5,5 mmol/l (72 til 99 mg/dl). Sammenlignet med placebo var eksenatid depotinjeksjonsvæske overlegen i HbA_{1c}-reduksjon fra baseline til uke 28 (tabell 6).

Eksenatid depotinjeksjonsvæske var overlegen, sammenlignet med placebo, i reduksjon av kroppsvekt ved uke 28 (tabell 6).

Tabell 6: Resultater fra en 28-ukers studie av eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. placebo i kombinasjon med insulin glargin alene eller med metformin ("intent-to-treat"-pasienter)

	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg + Insulin glargin^a	Placebo + Insulin glargin^a
N	230	228
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,5	8,5
Endring fra baseline (± SE) ^b	-1,0 (± 0,1)	-0,2 (± 0,1)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} ≤ 7 %^c	33*	7
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	94	94
Endring fra baseline (± SE) ^b	-1,0 (± 0,3)	0,5 (± 0,3)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Endring fra baseline i 2t postprandial plasmaglukose (mmol/l) (± SE)^{b,d}	-1,6 (± 0,3)	-0,1 (± 0,3)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N = antall pasienter i hver behandlingsgruppe, SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, *p-verdi < 0,001 (justert for multiple sammenligninger)

^aEndring i minste kvadraters gjennomsnitt i gjennomsnittlig daglig insulindose var 1,6 enheter i gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og 3,5 enheter i gruppen med placebo.

^bJusterte minste kvadraters gjennomsnittsverdier og forskjeller i behandlingsgruppene for endringer fra baselineverdier ved uke 28, er utformet ved å bruke en mixed modell med repeterte målinger (MMRM), inkludert behandling, region, baseline HbA_{1c}-stratum (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %), baseline SU-bruk-stratum (ja vs. nei), uke, og behandling ved uke-interaksjoner som fastsatte faktorer og baselineverdier som et kovariat. Den absolutte endringen i 2t postprandial plasmaglukose ved uke 28 er utformet tilsvarende ved bruk av ANCOVA.

^cAlle pasienter med manglende endepunktsdata er regnet som ikke-responderende.

^dEtter en standard måltidstoleransetest.

Analysene ekskluderer målinger i etterkant av akuttbehandling og i etterkant av prematur seponering av studielegemidlene.

Kardiovaskulær evaluering

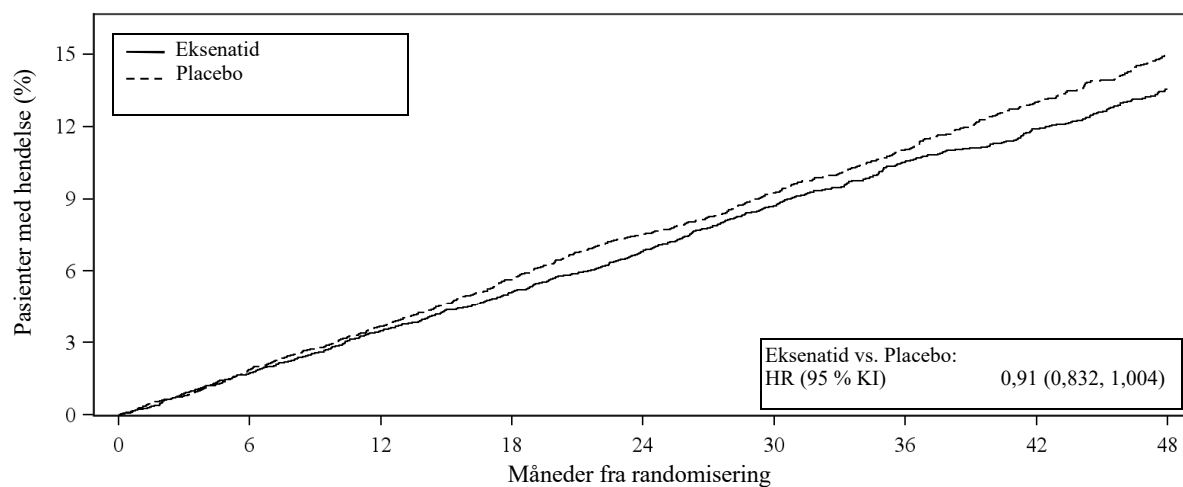
EXSCEL-studien var en pragmatisk kardiovaskulær utfallsstudie hos voksne pasienter med diabetes type 2 og ethvert nivå av kardiovaskulær risiko. Totalt 14 752 pasienter ble randomisert i forholdet 1:1

til enten eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang ukentlig eller placebo, som tillegg til standardbehandling som kunne inkludere SGLT2-hemmere. Pasientene ble fulgt opp i henhold til rutinemessig klinisk praksis i median 38,7 måneder, med en median behandlingsperiode på 27,8 måneder. Vital status var kjent ved slutten av studien hos 98,9 % og 98,8 % av pasientene for henholdsvis gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og placebo. Gjennomsnittlig alder ved studieinkludering var 62 år (hvorav 8,5 % av pasientene var ≥ 75 år). Omtrent 62 % av pasientene var menn. Gjennomsnittlig BMI var $32,7 \text{ kg/m}^2$ og gjennomsnittlig varighet av diabetes var 13,1 år. Gjennomsnittlig HbA_{1c} var 8,1 %. Omtrent 49,3 % hadde lett nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonsrate [eGFR] ≥ 60 til $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) og 21,6 % hadde moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR ≥ 30 til $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Totalt hadde 26,9 % av pasientene ingen tidligere kardiovaskulær hendelse. 73,1 % hadde minst én tidligere kardiovaskulær hendelse.

Det primære endepunktet for sikkerhet (ikke-underlegenhet (noninferiority)) og effekt (overlegenhet (superiority)) i EXSCEL-studien var tid til første bekreftede alvorlige kardiale hendelse (Major Adverse Cardiac Event [MACE]): kardiovaskulærrelatert død, ikke-fatalt myokardinfarkt (MI) eller ikke-fatalt slag. Totaldødelighet var det første sekundære endepunktet som ble evaluert.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske økte ikke kardiovaskulær risiko hos pasienter med diabetes mellitus type 2 sammenlignet med placebo når det ble lagt til standardbehandling (HR: 0,91, 95 % KI: 0,832, 1,004, $p < 0,001$ for ikke-underlegenhet (noninferiority)), se figur 1. I en forhåndsspesifisert undergruppeanalyse i EXSCEL var HR for MACE 0,86 (95 % KI: 0,77–0,97) hos pasienter med baseline eGFR $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ og 1,01 (95 % KI: 0,86–1,19) hos pasienter med baseline eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Resultatene av de primære sammensatte og sekundære kardiovaskulære endepunktene er vist i figur 2.

Figur 1: Tid til første avgjorte MACE ("intent-to-treat"-pasienter)

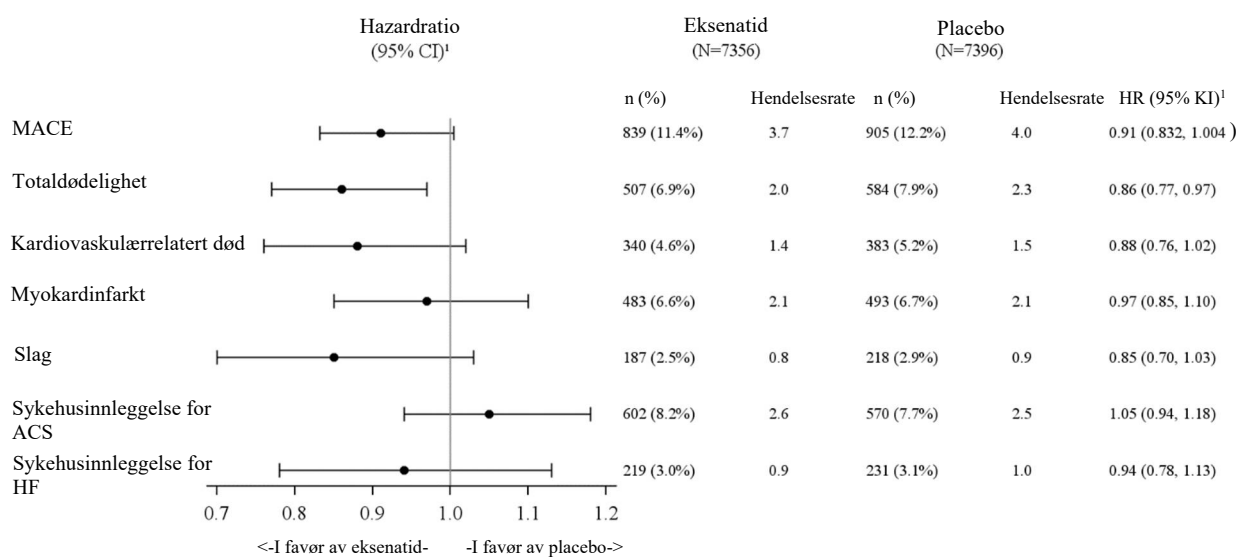


Antall med risiko

Eksenatid	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
Placebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

HR = hazardratio, KI = konfidensintervall

Figur 2: Balansediagram (forest plot): Analyse av primære og sekundære endepunkter ("intent-to-treat"-pasienter)



ACS = akutt koronarsyndrom, KI = konfidensintervall, HF = hjertesvikt, HR = hazardratio, MACE = alvorlig kardial hendelse, MI = myokardinfarkt, n = antall pasienter med hendelse, N = antall pasienter i en behandlingsgruppe.

¹HR (aktiv/placebo) og KI er basert på Cox proporsjonal hazardregresjonsmodell, stratifisert etter tidligere kardiovaskulære hendelser, med behandlingsgruppe kun som forklarende variabel.

Behovet for ytterligere antihyperglykemisk medisinering ble redusert med 33 % hos gruppen som fikk eksenatid depotinjeksjonsvæske (eksponeringsjustert forekomst på 10,5 per 100 pasientår) sammenlignet med placebogruppen (eksponeringsjustert forekomst på 15,7 per 100 pasientår). En reduksjon i HbA_{1c} ble observert i løpet av studien med en total behandlingsforskjell på -0,53 % (eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. placebo).

Kroppsvekt

En reduksjon av kroppsvikt sammenlignet med baseline er observert i alle eksenatid depotinjeksjonsvæske-studier. I de fire komparator-kontrollertestudiene ble denne reduksjonen av kroppsvikt observert hos pasienter behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske uavhengig av forekomst av kvalme, selv om reduksjonen var større i gruppen med kvalme (gjennomsnittlig reduksjon på -2,9 kg til -5,2 kg med kvalme vs. -2,2 kg til -2,9 kg uten kvalme).

I de fire komparator-kontrollertestudiene var andelen pasienter som opplevde både reduksjon av vekt og HbA_{1c} i området 70-79 % (andelen pasienter som opplevde en reduksjon av HbA_{1c} var i området 88-96 %).

Plasma-/serumglukose

Behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske førte til signifikante reduksjoner av fastende plasma-/serumkonsentrasjoner av glukose. Disse reduksjonene ble observert allerede ved 4 uker. I den placebokontrollerte studien med insulin glargin, var endring fra baseline til uke 28 i fastende plasmaglukose på -0,7 mmol/l i gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og -0,1 mmol/l i placebogruppen.

Ytterligere reduksjon av postprandiale konsentrasjoner ble også observert. Forbedring i fastende plasmakonsentrasjoner av glukose vedvarte i 52 uker.

Betacellefunksjon

Kliniske studier med eksenatid depotinjeksjonsvæske har indikert forbedret betacellefunksjon målt med metoder som "homeostasis model assessment" (HOMA-B). Effektens varighet på betacellefunksjonen ble opprettholdt i 52 uker.

Blodtrykk

En reduksjon av systolisk blodtrykk ble observert i de fire komparator-kontrollerte eksenatid depotinjeksjonsvæske-studiene (2,9 mmHg til 4,7 mmHg). I en 30-ukers komparatorstudie reduserte både eksenatid depotinjeksjonsvæske og eksenatid med umiddelbar frisetting signifikant systolisk blodtrykk fra baseline (henholdsvis $4,7 \pm 1,1$ mmHg og $3,4 \pm 1,1$ mmHg). Forskjellen mellom behandlingene var ikke signifikant. Forbedringen av blodtrykket ble opprettholdt i 52 uker.

I den placebokontrollerte studien med insulin glargin, var endring fra baseline til uke 28 i systolisk blodtrykk på -2,6 mmHg i gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og -0,7 mmHg i placebogruppen.

Kombinasjonsbehandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske og dapagliflozin ved uke 28 resulterte i en signifikant gjennomsnittlig reduksjonsendring på $-4,3 \pm 0,8$ mmHg i systolisk blodtrykk, sammenlignet med eksenatid depotinjeksjonsvæske alene på $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) eller med dapagliflozin alene på $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$).

Fastende lipider

Eksenatid depotinjeksjonsvæske har ikke vist negativ effekt på lipidparametre.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang ukentlig eller placebo ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert, parallellgruppestudie hos ungdom og barn i alderen 10 år og oppover med diabetes mellitus type 2 som ble behandlet med kosthold og trening alene eller i kombinasjon med en stabil dose orale antidiabetiske midler og/eller insulin. Eksenatid depotinjeksjonsvæske var overlegen, sammenlignet med placebo, i reduksjon av HbA_{1c} etter 24 uker (tabell 7).

Tabell 7: Resultater fra en 24-ukers studie av eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. placebo hos ungdom og pediatriske pasienter i alderen 10 år og oppover ("intent-to-treat"-pasienter)

	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang ukentlig	Placebo én gang ukentlig
Intent-to-Treat-populasjon (N)	58	24
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,11	8,22
Endring fra baseline (\pm SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline vs. placebo (95 % KI) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Gjennomsnittlig fastende serumglukose (mmol/l)		
Baseline	9,24	9,08
Endring fra baseline (\pm SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline vs. placebo (95 % KI) ^b	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	100,33	96,96
Endring fra baseline (\pm SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline vs. placebo (95 % KI) ^b	-1,22 (-3,59, 1,15)	
Andel som oppnådde HbA_{1c} < 7,0 %	31,0 %	8,3 %
Andel som oppnådde HbA_{1c} \leq 6,5 %	19,0 %	4,2 %
Andel som oppnådde HbA_{1c} < 6,5 %	19,0 %	4,2 %

*p = 0,012

^a Justerte minste kvadraters gjennomsnittsverdier og forskjeller i behandlingsgruppene for endringer fra baselineverdier ved hvert besøk er utformet ved å bruke en mixed modell med repeterte målinger (MMRM), inkludert behandlingsgruppe, region, besøk, behandlingsgruppe ved besøk-interaksjon, baseline HbA_{1c} og baseline HbA_{1c} ved besøk-interaksjon som fastsatte effekter, med en ustrukturert kovarians-matrise.

^b Justerte minste kvadraters gjennomsnittsverdier og forskjeller i behandlingsgruppene for endringer fra baselineverdier ved hvert besøk er utformet ved å bruke en mixed modell med repeterte målinger (MMRM), inkludert behandlingsgruppe, region, besøk, behandlingsgruppe ved besøk-interaksjon, baselineverdi, screening-HbA_{1c} (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %) og baselineverdi ved besøk-interaksjon som fastsatte effekter, med en ustrukturert kovarians-matrise.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjonen av eksenatid reflekterer eksenatid depotinjeksjonsvæske-formuleringens egenskap til langsom frisetting. Når eksenatid er absorbert i blodsirkulasjonen blir det distribuert og eliminert i henhold til dets kjente systemiske farmakokinetiske egenskaper (som beskrevet under i dette punktet).

Absorpsjon

Etter ukentlig administrasjon av 2 mg eksenatid depotinjeksjonsvæske overskred gjennomsnittlig eksenatidkonsentrasjon minimum effektkonsentrasjon (~ 50 pikog/ml) i løpet av 2 uker med en gradvis økning i gjennomsnittlig eksenatidkonsentrasjon i plasma i løpet av 6-7 uker. Eksenatidkonsentrasjoner på ca. 151-265 pikog/ml ble deretter vedlikeholdt, og viste at steady-state var oppnådd. Steady-state eksenatidkonsentrasjon opprettholdes i det ukeslange intervallet mellom doser, med minimale svingninger i maksimum- og minimumskonsentrasjoner fra gjennomsnittlig terapeutisk konsentrasjon.

Distribusjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum av eksenatid etter subkutan administrasjon av en enkelt dose eksenatid er 28 l.

Biotransformasjon og eliminasjon

Ikke-kliniske studier har vist at eksenatid primært elimineres via glomerulær filtrasjon med etterfølgende proteolytisk degradering. Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance av eksenatid er 9 l/time. Disse farmakokinetiske egenskapene til eksenatid er uavhengig av dose. Omtrent 10 uker etter seponering av behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske faller gjennomsnittlige eksenatidkonsentrasjoner i plasma til under minste påviselige konsentrasjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter med nedsatt nyrefunksjon som fikk 2 mg eksenatid depotinjeksjonsvæske, har vist at det kan være en økning i systemisk eksponering på ca. 74 % og 23 % (predikert median i hver gruppe) hos pasienter med henholdsvis moderat (n = 10) og lett (n = 56) nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med pasienter med normal (n = 84) nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Eksenatid elimineres primært via nyrene, og nedsatt leverfunksjon forventes derfor ikke å påvirke blodkonsentrasjonen av eksenatid.

Kjønn, etnisitet og kroppsvekt

Kjønn, etnisitet og kroppsvekt har ingen klinisk relevant påvirkning på farmakokinetikken for eksenatid.

Eldre

Det foreligger begrensede data fra eldre pasienter, men disse antyder ingen merkbare endringer i eksenatideksponering med økt alder opptil rundt 75 år.

I en farmakokinetisk studie av eksenatid med umiddelbar frisetting hos pasienter med diabetes type 2 førte administrasjon av eksenatid (10 mikrogram) til en gjennomsnittlig økning av AUC for eksenatid med 36 % hos 15 eldre pasienter i alderen 75-85 år, sammenlignet med 15 pasienter i alderen 45-65 år, sannsynligvis relatert til nedsatt nyrefunksjon i den eldre aldersgruppen (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Den farmakokinetiske populasjonsanalysen hos ungdom og barn i alderen 10 år og oppover med diabetes mellitus type 2 med lave antistofftitre viste at administrasjon av eksenatid depotinjeksjonsvæske (2 mg) førte til eksponering lik den som er observert hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering eller gentoksisitet, gjennomført med eksenatid med umiddelbar frisetting eller eksenatid depotinjeksjonsvæske.

Det er observert thyroideatumorer hos rotter og mus med langtidsvirkende GLP-1-reseptoragonister. I en 2-årig karsinogenitetsstudie med eksenatid depotinjeksjonsvæske hos rotter, ble det sett økt forekomst av C-celleadenom og C-cellekarsinom ved doser ≥ 2 ganger human systemisk eksponering basert på AUC. Den kliniske relevansen av disse funnene er enda ukjent.

Dyrestudier med eksenatid indikerte ikke skadelige effekter i forhold til fertilitet. Høye doser eksenatid forårsaket effekter i skjelettet og redusert føtal og neonatal vekst.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpemidler

Pulver

Poly (D,L-laktid-ko-glykolid)
Sukrose

Væske

Karmellosenatrium
Natriumklorid
Polysorbat 20
Natriumdihydrogenfosfat monohydrat
Dinatriumfosfat heptahydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter fortykning

Suspensjonen skal injiseres umiddelbart etter at pulveret og væsken er blandet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.

Settet kan før bruk oppbevares ved høyst 30 °C i opptil 4 uker.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Oppbevaringsbetingelser etter at legemidlet er blandet, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pulveret er pakket i 3 ml type 1-glass, hetteglass, forseglet med klorbutylgummipropp og en aluminiumforsegling med en avrivbar plasthette.

Væsken leveres i en 1,5 ml ferdigfylt sprøyte av type 1-glass forseglet med brombutylgummihette og gummistempel.

Hvert enkeltdosesett inneholder ett hetteglass med 2 mg eksenatid, én ferdigfylt sprøyte med 0,65 ml væske, én hetteglasskobling og to kanyler for injeksjon (én reserve).

Pakningsstørrelser på 4 enkeltdosesett og en multipakning med 12 (3 pakninger med 4) enkeltdosesett. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Pasienten skal instrueres til å kaste sprøyten på en sikker måte med kanylen fremdeles tilkoblet etter hver injeksjon. Pasienten trenger ikke å ta vare på noen deler av engangssettet.

Væsken skal kontrolleres visuelt før bruk. Væsken må kun brukes hvis den er klar og fri for partikler. Etter fortykning skal blandingen kun brukes hvis den er hvit til off-white og uklar.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske skal injiseres umiddelbart etter at pulveret er blandet i væsken.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske som har vært frosset skal ikke brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/696/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. juni 2011
Dato for siste fornyelse: 18. februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bydureon 2 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon i en ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn inneholder 2 mg eksenatid. Etter fortynning gir hver penn en dose på 2 mg per 0,65 ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

Pulver: hvitt til off-white pulver.

Væske: klar, fargeløs til lysegul eller lysebrun oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bydureon er indisert hos voksne, ungdom og barn i alderen 10 år og oppover med diabetes mellitus type 2 for forbedring av glykemisk kontroll i kombinasjon med andre glukosereduserende legemidler, inkludert basalinsulin, når pågående behandling, sammen med kosthold og fysisk aktivitet, ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll.

For studieresultater vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll og kardiovaskulære hendelser, samt populasjonene som ble undersøkt, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 2 mg eksenatid én gang i uken.

Pasienter som skifter fra eksenatid med umiddelbar frisetting (Byetta) til eksenatid depotinjeksjonsvæske (Bydureon eller Bydureon BCise) kan oppleve forbigående forhøyede blodglukosekonsentrasjoner, som vanligvis forbedres innen de første to ukene etter behandlingsstart. Pasienter kan skifte mellom Bydureon og eksenatid depotinjeksjonsvæske i autoinjektor (Bydureon eller Bydureon BCise) uten at det forventes å ha relevant effekt på blodglukosekonsentrasjonen.

Når eksenatid depotinjeksjonsvæske legges til eksisterende behandling med metformin og/eller tiazolidindion, kan metformindosen og/eller tiazolidindiondosen opprettholdes. Når det legges til behandling med sulfonyleurea bør en dosereduksjon av sulfonyleurea overveies for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4). Kombinasjonsbehandling med tiazolidindion ble kun undersøkt hos voksne pasienter.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske administreres én gang i uken på samme dag hver uke. Hvis nødvendig kan dagen for den ukentlige administrasjon endres, så lenge den siste dosen ble administrert minst tre dager før. Eksenatid depotinjeksjonsvæske kan administreres når som helst på dagen, med eller uten mat.

Hvis en dose glemmes bør denne administreres så snart som mulig, forutsatt at neste regelmessig planlagte dose er om 3 dager eller mer. Pasienten kan deretter gjenoppta doseringsregimet på én gang ukentlig.

Hvis en dose glemmes og neste regelmessig planlagte dose er 1 eller 2 dager senere, skal pasienten ikke administrere den glemte dosen men fortsette med eksenatid depotinjeksjonsvæske ved neste regelmessig planlagte doseringsdag.

Bruk av eksenatid depotinjeksjonsvæske krever ikke ytterligere egenkontroll av blodglukose. Egenkontroll av blodglukose er nødvendig for å justere dosen av sulfonylureapreparater eller insulin, spesielt når behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske startes opp og insulin reduseres. En trinnvis tilnærming til dosereduksjon av insulin anbefales.

Hvis annen blodglukosesenkende behandling startes etter seponering av eksenatid depotinjeksjonsvæske, bør man ta hensyn til depoteffekten av produktet (se pkt. 5.2).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig basert på alder. Ettersom nyrefunksjonen som regel svekkes med alderen, bør man imidlertid ta hensyn til pasientens nyrefunksjon (se *Nedsatt nyrefunksjon*) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske anbefales ikke til bruk hos pasienter med terminal nyresykdom eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrationsrate [GFR] < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig for ungdom og barn i alderen 10 år og oppover. Det finnes ingen tilgjengelige data for barn under 10 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Subkutan bruk

Eksenatid depotinjeksjonsvæske skal administreres av pasienten selv. Hver penn skal kun brukes av én pasient og er til engangsbruk.

Før oppstart med eksenatid depotinjeksjonsvæske anbefales det på det sterkeste at pasienten og omsorgspersoner læres opp av helsepersonell. Bruksanvisningen, som er vedlagt i kartongen, skal følges nøye.

Hver dose skal administreres i abdomen, låret eller baksiden av overarmen som en subkutan injeksjon umiddelbart etter at pulveret er blandet i væsken.

Ved samtidig bruk med insulin, må eksenatid depotinjeksjonsvæske og insulin administreres som to separate injeksjoner.

For instruksjoner om tilberedning av legemidlet før administrasjon, se pkt. 6.6 og bruksanvisningen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Eksenatid depotinjeksjonsvæske skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske er ikke en erstatning for insulin. Diabetisk ketoacidose har vært rapportert hos insulinavhengige pasienter etter rask seponering eller dosereduksjon av insulin (se pkt. 4.2).

Eksenatid depotinjeksjonsvæske skal ikke administreres som intravenøs eller intramuskulær injeksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med terminal nyresykdom som fikk dialyse, økte enkeltdoser med eksenatid med umiddelbar frisetting frekvensen og alvorlighetsgraden av gastrointestinale bivirkninger. Eksenatid depotinjeksjonsvæske anbefales derfor ikke til bruk hos pasienter med terminal nyresykdom eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min).

Det har vært rapportert tilfeller av endret nyrefunksjon med eksenatid med frekvens mindre vanlige, inkludert økt serumkreatinin, nedsatt nyrefunksjon, forverret kronisk nyresvikt og akutt nyresvikt som iblant krever hemodialyse. Noen av disse tilfellene var knyttet til hendelser som kan påvirke væskebalansen, inkludert kvalme, oppkast og/eller diaré og/eller bruk av legemidler som er kjent for å påvirke nyrefunksjon/hydreringsstatus. Samtidig administrasjon av legemidler inkluderte angiotensinkonverterende enzymhemmere, angiotensin-II-antagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler og diuretika. Tilbakegang av endret nyrefunksjon er observert med støttebehandling og seponering av mulig forårsakende legemidler, inkludert eksenatid.

Alvorlig gastrointestinal sykdom

Eksenatid depotinjeksjonsvæske er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig gastrointestinal sykdom, inkludert gastroparese. Bruk er ofte assosiert med gastrointestinale bivirkninger, inkludert kvalme, oppkast og diaré. Bruk av eksenatid depotinjeksjonsvæske anbefales derfor ikke hos pasienter med alvorlig gastrointestinal sykdom.

Akutt pankreatitt

Bruk av GLP-1 reseptoragonister har vært forbundet med en risiko for utvikling av akutt pankreatitt. Akutt pankreatitt forekom hos 0,3 % av pasientene i kliniske studier med eksenatid depotinjeksjonsvæske. Det har vært spontanrapporterte tilfeller av akutt pankreatitt ved bruk av eksenatid depotinjeksjonsvæske. Tilbakegang av pankreatitt er observert med støttebehandling, men svært sjeldne tilfeller av nekrotiserende eller hemoragisk pankreatitt og/eller død er rapportert. Pasienten bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt: vedvarende, kraftig abdominal smerte. Hvis pankreatitt mistenkes, bør eksenatid depotinjeksjonsvæske seponeres. Dersom akutt pankreatitt er bekreftet, skal behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske ikke gjenopptas. Det må utvises forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt pankreatitt.

Samtidig administrerte legemidler

Samtidig bruk av eksenatid depotinjeksjonsvæske med D-fenylalaninderivativer (meglitinider), alfa-glukosidasehemmere, dipetidylpeptidase-4-hemmere eller andre GLP-1-reseptoragonister er ikke undersøkt. Samtidig bruk av eksenatid depotinjeksjonsvæske og med umiddelbar frisetting er ikke undersøkt og anbefales ikke.

Manglende effekt grunnet antistoffer mot legemidler hos pediatrike pasienter

Pediatrike pasienter kan ha større sannsynlighet for å utvikle høye antistofftiter enn voksne (se pkt. 4.8). Pasienter med høyere antistofftiter kan ha en svekket HbA_{1c}-respons.

Kommersiell testing av antistoffer mot legemidler er ikke tilgjengelig. Hvis det ikke oppnås målrettet glykemisk kontroll til tross for bekreftet etterlevelse hos pasienten, uavhengig av årsaken til manglende effekt, bør leger vurdere alternativ antidiabetisk behandling.

Interaksjon med warfarin

Tilfeller av forhøyet INR (internasjonal normalisert ratio), iblant assosiert med blødning, er spontanrapportert ved samtidig bruk av warfarin og eksenatid (se pkt. 4.5).

Hypoglykemi

Risikoen for hypoglykemi økte når eksenatid depotinjeksjonsvæske ble brukt i kombinasjon med et sulfonylurea i kliniske studier. De kliniske studiene viste dessuten at bruk i kombinasjon med sulfonylurea ga økt forekomst av hypoglykemi hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. For å redusere risikoen for hypoglykemi assosiert med bruk av et sulfonylurea, bør reduksjon av sulfonylureadosen vurderes.

Raskt vekttap

Raskt vekttap på > 1,5 kg per uke er rapportert hos pasienter som behandles med eksenatid. Vekttap i denne hastigheten kan få skadelige følger. Pasienter med raskt vekttap bør overvåkes for tegn og symptomer på kolelitiasis.

Seponering av behandlingen

Etter seponering kan effekten av eksenatid depotinjeksjonsvæske fortsette ettersom plasmanivåene av eksenatid avtar over 10 uker. Valg av andre legemidler og dosevalg skal vurderes i overensstemmelse med dette ettersom bivirkninger kan fortsette og effekten kan, i det minste delvis, vedvare til eksenatidnivået har avtatt.

Hjelpestoffer

Natriuminnhold: Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, dvs. det er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sulfonylurea

Det kan være nødvendig å justere sulfonylureadosen på grunn av økt risiko for hypoglykemi assosiert med sulfonylureabehandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ventrikkeltømming

I en studie med paracetamol som markør for ventrikkeltømmingshastighet ble effekten av eksenatid depotinjeksjonsvæske på ventrikkeltømming anslått som liten, og er ikke forventet å forårsake klinisk signifikant reduksjon i hastighet og grad av absorpsjon av samtidig administrerte orale legemidler. Dosejustering av legemidler følsomme for forsinket ventrikkeltømming er derfor ikke nødvendig.

Når 1000 mg paracetamoltablett ble administrert, enten med eller uten mat, etter 14 uker med eksenatid depotinjeksjonsvæske-behandling, ble det ikke observert signifikante endringer i paracetamol-AUC sammenlignet med kontrollperioden. C_{maks} for paracetamol ble redusert med 16 % (fastende) og 5 % (ikke-fastende), og t_{maks} økte fra ca. 1 time i kontrollperioden til 1,4 timer (fastende) og 1,3 timer (ikke-fastende).

Følgende interaksjonsstudier er utført med 10 mikrogram eksenatid med umiddelbar frisetting, men ikke med eksenatid depotinjeksjonsvæske:

Warfarin

En forsinkelse av t_{maks} på ca. 2 timer ble observert når warfarin ble administrert 35 minutter etter eksenatid med umiddelbar frisetting. Det ble ikke observert klinisk relevante effekter på C_{maks} eller AUC. Forhøyet INR er spontanrapportert ved samtidig bruk av warfarin og eksenatid depotinjeksjonsvæske. INR bør overvåkes ved oppstart av behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske hos pasienter som får warfarin og/eller kumarinderivater (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hemmere av hydroksymetylglutaryl-koenzym A-reduktase

Lovastatin AUC og C_{maks} ble redusert med henholdsvis ca. 40 % og 28 %, og t_{maks} ble forsinket ca. 4 timer når eksenatid med umiddelbar frisetting ble administrert samtidig med en enkel dose

lovastatin (40 mg) sammenlignet med lovastatin som monoterapi. I 30-ukers placebokontrollerte kliniske studier med eksenatid med umiddelbar frisetting ble samtidig bruk av eksenatid og HMG CoA-reduktasehemmere ikke knyttet til konsistente endringer i lipidprofiler (se pkt. 5.1). Ingen forhåndsbestemt dosejustering er nødvendig, men lipidprofiler bør overvåkes etter behov.

Digoksin og lisinopril

I interaksjonsstudier av effekten av eksenatid med umiddelbar frisetting på digoksin og lisinopril ble det ikke påvist klinisk relevante effekter på C_{maks} eller AUC, men det ble observert en forsinkelse av t_{maks} på ca. 2 timer.

Etinyløstradiol og levonorgestrel

Administrasjon av et oralt prevensjonsmiddel (kombinasjonspreparat: 30 mikrogram etinyløstradiol pluss 150 mikrogram levonorgestrel) én time før eksenatid med umiddelbar frisetting endret ikke AUC, C_{maks} eller C_{min} for verken etinyløstradiol eller levonorgestrel. Administrasjon av oralt prevensjonsmiddel 35 minutter etter eksenatid påvirket ikke AUC, men førte til en reduksjon av C_{maks} for etinyløstradiol på 45 % og C_{maks} for levonorgestrel på 27–41 %, og en forsinkelse av t_{maks} på 2–4 timer grunnet forsinket ventrikkeltømming. Reduksjonen av C_{maks} har liten klinisk relevanse, og dosejustering av orale prevensjonsmidler er ikke nødvendig.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier med eksenatid har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

På grunn av den lange utvaskingsperioden for eksenatid depotinjeksjonsvæske, må kvinner i fertil alder bruke sikker prevensjon under behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske. Dette legemidlet bør seponeres minst 3 måneder før en planlagt graviditet.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av eksenatid depotinjeksjonsvæske hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Potensiell risiko hos mennesker er ukjent. Eksenatid depotinjeksjonsvæske bør ikke brukes under graviditet, og bruk av insulin anbefales.

Amming

Det er ukjent om eksenatid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Eksenatid depotinjeksjonsvæske bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det er ikke gjennomført fertilitetsstudier hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Eksenatid depotinjeksjonsvæske har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis eksenatid depotinjeksjonsvæske brukes i kombinasjon med sulfonylurea bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi ved kjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene hos voksne var hovedsakelig gastrointestinale relaterte (den hyppigste bivirkningen var kvalme i forbindelse med behandlingsstart som avtok over tid, og diaré). I tillegg forekom reaksjoner på injeksjonsstedet (pruritus, noduler, erytem), hypoglykemi (med sulfonylurea) og hodepine. De fleste bivirkninger assosiert med eksenatid depotinjeksjonsvæske hadde mild til moderat intensitet.

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger med eksenatid depotinjeksjonsvæske identifisert fra kliniske studier og fra spontanrapporter hos voksne (ikke observert i kliniske studier, frekvens ikke kjent) er oppsummert i tabell 1 nedenfor.

I kliniske studier med eksenatid depotinjeksjonsvæske hos voksne inkluderte bakgrunnsbehandlinger kosthold og trening, metformin, sulfonylurea, et tiazolidindion eller en kombinasjon av orale glukosesenkende legemidler eller basalinsulin.

Bivirkningene er oppført nedenfor i henhold til MedDRA-terminologi etter organklassesystem og absolutt frekvens. Frekvens defineres som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data).

Tabell 1: Bivirkninger med eksenatid depotinjeksjonsvæske identifisert fra kliniske studier og spontanrapporter hos voksne

Organklassesystem /bivirkning	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer						
Legemiddelindusert trombocytopeni						X ⁴
Sykdommer i lever og galleveier						
Kolecystitt			X ⁶			
Gallesten			X ⁶			
Forstyrrelser i immunsystemet						
Anafylaktisk reaksjon				X ¹		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer						
Hypoglykemi (med sulfonylurea)	X ¹					
Hypoglykemi (med insulin)		X ^{2,3}				
Redusert appetitt		X ¹				
Dehydrering			X ¹			
Nevrologiske sykdommer						
Hodepine		X ¹				
Svimmelhet		X ¹				
Dysgeusi			X ¹			
Somnolens			X ¹			

Organklassesystem /bivirkning	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer						
Intestinal obstruksjon			X ¹			
Akutt pankreatitt (se pkt. 4.4)			X ¹			
Kvalme	X ¹					
Oppkast		X ¹				
Diaré	X ¹					
Dyspepsi		X ¹				
Abdominal smerte		X ¹				
Gastroøsofageal reflukssykdom		X ¹				
Abdominal distensjon		X ¹				
Eruktaasjon			X ¹			
Forstoppelse		X ¹				
Flatulens		X ¹				
Forsinket ventrikkeltømming			X ⁵			
Hud- og underhudssykdommer						
Makuløst og papuløst utslett						X ⁴
Pruritus og/eller urtikaria		X ¹				
Angionevrotisk ødem						X ⁴
Absesser og cellulitt på injeksjonsstedet						X ⁴
Hyperhidrose			X ¹			
Alopesi			X ¹			
Sykdommer i nyre og urinveier						
Endret nyrefunksjon, inkludert akutt nyresvikt, forverret kronisk nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, økt serumkreatinin (se pkt. 4.4).			X ¹			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet						
Pruritus på injeksjonsstedet		X ¹				
Fatigue		X ¹				
Erytem på injeksjonsstedet		X ¹				
Utslett på injeksjonsstedet			X ¹			
Asteni		X ¹				
Anspent følelse				X ¹		

Organklassesystem /bivirkning	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Undersøkelser						
Økt internasjonal normalisert ratio (se pkt. 4.4)						X ⁴

¹ Frekvens basert på tolv ferdigstilte langtids eksenatid depotinjeksjonsvæske effektivitets- og sikkerhetsstudier n = 2868 totalt, (pasienter på sulfonylurea n = 1002).

² Basert på hypoglykemiske tilfeller som: 1. Resulterte i bevissthetstap, anfall eller koma som var forbigående ved administrasjon av glukagon eller glukose, ELLER 2. Krevde tredjeparts bistand for bedring på grunn av svekket bevissthet eller atferd med samtidig glukosekonsentrasjon på < 54 mg/dl (3 mmol/l), ELLER 3. Resulterte i symptomer forenlig med hypoglykemi med en samtidig glukosekonsentrasjon på < 54 mg/dl (3 mmol/l) før behandling.

³ Frekvens rapportert fra den 28-ukers kontrollerte behandlingsperioden fra studien med eksenatid depotinjeksjonsvæske som tillegg til insulin glargin (N = 231).

⁴ Frekvens basert på eksenatid depotinjeksjonsvæske spontanrapporteringsdata (ukjent nevner).

⁵ Frekvens basert på seksten ferdigstilte langtids eksenatid depotinjeksjonsvæske effektivitets- og sikkerhetsstudier, n = 4086 totalt.

⁶ Frekvens basert på ferdigstilte effekt og sikkerhetsstudier for BYDUREON (n = 3560 totalt); omfatter studiene DURATION 7 og DURATION 8.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Legemiddelindusert trombocytopeni

Legemiddelindusert trombocytopeni med eksenatidavhengige anti-blodplate-antistoffer er rapportert hos voksne etter markedsføring. Legemiddelindusert trombocytopeni er en immunmediert reaksjon som forårsakes av legemiddelavhengige, blodplatereaktive antistoffer. Disse antistoffene fører til destruksjon av blodplatene i nærvær av utløsende legemiddel.

Hypoglykemi

Insidensen av hypoglykemi økte når eksenatid depotinjeksjonsvæske ble brukt hos voksne i kombinasjon med sulfonylurea (24,0 % vs. 5,4 %) (se pkt. 4.4). For å redusere risikoen for hypoglykemi tilknyttet bruk av sulfonylurea, kan reduksjon av sulfonylureadosen overveies (se pkt. 4.2 og 4.4).

Eksenatid depotinjeksjonsvæske ble assosiert med en signifikant lavere forekomst av episoder med hypoglykemi enn basal insulin hos pasienter som også fikk metforminbehandling (3 % vs. 19 %) og hos pasienter som fikk metformin i tillegg til sulfonylureabehandling (20 % vs. 42 %).

I 12 studier med eksenatid depotinjeksjonsvæske var de fleste hypoglykemiepisodene (99,9 % n = 649) milde og gikk over med oral administrasjon av karbohydrater. Én pasient ble rapportert å ha alvorlig hypoglykemi (blodglukose 2,2 mmol/l) og hadde behov for assistert behandling med orale karbohydrater som førte til at tilstanden gikk over.

Innledende dosejustering av insulin var ikke nødvendig når eksenatid depotinjeksjonsvæske ble lagt til basalinsulin. Sammenlignet med insulin, viste kombinasjonen av eksenatid depotinjeksjonsvæske og basalinsulin ingen klinisk signifikant forskjell i forekomst av hypoglykemiske tilfeller. Det var ingen tilfeller med alvorlig hypoglykemi i gruppen som fikk eksenatid depotinjeksjonsvæske med insulin.

Kvalme

Den hyppigst rapporterte bivirkningen hos voksne var kvalme. Hos pasienter behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske, rapporterte som regel 20 % minst én episode med kvalme, sammenlignet med 34 % av pasienter på eksenatid med umiddelbar frisetting. De fleste episoder med kvalme var milde til moderate. Hos de fleste pasienter som opplevde kvalme ved behandlingsstart avtok frekvensen under fortsatt behandling.

Frekvensen av pasienter som trakk seg grunnet bivirkninger i en 30-ukers kontrollert studie var 6 % for eksenatid depotinjeksjonsvæske-behandlede pasienter og 5 % for pasienter behandlet med eksenatid med umiddelbar frisetting. De vanligste bivirkningene som førte til at pasienter trakk seg var kvalme og oppkast i begge behandlingsgrupper. At pasienter trakk seg på grunn av kvalme eller oppkast forekom hos < 1 % av eksenatid depotinjeksjonsvæske-behandlede pasienter og 1 % av pasienter på eksenatid med umiddelbar frisetting.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet hos voksne ble observert oftere hos eksenatid depotinjeksjonsvæske-behandlede pasienter enn hos pasienter behandlet med komparator (16 % vs. 2–7 %) i kliniske studier med 6 måneders kontrollvarighet. Reaksjonene på injeksjonsstedet var stort sett milde, og førte vanligvis ikke til at noen trakk seg fra studiene. Pasienter kan behandles for å lindre symptomene under fortsatt behandling. Påfølgende injeksjoner skal settes på forskjellig injeksjonssted hver uke. Tilfeller av abscesser og cellulitt på injeksjonsstedet er rapportert etter markedsføring.

Små subkutane noder på injeksjonsstedet ble svært ofte observert i kliniske studier. Dette er i samsvar med kjente egenskaper hos poly-(D,L-laktid-ko-glykolid) polymer mikrosfære preparater. De fleste av nodulene var asymptomatiske, forstyrret ikke studiedeltakelsen og forsvant i løpet av 4 til 8 uker.

Immunogenisitet

I samsvar med de potensielt immunogene egenskapene til protein- og peptidlegemidler, kan pasienter utvikle antistoffer mot eksenatid etter behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske. Hos de fleste pasienter som utvikler antistoffer, reduseres antistofftitre over tid.

Forekomst av antistoffer (høye eller lave titre) predikerer ikke glykemisk kontroll for en individuell pasient.

I kliniske studier med eksenatid depotinjeksjonsvæske hos voksne hadde ca. 45 % av pasientene lave antistofftitre mot eksenatid ved studiens slutt. Den samlede prosentandelen av antistoffpositive pasienter var konsistent på tvers av kliniske studier. Nivået av glykemisk kontroll (HbA_{1c}) var sammenlignbart med det som ble observert hos pasienter uten antistofftitre. I fase 3-studiene hadde i gjennomsnitt 12 % av pasientene høyere antistofftitre. For en del av disse var den glykemiske responsen på eksenatid depotinjeksjonsvæske fraværende ved slutten av den kontrollerte studieperioden, der 2,6 % av pasientene med forhøyede antistofftitre viste ingen forbedring i blodglukose, mens 1,6 % av de antistoffnegative viste ingen forbedring.

Pasienter som utviklet antistoffer mot eksenatid hadde som regel flere reaksjoner på injeksjonsstedet (for eksempel rødhet i huden og kløe), men ellers lignende frekvenser og type bivirkninger som de uten antistoffer mot eksenatid.

For eksenatid depotinjeksjonsvæske-behandlede voksne pasienter var forekomsten av potensielt immunogene reaksjoner på injeksjonsstedet (vanligvis kløe med eller uten erytem) 9 % i løpet av den 30-ukers og de to 26-ukers studiene. Disse reaksjonene var mindre vanlige hos antistoff-negative pasienter (4 %) sammenlignet med antistoff-positive pasienter (13 %), med en hyppigere forekomst hos de med høyere antistofftitre.

Undersøkelser av antistoff-positive prøver avdekket ingen signifikant kryssreaktivitet med lignende endogene peptider (glukagon eller GLP-1).

Raskt vekttap

I en 30-ukers studie hos voksne opplevde ca. 3 % (n = 4/148) av eksenatid depotinjeksjonsvæske-behandlede pasienter minst én periode med raskt vekttap (protokollført kroppsvekttap mellom to påfølgende studiebesøk på mer enn 1,5 kg/uke).

Økt hjerterytme

En gjennomsnittlig økning i hjerterytme på 2,6 slag/minutt fra baseline (74 slag/minutt) ble observert ved sammenslåing av de kliniske studiene av eksenatid depotinjeksjonsvæske. 15 % av pasientene som ble behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske hadde gjennomsnittlig økning i hjerterytme på ≥ 10 slag/minutt, ca. 5-10 % av personene i de andre behandlingsgruppene hadde en gjennomsnittlig økning i hjerterytme på ≥ 10 slag/minutt.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen til eksenatid hos ungdom og barn i alderen 10 år og oppover (se pkt. 5.1) i en klinisk studie var lik den som er observert i studier hos voksne.

I den pediatrike studien var det ingen hendelser med alvorlig hypoglykemi.

I løpet av den 24 uker lange dobbeltblindede behandlingsperioden, fikk én pasient (1,7 %) i gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og én pasient (4,3 %) i placebo-gruppen mild hypoglykemi (definert som en hendelse med ikke-alvorlig hypoglykemi med symptomer forenlige med hypoglykemi og glukoseverdi under 3 mmol/l [54 mg/dl] før behandling av episoden). Begge pasientene fikk insulin som bakgrunnsbehandling.

Uprøver rapporterte om andre hendelser med hypoglykemi, tilfeller som ikke var forenlige med kriterier for alvorlig eller mild hypoglykemi, hos 8 pasienter (13,6 %) og 1 pasient (4,3 %) i henholdsvis gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og placebo-gruppen. Av disse fikk 6 pasienter i gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og 1 pasient i placebo-gruppen insulin som bakgrunnsbehandling.

I den pediatrike studien ble maksimum antistofftitre rapportert til enhver tid under studien. Denne ble lav (< 625) hos omtrent 30 % av pasientene og høy (≥ 625) hos omtrent 63 % av pasientene. Prosentandel pasienter med positive antistofftitre nådde toppen omtrent ved uke 12. Ettersom studien fortsatte til uke 52, sank prosentandelen med pasienter med høye titre (31 %) og prosentandelen med pasienter med lave titre (40 %) økte. Pasienter med høyere antistofftitre kan ha en svekket HbA_{1c}-respons se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Effekter av overdoser med eksenatid (basert på kliniske studier med eksenatid med umiddelbar frisetting) inkluderte kraftig kvalme, kraftig oppkast og raskt synkende blodglukosekonsentrasjoner. I tilfeller med overdosering bør egnet støttebehandling igangsettes i henhold til pasientens kliniske tegn og symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot diabetesbehandling, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) analoger, ATC-kode: A10BJ01.

Virkningsmekanisme

Eksenatid er en glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-reseptoragonist som utviser flere av de antihyperglykemiske egenskapene til glukagonlignende peptid-1 (GLP-1). Aminosyresekvensen til eksenatid overlapper delvis den hos human GLP-1. Eksenatid er vist å binde til og aktivere den

humane GLP-1-reseptoren *in vitro*. Reseptorens virkningsmekanisme medieres av syklisk AMP og/eller andre intracellulære signalveier.

Eksenatid øker utskillelsen av insulin fra pankreatiske betaceller på en glukoseavhengig måte. Utskillelsen av insulin avtar etter hvert som blodglukosekonsentrasjonen reduseres. Når eksenatid ble brukt i kombinasjon med metformin og/eller et tiazolidindion, ble det ikke observert økning i forekomsten av hypoglykemi i forhold til placebo i kombinasjon med metformin og/eller et tiazolidindion, noe som kan skyldes den glukoseavhengige insulinotrope mekanismen (se pkt. 4.4).

Eksenatid undertrykker glukagonsekresjonen som er kjent for å være uforholdsmessig forhøyet hos pasienter med diabetes type 2. Lavere glukagonkonsentrasjoner fører til redusert hepatisk utskillelse av glukose. Eksenatid reduserer imidlertid ikke den normale glukagonresponsen og andre hormonresponser på hypoglykemi.

Eksenatid forsinker ventrikkeltømming og reduserer dermed hastigheten på opptak av glukose til blodsirkulasjonen etter måltider.

Administrasjon av eksenatid er vist å redusere matinntaket som følge av redusert appetitt og økt metthetsfølelse.

Farmakodynamiske effekter

Eksenatid forbedrer den glykemiske kontrollen via de vedvarende effektene av å senke både postprandielle og fastende glukosekonsentrasjoner hos pasienter med diabetes type 2. I motsetning til naturlig GLP-1 har eksenatid depotinjeksjonsvæske en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil hos mennesker som er egnet til administrasjon en gang i uken.

Eksenatid er vist å gjenopprette første fase av insulinsekresjon, og forbedre andre fase av insulinsekresjon som respons på en intravenøs bolusdose med glukose i en farmakodynamisk studie med pasienter med diabetes type 2 (n = 13).

Klinisk effekt og sikkerhet

Resultatene fra kliniske langtidsstudier av eksenatid depotinjeksjonsvæske presenteres nedenfor. Studiene omfattet 1356 voksne pasienter behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske, 52 % var menn og 48 % kvinner, hvorav 230 pasienter (17 %) var ≥ 65 år.

I tillegg ble 14 752 voksne personer med diabetes type 2 og ethvert nivå av kardiovaskulær risiko inkludert i en dobbeltblindet, placebokontrollert kardiovaskulær utfallsstudie (EXSCEL), som tillegg til daværende standardbehandling.

Glykemisk kontroll

I to studier hos voksne ble eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang i uken sammenlignet med eksenatid med umiddelbar frisetting 5 mikrogram gitt to ganger daglig i 4 uker etterfulgt av eksenatid med umiddelbar frisetting 10 mikrogram gitt to ganger daglig. Én studie varte i 24 uker (n = 252) og den andre i 30 uker (n = 295), etterfulgt av en åpen forlengelse der alle pasienter ble behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang i uken i ytterligere 7 år (n = 258). I begge studiene var reduksjon av HbA_{1c} tydelig i begge behandlingsgrupper allerede etter den første HbA_{1c}-målingen etter behandling (uke 4 eller 6).

Eksenatid depotinjeksjonsvæske førte til en statistisk signifikant reduksjon av HbA_{1c} sammenlignet med pasienter som fikk eksenatid med umiddelbar frisetting (tabell 2).

En klinisk relevant effekt på HbA_{1c} ble observert i begge studiene, uavhengig av annen antidiabetisk bakgrunnsbehandling hos pasienter behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske og eksenatid med umiddelbar frisetting.

Klinisk og statistisk signifikant flere pasienter på eksenatid depotinjeksjonsvæske sammenlignet med pasienter på eksenatid med umiddelbar frisetting oppnådde en HbA_{1c}-reduksjon på $\leq 7\%$ eller $< 7\%$ i de to studiene (henholdsvis $p < 0,05$ og $p \leq 0,0001$).

Både pasienter på eksenatid depotinjeksjonsvæske og pasienter på eksenatid med umiddelbar frisetting oppnådde en vektreduksjon. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene.

I studieforlengelsen uten komparator, oppnådde evaluerbare pasienter som byttet fra eksenatid med umiddelbar frisetting til eksenatid depotinjeksjonsvæske ved uke 30 ($n = 121$) samme forbedring av HbA_{1c} på $-2,0\%$ ved uke 52 sammenlignet med baseline, som pasienter behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske.

For alle pasientene som fullførte studieforlengelsen uten komparator på 7 år ($n = 122$ av 258 pasienter inkludert i forlengelsesfasen), økte HbA_{1c} gradvis over tid fra uke 52 og videre, men var fortsatt redusert sammenlignet med baseline etter 7 år ($-1,5\%$). Vekttap var opprettholdt over 7 år hos disse pasientene.

Tabell 2: Resultater fra to studier av eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. eksenatid med umiddelbar frisetting kun i kombinasjon med kosthold og trening, metformin og/eller sulfonylurea og metformin og/eller tiazolidindion ("intent-to-treat"-pasienter)

24-ukers studie	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg	Eksenatid med umiddelbar frisetting 10 mikrogram
N	129	123
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,5	8,4
Endring fra baseline (± SE)	-1,6 (± 0,1)**	-0,9 (± 0,1)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,67 (-0,94, -0,39)**	
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} < 7 %	58	30
Endring i fastende plasmaglukose (mmol/l) (± SE)	-1,4 (± 0,2)	-0,3 (± 0,2)
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	97	94
Endring fra baseline (± SE)	-2,3 (± 0,4)	-1,4 (± 0,4)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30-ukers studie		
N	148	147
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,3	8,3
Endring fra baseline (± SE)	-1,9 (± 0,1)*	-1,5 (± 0,1)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} ≤ 7 %	73	57
Endring i fastende plasmaglukose (mmol/l) (± SE)	-2,3 (± 0,2)	-1,4 (± 0,2)
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	102	102
Endring fra baseline (± SE)	-3,7 (± 0,5)	-3,6 (± 0,5)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, * p < 0,05, ** p < 0,0001

En studie på 26 uker er gjennomført hos voksne, der eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg ble sammenlignet med insulin glargin én gang daglig. Sammenlignet med behandling med insulin glargin, viste eksenatid depotinjeksjonsvæske en større endring av HbA_{1c}, signifikant reduksjon av gjennomsnittlig kroppsvekt og var knyttet til færre hypoglykemiske hendelser (tabell 3).

Tabell 3: Resultater fra en 26-ukers studie av eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. insulin glargin i kombinasjon med metformin alene eller metformin og sulfonylurea ("intent-to-treat"-pasienter)

	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg	Insulin glargin¹
N	233	223
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,3	8,3
Endring fra baseline (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} ≤ 7 %	62	54
Endring i fastende serumglukose (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	91	91
Endring fra baseline (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, * p < 0,05

¹ Insulin glargin ble titrert til en target glukosekonsentrasjon på 4,0-5,5 mmol/l (72-100 mg/dl). Gjennomsnittsdosen av insulin glargin ved starten av behandlingen var 10,1 IE/døgn, og økte til 31,1 IE/døgn hos pasienter behandlet med insulin glargin.

Resultatene ved uke 156 var sammenfallende med de som tidligere var rapportert i interim-rapporten ved uke 26. Behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske vedlikeholdt den signifikante forbedrede glykemiske kontrollen og vektkontrollen, sammenlignet med behandling med insulin glargin. Sikkerhetsfunnene ved uke 156 var sammenfallende med de som ble rapportert ved uke 26.

I en 26-ukers dobbeltblindet studie ble eksenatid depotinjeksjonsvæske sammenlignet med maksimal daglig dose av sitagliptin og pioglitazon hos voksne pasienter som også brukte metformin. Alle behandlingsgrupper hadde en signifikant reduksjon av HbA_{1c} sammenlignet med baseline. Eksenatid depotinjeksjonsvæske ga en større forbedring av HbA_{1c} fra baseline sammenlignet med både sitagliptin og pioglitazon.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske ga signifikant større vektreduksjon sammenlignet med sitagliptin. Pasienter på pioglitazon gikk opp i vekt (tabell 4).

Tabell 4: Resultater fra en 26-ukers studie av eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. sitagliptin og vs. pioglitazon i kombinasjon med metformin ("intent-to-treat"-pasienter)

	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)			
Baseline	8,6	8,5	8,5
Endring fra baseline (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI) vs. sitagliptin	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI) vs. pioglitazon	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} ≤ 7 %	62	36	49
Endring i fastende serumglukose (mmol/l) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)			
Baseline	89	87	88
Endring fra baseline (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI) vs. sitagliptin	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI) vs. pioglitazon	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, * p < 0,05, ** p < 0,0001

En dobbeltblindet studie på 28 uker hos voksne sammenlignet kombinasjonen av eksenatid depotinjeksjonsvæske og dapagliflozin med eksenatid depotinjeksjonsvæske alene og dapagliflozin alene, hos pasienter som også brukte metformin. Alle behandlingsgrupper hadde en reduksjon i HbA_{1c} sammenlignet med baseline. Behandlingsgruppen som fikk eksenatid depotinjeksjonsvæske og dapagliflozin viste overlegne reduksjoner i HbA_{1c} fra baseline, sammenlignet med eksenatid depotinjeksjonsvæske alene eller dapagliflozin alene (tabell 5).

Kombinasjonen av eksenatid depotinjeksjonsvæske og dapagliflozin viste signifikant større vektreduksjoner sammenlignet med hver av legemidlene alene (tabell 5).

Tabell 5: Resultater fra en 28-ukers studie på eksenatid depotinjeksjonsvæske og dapagliflozin versus eksenatid depotinjeksjonsvæske alene og dapagliflozin alene, i kombinasjon med metformin ("intent-to-treat"-pasienter)

	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang ukentlig + Dapagliflozin 10 mg én gang daglig	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang ukentlig + Placebo én gang daglig	Dapagliflozin 10 mg én gang daglig + Placebo én gang ukentlig
N	228	227	230
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)			
Baseline	9,3	9,3	9,3
Endring fra baseline (±SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom kombinasjonsbehandling og behandling med ett legemidlene (95 % KI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} < 7 %	45	27	19
Gjennomsnittlig endring fra baseline i fastende plasmaglukose (mmol/l) (±SE)^a	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom kombinasjonsbehandling og behandling med ett legemidlene (95 % KI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Gjennomsnittlig endring fra baseline i plasmaglukose (mmol/l) 2 timer etter glukosebelastning (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom kombinasjonsbehandling og behandling med ett legemidlene (95 % KI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)			
Baseline	92	89	91
Endring fra baseline (±SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom kombinasjonsbehandling og behandling med ett legemidlene (95 % KI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, N = antall pasienter.

^a Justerte minste kvadraters gjennomsnittsverdier (LS means) og forskjeller i behandlingsgruppene for endring fra baselineverdier ved uke 28, er utformet ved å bruke en blandet modell med repeterte

målinger (MMRM), inkludert behandling, region, HbA_{1c}-nivå ved baseline (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %), uke, og interaksjoner ved behandling pr. uke som fastsatte faktorer og baselineverdier som en kovariat. *p < 0,01, **p < 0,001.

Alle p-verdier er justerte p-verdier for multiple sammenligninger.

Analysene ekskluderer målinger i etterkant av tilleggsbehandling og i etterkant av tidlig seponering av legemidlene i studien.

I en 28-ukers dobbeltblindet studie hos voksne ble eksenatid depotinjeksjonsvæske sammen med insulin glargin alene eller med metformin, sammenlignet med placebo sammen med insulin glargin alene eller med metformin. Insulin glargin ble dosert med mål om en fastende plasmaglukose mellom 4,0 til 5,5 mmol/l (72 til 99 mg/dl). Sammenlignet med placebo var eksenatid depotinjeksjonsvæske overlegen i HbA_{1c}-reduksjon fra baseline til uke 28 (tabell 6).

Eksenatid depotinjeksjonsvæske var overlegen, sammenlignet med placebo, i reduksjon av kroppsvekt ved uke 28 (tabell 6).

Tabell 6: Resultater fra en 28-ukers studie av eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. placebo i kombinasjon med insulin glargin alene eller med metformin ("intent-to-treat"-pasienter)

	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg + Insulin glargin^a	Placebo + Insulin glargin^a
N	230	228
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,5	8,5
Endringer fra baseline (± SE) ^b	-1,0 (± 0,1)	-0,2 (± 0,1)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} ≤ 7%^c	33*	7
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	94	94
Endring fra baseline (± SE) ^b	-1,0 (± 0,3)	0,5 (± 0,3)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Endring fra baseline i 2t postprandial plasmaglukose (mmol/l) (± SE)^{b,d}	-1,6 (± 0,3)	-0,1 (± 0,3)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N = antall pasienter i hver behandlingsgruppe, SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, *p-verdi < 0,001 (justert for multiple sammenligninger)

^aEndring i minste kvadraters gjennomsnitt i gjennomsnittlig daglig insulindose var 1,6 enheter i gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og 3,5 enheter i gruppen med placebo.

^bJusterte minste kvadraters gjennomsnittsverdier og forskjeller i behandlingsgruppene for endringer fra baselineverdier ved uke 28, er utformet ved å bruke en mixed modell med repeterte målinger (MMRM), inkludert behandling, region, baseline HbA_{1c}-stratum (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %), baseline SU-bruk-stratum (ja vs. nei), uke, og behandling ved uke-interaksjoner som fastsatte faktorer og baselineverdier som et kovariat. Den absolutte endringen i 2t postprandial plasmaglukose ved uke 28 er utformet tilsvarende ved bruk av ANCOVA.

^cAlle pasienter med manglende endepunktsdata er regnet som ikke-responderende.

^dEtter en standard måltidstoleranasetest.

Analysene ekskluderer målinger i etterkant av akuttbehandling og i etterkant av prematur seponering av studielegemidlene.

Kardiovaskulær evaluering

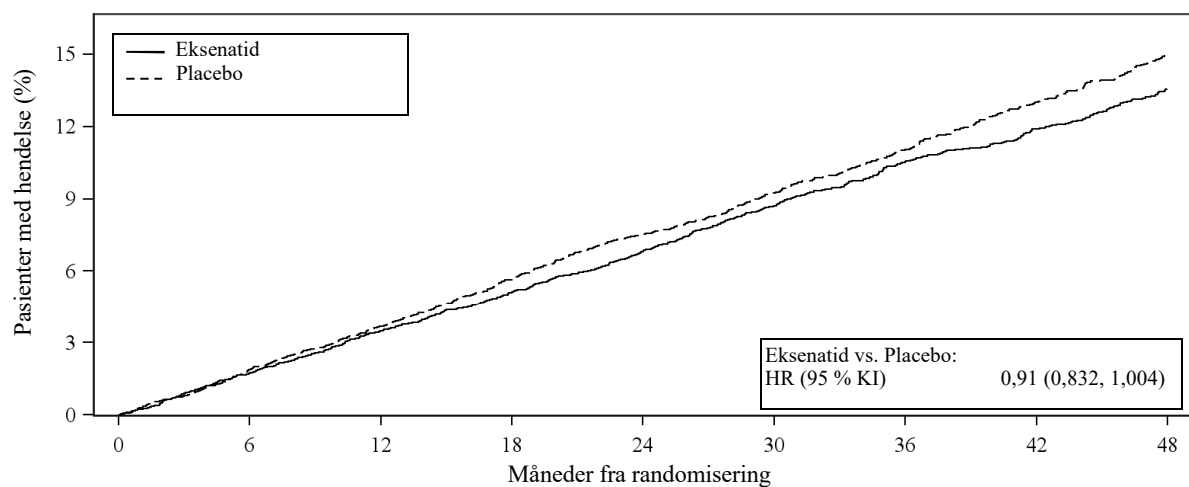
EXSCEL-studien var en pragmatisk kardiovaskulær utfallsstudie hos voksne pasienter med diabetes type 2 og ethvert nivå av kardiovaskulær risiko. Totalt 14 752 pasienter ble randomisert i forholdet 1:1

til enten eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang ukentlig eller placebo, som tillegg til daværende standardbehandling, som kunne inkludere SGLT2-hemmere. Pasientene ble fulgt opp i henhold til rutinemessig klinisk praksis i median 38,7 måneder, med en median behandlingsperiode på 27,8 måneder. Vital status var kjent på slutten av studien hos 98,9 % og 98,8 % av pasientene for henholdsvis gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og placebo. Gjennomsnittlig alder ved studieinkludering var 62 år (hvorav 8,5 % av pasientene var ≥ 75 år). Omtrent 62 % av pasientene var menn. Gjennomsnittlig BMI var 32,7 kg/m² og gjennomsnittlig varighet av diabetes var 13,1 år. Gjennomsnittlig HbA_{1c} var 8,1 %. Omtrent 49,3 % hadde lett nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonsrate [eGFR] ≥ 60 til ≤ 89 ml/min/1,73 m²) og 21,6 % hadde moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR ≥ 30 til ≤ 59 ml/min/1,73 m²). Totalt hadde 26,9 % av pasientene ingen tidligere kardiovaskulær hendelse. 73,1 % hadde minst én tidligere kardiovaskulær hendelse.

Det primære endepunktet for sikkerhet (ikke-underlegenhet (noninferiority)) og effekt (overlegenhet (superiority)) i EXSCEL-studien var tid til første bekreftede alvorlige kardiale hendelse (Major Adverse Cardiac Event [MACE]): kardiovaskulærrelatert død, ikke-fatalt myokardinfarkt (MI) eller ikke-fatalt slag. Totaldødelighet var det første sekundære endepunktet som ble evaluert.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske økte ikke kardiovaskulær risiko hos pasienter med diabetes mellitus type 2 sammenlignet med placebo når det ble lagt til daværende standardbehandling (HR: 0,91, 95 % KI: 0,832, 1,004, $p < 0,001$ for ikke-underlegenhet (non-inferiority)), se figur 1. I en forhåndsspesifisert undergruppeanalyse i EXSCEL var HR for MACE 0,86 (95 % KI: 0,77–0,97) hos pasienter med baseline eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² og 1,01 (95 % KI: 0,86–1,19) hos pasienter med baseline eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Resultatene av de primære sammensatte og sekundære kardiovaskulære endepunktene er vist i figur 2.

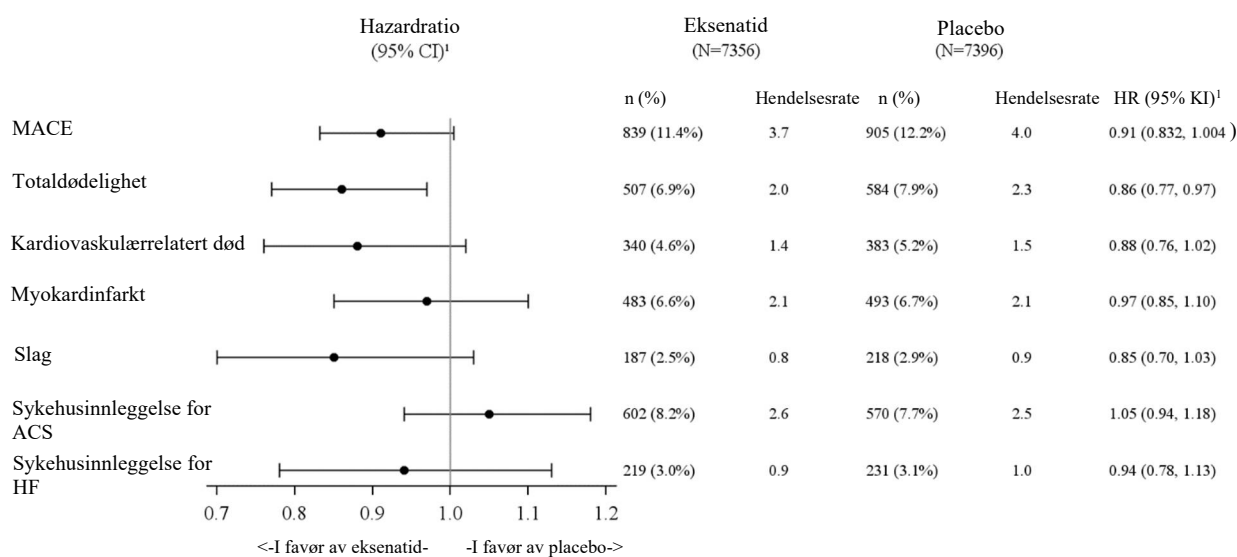
Figur 1: Tid til første avgjorte MACE ("intent-to-treat"-pasienter)



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

HR = hazardratio, KI = konfidensintervall

Figur 2: Balansediagram (forest plot): Analyse av primære og sekundære endepunkter ("intent-to-treat"-pasienter)



ACS = akutt koronarsyndrom, KI = konfidensintervall, HF = hjertesvikt, HR = hazardratio, MACE = alvorlig kardial hendelse, MI = myokardinfarkt, n = antall pasienter med hendelse, N = antall pasienter i en behandlingsgruppe.

¹HR (aktiv/placebo) og KI er basert på Cox proporsjonal hazardregresjonsmodell, stratifisert etter tidligere kardiovaskulære hendelser, med behandlingsgruppe kun som forklarende variabel.

Behovet for ytterligere antihyperglykemisk medisinering ble redusert med 33 % hos gruppen som fikk eksenatid depotinjeksjonsvæske (eksponeringsjustert forekomst på 10,5 per 100 pasientår) sammenlignet med placebogruppen (eksponeringsjustert forekomst på 15,7 per 100 pasientår). En reduksjon i HbA_{1c} ble observert i løpet av studien med en total behandlingsforskjell på -0,53 % (eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. placebo).

Kroppsvekt

En reduksjon av kroppsvikt sammenlignet med baseline er observert i alle eksenatid depotinjeksjonsvæske-studier. I de fire komparator-kontrollertestudiene ble denne reduksjonen av kroppsvikt ble observert hos pasienter behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske uavhengig av forekomst av kvalme, selv om reduksjonen var større i gruppen med kvalme (gjennomsnittlig reduksjon på -2,9 kg til -5,2 kg med kvalme vs. -2,2 kg til -2,9 kg uten kvalme).

I de fire komparator-kontrollerte studiene var andelen pasienter som opplevde både reduksjon av vekt og HbA_{1c} var i området 70-79 % (andelen pasienter som opplevde en reduksjon av HbA_{1c} var i området 88-96 %).

Plasma-/serumglukose

Behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske førte til signifikante reduksjoner av fastende plasma-/serumkonsentrasjoner av glukose. Disse reduksjonene ble observert allerede ved 4 uker. I den placebokontrollerte studien med insulin glargin, var endring fra baseline til uke 28 i fastende plasmaglukose på -0,7 mmol/l i gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og -0,1 mmol/l i placebogruppen. Ytterligere reduksjon av postprandiale konsentrasjoner ble også observert. Forbedring i fastende plasmakonsentrasjoner av glukose vedvarte i 52 uker.

Betacellefunksjon

Kliniske studier med eksenatid depotinjeksjonsvæske har indikert forbedret betacellefunksjon målt med metoder som "homeostasis model assessment" (HOMA-B). Effektens varighet på betacellefunksjonen ble opprettholdt i 52 uker.

Blodtrykk

En reduksjon av systolisk blodtrykk ble observert i de fire komparator-kontrollerte eksenatid depotinjeksjonsvæske-studiene (2,9 mmHg til 4,7 mmHg). I en 30-ukers komparatorstudie reduserte både eksenatid depotinjeksjonsvæske og eksenatid med umiddelbar frisetting signifikant systolisk blodtrykk fra baseline (henholdsvis $4,7 \pm 1,1$ mmHg og $3,4 \pm 1,1$ mmHg). Forskjellen mellom behandlingene var ikke signifikant. Forbedringen av blodtrykket ble opprettholdt i 52 uker.

I den placebokontrollerte studien med insulin glargin, var endring fra baseline til uke 28 i systolisk blodtrykk på -2,6 mmHg i gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og -0,7 mmHg i placebogruppen.

Kombinasjonsbehandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske og dapagliflozin ved uke 28, resulterte i en signifikant gjennomsnittlig reduksjonsendring på $-4,3 \pm 0,8$ mmHg i systolisk blodtrykk, sammenlignet med eksenatid depotinjeksjonsvæske alene på $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) eller med dapagliflozin alene på $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$).

Fastende lipider

Eksenatid depotinjeksjonsvæske har ikke vist negativ effekt på lipidparametre.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang ukentlig eller placebo ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert, parallellgruppestudie hos ungdom og barn i alderen 10 år og oppover med diabetes mellitus type 2 som ble behandlet med kosthold og trening alene eller i kombinasjon med en stabil dose orale antidiabetiske midler og/eller insulin. Eksenatid depotinjeksjonsvæske var overlegen, sammenlignet med placebo, i reduksjon av HbA_{1c} etter 24 uker (tabell 7).

Tabell 7: Resultater fra en 24-ukers studie av eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. placebo hos ungdom og pediatriske pasienter i alderen 10 år og oppover ("intent-to-treat"-pasienter)

	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang ukentlig	Placebo én gang ukentlig
Intent-to-Treat-populasjon (N)	58	24
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,11	8,22
Endring fra baseline (\pm SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline vs. placebo (95 % KI) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Gjennomsnittlig fastende serumglukose (mmol/l)		
Baseline	9,24	9,08
Endring fra baseline (\pm SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline vs. placebo (95 % KI) ^b	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	100,33	96,96
Endring fra baseline (\pm SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline vs. placebo (95 % KI) ^b	-1,22 (-3,59, 1,15)	
Andel som oppnådde HbA_{1c} < 7,0 %	31,0 %	8,3 %
Andel som oppnådde HbA_{1c} \leq 6,5 %	19,0 %	4,2 %
Andel som oppnådde HbA_{1c} < 6,5 %	19,0 %	4,2 %

* $p = 0,012$

^a Justerte minste kvadraters gjennomsnittsverdier og forskjeller i behandlingsgruppene for endringer fra baselineverdier ved hvert besøk er utformet ved å bruke en mixed modell med repeterte målinger

(MMRM), inkludert behandlingsgruppe, region, besøk, behandlingsgruppe ved besøk-interaksjon, baseline HbA_{1c} og baseline HbA_{1c} ved besøk-interaksjon som fastsatte effekter, med en ustrukturert kovarians-matrise.

^b Justerte minste kvadraters gjennomsnittsverdier og forskjeller i behandlingsgruppene for endringer fra baselineverdier ved hvert besøk er utformet ved å bruke en mixed modell med repeterte målinger (MMRM), inkludert behandlingsgruppe, region, besøk, behandlingsgruppe ved besøk-interaksjon, baselineverdi, screening-HbA_{1c} (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %) og baselineverdi ved besøk-interaksjon som fastsatte effekter, med en ustrukturert kovarians-matrise.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjonen av eksenatid reflekterer eksenatid depotinjeksjonsvæske-formuleringens egenskap til langsom frisetting. Når eksenatid er absorbert i blodsirkulasjonen, blir det distribuert og eliminert i henhold til dets kjente systemiske farmakokinetiske egenskaper (som beskrevet under i dette punktet).

Absorpsjon

Etter ukentlig administrasjon av 2 mg eksenatid depotinjeksjonsvæske overskred gjennomsnittlig eksenatidkonsentrasjon minimum effektkonsentrasjon (~ 50 pikog/ml) i løpet av 2 uker med en gradvis økning i gjennomsnittlig eksenatidkonsentrasjon i plasma i løpet av 6-7 uker. Eksenatidkonsentrasjoner på ca. 151-265 pikog/ml ble deretter vedlikeholdt, og viste at steady-state var oppnådd. Steady-state eksenatidkonsentrasjon opprettholdes i det ukeslange intervallet mellom doser, med minimale svingninger i maksimum- og minimumskonsentrasjoner fra gjennomsnittlig terapeutisk konsentrasjon.

Distribusjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum av eksenatid etter subkutan administrasjon av en enkelt dose eksenatid er 28 l.

Biotransformasjon og eliminasjon

Ikke-kliniske studier har vist at eksenatid primært elimineres via glomerulær filtrasjon med etterfølgende proteolytisk degradering. Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance av eksenatid er 9 l/time. Disse farmakokinetiske egenskapene til eksenatid er uavhengig av dose. Omtrent 10 uker etter seponering av behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske faller gjennomsnittlige eksenatidkonsentrasjoner i plasma til under minste påviselige konsentrasjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

En farmakokinetisk populasjonsanalyse av pasienter med nedsatt nyrefunksjon som fikk 2 mg eksenatid depotinjeksjonsvæske, har vist at det kan være en økning i systemisk eksponering på ca. 74 % og 23 % (predikert median i hver gruppe) hos pasienter med henholdsvis moderat (n = 10) og lett (n = 56) nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med pasienter med normal (n = 84) nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Eksenatid elimineres primært via nyrene, og nedsatt leverfunksjon forventes derfor ikke å påvirke blodkonsentrasjonen av eksenatid.

Kjønn, etnisitet og kroppsvekt

Kjønn, etnisitet og kroppsvekt har ingen klinisk relevant påvirkning på farmakokinetikken for eksenatid.

Eldre

Det foreligger begrensede data fra eldre pasienter, men disse antyder ingen merkbare endringer i eksenatideksponering med økt alder opptil rundt 75 år.

I en farmakokinetisk studie av eksenatid med umiddelbar frisetting hos pasienter med diabetes type 2 førte administrasjon av eksenatid (10 mikrogram) til en gjennomsnittlig økning av AUC for eksenatid

med 36 % hos 15 eldre pasienter i alderen 75-85 år sammenlignet med 15 pasienter i alderen 45-65 år, sannsynligvis relatert til nedsatt nyrefunksjon i den eldre aldersgruppen (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Den farmakokinetiske populasjonsanalysen hos ungdom og barn i alderen 10 år og oppover med diabetes mellitus type 2 med lave antistofftitre viste at administrasjon av eksenatid depotinjeksjonsvæske (2 mg) førte til eksponering lik den som er observert hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering eller gentoksisitet, gjennomført med eksenatid med umiddelbar frisetting eller eksenatid depotinjeksjonsvæske.

Det er observert thyroideatumorer hos rotter og mus med langtidsvirkende GLP-1 reseptoragonister. I en 2-årig karsinogenitetsstudie med eksenatid depotinjeksjonsvæske hos rotter, ble det sett økt forekomst av C-celleadenom og C-cellekarsinom ved doser ≥ 2 ganger human systemisk eksponering basert på AUC. Den kliniske relevansen av disse funnene er enda ukjent.

Dyrestudier med eksenatid indikerte ikke skadelige effekter i forhold til fertilitet. Høye doser eksenatid forårsaket effekter i skjelettet og redusert føtal og neonatal vekst.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Pulver

Poly (D,L-laktid-ko-glykolid)
Sukrose

Væske

Karmellosenatrium
Natriumklorid
Polysorbat 20
Natriumdihydrogenfosfat monohydrat
Dinatriumfosfat heptahydrat
Vann til injeksjonsvæsker
Natriumhydroksid (for justering av pH)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter fortykning

Suspensjonen skal injiseres umiddelbart etter at pulveret og væsken er blandet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.

Pennen kan før bruk oppbevares ved høyst 30 °C i opptil 4 uker. Ved slutten av denne perioden skal pennen brukes eller kastes.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter at legemidlet er blandet, se pkt. 6.3

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver tokammerpenn inneholder eksenatidpulver og væske i ampuller av type 1-glass som er forseglet i den ene enden med klorbutyl-gummistopper og en aluminiumforsegling, og i den andre enden med et klorbutyl-gummistempel. De to kamrene er skilt ved hjelp av et annet klorbutyl-gummistempel. En kanyle følger med hver penn. Hver eske inneholder også en ekstra kanyle. Det er kun kanylene som følger med pennen som skal brukes.

Pakningsstørrelse på 4 enkeltdose ferdigfylte penner og en multipakning med 12 (3 pakker med 4) enkeltdose ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

De ferdigfylte pennene er kun til engangsbruk.

Pennen må tas ut av kjøleskapet minst 15 minutter før injeksjon. Pulveret i det ene kammeret må blandes med væsken i det andre kammeret i den ferdigfylte pennen. Væsken skal kontrolleres visuelt før bruk. Væsken må kun brukes hvis den er klar og fri for partikler. Etter fortynning skal suspensjonen kun brukes hvis den er hvit til off-white og uklar. Vennligst se pakningsvedlegget og bruksanvisningen for mer informasjon om suspensjonen og administrasjon.

Anvend kun kanylene som følger med hver penn.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske skal injiseres subkutant umiddelbart etter at pulveret og væsken er blandet.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske som har vært frosset skal ikke brukes.

Pasienten skal instrueres i hvordan pennen kan kastes på en trygg måte, med kanylen på, etter hver injeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/696/003-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. juni 2011

Dato for siste fornyelse: 18. februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bydureon 2 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn gir en dose (0,85 ml) på 2 mg eksenatid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon, i ferdigfylt penn (BCise).

Hvit til off-white, opak suspensjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Bydureon er indisert hos voksne, ungdom og barn i alderen 10 år og oppover med diabetes mellitus type 2 for forbedring av glykemisk kontroll i kombinasjon med andre glukosereduserende legemidler, inkludert basalinsulin, når pågående behandling, sammen med kosthold og fysisk aktivitet, ikke gir tilstrekkelig glykemisk kontroll.

For studieresultater vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll og kardiovaskulære hendelser, samt populasjonene som ble undersøkt, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 2 mg eksenatid én gang i uken.

Pasienter som skifter fra eksenatid med umiddelbar frisetting (Byetta) til eksenatid depotinjeksjonsvæske (Bydureon eller Bydureon BCise) kan oppleve forbigående forhøyede blodglukosekonsentrasjoner som vanligvis forbedres innen de første fire ukene etter behandlingsstart. Pasienter kan skifte mellom preparatene med eksenatid depotinjeksjonsvæske (Bydureon eller Bydureon BCise) uten at det forventes å ha relevant effekt på blodglukosekonsentrasjonen.

Når eksenatid depotinjeksjonsvæske legges til eksisterende behandling med metformin og/eller tiazolidindion, kan metformindosen og/eller tiazolidindiondosen opprettholdes. Når det legges til behandling med sulfonylurea bør en dosereduksjon av sulfonylurea overveies for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4). Kombinasjonsbehandling med tiazolidindion ble kun undersøkt hos voksne pasienter.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske administreres én gang i uken på samme dag hver uke. Hvis nødvendig kan dagen for den ukentlige administrasjon endres, så lenge den siste dosen ble administrert minst tre dager før. Eksenatid depotinjeksjonsvæske kan administreres når som helst på dagen, med eller uten mat.

Hvis en dose glemmes bør denne administreres så snart som mulig, forutsatt at neste planlagte dose er om 3 dager eller mer. Pasienten kan deretter gjenoppta det vanlige doseringsregimet på én gang ukentlig.

Hvis en dose glemmes og neste planlagte dose er 1 eller 2 dager senere, skal pasienten ikke få den glemte dosen men fortsette med eksenatid depotinjeksjonsvæske ved neste planlagte doseringsdag.

Bruk av dette legemidlet krever ikke ytterligere egenkontroll av blodglukose. Egenkontroll av blodglukose er nødvendig for å justere dosen av sulfonylureapreparater eller insulin, spesielt når behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske startes opp og insulin reduseres. En trinnvis tilnærming til dosereduksjon av insulin anbefales.

Hvis annen blodglukosesenkende behandling startes etter seponering av eksenatid depotinjeksjonsvæske, bør man ta hensyn til depoteffekten av produktet (se pkt. 5.2).

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig basert på alder. Ettersom nyrefunksjonen som regel svekkes med alderen, bør man imidlertid ta hensyn til pasientens nyrefunksjon (se Nedsatt nyrefunksjon) (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske anbefales ikke til bruk hos pasienter med terminal nyresykdom eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrationsrate [GFR] < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig for ungdom og barn i alderen 10 år og oppover. Det finnes ingen tilgjengelige data for barn under 10 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Subkutan bruk

Eksenatid depotinjeksjonsvæske skal administreres av pasienten selv. Hver autoinjektor skal kun brukes av én pasient og er til engangsbruk.

Før oppstart med eksenatid depotinjeksjonsvæske anbefales det på det sterkeste at pasienten og omsorgspersoner læres opp av helsepersonell. Bruksanvisningen, som er vedlagt i kartongen, skal følges nøye.

Hver dose skal administreres i abdomen, låret eller baksiden av overarmen som en subkutan injeksjon umiddelbart etter at legemidlet er fullstendig blandet.

Ved samtidig bruk med insulin, må eksenatid depotinjeksjonsvæske og insulin administreres som to separate injeksjoner.

For instruksjoner om tilberedning av legemidlet før administrasjon, se pkt. 6.6 og bruksanvisningen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Eksenatid depotinjeksjonsvæske skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske er ikke en erstatning for insulin. Diabetisk ketoacidose har vært rapportert hos insulinavhengige pasienter etter rask seponering eller dosereduksjon av insulin (se pkt. 4.2).

Eksenatid depotinjeksjonsvæske skal ikke administreres som intravenøs eller intramuskulær injeksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med terminal nyresykdom som fikk dialyse, økte enkeltdoser med eksenatid med umiddelbar frisetting frekvensen og alvorlighetsgraden av gastrointestinale bivirkninger. Formuleringer av eksenatid depotinjeksjonsvæske anbefales derfor ikke til bruk hos pasienter med terminal nyresykdom eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (GFR < 30 ml/min).

Det har vært rapportert tilfeller av endret nyrefunksjon med eksenatid med frekvens mindre vanlige, inkludert økt serumkreatinin, nedsatt nyrefunksjon, forverret kronisk nyresvikt og akutt nyresvikt som iblant krever hemodialyse. Noen av disse tilfellene var knyttet til hendelser som kan påvirke væskebalansen, inkludert kvalme, oppkast og/eller diaré og/eller bruk av legemidler som er kjent for å påvirke nyrefunksjon/hydreringsstatus. Samtidig administrasjon av legemidler inkluderte angiotensinkonverterende enzymhemmere, angiotensin-II antagonister, ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler og diuretika. Tilbakegang av endret nyrefunksjon er observert med støttebehandling og seponering av mulig forårsakende midler, inkludert eksenatid.

Alvorlig gastrointestinal sykdom

Eksenatid depotinjeksjonsvæske er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig gastrointestinal sykdom, inkludert gastroparese. Bruk er ofte assosiert med gastrointestinale bivirkninger, inkludert kvalme, oppkast og diaré. Bruk av dette legemidlet anbefales derfor ikke hos pasienter med alvorlig gastrointestinal sykdom.

Akutt pankreatitt

Bruk av GLP-1-reseptoragonister har vært forbundet med en risiko for utvikling av akutt pankreatitt. Akutt pankreatitt forekom hos 0,4 % av pasientene i kliniske studier med Bydureon BCise. Det har vært spontanrapporterte tilfeller av akutt pankreatitt ved bruk av eksenatid depotinjeksjonsvæske. Tilbakegang av pankreatitt er observert med støttebehandling, men svært sjeldne tilfeller av nekrotiserende eller hemoragisk pankreatitt og/eller død er rapportert. Pasienten bør informeres om det karakteristiske symptomet på akutt pankreatitt: vedvarende, kraftig abdominal smerte. Hvis pankreatitt mistenkes, bør bruken av dette legemidlet seponeres. Dersom akutt pankreatitt er bekreftet, skal behandling ikke gjenopptas. Det må utvises forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt pankreatitt.

Samtidig administrerte legemidler

Samtidig bruk av formuleringer av eksenatid depotinjeksjonsvæske med D-fenylalaninderivativer (meglitinider), alfa-glukosidasehemmere, dipetidylpeptidase-4-hemmere eller andre GLP-1-reseptoragonister er ikke undersøkt. Samtidig bruk av en formulering av eksenatid depotinjeksjonsvæske og eksenatid med umiddelbar frisetting er ikke undersøkt og anbefales ikke.

Manglende effekt grunnet antistoffer mot legemidler hos pediatriske pasienter

Pediatriske pasienter kan ha større sannsynlighet for å utvikle høye antistofftitere enn voksne (se pkt. 4.8). Pasienter med høyere antistofftiter kan ha en svekket HbA_{1c}-respons.

Kommersiell testing av antistoffer mot legemidler er ikke tilgjengelig. Hvis det ikke oppnås målrettet glykemisk kontroll til tross for bekreftet etterlevelse hos pasienten, uavhengig av årsaken til manglende effekt, bør leger vurdere alternativ antidiabetisk behandling.

Interaksjon med warfarin

Tilfeller av forhøyet INR (International Normalized Ratio), iblant assosiert med blødning, er spontanrapportert ved samtidig bruk av warfarin og eksenatid (se pkt. 4.5).

Hypoglykemi

Risikoen for hypoglykemi økte når eksenatid depotinjeksjonsvæske ble brukt i kombinasjon med et sulfonylurea i kliniske studier. De kliniske studiene viste dessuten at bruk i kombinasjon med sulfonylurea ga økt forekomst av hypoglykemi hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. For å redusere risikoen for hypoglykemi assosiert med bruk av et sulfonylurea, bør reduksjon av sulfonylureadosen vurderes.

Raskt vekttap

Raskt vekttap på > 1,5 kg per uke er rapportert hos pasienter som behandles med eksenatid. Vekttap i denne hastigheten kan få skadelige følger. Pasienter med raskt vekttap bør overvåkes for tegn og symptomer på kolelittiasis.

Seponering av behandlingen

Etter seponering kan effekten av eksenatid depotinjeksjonsvæske fortsette ettersom plasmanivåene av eksenatid avtar over 10 uker. Valg av andre legemidler og dosevalg skal vurderes i overensstemmelse med dette, ettersom bivirkninger kan fortsette og effekten kan, i det minste delvis, vedvare til eksenatidnivået har avtatt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Sulfonylurea

Det kan være nødvendig å justere sulfonylureadosen på grunn av økt risiko for hypoglykemi assosiert med sulfonylureabehandling (se pkt. 4.2 og 4.4).

Ventrikkeltømming

I en studie med paracetamol som markør for ventrikkeltømmingshastighet ble effekten av eksenatid depotinjeksjonsvæske på ventrikkeltømming anslått som liten, og er ikke forventet å forårsake klinisk signifikant reduksjon i hastighet og grad av absorpsjon av samtidig administrerte orale legemidler. Dosejustering av legemidler følsomme for forsinket ventrikkeltømming er derfor ikke nødvendig.

Når 1000 mg paracetamoltabletter ble administrert, enten med eller uten mat, etter 14 uker med eksenatid depotinjeksjonsvæske-behandling, ble det ikke observert signifikante endringer i paracetamol-AUC sammenlignet med kontrollperioden. C_{maks} for paracetamol ble redusert med 16 % (fastende) og 5 % (ikke-fastende), og t_{maks} økte fra ca. 1 time i kontrollperioden til 1,4 timer (fastende) og 1,3 timer (ikke-fastende).

Følgende interaksjonsstudier er utført med 10 mikrogram eksenatid med umiddelbar frisetting, men ikke med formuleringer av eksenatid depotinjeksjonsvæske:

Warfarin

En forsinkelse av t_{maks} på ca. 2 timer ble observert når warfarin ble administrert 35 minutter etter eksenatid med umiddelbar frisetting. Det ble ikke observert klinisk relevante effekter på C_{maks} eller AUC. Forhøyet INR er spontanrapportert ved samtidig bruk av warfarin og eksenatid depotinjeksjonsvæske. INR bør overvåkes ved oppstart av behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske hos pasienter som får warfarin og/eller kumarinderivater (se pkt. 4.4 og 4.8).

Hemmere av hydroksymetylglutaryl-koenzym A-reduktase

Lovastatin AUC og C_{maks} ble redusert med henholdsvis ca. 40 % og 28 %, og t_{maks} ble forsinket ca. 4 timer når eksenatid med umiddelbar frisetting ble administrert samtidig med en enkel dose lovastatin (40 mg) sammenlignet med lovastatin som monoterapi. I 30-ukers placebokontrollerte kliniske studier med eksenatid med umiddelbar frisetting ble samtidig bruk av eksenatid og HMG CoA-reduktasehemmere ikke knyttet til konsistente endringer i lipidprofiler (se pkt. 5.1). Ingen forhåndsbestemt dosejustering er nødvendig, men lipidprofiler bør overvåkes etter behov.

Digoksin og lisinopril

I interaksjonsstudier av effekten av eksenatid med umiddelbar frisetting på digoksin og lisinopril ble det ikke påvist klinisk relevante effekter på C_{maks} eller AUC, men det ble observert en forsinkelse av t_{maks} på ca. 2 timer.

Etinyløstradiol og levonorgestrel

Administrasjon av et oralt prevensjonsmiddel (kombinasjonspreparat: 30 mikrogram etinyløstradiol pluss 150 mikrogram levonorgestrel) én time før eksenatid med umiddelbar frisetting endret ikke AUC, C_{maks} eller C_{min} for verken etinyløstradiol eller levonorgestrel. Administrasjon av oralt prevensjonsmiddel 35 minutter etter eksenatid påvirket ikke AUC, men førte til en reduksjon av C_{maks} for etinyløstradiol på 45 % og C_{maks} for levonorgestrel på 27–41 %, og en forsinkelse av t_{maks} på 2–4 timer grunnet forsinket ventrikkeltømming. Reduksjonen av C_{maks} har liten klinisk relevanse, og dosejustering av orale prevensjonsmidler er ikke nødvendig.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier med eksenatid har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

På grunn av den lange utvaskingsperioden for eksenatid depotinjeksjonsvæske, må kvinner i fertil alder bruke sikker prevensjon under behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske. Dette legemidlet bør seponeres minst 3 måneder før en planlagt graviditet.

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av eksenatid depotinjeksjonsvæske hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Potensiell risiko hos mennesker er ukjent. Eksenatid depotinjeksjonsvæske bør ikke brukes under graviditet, og bruk av insulin anbefales.

Amming

Det er ukjent om eksenatid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Eksenatid depotinjeksjonsvæske bør ikke brukes under amming.

Fertilitet

Det er ikke gjennomført fertilitetsstudier hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Eksenatid depotinjeksjonsvæske har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved bruk i kombinasjon med sulfonyleurea bør pasienten rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi ved kjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste bivirkningene i kliniske studier hos voksne var gastrointestinale relaterte (hovedsakelig kvalme (8 %) som avtok ved fortsatt behandling), hodepine (4 %) og reaksjoner på injeksjonsstedet, som pruritus (3 %) og erytem (2 %). I tillegg var hypoglykemi med sulfonyleurea svært vanlig (se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger nedenfor). De fleste bivirkninger hadde mild til moderat intensitet.

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger med Bydureon BCise identifisert fra kliniske studier hos voksne er oppsummert i tabell 1 nedenfor.

Samlet datasett fra kliniske studier for Bydureon BCise består av to fase III komparator-kontrollerte studier med 6 til 12 måneders varighet hos voksne. Studienes oppfølgings- og forlengelsesfaser er

inkludert i det samlede datasettet. Bakgrunnsbehandlinger inkluderte kosthold og trening alene eller med metformin, sulfonylurea, et tiazolidindion eller en kombinasjon av orale glukosesenkende legemidler. Bivirkninger som er observert med eksenatid depotinjeksjonsvæske, men ikke i kliniske studier med Bydureon BCise, er også inkludert i tabell 1.

Bakgrunnsbehandlinger i kliniske studier med eksenatid depotinjeksjonsvæske inkluderte kosthold og trening, metformin, sulfonylurea, et tiazolidindion, en kombinasjon av orale glukosesenkende midler eller basalinsulin.

Bivirkningene er oppført nedenfor i henhold til MedDRA-terminologi etter organklasser og absolutt frekvens. Frekvens defineres som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data).

Tabell 1: Bivirkninger med Bydureon BCise identifisert fra kliniske studier og spontanrapporter hos voksne

Organklasser/ bivirkning	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer						
Legemiddelindusert trombocytopeni ⁹						X
Sykdommer i lever og galleveier						
Kolecystitt ¹¹			X			
Gallesten			X			
Forstyrrelser i immunsystemet						
Anafylaktisk reaksjon ²				X		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer						
Hypoglykemi (med sulfonylurea) ^{5,6,7}	X					
Hypoglykemi (uten sulfonylurea) ^{5,6,7}			X			
Hypoglykemi (med insulin) ^{3,4,5}		X				
Redusert appetitt			X			
Dehydrering			X			
Nevrologiske sykdommer						
Hodepine		X				
Svimmelhet		X				
Dysgeusi			X			
Somnolens ²			X			

Organklassesystem /bivirkning	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer						
Kvalme ⁵		X				
Diaré		X				
Oppkast		X				
Forstoppelse		X				
Dyspepsi		X				
Gastroøsofageal reflukssykdom		X				
Abdominal distensjon		X				
Abdominal smerte		X				
Flatulens			X			
Akutt pankreatitt (se pkt. 4.4)			X			
Eruktasjon ²			X			
Intestinal obstruksjon ²			X			
Forsinket ventrikkeltømming ¹⁰			X			
Hud- og underhudssykdommer						
Urtikaria			X			
Hyperhidrose			X			
Makuløst eller papuløst utslett			X			
Pruritus			X			
Alopesi ²			X			
Angioødem ⁹						X
Absesser og cellulitt på injeksjonsstedet ⁹						X
Sykdommer i nyre og urinveier						
Endret nyrefunksjon ⁸			X			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet						
Pruritus på injeksjonsstedet ⁵		X				
Erytem på injeksjonsstedet ⁵		X				
Fatigue		X				
Reaksjon på injeksjonsstedet ⁵			X			
Asteni			X			
Utslett på injeksjonsstedet ⁵			X			
Anspent følelse ²				X		

Organklasserystem /bivirkning	Frekvens					
	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Undersøkelser						
Økt internasjonal normalisert ratio ⁹ (se pkt. 4.4)						X

¹ Frekvens basert på ferdigstilte langstids sikkerhets- og effektivitetsstudier (n = 526), med mindre annet er indikert. Inkluder oppfølging innen sytti dager fra siste dosering og forlengelsesperiode.

² Frekvens basert på tolv ferdigstilte langtids eksenatid depotinjeksjonsvæske effektivitets- og sikkerhetsstudier, n = 2868 totalt.

³ Basert på hypoglykemiske tilfeller som: 1. Resulterte i bevissthetstap, anfall eller koma som var forbigående ved administrasjon av glukagon eller glukose, ELLER 2. Krevde tredjeparts bistand for bedring på grunn av svekket bevissthet eller atferd med samtidig glukosekonsentrasjon på < 54 mg/dl (3 mmol/l), ELLER 3. Resulterte i symptomer forenlig med hypoglykemi med en samtidig glukosekonsentrasjon på < 54 mg/dl (3 mmol/l) før behandling.

⁴ Frekvens rapportert fra den 28-ukers kontrollerte behandlingsperioden fra studien med eksenatid depotinjeksjonsvæske som tillegg til insulin glargin (N = 231).

⁵ Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor.

⁶ Frekvens rapportert fra samlede data fra den kontrollerte perioden i de to fase III kliniske studiene (n = 410).

⁷ Basert på hypoglykemiske hendelser med symptomer forenlig med hypoglykemi med en samtidig glukosekonsentrasjon < 54 mg/dl (3 mmol/l) før behandling.

⁸ Inkluderer akutt nyresvikt, forverret kroniske nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, økt serumkreatinin. Se pkt. 4.4.

⁹ Frekvens basert på eksenatid depotinjeksjonsvæske spontanrapporteringsdata (ukjent nevner).

¹⁰ Frekvens basert på seksten ferdigstilte langtids eksenatid depotinjeksjonsvæske effektivitets- og sikkerhetsstudier, n = 4086 totalt.

¹¹ Frekvens basert på ferdigstilte effekt og sikkerhetsstudier for BYDUREON (n = 3560 totalt); omfatter studiene DURATION 7 og DURATION 8.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Legemiddelindusert trombocytopeni

Legemiddelindusert trombocytopeni med eksenatidavhengige anti-blodplate-antistoffer er rapportert hos voksne etter markedsføring. Legemiddelindusert trombocytopeni er en immunmediert reaksjon som forårsakes av legemiddelavhengige, blodplateaktive antistoffer. Disse antistoffene fører til destruksjon av blodplatene i nærvær av utløsende legemiddel.

Hypoglykemi

Det var ingen tilfeller av alvorlig hypoglykemi med Bydureon BCise i kliniske studier hos voksne. Total forekomst av mild hypoglykemi var 6,3 %. Denne forekomsten økte ved bruk i kombinasjon med sulfonylurea (26,1 %) sammenlignet med uten sulfonylurea (0,9 %) (se pkt. 4.4). For å redusere risikoen for hypoglykemi tilknyttet bruk av sulfonylurea kan reduksjon av sulfonylureadosen overveies (se pkt. 4.2 og 4.4).

Innledende dosejustering av insulin var ikke nødvendig når eksenatid depotinjeksjonsvæske ble lagt til basalinsulin. Sammenlignet med insulin, viste kombinasjonen av eksenatid depotinjeksjonsvæske og basalinsulin ingen klinisk signifikant forskjell i forekomst av hypoglykemiske tilfeller. Det var ingen tilfeller med alvorlig hypoglykemi i gruppen som fikk eksenatid depotinjeksjonsvæske med insulin.

Kvalme

Den hyppigst rapporterte gastrointestinale bivirkningen hos voksne var kvalme. Under kontrollperioden i den kliniske studien som sammenlignet Bydureon BCise med eksenatid med umiddelbar frisetting, ble kvalme rapportert hos 9,6 % og 20,5 % av pasientene i hver gruppe. Totalt ble kvalme rapportert hos 9,3 % av pasientene behandlet med Bydureon BCise under kontrollperioden

i begge kliniske studiene. De fleste episoder med kvalme var milde til moderate, forbundet med behandlingsstart og avtok over tid.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Under kontrollperioden i de kliniske studiene hos voksne, ble reaksjoner på injeksjonsstedet oftere observert hos pasienter behandlet med Bydureon BCise enn hos pasienter behandlet med komparator (24 % vs. 4 % med eksenatid med umiddelbar frisetting). Reaksjonene på injeksjonsstedet var stort sett milde, og førte vanligvis ikke til seponering av studielegemidlet. Pasienter kan behandles for å lindre symptomene under fortsatt behandling. Påfølgende injeksjoner skal settes på forskjellig injeksjonssted hver uke. Tilfeller av abscesser og cellulitt på injeksjonsstedet er rapportert etter markedsføring av eksenatid depotinjeksjonsvæske.

Subkutane noder på injeksjonsstedet ble ofte observert i kliniske studier. Dette er i samsvar med kjente egenskaper hos poly-(D,L-laktid-ko-glykolid) polymer mikrosfære preparater. De fleste av nodulene forstyrret ikke studiedeltakelsen og forsvant over tid.

Immunogenisitet

I samsvar med de potensielt immunogene egenskapene til protein- og peptidlegemidler, kan pasienter utvikle antistoffer mot eksenatid etter behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske.

Omtrent 42 % av pasientene utviklet lave titre av antistoffer mot eksenatid og 32 % av pasientene utviklet høye titre av antistoffer når som helst under studiene hos voksne. Prosentandelen av studieindividene med positive antistofftitre, spesielt høye titre, nådde en topp ved ca. uke 8 til 16 av doseringen og avtok deretter over tid. Ved studiens endepunkt hadde ca. 43 % av pasientene lave antistofftitre mot eksenatid og 14 % av pasientene hadde høye antistofftitre. Generelt var nivået av glykemisk kontroll (HbA_{1c}) hos pasienter behandlet med Bydureon BCise med lave antistofftitre ved siste besøk (-1,1 % til -1,5 %) sammenlignbart med det som ble observert hos pasienter uten antistofftitre (-1,1 % til -1,4 %). Mens pasienter med høye antistofftitre ved siste besøk hadde en attenuert HbA_{1c}-respons, var HbA_{1c} reduksjonene hos disse pasientene klinisk relevant (-0,6 % til -0,7 %).

Blant voksne pasientene som ble behandlet med Bydureon BCise som var evaluerbare for antistoffer (n = 393), var forekomsten av potensielt immunogene reaksjoner på injeksjonsstedet (vanligst noder på injeksjonsstedet) under de to studiene ca. 20 %. Disse reaksjonene var mindre vanlige hos antistoff-negative pasienter (16 %) og hos pasienter med lavt antistofftiter (16 %), sammenlignet med de med høye antistofftitre (27 %).

Raskt vekttap

I en 30-ukers studie hos voksne opplevde ca. 3 % (n = 4/148) av eksenatid depotinjeksjonsvæske-behandlede pasienter minst én periode med raskt vekttap (protokollført kroppsvekttap mellom to påfølgende studiebesøk på mer enn 1,5 kg/uke).

Økt hjerterytme

En gjennomsnittlig økning i hjerterytme på 2,4 slag/minutt fra baseline (74 slag/minutt) ble observert i kontrollperioden av de kliniske studiene med Bydureon BCise hos voksne. 15 % av pasientene som ble behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske hadde en gjennomsnittlig økning i hjerterytme på ≥ 10 slag/minutt, ca. 5-10 % av personene i de andre behandlingsgruppene hadde en gjennomsnittlig økning i hjerterytme på ≥ 10 slag/minutt.

Pediatrik populasjon

Sikkerhetsprofilen til eksenatid hos ungdom og barn i alderen 10 år og oppover (se pkt. 5.1) i en klinisk studie var lik den som er observert i studier hos voksne.

I den pediatrike studien var det ingen hendelser med alvorlig hypoglykemi.

I løpet av den 24 uker lange dobbeltblindede behandlingsperioden, fikk én pasient (1,7 %) i gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og én pasient (4,3 %) i placebo-gruppen mild hypoglykemi

(definert som en hendelse med ikke-alvorlig hypoglykemi med symptomer forenlige med hypoglykemi og glukoseverdi under 3 mmol/l [54 mg/dl] før behandling av episoden). Begge pasientene fikk insulin som bakgrunnsbehandling.

Utprøver rapporterte om andre hendelser med hypoglykemi, tilfeller som ikke var forenlige med kriterier for alvorlig eller mild hypoglykemi, hos 8 pasienter (13,6 %) og 1 pasient (4,3 %) i henholdsvis gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og placebogruppen. Av disse fikk 6 pasienter i gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og 1 pasient i placebogruppen insulin som bakgrunnsbehandling.

I den pediatrike studien ble maksimum antistofftitre rapportert til enhver tid under studien. Denne ble lav (< 625) hos omtrent 30 % av pasientene og høy (\geq 625) hos omtrent 63 % av pasientene. Prosentandel pasienter med positive antistofftitre nådde toppen omtrent ved uke 12. Ettersom studien fortsatte til uke 52, sank prosentandelen med pasienter med høye titre (31 %) og prosentandelen med pasienter med lave titre (40 %) økte. Pasienter med høyere antistofftitre kan ha en svekket HbA_{1c}-respons se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Effekter av overdoser med eksenatid (basert på kliniske studier med eksenatid med umiddelbar frisetting) inkluderte kraftig kvalme, kraftig oppkast og raskt synkende blodglukosekonsentrasjoner. I tilfeller med overdosering bør egnet støttebehandling igangsettes i henhold til pasientens kliniske tegn og symptomer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) analoger, ATC-kode: A10BJ01.

Virkningsmekanisme

Eksenatid er en glukagonlignende peptid-1 (GLP-1)-reseptoragonist som utviser flere av de antihyperglykemiske egenskapene til glukagonlignende peptid-1 (GLP-1). Aminosyresekvensen til eksenatid overlapper delvis den hos human GLP-1. Eksenatid er vist å binde til og aktivere den humane GLP-1-reseptoren *in vitro*. Reseptorens virkningsmekanisme medieres av syklisk AMP og/eller andre intracellulære signalveier.

Eksenatid øker utskillelsen av insulin fra pankreatiske betaceller på en glukoseavhengig måte. Utskillelsen av insulin avtar etter hvert som blodglukosekonsentrasjonen reduseres. Når eksenatid ble brukt i kombinasjon med metformin og/eller et tiazolidindion, ble det ikke observert økning i forekomsten av hypoglykemi i forhold til placebo i kombinasjon med metformin og/eller et tiazolidindion, noe som kan skyldes den glukoseavhengige insulinotrope mekanismen (se pkt. 4.4).

Eksenatid undertrykker glukagonsekresjonen som er kjent for å være uforholdsmessig forhøyet hos pasienter med diabetes type 2. Lavere glukagonkonsentrasjoner fører til redusert hepatisk utskillelse av glukose. Eksenatid reduserer imidlertid ikke den normale glukagonresponsen og andre hormonresponser på hypoglykemi.

Eksenatid forsinket ventrikkeltømming og reduserer dermed hastigheten på opptak av glukose til blodsirkulasjonen etter måltider.

Administrasjon av eksenatid er vist å redusere matinntaket som følge av redusert appetitt og økt metthetsfølelse.

Farmakodynamiske effekter

Eksenatid forbedrer den glykemiske kontrollen via de vedvarende effektene av å senke både postprandielle og fastende glukosekonsentrasjoner hos pasienter med diabetes type 2. I motsetning til naturlig GLP-1 har eksenatid depotinjeksjonsvæske en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil hos mennesker som er egnet til administrasjon en gang i uken.

Eksenatid er vist å gjenopprette første fase av insulinsekresjon, og forbedre andre fase av insulinsekresjon som respons på en intravenøs bolusdose med glukose i en farmakodynamisk studie med pasienter med diabetes type 2 (n = 13).

Klinisk effekt og sikkerhet

Resultatene fra to studier med Bydureon BCise og seks kliniske langtidsstudier av eksenatid depotinjeksjonsvæske presenteres nedenfor. Studiene omfattet 1766 voksne pasienter (566 behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske i autoinjektor), 53 % var menn og 47 % kvinner, hvorav 304 pasienter (17 %) var ≥ 65 år.

I tillegg ble 14 752 voksne personer med diabetes type 2 og ethvert nivå av kardiovaskulær risiko inkludert i en dobbeltblindet, placebokontrollert kardiovaskulær utfallsstudie (EXSCEL), som tillegg til daværende standardbehandling.

Glykemisk kontroll

Bydureon BCise

I en 28-ukers åpen studie hos voksne ble Bydureon BCise sammenlignet med eksenatid med umiddelbar frisetting hos personer på kosthold- og treningsprogram alene eller med et stabilt regime med orale glukosesenkende legemidler. Begge behandlingsgruppene hadde en HbA_{1c}-reduksjon sammenlignet med baseline. Bydureon BCise var overlegen i HbA_{1c}-reduksjon fra baseline til uke 28 (tabell 2), sammenlignet med eksenatid med umiddelbar frisetting. Den 28 ukers komparator-kontrollerte studieperioden var etterfulgt av en 24 ukers forlengelsesperiode hvor alle deltagende forsøkspersoner fikk behandling med dette legemidlet. Effekten på HbA_{1c} forble kliniske signifikant over 52 uker, men avtok delvis over tid i gruppen som initielt fikk Bydureon BCise.

Både pasienter som fikk Bydureon BCise og eksenatid med umiddelbar frisetting oppnådde en vektreduksjon ved uke 28 sammenlignet med baseline (tabell 2). Forskjellen mellom de to behandlingsgruppene var ikke signifikant. Vektreduksjonen var opprettholdt ved uke 52.

Tabell 2: Resultater fra en 28-ukers studie av Bydureon BCise vs. eksenatid med umiddelbar frisetting med kosthold og trening alene eller med et stabilt regime med orale glukosesenkende midler (modifisert "intent-to-treat"-pasienter¹)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Eksenatid med umiddelbar frisetting 10 mikrog BID
N	229	146
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,5	8,5
Endring fra baseline (\pm SE) ²	-1,4 (\pm 0,1)	-1,0 (\pm 0,1)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline vs. eksenatid med umiddelbar frisetting (95 % KI)²	-0,37* (-0,63, -0,10)	

	Bydureon BCise 2 mg QW	Eksenatid med umiddelbar frisetting 10 mikrog BID
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} < 7 %³	49	43
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	97	97
Endring fra baseline (± SE) ²	-1,5 (± 0,3)	-1,9 (± 0,4)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline vs. eksenatid med umiddelbar frisetting (95 % KI)²	+0,40 (-0,48, 1,28)	
Gjennomsnittlig endring i fastende plasmaglukose fra baseline (mmol/l) (± SE)²	-1,8 (± 0,2)	-1,3 (± 0,3)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline vs. eksenatid med umiddelbar frisetting (95 % KI)²	-0,56 (-1,20, 0,08)	

QW = én gang ukentlig, BID = to ganger daglig, N = antall pasienter per behandlingsgruppe, SE = standardfeil, KI = konfidensintervall.

*p-verdi < 0,01.

¹ Alle randomiserte pasienter som mottok minst én dose av studielegemidlet.

² Minste kvadraters gjennomsnitt.

³ Last Observation Carried Forward (LOCF).

I en 28-ukers åpen studie (oral dosering, blindet), ble Bydureon BCise sammenlignet med sitagliptin og placebo hos pasienter som også brukte metformin ≥ 1500 mg daglig. Bydureon BCise var overlegen i HbA_{1c}-reduksjon fra baseline til uke 28 (tabell 3), sammenlignet med både sitagliptin og placebo.

Både pasienter som fikk Bydureon BCise og sitagliptin oppnådde en vektreduksjon ved uke 28 sammenlignet med baseline (tabell 3). Forskjellen mellom de to behandlingsgruppene er ikke signifikant.

Tabell 3: Resultater fra en 28-ukers studie av Bydureon BCise vs. sitagliptin og placebo i kombinasjon med metformin (modifisert "intent-to-treat"-pasienter¹)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Sitagliptin 100 mg QD	Placebo QD
N	181	122	61
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)			
Baseline	8,4	8,5	8,5
Endring fra baseline (± SE) ²	-1,1 (± 0,1)	-0,8 (± 0,1)	-0,4 (± 0,2)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline vs. sitagliptin (95 % KI)²	-0,38* (-0,70, -0,06)		
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline vs. placebo (95 % KI)²	-0,72** (-1,15, -0,30)		
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} ≤ 7 %³	43*	32	25
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)			
Baseline	89	88	89
Endring fra baseline (± SE) ²	-1,1 (± 0,3)	-1,2 (± 0,3)	+0,2 (± 0,5)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline vs. sitagliptin (95 % KI)²	+0,07 (-0,73, 0,87)		
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline vs. placebo (95 % KI)²	-1,27 [#] (-2,34, -0,20)		

	Bydureon BCise 2 mg QW	Sitagliptin 100 mg QD	Placebo QD
Gjennomsnittlig endring i fastende plasmaglukose fra baseline (mmol/l) (\pm SE)²	-1,2 (\pm 0,2)	-0,6 (\pm 0,3)	+0,5 (\pm 0,4)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline vs. sitagliptin (95 % KI)²	-0,56 (-1,21, 0,09)		
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline vs. placebo (95 % KI)²	-1,71 [§] (-2,59, -0,83)		

QW = én gang ukentlig, QD = én gang daglig, N = antall pasienter per behandlingsgruppe, SE = standard error, KI = konfidens intervall.

*p-verdi < 0,05, **p-verdi < 0,01, #nominell p-verdi < 0,05, §nominell p-verdi < 0,001.

¹ Alle randomiserte pasienter som fikk minst én dose av studielegemidlet.

² Minste kvadraters gjennomsnitt.

³ Last Observation Carried Forward (LOCF).

Eksenatid depotinjeksjonsvæske

I to studier hos voksne ble eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang i uken sammenlignet med eksenatid med umiddelbar frisetting 5 mikrogram gitt to ganger daglig i 4 uker etterfulgt av eksenatid med umiddelbar frisetting 10 mikrogram gitt to ganger daglig. Én studie varte i 24 uker (n = 252) og den andre i 30 uker (n = 295), etterfulgt av en åpen forlengelse der alle pasienter ble behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang i uken i ytterligere 7 år (n = 258). I begge studiene var reduksjon av HbA_{1c} tydelig i begge behandlingsgrupper allerede etter den første HbA_{1c}-målingen etter behandling (uke 4 eller 6).

Eksenatid depotinjeksjonsvæske førte til en statistisk signifikant reduksjon av HbA_{1c} sammenlignet med pasienter som fikk eksenatid med umiddelbar frisetting (tabell 4).

En klinisk relevant effekt på HbA_{1c} ble observert i begge studiene, uavhengig av annen antidiabetisk bakgrunnsbehandling hos pasienter behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske og eksenatid med umiddelbar frisetting.

Klinisk og statistisk signifikant flere pasienter på eksenatid depotinjeksjonsvæske sammenlignet med pasienter på eksenatid med umiddelbar frisetting oppnådde en HbA_{1c}-reduksjon på ≤ 7 % eller < 7 % i de to studiene (henholdsvis p < 0,05 og p \leq 0,0001).

Både pasienter på eksenatid depotinjeksjonsvæske og pasienter på eksenatid med umiddelbar frisetting oppnådde en vektreduksjon. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to behandlingsgruppene.

I studieforlengelsen uten komparator, oppnådde evaluerbare pasienter som byttet fra eksenatid med umiddelbar frisetting til eksenatid depotinjeksjonsvæske ved uke 30 (n = 121) samme forbedring av HbA_{1c} på -2,0 % ved uke 52 sammenlignet med baseline, som pasienter behandlet med eksenatid depotinjeksjonsvæske.

For alle pasientene som fullførte studieforlengelsen uten komparator på 7 år (n = 122 av 258 pasienter inkludert i forlengelsesfasen), økte HbA_{1c} gradvis over tid fra uke 52 og videre, men var fortsatt redusert sammenlignet med baseline etter 7 år (-1,5 %). Vekttap var opprettholdt over 7 år hos disse pasientene.

Tabell 4: Resultater fra to studier av eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. eksenatid med umiddelbar frisetting kun i kombinasjon med kosthold og trening, metformin og/eller sulfonylurea og metformin og/eller tiazolidindion ("intent-to-treat"-pasienter)

24-ukers studie	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg	Eksenatid med umiddelbar frisetting 10 mikrogram to ganger daglig
N	129	123
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,5	8,4
Endring fra baseline (± SE)	-1,6 (± 0,1)**	-0,9 (± 0,1)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,67 (-0,94, -0,39)**	
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} < 7 %	58	30
Endring i fastende plasmaglukose (mmol/l) (± SE)	-1,4 (± 0,2)	-0,3 (± 0,2)
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	97	94
Endring fra baseline (± SE)	-2,3 (± 0,4)	-1,4 (± 0,4)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
30-ukers studie		
N	148	147
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,3	8,3
Endring fra baseline (± SE)	-1,9 (± 0,1)*	-1,5 (± 0,1)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} ≤ 7 %	73	57
Endring i fastende plasmaglukose (mmol/l) (± SE)	-2,3 (± 0,2)	-1,4 (± 0,2)
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	102	102
Endring fra baseline (± SE)	-3,7 (± 0,5)	-3,6 (± 0,5)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, * p < 0,05, ** p < 0,0001

En studie på 26 uker er gjennomført hos voksne, der eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg ble sammenlignet med insulin glargin én gang daglig. Sammenlignet med behandling med insulin glargin, viste eksenatid depotinjeksjonsvæske en større endring av HbA_{1c}, signifikant reduksjon av gjennomsnittlig kroppsvekt og var knyttet til færre hypoglykemiske hendelser (tabell 5).

Tabell 5: Resultater fra en 26-ukers studie av eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. insulin glargin i kombinasjon med metformin alene eller metformin og sulfonylurea ("intent-to-treat"-pasienter)

	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg	Insulin glargin¹
N	233	223
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,3	8,3
Endring fra baseline (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} ≤ 7 %	62	54
Endring i fastende serumglukose (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	91	91
Endring fra baseline (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, * p < 0,05

¹ Insulin glargin ble titrert til en target glukosekonsentrasjon på 4,0-5,5 mmol/l (72-100 mg/dl). Gjennomsnittsdosen av insulin glargin ved starten av behandlingen var 10,1 IE/døgn, og økte til 31,1 IE/døgn hos pasienter behandlet med insulin glargin.

Resultatene ved uke 156 var sammenfallende med de som tidligere var rapportert i interim-rapporten ved uke 26. Behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske vedlikeholdt den signifikante forbedrede glykemiske kontrollen og vektkontrollen, sammenlignet med behandling med insulin glargin. Sikkerhetsfunnene ved uke 156 var sammenfallende med de som ble rapportert ved uke 26.

I en 26-ukers dobbeltblindet studie ble eksenatid depotinjeksjonsvæske sammenlignet med maksimal daglig dose av sitagliptin og pioglitazon hos voksne pasienter som også brukte metformin. Alle behandlingsgrupper hadde en signifikant reduksjon av HbA_{1c} sammenlignet med baseline. Eksenatid depotinjeksjonsvæske ga en større forbedring av HbA_{1c} fra baseline sammenlignet med både sitagliptin og pioglitazon.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske ga signifikant større vektreduksjon sammenlignet med sitagliptin. Pasienter på pioglitazon gikk opp i vekt (tabell 6).

Tabell 6: Resultater fra en 26-ukers studie av eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. sitagliptin og vs. pioglitazon i kombinasjon med metformin ("intent-to-treat"-pasienter)

	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)			
Baseline	8,6	8,5	8,5
Endring fra baseline (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI) vs. sitagliptin	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI) vs. pioglitazon	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} ≤ 7 %	62	36	49
Endring i fastende serumglukose (mmol/l) (± SE)	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)			
Baseline	89	87	88
Endring fra baseline (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI) vs. sitagliptin	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI) vs. pioglitazon	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, * p < 0,05, ** p < 0,0001

En dobbeltblindet studie på 28 uker hos voksne sammenlignet kombinasjonen av eksenatid depotinjeksjonsvæske og dapagliflozin med eksenatid depotinjeksjonsvæske alene og dapagliflozin alene, hos pasienter som også brukte metformin. Alle behandlingsgrupper hadde en reduksjon i HbA_{1c} sammenlignet med baseline. Behandlingsgruppen som fikk eksenatid depotinjeksjonsvæske og dapagliflozin viste overlegne reduksjoner i HbA_{1c} fra baseline, sammenlignet med eksenatid depotinjeksjonsvæske alene eller dapagliflozin alene (tabell 7).

Kombinasjonen av eksenatid depotinjeksjonsvæske og dapagliflozin viste signifikant større vektreduksjoner sammenlignet med hvert legemiddel alene (tabell 7).

Tabell 7: Resultater fra en 28-ukers studie av eksenatid depotinjeksjonsvæske og dapagliflozin versus eksenatid depotinjeksjonsvæske alene og dapagliflozin alene, i kombinasjon med metformin ("intent-to-treat"-pasienter)

	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang ukentlig + Dapagliflozin 10 mg én gang daglig	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang ukentlig + Placebo én gang daglig	Dapagliflozin 10 mg én gang daglig + Placebo én gang ukentlig
N	228	227	230
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)			
Baseline	9,3	9,3	9,3
Endring fra baseline (±SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom kombinasjonsbehandling og behandling med ett legemiddel (95 % KI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} < 7 %	45	27	19
Gjennomsnittlig endring fra baseline i fastende plasmaglukose (mmol/l) (±SE)^a	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom kombinasjonsbehandling og behandling med ett legemiddel (95 % KI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Gjennomsnittlig endring fra baseline i plasmaglukose (mmol/l) 2 timer etter glukosebelastning (±SE)^a	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom kombinasjonsbehandling og behandling med ett legemiddel (95 % KI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)			
Baseline	92	89	91
Endring fra baseline (±SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom kombinasjonsbehandling og behandling med ett legemiddel (95 % KI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, N = antall pasienter.

^a Justerte minste kvadraters gjennomsnittsverdier (LS means) og forskjeller i behandlingsgruppene for endring fra baselineverdier ved uke 28, er utformet ved å bruke en blandet modell med repeterte målinger (MMRM), inkludert behandling, region, HbA_{1c}-nivå ved baseline (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %), uke, og interaksjoner ved behandling pr. uke som fastsatte faktorer og baselineverdier som en kovariat. *p < 0,01, **p < 0,001.

Alle p-verdier er justerte p-verdier for multiple sammenligninger.

Analysene ekskluderer målinger i etterkant av tilleggsbehandling og i etterkant av tidlig seponering av legemidlene i studien.

I en 28-ukers dobbeltblindet studie hos voksne ble eksenatid depotinjeksjonsvæske sammen med insulin glargin alene eller med metformin, sammenlignet med placebo sammen med insulin glargin alene eller med metformin. Insulin glargin ble dosert med mål om en fastende plasmaglukose mellom 4,0 til 5,5 mmol/l (72 til 99 mg/dl). Sammenlignet med placebo var eksenatid depotinjeksjonsvæske overlegen i HbA_{1c}-reduksjon fra baseline til uke 28 (tabell 8).

Eksenatid depotinjeksjonsvæske var overlegen, sammenlignet med placebo, i reduksjon av kroppsvekt ved uke 28 (tabell 8).

Tabell 8: Resultater fra en 28-ukers studie av eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. placebo i kombinasjon med insulin glargin alene eller med metformin ("intent-to-treat"-pasienter)

	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg + Insulin glargin^a	Placebo + Insulin glargin^a
N	230	228
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,5	8,5
Endring fra baseline (± SE) ^b	-1,0 (± 0,1)	-0,2 (± 0,1)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} ≤ 7 %^c	33*	7
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	94	94
Endring fra baseline (± SE) ^b	-1,0 (± 0,3)	0,5 (± 0,3)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Endring fra baseline i 2t postprandial plasmaglukose (mmol/l)(± SE)^{b,d}	-1,6 (± 0,3)	-0,1 (± 0,3)
Gjennomsnittlig forskjell i endring fra baseline mellom behandlinger (95 % KI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N = antall pasienter i hver behandlingsgruppe, SE = standardfeil, KI = konfidensintervall, *p-verdi < 0,001 (justert for multiple sammenligninger)

^aEndring i minste kvadraters gjennomsnitt i gjennomsnittlig daglig insulindose var 1,6 enheter i gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og 3,5 enheter i gruppen med placebo.

^bJusterte minste kvadraters gjennomsnittsverdier og forskjeller i behandlingsgruppene for endringer fra baselineverdier ved uke 28, er utformet ved å bruke en mixed modell med repeterte målinger (MMRM), inkludert behandling, region, baseline HbA_{1c}-stratum (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %), baseline SU- bruk-stratum (ja vs. nei), uke, og behandling ved uke-interaksjoner som fastsatte faktorer og baselineverdier som et kovariat. Den absolutte endringen i 2t postprandial plasmaglukose ved uke 28 er utformet tilsvarende ved bruk av ANCOVA.

^cAlle pasienter med manglende endepunktsdata er regnet som ikke-responderende.

^dEtter en standard måltidstoleransetest.

Analysene ekskluderer målinger i etterkant av akuttbehandling og i etterkant av prematur seponering av studielegemidlene.

Kardiovaskulær evaluering

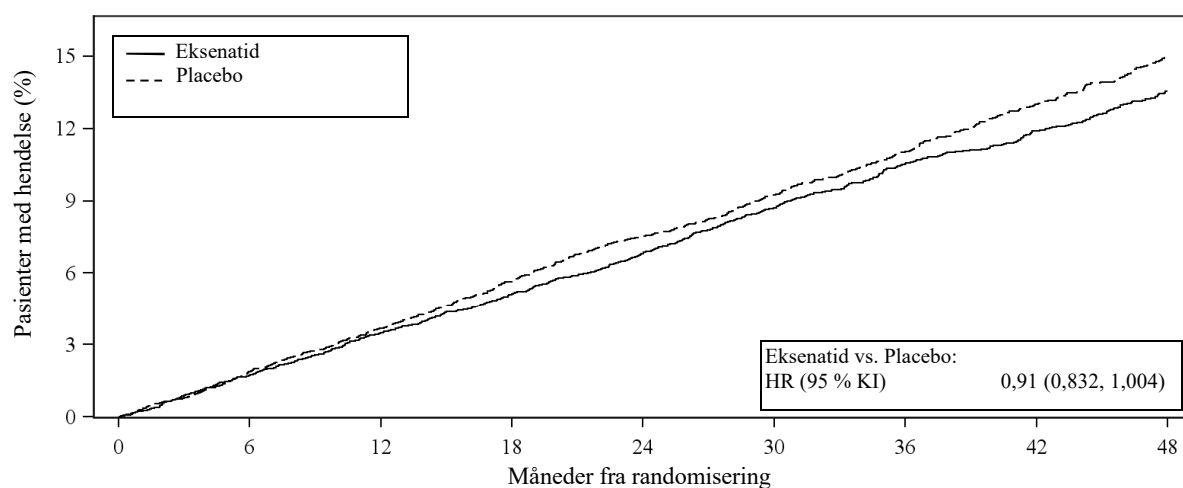
EXSCEL-studien var en pragmatisk kardiovaskulær utfallsstudie hos voksne pasienter med diabetes type 2 og ethvert nivå av kardiovaskulær risiko. Totalt 14 752 pasienter ble randomisert i forholdet 1:1 til enten eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang ukentlig eller placebo, som tillegg til daværende standardbehandling, som kunne inkludere SGLT2-hemmere. Pasientene ble fulgt opp i henhold til rutinemessig klinisk praksis i median 38,7 måneder, med en median behandlingsperiode på

27,8 måneder. Vital status var kjent på slutten av studien hos 98,9 % og 98,8 % av pasientene for henholdsvis gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og placebo. Gjennomsnittlig alder ved studieinkludering var 62 år (hvorav 8,5 % av pasientene var ≥ 75 år). Omtrent 62 % av pasientene var menn. Gjennomsnittlig BMI var 32,7 kg/m² og gjennomsnittlig varighet av diabetes var 13,1 år. Gjennomsnittlig HbA_{1c} var 8,1 %. Omtrent 49,3 % hadde lett nedsatt nyrefunksjon (estimert glomerulær filtrasjonsrate [eGFR] ≥ 60 til ≤ 89 ml/min/1,73 m²) og 21,6 % hadde moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR ≥ 30 til ≤ 59 ml/min/1,73 m²). Totalt hadde 26,9 % av pasientene ingen tidligere kardiovaskulær hendelse. 73,1 % hadde minst én tidligere kardiovaskulær hendelse.

Det primære endepunktet for sikkerhet (ikke-underlegenhet (noninferiority) og effekt (overlegenhet (superiority)) i EXSCEL-studien var tid til første bekreftede alvorlige kardiale hendelse (Major Adverse Cardiac Event [MACE]): kardiovaskulærrelatert død, ikke-fatalt myokardinfarkt (MI) eller ikke-fatalt slag. Totaldødelighet var det første sekundære endepunktet som ble evaluert.

Eksenatid depotinjeksjonsvæske økte ikke kardiovaskulær risiko hos pasienter med diabetes mellitus type 2 sammenlignet med placebo når det ble lagt til daværende standardbehandling (HR: 0,91, 95 % KI: 0,832, 1,004, $p < 0,001$ for ikke-underlegenhet), se figur 1. I en forhåndsspesifisert undergruppeanalyse i EXSCEL var HR for MACE 0,86 (95 % KI: 0,77–0,97) hos pasienter med baseline eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² og 1,01 (95 % KI: 0,86–1,19) hos pasienter med baseline eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Resultatene av de primære sammensatte og sekundære kardiovaskulære endepunktene er vist i figur 2.

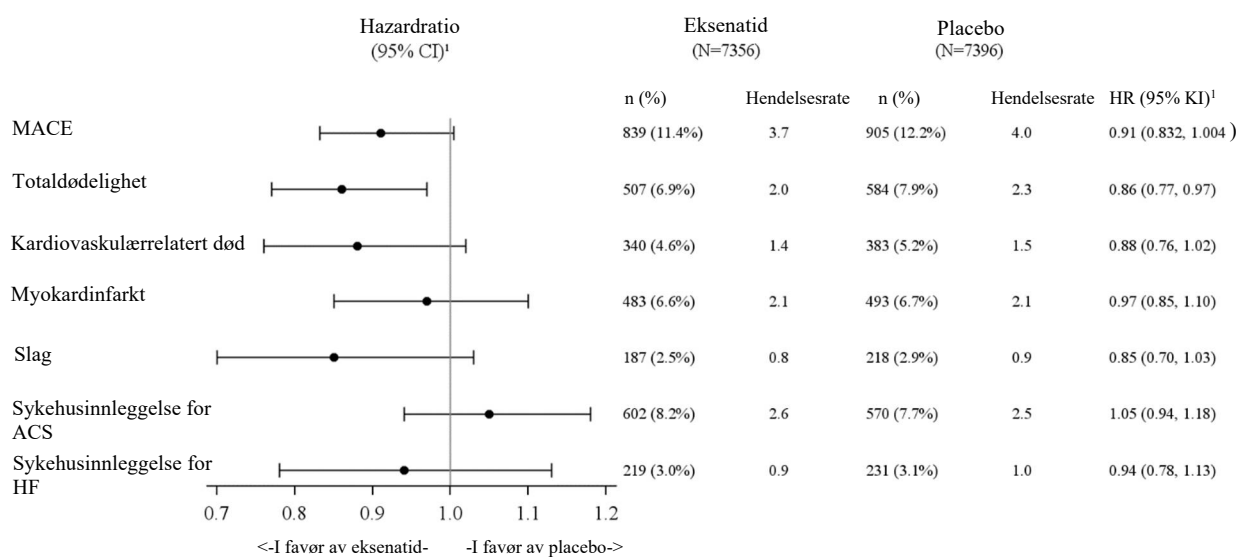
Figur 1: Tid til første avgjorte MACE ("intent-to-treat"-pasienter)



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

HR = hazardratio, KI = konfidensintervall

Figur 2: Balansediagram (forest plot): Analyse av primære og sekundære endepunkter (intent-to-treat-pasienter)



ACS = akutt koronarsyndrom, KI = konfidensintervall, HF = hjertesvikt, HR = hazardratio, MACE = alvorlig kardial hendelse, MI = myokardinfarkt, n = antall pasienter med hendelse, N = antall pasienter i en behandlingsgruppe.

¹HR (aktiv/placebo) og KI er basert på Cox proporsjonal hazardregresjonsmodell, stratifisert etter tidligere kardiovaskulære hendelser, med behandlingsgruppe kun som forklarende variabel.

Behovet for ytterligere antihyperglykemisk medisinering ble redusert med 33 % hos gruppen som fikk eksenatid depotinjeksjonsvæske (eksponeringsjustert forekomst på 10,5 per 100 pasientår) sammenlignet med placebogruppen (eksponeringsjustert forekomst på 15,7 per 100 pasientår). En reduksjon i HbA_{1c} ble observert i løpet av studien med en total behandlingsforskjell på -0,53 % (eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. placebo).

Kroppsvekt

En reduksjon av kroppsvekt sammenlignet med baseline er observert i studiene med formuleringer av eksenatid depotinjeksjonsvæske. Denne reduksjonen av kroppsvekt ble observert uavhengig av forekomst av kvalme, selv om reduksjonen var større i gruppen med kvalme (gjennomsnittlig reduksjon på -1,9 kg til -5,2 kg med kvalme vs. -1,0 kg til -2,9 kg uten kvalme).

Plasma-/serumglukose

Behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske førte til signifikante reduksjoner av fastende plasma-/serumkonsentrasjoner av glukose. Disse reduksjonene ble observert allerede ved 4 uker. I den placebokontrollerte studien med insulin glargin, var endring fra baseline til uke 28 i fastende plasmaglukose på -0,7 mmol/l i gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og -0,1 mmol/l i placebogruppen. Ytterligere reduksjon av postprandiale konsentrasjoner ble også observert. For begge formuleringer med eksenatid depotinjeksjonsvæske ble forbedring i fastende plasmakonsentrasjoner opprettholdt i 52 uker.

Betacellefunksjon

Kliniske studier med eksenatid depotinjeksjonsvæske-formuleringer har indikert forbedret betacellefunksjon målt med metoder som "homeostasis model assessment" (HOMA-B). Effekten på betacellefunksjonen ble opprettholdt i 52 uker.

Blodtrykk

En reduksjon av systolisk blodtrykk ble observert i studiene med formuleringene av eksenatid depotinjeksjonsvæske (0,8 mmHg til 4,7 mmHg). I en 30-ukers komparatorstudie reduserte både eksenatid depotinjeksjonsvæske og eksenatid med umiddelbar frisetting signifikant systolisk blodtrykk

fra baseline (henholdsvis $4,7 \pm 1,1$ mmHg og $3,4 \pm 1,1$ mmHg). Forskjellen mellom behandlingene var ikke signifikant. Forbedringen av blodtrykket ble opprettholdt i 52 uker.

I den placebokontrollerte studien med insulin glargin, var endring fra baseline til uke 28 i systolisk blodtrykk på $-2,6$ mmHg i gruppen med eksenatid depotinjeksjonsvæske og $-0,7$ mmHg i placebogruppen.

Kombinasjonsbehandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske og dapagliflozin ved uke 28 resulterte i en signifikant gjennomsnittlig reduksjonsendring på $-4,3 \pm 0,8$ mmHg i systolisk blodtrykk, sammenlignet med eksenatid depotinjeksjonsvæske alene på $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) eller med dapagliflozin alene på $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$).

Fastende lipider

Formuleringene av eksenatid depotinjeksjonsvæske har ikke vist negativ effekt på lipidparametre.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang ukentlig eller placebo ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebo-kontrollert, parallellgruppestudie hos ungdom og barn i alderen 10 år og oppover med diabetes mellitus type 2 som ble behandlet med kosthold og trening alene eller i kombinasjon med en stabil dose orale antidiabetiske midler og/eller insulin. Eksenatid depotinjeksjonsvæske var overlegen, sammenlignet med placebo, i reduksjon av HbA_{1c} etter 24 uker (tabell 9).

Tabell 9: Resultater fra en 24-ukers studie av eksenatid depotinjeksjonsvæske vs. placebo hos ungdom og pediatriske pasienter i alderen 10 år og oppover ("intent-to-treat"-pasienter)

	Eksenatid depotinjeksjonsvæske 2 mg én gang ukentlig	Placebo én gang ukentlig
Intent-to-Treat-populasjon (N)	58	24
Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%)		
Baseline	8,11	8,22
Endring fra baseline (\pm SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline vs. placebo (95 % KI) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Gjennomsnittlig fastende serumglukose (mmol/l)		
Baseline	9,24	9,08
Endring fra baseline (\pm SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline vs. placebo (95 % KI) ^b	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Gjennomsnittlig kroppsvekt (kg)		
Baseline	100,33	96,96
Endring fra baseline (\pm SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Forskjell i gjennomsnittlig endring fra baseline vs. placebo (95 % KI) ^b	-1,22 (-3,59, 1,15)	
Andel som oppnådde HbA_{1c} < 7,0 %	31,0 %	8,3 %
Andel som oppnådde HbA_{1c} \leq 6,5 %	19,0 %	4,2 %
Andel som oppnådde HbA_{1c} < 6,5 %	19,0 %	4,2 %

* $p = 0,012$

^a Justerte minste kvadraters gjennomsnittsverdier og forskjeller i behandlingsgruppene for endringer fra baselineverdier ved hvert besøk er utformet ved å bruke en mixed modell med repeterte målinger (MMRM), inkludert behandlingsgruppe, region, besøk, behandlingsgruppe ved besøk-interaksjon, baseline HbA_{1c} og baseline HbA_{1c} ved besøk-interaksjon som fastsatte effekter, med en ustrukturert kovarians-matrise.

^b Justerte minste kvadraters gjennomsnittsverdier og forskjeller i behandlingsgruppene for endringer fra baselineverdier ved hvert besøk er utformet ved å bruke en mixed modell med repeterte målinger (MMRM), inkludert behandlingsgruppe, region, besøk, behandlingsgruppe ved besøk-interaksjon, baselineverdi, screening-HbA_{1c} (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %) og baselineverdi ved besøk-interaksjon som fastsatte effekter, med en ustrukturert kovarians-matrise.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjonen av eksenatid reflekterer eksenatid depotinjeksjonsvæske-formuleringens egenskap til langsom frisetting. Når eksenatid er absorbert i blodsirkulasjonen blir det distribuert og eliminert i henhold til dets kjente systemiske farmakokinetiske egenskaper (som beskrevet under i dette punktet).

Absorpsjon

Etter ukentlig administrasjon av 2 mg Bydureon BCise overskred gjennomsnittlig eksenatidkonsentrasjon minimum effektkonsentrasjon (~ 50 pikog/ml) i løpet av 2 uker med en gradvis økning i gjennomsnittlig eksenatidkonsentrasjon i plasma opptil uke 8. Eksenatidkonsentrasjoner på ca. 153-208 pikog/ml ble deretter vedlikeholdt, og viste at steady-state var oppnådd. Steady-state eksenatidkonsentrasjon opprettholdes i det ukelange intervallet mellom doser, med minimale svingninger i maksimum- og minimumskonsentrasjoner fra gjennomsnittlig terapeutisk konsentrasjon.

Distribusjon

Gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum av eksenatid etter subkutan administrasjon av en enkelt dose eksenatid er 28 l.

Biotransformasjon og eliminasjon

Ikke-kliniske studier har vist at eksenatid primært elimineres via glomerulær filtrasjon med etterfølgende proteolytisk degradering. Gjennomsnittlig tilsynelatende clearance av eksenatid er 9 l/time. Disse farmakokinetiske egenskapene til eksenatid er uavhengig av dose. Omtrent 10 uker etter seponering av behandling med eksenatid depotinjeksjonsvæske faller gjennomsnittlige eksenatidkonsentrasjoner i plasma til under minste påviselige konsentrasjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen klinisk betydningsfulle forskjeller ble observert ved eksenatidkonsentrasjoner ved steady state eller toleranse hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR 30 til 89 ml/min/1,73m²) som fikk Bydureon BCise, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført farmakokinetiske studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Eksenatid elimineres primært via nyrene, og nedsatt leverfunksjon forventes derfor ikke å påvirke blodkonsentrasjonen av eksenatid.

Kjønn, etnisitet og kroppsvekt

Kjønn, etnisitet og kroppsvekt har ingen klinisk relevant påvirkning på farmakokinetikken for eksenatid.

Eldre

Det foreligger begrensede data fra eldre pasienter, men disse antyder ingen merkbare endringer i eksenatideksponering med økt alder opptil rundt 75 år.

I en farmakokinetisk studie av eksenatid med umiddelbar frisetting hos pasienter med diabetes type 2 førte administrasjon av eksenatid (10 mikrogram) til en gjennomsnittlig økning av AUC for eksenatid med 36 % hos 15 eldre pasienter i alderen 75-85 år, sammenlignet med 15 pasienter i alderen 45-65 år, sannsynligvis relatert til nedsatt nyrefunksjon i den eldre aldersgruppen (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon

Den farmakokinetiske populasjonsanalysen hos ungdom og barn i alderen 10 år og oppover med diabetes mellitus type 2 med lave antistofftitre viste at administrasjon av eksenatid depotinjeksjonsvæske (2 mg) førte til eksponering lik den som er observert hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering eller gentoksisitet, gjennomført med eksenatid med umiddelbar frisetting eller eksenatid depotinjeksjonsvæske.

Det er observert thyroideatumorer hos rotter og mus med langtidsvirkende GLP-1-reseptoragonister. I en 2-årig karsinogenitetsstudie med eksenatid depotinjeksjonsvæske hos rotter, ble det sett økt forekomst av C-celleadenom og C-cellekarsinom ved doser ≥ 2 ganger human systemisk eksponering basert på AUC. Den kliniske relevansen av disse funnene er enda ukjent.

Dyrestudier med eksenatid indikerte ikke skadelige effekter i forhold til fertilitet. Høye doser eksenatid forårsaket effekter i skjelettet og redusert føtal og neonatal vekst.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver

Poly (D,L-laktid-ko-glykolid)
Sukrose

Vehikkel

Triglyserider av middels kjedelengde

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Pennen kan oppbevares ved høyst 30 °C i opptil 4 uker før bruk.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Pennen må oppbevares liggende.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Suspensjonen kommer i en 2 ml sylinderrampulle av type I-glass, forseglet på den ene enden med en (brombutyl) gummipropp/kork-kombinasjon (combiseal/kombinert forsegling) og i den andre enden med et (brombutyl) gummistempel. Det ferdige legemiddelproduktet består av en sylinderrampulle med suspensjon som sitter i en penn. Pennen inneholder en integrert kanyle.

Pakningsstørrelser på 4 enkeltdose ferdigfylte penner (BCise) og en multipakning med 12 (3 pakninger med 4) enkeltdose ferdigfylte penner (BCise).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ferdigfylt penn er kun til engangsbruk.

Pasienter og omsorgspersoner bør trenes av helsepersonell.

BCise-pennen må tas ut av kjøleskapet og legges på et flatt underlag i minst 15 minutter før injeksjonen. Suspensjonen må blandes ved å riste kraftig i minst 15 sekunder. Suspensjonen må undersøkes visuelt før bruk. Suspensjonen skal bare brukes hvis den er jevnt blandet, hvit til "off-white" og blakket, uten at det sees hvitt legemiddel langs sidene, nederst eller øverst i penn-vinduet. Etter at suspensjonen er fullstendig blandet skal forberedelsestrinnene gjøres umiddelbart og suspensjonen injiseres subkutan. Se pakningsvedlegget og bruksanvisningen for ytterligere informasjon om suspensjonen og administrering.

Pasienten skal instrueres til å kaste pennen på en sikker måte etter hver injeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/696/005-006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. juni 2011

Dato for siste fornyelse: 18. februar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG - 4 ENKELTDOSESETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bydureon 2 mg pulver og væske for depotinjeksjonsvæske, suspensjon
eksenatid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 2 mg eksenatid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Pulver

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

sukrose

Væske:

karmellosenatrium

natriumklorid

polysorbat 20

natriumdihydrogenfosfat, monohydrat

dinatriumfosfat, heptahydrat

vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske for depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

Hver kartong inneholder 4 enkeltdosesett:

1 enkeltdosesett inneholder:

1 hetteglass med 2 mg eksenatid

1 ferdigfylt sprøyte med 0,65 ml væske

1 hetteglasskobling

2 kanyler for injeksjon

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Følg bruksanvisningen for å klargjøre og injisere dosen din.

Subkutan bruk

Bydureon skal injiseres rett etter blanding av pulveret i væsken.

Ukentlig injeksjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Settet kan oppbevares ved høyst 30 °C i opptil 4 uker før bruk.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/696/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

bydureon

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

INNERKARTONG, MULTIPAKNING MED 3 X (4 ENKELTDOSESETT) - UTEN BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bydureon 2 mg pulver og væske for depotinjeksjonsvæske, suspensjon
eksenatid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 2 mg eksenatid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Pulver

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

sukrose

Væske:

karmellosenatrium

natriumklorid

polysorbat 20

natriumdihydrogenfosfat, monohydrat

dinatriumfosfat, heptahydrat

vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske for depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

Del av multipakke med 3 x (4 enkeltdosesett). Skal ikke selges separat.

Hver kartong inneholder 4 enkeltdosesett:

1 enkeltdosesett inneholder:

1 hetteglass med 2 mg eksenatid

1 ferdigfylt sprøyte med 0,65 ml væske

1 hetteglasskobling

2 kanyler for injeksjon

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Følg bruksanvisningen for å klargjøre og injisere dosen din.

Subkutan bruk

Bydureon skal injiseres rett etter blanding av pulveret i væsken.

Ukentlig injeksjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Settet kan oppbevares ved høyst 30 °C i opptil 4 uker før bruk.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/696/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

bydureon

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG, MULTIPAKNING MED 3 X (4 ENKELTDOSESETT) – MED BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bydureon 2 mg pulver og væske for depotinjeksjonsvæske, suspensjon
eksenatid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 2 mg eksenatid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Pulver

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

sukrose

Væske:

karmellosenatrium

natriumklorid

polysorbat 20

natriumdihydrogenfosfat, monohydrat

dinatriumfosfat, heptahydrat

vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske for depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

Multipakning på 3 x (4 enkeltdosesett). Skal ikke selges separat

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Følg bruksanvisningen for å klargjøre og injisere dosen din.

Subkutan bruk

Bydureon skal injiseres rett etter blanding av pulveret i væsken.

Ukentlig injeksjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Settet kan oppbevares ved høyst 30 °C i opptil 4 uker før bruk.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/696/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

bydureon

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bydureon 2 mg pulver til injeksjonsvæske
eksenatid
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 mg

6. ANNET

AstraZeneca AB

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ VÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske for Bydureon

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,65 ml

6. ANNET

AstraZeneca AB

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG – (PAKKE MED 4 ENKELTDOSE FERDIGFYLTE PENNER)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Bydureon 2 mg pulver og væske for depotinjeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt penn
eksenatid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 2 mg eksenatid. Etter rekonstituering er gitt dose 2 mg/0,65 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Pulver

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

sukrose

Væske:

karmellosenatrium

natriumklorid

polysorbat 20

natriumdihydrogenfosfat, monohydrat

dinatriumfosfat, heptahydrat

vann til injeksjonsvæsker

natriumhydroksid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske for depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

4 enkeltdose ferdigfylte penner

1 ekstra kanyle for injeksjon

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Følg bruksanvisningen for å klargjøre og injisere dosen din.

Subkutan bruk

Kun til engangsbruk

Bydureon skal injiseres rett etter blanding.

Ukentlig injeksjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Den ferdigfylte pennen kan oppbevares ved høyst 30 °C i opptil 4 uker før bruk.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/696/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

bydureon

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

INNERKARTONG MULTIPAKNING MED 3 X (4 ENKELTDOSE FERDIGFYLTE PENNER) - UTEN BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bydureon 2 mg pulver og væske for depotinjeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt penn
eksenatid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 2 mg eksenatid. Etter rekonstituering er gitt dose 2 mg/0,65 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Pulver

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

sukrose

Væske:

karmellosenatrium

natriumklorid

polysorbat 20

natriumdihydrogenfosfat, monohydrat

dinatriumfosfat, heptahydrat

vann til injeksjonsvæsker

natriumhydroksid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske for depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

4 enkeltdose ferdigfylte penner. Del av multipakning, kan ikke selges separat.

1 ekstra kanyle for injeksjon

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Følg bruksanvisningen for å klargjøre og injisere dosen din.

Subkutan bruk

Kun til engangsbruk

Bydureon skal injiseres rett etter blanding.

Ukentlig injeksjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

De ferdigfylte pennene kan oppbevares ved høyst 30 °C i opptil 4 uker før bruk.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/696/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

bydureon

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG MULTIPAKNING MED 3 X (4 ENKELTDOSE FERDIGFYLTE PENNER) - MED BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bydureon 2 mg pulver og væske for depotinjeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt penn
eksenatid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn inneholder 2 mg eksenatid. Etter rekonstituering er gitt dose 2 mg/0,65 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Pulver

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

sukrose

Væske:

karmellosenatrium

natriumklorid

polysorbat 20

natriumdihydrogenfosfat, monohydrat

dinatriumfosfat, heptahydrat

vann til injeksjonsvæsker

natriumhydroksid

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske for depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Multipakke: 12 (3 pakker med 4) enkeltdose ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Følg bruksanvisningen for å klargjøre og injisere dosen din.

Subkutan bruk

Kun til engangsbruk

Bydureon skal injiseres rett etter blanding.

Ukentlig injeksjon

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

De ferdigfylte pennene kan oppbevares ved høyst 30 °C i opptil 4 uker før bruk.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/696/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

bydureon

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ PENNENS SKAFT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bydureon 2 mg pulver og væske for depotinjeksjonsvæske, suspensjon
eksenatid
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 mg

6. ANNET

AstraZeneca AB

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG - 4 ENKELTDOSE FERDIGFYLTE PENNER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Bydureon 2 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt penn
eksenatid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn gir en dose (0,85 ml) på 2 mg eksenatid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Pulver

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

sukrose

Vehikkel

Triglyserid av middels kjedelengde (MCT)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon

4 enkeltdose ferdigfylte penn (BCise)

BCise

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Følg bruksanvisningen for å klargjøre og injisere dosen din.

Kun til engangsbruk

Ukentlig injeksjon

Rist godt før bruk.

Bydureon skal injiseres rett etter blanding og klargjøring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Ferdigfylt penn kan oppbevares ved høyst 30 °C i opptil 4 uker før bruk.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Den ferdigfylte pennen må oppbevares liggende.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/696/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

bydureon bcise

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

INNERKARTONG, MULTIPAKNING MED 3 X (4 ENKELTDOSE FERDIGFYLTE PENNER) - UTEN BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bydureon 2 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt penn
eksenatid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn gir en dose (0,85 ml) på 2 mg eksenatid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Pulver

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

sukrose

Vehikkel

Triglyserid av middels kjedelengde (MCT)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon

4 enkeltdose ferdigfylte penner (BCise). Del av multipakning, kan ikke selges separat.

BCise

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Følg bruksanvisningen for å klargjøre og injisere dosen din.

Kun til engangsbruk

Ukentlig injeksjon

Rist godt før bruk.

Bydureon skal injiseres rett etter blanding og klargjøring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Ferdigfylt penn kan oppbevares ved høyst 30 °C i opptil 4 uker før bruk.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Den ferdigfylte pennen må oppbevares liggende.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/696/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

bydureon bcise

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG MULTIPAKNING MED 3 X (4 ENKELTDOSE FERDIGFYLTE PENNER) - MED BLUE BOX

1. LEGEMIDLETS NAVN

Bydureon 2 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt penn
eksenatid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn gir en dose (0,85 ml) på 2 mg eksenatid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer:

Pulver

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

sukrose

Vehikkel

Triglyserid av middels kjedelengde (MCT)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Multipakke: 12 (3 pakker med 4) enkeltdose ferdigfylte penner (BCise)

BCise

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Følg bruksanvisningen for å klargjøre og injisere dosen din.

Kun til engangsbruk

Ukentlig injeksjon

Rist godt før bruk.

Bydureon skal injiseres rett etter blanding og klargjøring.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Ferdigfylt penn kan oppbevares ved høyst 30 °C i opptil 4 uker før bruk.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Den ferdigfylte pennen må oppbevares liggende.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/696/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

bydureon bcise

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Bydureon 2 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon
eksenatid
s.c.
BCise

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 mg

6. ANNET

AstraZeneca AB

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Bydureon 2 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon eksenatid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller diabetessykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller diabetessykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Bydureon er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Bydureon
3. Hvordan du bruker Bydureon
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Bydureon
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Bydureon er og hva det brukes mot

Bydureon inneholder virkestoffet exsenatid. Det er et legemiddel til injeksjon som brukes til å forbedre blodsukkerkontroll hos voksne, ungdom og barn i alderen 10 år og oppover med diabetes mellitus type 2.

Dette legemidlet brukes i kombinasjon med følgende legemidler til behandling av diabetes: metformin, sulfonylurea, tiazolidindioner (kombinasjonsbehandling med tiazolidindion ble kun undersøkt hos voksne pasienter), SGLT2-hemmere og/eller langtidsvirkende insulin. Legen forskriver nå dette legemidlet som en tilleggsmedisin for å bidra til å kontrollere blodsukkeret. Fortsett å følge planen for kosthold og trening.

Du har diabetes fordi kroppen ikke produserer nok insulin til å kontrollere blodsukkersukkernivået ditt, eller fordi kroppen ikke klarer å bruke insulinet riktig. Dette legemidlet hjelper kroppen med å øke produksjonen av insulin når blodsukkeret ditt er høyt.

2. Hva du må vite før du bruker Bydureon

Bruk ikke Bydureon:

- dersom du er allergisk overfor exsenatid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller diabetessykepleier angående følgende før du bruker Bydureon:

- Hvis du bruker dette legemidlet sammen med sulfonylurea, siden lavt blodsukker (hypoglykemi) kan oppstå. Sjekk blodsukkernivået ditt med jevne mellomrom. Spør lege, apotek eller diabetessykepleier hvis du er usikker på om noen av dine legemidler inneholder et sulfonylurea.
- Hvis du har diabetes type 1 eller diabetisk ketoacidose, siden dette legemidlet i så fall ikke skal brukes.
- Hvordan du injiserer dette legemidlet. Det skal injiseres i underhuden, og ikke i en vene (blodåre) eller i en muskel.

- Hvis du har alvorlige problemer med å få magen til å tømme innholdet (inkludert gastroparese (svekket eller opphevet muskelaktivitet i magesekkeveggen)) eller fordøyelse av mat, anbefales ikke bruk av dette legemidlet. Virkestoffet i dette legemidlet gjør magetømmingen tregere slik at maten passerer saktere gjennom magen.
- Dersom du har hatt betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) (se avsnitt 4).
- Dersom du går for raskt ned i vekt (mer enn 1,5 kg pr. uke) bør du snakke med legen din ettersom det kan føre til problemer, som gallesteiner.
- Bruk av dette legemidlet anbefales ikke hvis du har alvorlig nyresykdom eller behandles med dialyse.

Bydureon er ikke et insulin og skal derfor ikke brukes som erstatning for insulin.

Barn og ungdom

Bydureon kan brukes til ungdom og barn i alderen 10 år og oppover. Det finnes ingen tilgjengelige data for bruk av dette legemidlet hos barn under 10 år.

Andre legemidler og Bydureon

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, spesielt:

- andre legemidler som brukes i behandling av diabetes type 2, som legemidler som virker på samme måte som Bydureon (for eksempel: liraglutid eller andre eksenatidinnholdende preparater), da bruk av disse legemidlene sammen med Bydureon ikke anbefales.
- blodfortynnende legemidler (antikoagulanter) f.eks. warfarin, ettersom du vil trenge ekstra overvåkning av endringer i INR (måling av blodets koagulasjonstid) under oppstart av behandling med dette legemidlet.
- legemidler som inneholder sulfonylurea, da lavt blodsukker (hypoglykemi) kan forekomme ved samtidig bruk med Bydureon.
- hvis du bruker insulin, vil legen din fortelle deg hvordan du skal redusere insulindosen, og vil anbefale deg å kontrollere blodsukkeret oftere, for å forhindre hyperglykemi (høyt blodsukker) og diabetisk ketoacidose (en komplikasjon ved diabetes som skjer når kroppen ikke er i stand til å bryte ned glukose fordi det ikke er tilstrekkelig insulin).

Graviditet og amming

Det er ikke kjent om dette legemidlet kan skade fosteret, og det skal derfor ikke brukes under graviditet eller i minst tre måneder før en planlagt graviditet.

Det er ikke kjent om eksenatid går over i morsmelk. Du bør ikke bruke dette legemidlet mens du ammer.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør bruke prevensjon hvis du potensielt kan bli gravid under behandling med dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Hvis du bruker dette legemidlet sammen med et sulfonylurea, kan blodsukkeret bli lavt (hypoglykemi). Hypoglykemi kan redusere konsentrasjonsevnen. Vær oppmerksom på dette mulige problemet i alle situasjoner der du kan utsette deg selv og andre for fare (f.eks. når du kjører en bil eller bruker maskiner).

Bydureon inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Bydureon

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, apoteket eller diabetessykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller diabetessykepleier hvis du er usikker.

Du skal injisere dette legemidlet én gang i uken, når som helst på dagen, i sammenheng med eller utenom måltid.

Du skal injisere dette legemidlet i huden (subkutan injeksjon) i mageområdet (abdomen), øvre del av benet (låret) eller på baksiden av overarmen. Ikke injiser i en vene (blodåre) eller muskel.

Du kan injisere i samme kroppsdel hver uke, men bruk ikke det samme injeksjonsstedet på kroppsdelene.

Bland aldri insulin og Bydureon i samme injeksjon. Sett to separate injeksjoner dersom du trenger å ta begge legemidlene samtidig. Du kan sette begge injeksjonene i samme kroppsområde (for eksempel i mageregionen din), men de skal ikke settes ved siden av hverandre.

Sjekk blodsukkernivået ditt med jevne mellomrom. Dette er spesielt viktig hvis du også bruker sulfonylurea.

Følg bruksanvisningen i kartongen når du skal injisere Bydureon

Legen din eller en diabetessykepleier skal lære deg hvordan du injiserer Bydureon før du bruker det for første gang.

Kontroller at væsken i sprøyten er klar og fri for partikler før du starter. Etter blanding skal suspensjonen kun brukes hvis blandingen er hvit til off-white og uklar. Hvis du oppdager klumper med tørt pulver på sidene eller bunnen av flasken, er legemidlet IKKE godt blandet. Ryst kraftig igjen til den er godt blandet.

Du skal injisere dette legemidlet rett etter blanding av pulveret og væsken.

Bruk en ny kanyle til hver injeksjon og kast den på en trygg måte etter hver bruk, slik legen din eller diabetessykepleieren har vist deg.

Dersom du tar for mye av Bydureon

Snakk med lege hvis du tar for mye av dette legemidlet, da du kan trenge medisinsk behandling. For mye av dette legemidlet kan forårsake kvalme, oppkast, svimmelhet eller symptomer på lavt blodsukker (se avsnitt 4).

Dersom du har glemt å ta Bydureon

Det kan være lurt å velge en fast dag for Bydureon-injeksjon.

Dersom du glemmer en dose og det er 3 eller flere dager til neste dosering, skal du ta den glemte dosen så snart det lar seg gjøre. Du kan fortsette med den valgte dagen din for den neste injeksjonen. Dersom du glemmer en dose og det kun er 1 eller 2 dager til neste dosering, hopp over den glemte dosen og ta den neste som vanlig på den valgte dagen din. Du kan også endre den valgte injeksjonsdagen, så lenge den forrige dosen var tatt for 3 eller flere dager siden.

Ta ikke to doser av Bydureon med mindre enn 3 dagers mellomrom.

Hvis du ikke er sikker på om du har injisert hele dosen med Bydureon

Hvis du er usikker på om du har injisert hele dosen, må du ikke injisere enda en dose med dette legemidlet, men ta den neste uke som planlagt.

Dersom du avbryter behandling med Bydureon

Snakk med legen din først dersom du føler at du bør avbryte behandlingen med dette legemidlet. Hvis du slutter å bruke legemidlet kan dette påvirke blodsukkernivået ditt.

Spør lege, apotek eller diabetessykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylakse) er rapportert sjeldent (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer).

Du bør oppsøke lege omgående hvis du opplever symptomer som

- Hevelser i ansikt, tunge eller svelg (angioødem)
- Overfølsomhet (utslett, kløe og rask opphovning av vev i hals, ansikt, munn eller svelg)
- Svelgevansker
- Elveblest og pustevansker

Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) er rapportert som mindre vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) hos pasienter som får dette legemidlet. Pankreatitt kan være en alvorlig, potensielt livstruende medisinsk tilstand.

- Fortell legen din hvis du har hatt pankreatitt, gallestein, alkoholisme eller svært høye triglyseridnivåer. Disse medisinske tilstandene kan øke faren for å få pankreatitt eller å få det på nytt, uansett om du bruker dette legemidlet eller ikke.
- **SLUTT** å ta dette legemidlet og kontakt lege umiddelbart hvis du opplever **kraftige og vedvarende** magesmerter, med eller uten oppkast, ettersom du kan ha betent bukspyttkjertel (pankreatitt).

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- kvalme (kvalme er vanligst ved oppstart av behandling med dette legemidlet, men reduseres over tid hos de fleste pasienter)
- diaré
- lavt blodsukker (hypoglykemi) når det tas med legemidler som inneholder **sulfonylurea**

Når dette legemidlet brukes samtidig med et legemiddel som inneholder **sulfonylurea**, kan det oppstå episoder med lavt blodsukker (hypoglykemi, som regel mild til moderat). Det kan bli nødvendig å redusere dosen med sulfonylurea mens du bruker dette legemidlet. Tegnene og symptomene på lavt blodsukker kan inkludere hodepine, døsighet, svakhet, svimmelhet, forvirring, irritabilitet, sult, rask hjerterytme, svetting og nervøsitet. Legen skal fortelle deg hvordan du behandler lavt blodsukker.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- lavt blodsukker (hypoglykemi) når det tas med insulin
- svimmelhet
- hodepine
- oppkast
- tap av energi og styrke
- tretthet (utmattelse)
- forstoppelse
- magesmerter
- oppblåst mage
- fordøyelsesvansker
- luft i magen (promping)

- halsbrann
- redusert appetitt

Dette legemidlet kan redusere appetitten din, mengden mat du spiser og vekten din.

Dersom du går for raskt ned i vekt (mer enn 1,5 kg pr. uke) bør du snakke med legen din ettersom det kan føre til problemer, som gallesteiner.

- reaksjoner på injeksjonsstedet

Hvis du har en reaksjon på injeksjonsstedet (rødhet, utslett eller kløe) kan du be legen om å få noe for å lindre tegn eller symptomer. Du vil muligens se eller føle en liten kul under huden etter injeksjonen, denne bør forsvinne i løpet av 4 til 8 uker. Du skal ikke være nødt til å avbryte behandlingen.

Mindre vanlige bivirkninger

- nedsatt nyrefunksjon
- dehydrering, noen ganger med nedsettelse av nyrefunksjonen
- intestinal obstruksjon (blokkering i tarmen)
- raping
- uvanlig smak i munnen
- økt svetting
- hårtap
- søvnighet
- en forsinkelse i magetømmingen
- betent galleblære
- gallesten

Sjeldne bivirkninger

- følelse av å være anspent

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

I tillegg er det rapportert noen **andre bivirkninger**:

- blødning eller blåmerker lettere enn normalt på grunn av lavt blodplatenivå.
- endringer i INR (måling av blodfortynning) er rapportert når det er brukt sammen med warfarin.
- hudreaksjoner på injeksjonsstedet etter injeksjon av eksantid. Dette inkluderer puss i hulrom (byll) og hovent, rødt område i huden som føles varmt og ømt (cellulitt).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller diabetessykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Bydureon

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og kartongen etter ”EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Settet kan oppbevares ved høyst 30 °C i opptil 4 uker før bruk.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Et Bydureon-sett som har vært frosset, skal kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Bydureon

- Virkestoff er eksenatid. Hvert hetteglass inneholder 2 mg eksenatid.
- Andre innholdsstoffer er:
- I pulveret: poly (D,L-laktid-ko-glykolid) og sukrose.
- I væsken: karmellosenatrium, natriumklorid, polysorbat 20, natriumdihydrogenfosfat monohydrat, dinatriumfosfat heptahydrat og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Bydureon ser ut og innholdet i pakningen

Pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon.

Pulveret er hvitt til off-white, og væsken er en klar, fargeløs til lysegul eller lysebrun oppløsning.

Hvert enkeltdosesett inneholder ett hetteglass med 2 mg eksenatidpulver, en ferdigfylt sprøyte med 0,65 ml væske, en hetteglasskobling og to injeksjonskanyler. Den ene kanylen er en reservekanyle.

Dette legemidlet er tilgjengelig i en pakke med 4 enkeltdosesett og 3-pakk med 4 enkeltdosesett. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Bydureon 2 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt penn eksenatid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller diabetessykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller diabetessykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Bydureon er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Bydureon
3. Hvordan du bruker Bydureon
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Bydureon
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Bydureon er og hva det brukes mot

Bydureon inneholder virkestoffet exsenatid. Det er et legemiddel til injeksjon som brukes til å forbedre blodsukkerkontroll hos voksne, ungdom og barn i alderen 10 år og oppover med diabetes mellitus type 2.

Dette legemidlet brukes i kombinasjon med følgende legemidler til behandling av diabetes: metformin, sulfonylurea, tiazolidindioner (kombinasjonsbehandling med tiazolidindion ble kun undersøkt hos voksne pasienter), SGLT2-hemmere og/eller langtidsvirkende insulin. Legen forskriver nå dette legemidlet som en tilleggsmedisin for å bidra til å kontrollere blodsukkeret. Fortsett å følge planen for kosthold og trening.

Du har diabetes fordi kroppen ikke produserer nok insulin til å kontrollere blodsukkersukkernivået ditt, eller fordi kroppen ikke klarer å bruke insulinet riktig. Dette legemidlet hjelper kroppen med å øke produksjonen av insulin når blodsukkeret ditt er høyt.

2. Hva du må vite før du bruker Bydureon

Bruk ikke Bydureon:

- dersom du er allergisk overfor exsenatid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller diabetessykepleier angående følgende før du bruker Bydureon:

- Hvis du bruker dette legemidlet sammen med sulfonylurea, fordi lavt blodsukker (hypoglykemi) kan oppstå. Sjekk blodsukkernivået ditt med jevne mellomrom. Spør lege, apotek eller diabetessykepleier hvis du er usikker på om noen av dine legemidler inneholder et sulfonylurea.
- Ikke bruk dette legemidlet hvis du har diabetes type 1 eller diabetisk ketoacidose.
- Hvordan du injiserer dette legemidlet. Det skal injiseres i underhuden, og ikke i en vene (blodåre) eller i en muskel.
- Hvis du har alvorlige problemer med å få magen til å tømme innholdet (inkludert gastroparese (svakket eller opphevet muskelaktivitet i magesekkeveggen)) eller fordøyelse av mat, anbefales

ikke bruk av dette legemidlet. Virkestoffet i dette legemidlet gjør magetømmingen tregere slik at maten passerer saktere gjennom magen.

- Dersom du har hatt betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) (se avsnitt 4).
- Dersom du går for raskt ned i vekt (mer enn 1,5 kg pr. uke) bør du snakke med legen din ettersom det kan føre til problemer, som gallesteiner.
- Bruk av dette legemidlet anbefales ikke hvis du har alvorlig nyresykdom eller behandles med dialyse.

Bydureon er ikke et insulin og skal derfor ikke brukes som erstatning for insulin.

Barn og ungdom

Bydureon kan brukes til ungdom og barn i alderen 10 år og oppover. Det finnes ingen tilgjengelige data for bruk av dette legemidlet hos barn under 10 år.

Andre legemidler og Bydureon

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, spesielt:

- legemidler som brukes i behandling av diabetes type 2, som legemidler som virker på samme måte som Bydureon (for eksempel: liraglutid eller andre eksenatidinneholdende preparater, da bruk av disse legemidlene sammen med Bydureon ikke anbefales.
- blodfortynnende legemidler (antikoagulanter) f.eks. warfarin, ettersom du vil trenge ekstra overvåkning av endringer i INR (måling av blodets koagulasjonstid) under oppstart av behandling med dette legemidlet.
- legemidler som inneholder sulfonylurea, da lavt blodsukker (hypoglykemi) kan forekomme ved samtidig bruk med Bydureon.
- hvis du bruker insulin, vil legen din fortelle deg hvordan du skal redusere insulindosen, og vil anbefale deg å kontrollere blodsukkeret oftere, for å forhindre hyperglykemi (høyt blodsukker) og diabetisk ketoacidose (en komplikasjon ved diabetes som skjer når kroppen ikke er i stand til å bryte ned glukose fordi det ikke er tilstrekkelig insulin).

Graviditet og amming

Det er ikke kjent om dette legemidlet kan skade fosteret, og skal derfor ikke brukes under graviditet eller i minst tre måneder før en planlagt graviditet.

Det er ikke kjent om eksenatid går over i morsmelk. Du bør ikke bruke dette legemidlet mens du ammer.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør bruke prevensjon hvis du potensielt kan bli gravid under behandling med dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Hvis du bruker dette legemidlet sammen med et sulfonylurea, kan blodsukkeret bli lavt (hypoglykemi). Hypoglykemi kan redusere konsentrasjonsevnen. Vær oppmerksom på dette mulige problemet i alle situasjoner der du kan utsette deg selv og andre for fare (f.eks. når du kjører en bil eller bruker maskiner).

Bydureon inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. dose, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Bydureon

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, apoteket eller diabetessykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller diabetessykepleier hvis du er usikker.

Du skal injisere dette legemidlet én gang i uken, når som helst på dagen, i sammenheng med eller utenom måltid.

Du skal injisere dette legemidlet i huden (subkutan injeksjon) i mageområdet (abdomen), øvre del av benet (låret) eller på baksiden av overarmen. Ikke injiser i en vene (blodåre) eller muskel.

Du kan injisere i samme kroppsdel hver uke, men bruk ikke det samme injeksjonsstedet på kroppsdelene.

Bland aldri insulin og Bydureon i samme injeksjon. Sett to separate injeksjoner dersom du trenger å ta begge legemidlene samtidig. Du kan sette begge injeksjonene i samme kroppsområde (for eksempel i mageregionen din), men de skal ikke settes ved siden av hverandre.

Sjekk blodsukkernivået ditt med jevne mellomrom. Dette er spesielt viktig hvis du også bruker sulfonylurea.

Følg bruksanvisningen i kartongen når du skal injisere Bydureon

Legen din eller en diabetessykepleier skal lære deg hvordan du injiserer dette legemidlet før du bruker det for første gang.

Ta én penn ut av kjøleskapet og la den stå i romtemperatur i minst 15 minutter. Kontroller at væsken i pennen er klar og fri for partikler før du starter. Etter blanding av væsken med pulveret skal suspensjonen kun brukes hvis blandingen er hvit til off-white og uklar. Hvis du oppdager klumper med tørt pulver på sidene av pennen, er legemidlet IKKE godt blandet. Bank kraftig igjen til den er godt blandet.

Du skal injisere dette legemidlet rett etter blanding av pulveret og væsken.

Bruk en ny penn til hver injeksjon. Du skal kaste denne på en trygg måte etter hver bruk, med kanylen fortsatt festet, slik legen din eller diabetessykepleier har vist deg.

Dersom du tar for mye av Bydureon

Snakk med lege hvis du tar for mye av dette legemidlet, da du kan trenge medisinsk behandling. For mye av dette legemidlet kan forårsake kvalme, oppkast, svimmelhet eller symptomer på lavt blodsukker (se avsnitt 4).

Dersom du har glemt å ta Bydureon

Det kan være lurt å velge en fast dag for Bydureon-injeksjon.

Dersom du glemmer en dose og det er 3 eller flere dager til neste dosering, skal du ta den glemte dosen så snart det lar seg gjøre. Du kan fortsette med den valgte dagen din for den neste injeksjonen. Dersom du glemmer en dose og det kun er 1 eller 2 dager til neste dosering, hopp over den glemte dosen og ta den neste som vanlig på den valgte dagen din. Du kan også endre den valgte injeksjonsdagen, så lenge den forrige dosen var tatt for 3 eller flere dager siden.

Ta ikke to doser av Bydureon med mindre enn 3 dagers mellomrom.

Hvis du ikke er sikker på om du har injisert hele dosen med Bydureon

Hvis du er usikker på om du har injisert hele dosen, må du ikke injisere enda en dose med dette legemidlet, men ta den neste uke som planlagt.

Dersom du avbryter behandling med Bydureon

Snakk med legen din først dersom du føler at du bør avbryte behandlingen med dette legemidlet. Hvis du slutter å bruke legemidlet, kan dette påvirke blodsukkernivået ditt.

Spør lege, apotek eller diabetessykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylakse) er rapportert sjeldent (kan forekomme hos opp til 1 av 1000 personer).

Du bør oppsøke lege omgående hvis du opplever symptomer som

- Hevelser i ansikt, tunge eller svelg (angioødem)
- Overfølsomhet (utslett, kløe og rask opphovning av vev i hals, ansikt, munn eller svelg)
- Svelgevansker
- Elveblest og pustevansker

Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) er rapportert som mindre vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer hos pasienter som får dette legemidlet. Pankreatitt kan være en alvorlig, potensielt livstruende medisinsk tilstand.

- Fortell legen din hvis du har hatt pankreatitt, gallestein, alkoholisme eller svært høye triglyseridnivåer. Disse medisinske tilstandene kan øke faren for å få pankreatitt eller å få det på nytt, uansett om du bruker dette legemidlet eller ikke.
- **SLUTT** å ta dette legemidlet og kontakt lege umiddelbart hvis du opplever **kraftige og vedvarende** magesmerter, med eller uten oppkast, ettersom du kan ha betent bukspyttkjertel (pankreatitt).

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- kvalme (kvalme er vanligst ved oppstart av behandling med dette legemidlet, men reduseres over tid hos de fleste pasienter)
- diaré
- lavt blodsukker (hypoglykemi) når det tas med legemidler som inneholder **sulfonylurea**

Når dette legemidlet brukes samtidig med et legemiddel som inneholder **sulfonylurea**, kan det oppstå episoder med lavt blodsukker (hypoglykemi, som regel mild til moderat). Det kan bli nødvendig å redusere dosen med sulfonylurea mens du bruker dette legemidlet. Tegnene og symptomene på lavt blodsukker kan inkludere hodepine, døsighet, svakhet, svimmelhet, forvirring, irritabilitet, sult, rask hjerterytme, svetting og nervøsitet. Legen skal fortelle deg hvordan du behandler lavt blodsukker.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- lavt blodsukker (hypoglykemi) når det tas med insulin
- svimmelhet
- hodepine
- oppkast
- tap av energi og styrke
- tretthet (utmattelse)
- forstoppelse
- magesmerter
- oppblåst mage
- fordøyelsesvansker
- luft i magen (promping)
- halsbrann
- redusert appetitt

Dette legemidlet kan redusere appetitten din, mengden mat du spiser og vekten din.

Dersom du går for raskt ned i vekt (mer enn 1,5 kg pr. uke) bør du snakke med legen din ettersom det kan føre til problemer, som gallesteiner.

- reaksjoner på injeksjonsstedet

Hvis du har en reaksjon på injeksjonsstedet (rødhet, utslett eller kløe) kan du be legen om å få noe for å lindre tegn eller symptomer. Du vil muligens se eller føle en liten kul under huden etter injeksjonen, denne bør forsvinne i løpet av 4 til 8 uker. Du skal ikke være nødt til å avbryte behandlingen.

Mindre vanlige bivirkninger

- nedsatt nyrefunksjon
- dehydrering, noen ganger med nedsettelse av nyrefunksjonen
- intestinal obstruksjon (blokkering i tarmen)
- raping
- uvanlig smak i munnen
- økt svetting
- hårtap
- søvnighet
- en forsinkelse i magetømmingen
- betent galleblære
- gallesten

Sjeldne bivirkninger

- følelse av å være ansent

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

I tillegg er det rapportert noen **andre bivirkninger**:

- blødning eller blåmerker lettere enn normalt på grunn av lavt blodplatenivå.
- endringer i INR (måling av blodfortynning) er rapportert når det er brukt sammen med warfarin.
- hudreaksjoner på injeksjonsstedet etter injeksjon av eksantid. Dette inkluderer puss i hulrom (byll) og hovent, rødt område i huden som føles varmt og ømt (cellulitt).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller diabetessykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Bydureon

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og kartongen etter ”EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Pennen kan oppbevares ved høyst 30 °C i opptil 4 uker før bruk.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bydureon-penn som har vært frosset, skal kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Bydureon

- Virkestoff er eksenatid. Hver ferdigfylte penn inneholder 2 mg eksenatid. Etter fortykning er gitt dose 2 mg/0,65 ml.
- Andre innholdsstoffer er:
- I pulveret: poly (D,L-laktid-ko-glykolid) og sukrose.
- I væsken: karmellosenatrium, natriumklorid, polysorbat 20, natriumdihydrogenfosfat monohydrat, dinatriumfosfat heptahydrat, vann til injeksjonsvæsker og natriumhydroksid (for justering av pH).

Hvordan Bydureon ser ut og innholdet i pakningen

Dette legemidlet er tilgjengelig som et pulver og væske for injeksjon, suspensjon i en ferdigfylt penn. Pulveret (2 mg) i det ene kammeret, er hvitt til off-white, og væsken (0,65 ml) i det andre kammeret, er en klar, fargeløs til lysegul eller lysebrun oppløsning. Hver enkeltdose ferdigfylte penn er tilgjengelig med en tilpasset kanyle. Hver eske inneholder også en ekstra kanyle.

Dette legemidlet er tilgjengelig i en pakke på 4 enkeltdose ferdigfylte penner, og en multipakke med 12 (3 pakker med 4) enkeltdose ferdigfylte penner. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Bydureon 2 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt penn eksenatid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller diabetessykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller diabetessykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Bydureon er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Bydureon
3. Hvordan du bruker Bydureon
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Bydureon
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Bydureon er og hva det brukes mot

Bydureon inneholder virkestoffet exsenatid. Det er et legemiddel til injeksjon som brukes til å forbedre blodsukkerkontroll hos voksne, ungdom og barn i alderen 10 år og oppover med diabetes mellitus type 2.

Dette legemidlet brukes i kombinasjon med følgende legemidler til behandling av diabetes: metformin, sulfonylurea, tiazolidindioner (kombinasjonsbehandling med tiazolidindion ble kun undersøkt hos voksne pasienter), SGLT2-hemmere og/eller langtidsvirkende insulin. Legen forskriver nå dette legemidlet som en tilleggsmedisin for å bidra til å kontrollere blodsukkeret. Fortsett å følge planen for kosthold og trening.

Du har diabetes fordi kroppen ikke produserer nok insulin til å kontrollere blodsukkersukkernivået ditt, eller fordi kroppen ikke klarer å bruke insulinet riktig. Dette legemidlet hjelper kroppen med å øke produksjonen av insulin når blodsukkeret ditt er høyt.

2. Hva du må vite før du bruker Bydureon

Bruk ikke Bydureon:

- Hvis du er allergisk overfor exsenatid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller diabetessykepleier angående følgende før du bruker Bydureon:

- Hvis du bruker dette legemidlet sammen med sulfonylurea, siden lavt blodsukker (hypoglykemi) kan oppstå. Sjekk blodsukkernivået ditt med jevne mellomrom. Spør lege, apotek eller diabetessykepleier hvis du er usikker på om noen av dine legemidler inneholder et sulfonylurea.
- Hvis du har diabetes type 1 eller diabetisk ketoacidose, siden dette legemidlet i så fall ikke skal brukes.
- Hvordan du injiserer dette legemidlet. Det skal injiseres i underhuden, og ikke i en vene (blodåre) eller i en muskel.

- Hvis du har alvorlige problemer med å få magen til å tømme innholdet (inkludert gastroparese (svakket eller opphevet muskelaktivitet i magesekkeveggen)) eller fordøyelse av mat, anbefales ikke bruk av dette legemidlet. Virkestoffet i dette legemidlet gjør magetømmingen tregere slik at maten passerer saktere gjennom magen.
- Dersom du har hatt betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) (se avsnitt 4).
- Dersom du går for raskt ned i vekt (mer enn 1,5 kg pr. uke) bør du snakke med legen din ettersom det kan føre til problemer, som gallesteiner.
- Bruk av dette legemidlet anbefales ikke hvis du har alvorlig nyresykdom eller behandles med dialyse.

Bydureon er ikke et insulin og skal derfor ikke brukes som erstatning for insulin.

Barn og ungdom

Bydureon kan brukes til ungdom og barn i alderen 10 år og oppover. Det finnes ingen tilgjengelige data for bruk av dette legemidlet hos barn under 10 år.

Andre legemidler og Bydureon

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, spesielt:

- andre legemidler som brukes i behandling av diabetes type 2, som legemidler som virker på samme måte som Bydureon (for eksempel: liraglutid eller andre eksenatidinnholdende preparater), da bruk av disse legemidlene sammen med Bydureon ikke anbefales.
- blodfortynnende legemidler (antikoagulanter) f.eks. warfarin, ettersom du vil trenge ekstra overvåkning av endringer i INR (måling av blodets koagulasjonstid) under oppstart av behandling med dette legemidlet.
- legemidler som inneholder sulfonylurea, da lavt blodsukker (hypoglykemi) kan forekomme ved samtidig bruk med Bydureon.
- hvis du bruker insulin, vil legen din fortelle deg hvordan du skal redusere insulindosen, og vil anbefale deg å kontrollere blodsukkeret oftere, for å forhindre hyperglykemi (høyt blodsukker) og diabetisk ketoacidose (en komplikasjon ved diabetes som skjer når kroppen ikke er i stand til å bryte ned glukose fordi det ikke er tilstrekkelig insulin).

Graviditet og amming

Det er ikke kjent om dette legemidlet kan skade fosteret, og det skal derfor ikke brukes under graviditet eller i minst 3 måneder før en planlagt graviditet.

Det er ikke kjent om eksenatid går over i morsmelk. Du bør ikke bruke dette legemidlet mens du ammer.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør bruke prevensjon hvis du potensielt kan bli gravid under behandling med dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Hvis du bruker dette legemidlet sammen med et sulfonylurea, kan blodsukkeret bli lavt (hypoglykemi). Hypoglykemi kan redusere konsentrasjonsevnen. Vær oppmerksom på dette mulige problemet i alle situasjoner der du kan utsette deg selv og andre for fare (f.eks. når du kjører en bil eller bruker maskiner).

3. Hvordan du bruker Bydureon

BCise er navnet på den ferdigfylte pennen som brukes for å injisere Bydureon-legemidlet ditt.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen, apoteket eller diabetessykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller diabetessykepleier hvis du er usikker.

Du skal injisere dette legemidlet én gang i uken, når som helst på dagen, i sammenheng med eller utenom måltid.

Du skal injisere dette legemidlet i huden (subkutan injeksjon) i mageområdet (abdomen), øvre del av benet (låret) eller på baksiden av overarmen. Ikke injiser i en vene (blodåre) eller muskel.

Du kan injisere i samme kroppsdel hver uke, men bruk ikke det samme injeksjonsstedet på kroppsdelene.

Sjekk blodsukkernivået ditt med jevne mellomrom. Dette er spesielt viktig hvis du også bruker sulfonylurea.

Følg bruksanvisningen i kartongen når du skal injisere Bydureon BCise

Legen din eller en diabetessykepleier skal lære deg hvordan du injiserer Bydureon før du bruker det for første gang.

Ta ut en penn fra kjøleskapet og la den ligge flatt i minst 15 minutter. Bland suspensjonen ved å riste kraftig i minst 15 sekunder. Suspensjonen skal kun brukes hvis den er jevnt blandet, hvit til «off-white» og blakket. Hvis du oppdager hvitt legemiddel på sidene, nederst eller øverst i penn-vinduet, er legemidlet IKKE godt blandet. Rist kraftig igjen til den er godt blandet.

Du skal injisere dette legemidlet rett etter å ha blandet suspensjonen.

Bruk en ny penn til hver injeksjon. Du bør kaste pennen på en trygg måte etter hver bruk, slik legen din eller diabetessykepleieren har vist deg.

Dersom du tar for mye av Bydureon

Snakk med lege hvis du tar for mye av dette legemidlet, da du kan trenge medisinsk behandling. For mye av dette legemidlet kan forårsake kvalme, oppkast, svimmelhet eller symptomer på lavt blodsukker (se avsnitt 4).

Dersom du har glemt å ta Bydureon

Det kan være lurt å velge en fast dag for Bydureon-injeksjon.

Dersom du glemmer en dose og det er 3 eller flere dager til neste dosering, skal du ta den glemte dosen så snart det lar seg gjøre. Du kan fortsette med den valgte dagen din for den neste injeksjonen. Dersom du glemmer en dose og det kun er 1 eller 2 dager til neste dosering, hopp over den glemte dosen og ta den neste som vanlig på den valgte dagen din. Du kan også endre den valgte injeksjonsdagen, så lenge den forrige dosen var tatt for 3 eller flere dager siden.

Ta ikke to doser av Bydureon med mindre enn 3 dagers mellomrom.

Hvis du ikke er sikker på om du har injisert hele dosen med Bydureon

Hvis du er usikker på om du har injisert hele dosen, må du ikke injisere enda en dose med dette legemidlet, men ta den neste uke som planlagt.

Dersom du avbryter behandling med Bydureon

Snakk med legen din først dersom du føler at du bør avbryte behandlingen med dette legemidlet. Hvis du slutter å bruke legemidlet kan dette påvirke blodsukkernivået ditt.

Spør lege, apotek eller diabetessykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylakse) er rapportert sjeldent (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer).

Du bør oppsøke lege omgående hvis du opplever symptomer som

- Hevelser i ansikt, tunge eller svelg (angioødem)
- Overfølsomhet (utslett, kløe og rask opphovning av vev i hals, ansikt, munn eller svelg)
- Svelgevansker
- Elveblest og pustevansker

Betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) er rapportert som mindre vanlig (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer) hos pasienter som får dette legemidlet. Pankreatitt kan være en alvorlig, potensielt livstruende medisinsk tilstand.

- Fortell legen din hvis du har hatt pankreatitt, gallestein, alkoholisme eller svært høye triglyseridnivåer. Disse medisinske tilstandene kan øke faren for å få pankreatitt eller å få det på nytt, uansett om du bruker dette legemidlet eller ikke.
- **SLUTT** å ta dette legemidlet og kontakt lege umiddelbart hvis du opplever kraftige og vedvarende magesmerter, med eller uten oppkast, ettersom du kan ha betent bukspyttkjertel (pankreatitt).

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- lavt blodsukker (hypoglykemi) når det tas med legemidler som inneholder **sulfonylurea**

Når dette legemidlet brukes samtidig med et legemiddel som inneholder **sulfonylurea**, kan det oppstå episoder med lavt blodsukker (hypoglykemi, som regel mild til moderat). Det kan bli nødvendig å redusere dosen med sulfonylurea mens du bruker dette legemidlet. Tegnene og symptomene på lavt blodsukker kan inkludere hodepine, døsighet, svakhet, svimmelhet, forvirring, irritabilitet, sult, rask hjerterytme, svetting og nervøsitet. Legen skal fortelle deg hvordan du behandler lavt blodsukker.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opp til 1 av 10 personer)

- lavt blodsukker (hypoglykemi) når det tas med insulin
- hodepine
- svimmelhet
- kvalme (kvalme er vanligst i begynnelsen av behandlingen med dette legemidlet, men vil avta over tid hos de fleste pasienter)
- diaré
- oppkast
- forstoppelse
- fordøyelsesvansker
- halsbrann
- oppblåst mage
- magesmerter
- kløe eller rødhet ved injeksjonsstedet
- tretthet (utmattelse)

Mindre vanlige bivirkninger

- lavt blodsukker (hypoglykemi) når dette legemidlet tas med legemidler som ikke inneholder **sulfonylurea**
- redusert appetitt

Dette legemidlet kan redusere appetitten din, mengden mat du spiser og vekten din.

Dersom du går for raskt ned i vekt (mer enn 1,5 kg pr. uke) bør du snakke med legen din ettersom det kan føre til problemer, som gallesteiner.

- dehydrering
- uvanlig smak i munnen
- søvnighet
- luft i magen (promping)
- raping
- intestinal obstruksjon (blokkering i tarmen)
- elveblest
- økt svetting
- utslett, kløe
- hårtap
- nedsatt nyrefunksjon
- reaksjoner på injeksjonsstedet

Hvis du har en reaksjon på injeksjonsstedet (rødhet, utslett eller kløe) kan du be legen om å få noe for å lindre tegn eller symptomer. Du vil muligens se eller føle en liten kul under huden etter injeksjonen, denne bør forsvinne i løpet av 4 til 8 uker. Du skal ikke være nødt til å avbryte behandlingen.

- tap av energi og styrke
- en forsinkelse i magetømmingen
- gallesten
- betent galleblære

Sjeldne bivirkninger

- følelse av å være anspent

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

I tillegg er det rapportert noen **andre bivirkninger**:

- blødning eller blåmerker lettere enn normalt på grunn av lavt blodplatenivå.
- hudreaksjoner på injeksjonsstedet etter injeksjon av eksenatid. Dette inkluderer puss i hulrom (byll) og hovent, rødt område i huden som føles varmt og ømt (cellulitt).
- endringer i INR (måling av blodfortynning) er rapportert når det er brukt sammen med warfarin.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller diabetessykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Bydureon

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og kartongen etter ”EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Bydueron BCise penn oppbevares på følgende måte:

- Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).
- Pennen kan oppbevares ved høyst 30 °C i opptil 4 uker før bruk.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Pennen må oppbevares liggende.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Bydureon BCise penn

- Virkestoff er eksenatid. Hver ferdigfylte penn inneholder 2 mg eksenatid.
- Andre innholdsstoffer er: poly (D,L-laktid-ko-glykolid), sukrose og triglyserid av middels kjedelengde.

Hvordan Bydureon ser ut og innholdet i pakningen

Depotinjeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt penn (BCise).

Hvit til off-white opak suspensjon.

Hver ferdigfylte penn gir 2 mg eksenatid i et volum på 0,85 ml.

Dette legemidlet er tilgjengelig i en pakke med 4 enkeltdose ferdigfylte penner (BCise) og en multipakning med 12 (3 pakninger med 4) enkeltdose ferdigfylte penner (BCise). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

BRUKSANVISNING

Trinnvis bruksanvisning

Bydureon 2 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon

Hvis du har spørsmål om bruk av Bydureon

- Se Vanlige spørsmål og svar

Nyttige råd

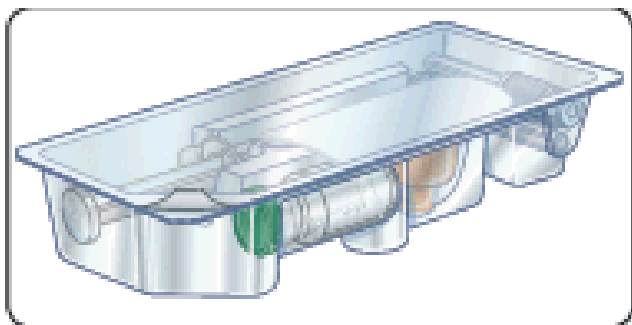
- Ta deg god tid.
- Følg denne bruksanvisningen trinnvis.
- Du trenger nok tid til å fullføre alle trinnene uten opphold.
- Du trenger antageligvis mindre tid når du blir vant til å gi deg selv injeksjoner.

VIKTIG:

Les og følg hvert trinn i disse instruksjonene grundig *hver gang* du tar Bydureon. Hopp ikke over noen trinn. Les også *pakningsvedlegget* i kartongen.

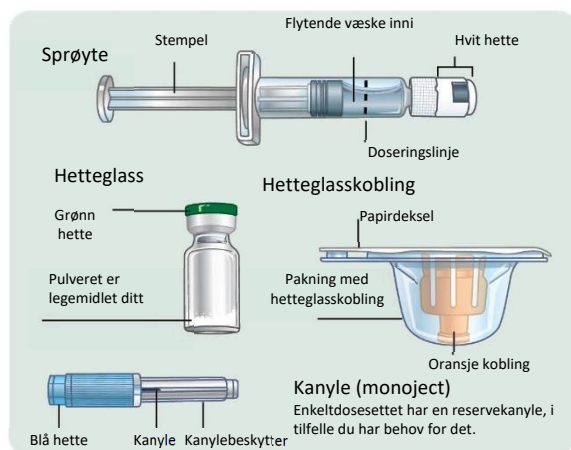
Beskrivelse av delene

Enkeltdosesett



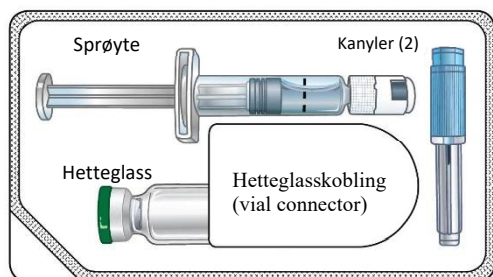
Løft her for en nærmere kikk på delene

Hold denne klaffen åpen slik at du kan se på den når du går gjennom trinnene



Beskrivelse av delene

Enkeltdosesett



Innhold

For å ta riktig dose, må du lese hvert punkt slik at du utfører hvert trinn i riktig rekkefølge.

Denne veiledningen er delt inn i punkter:

- 1 Komme i gang
- 2 Sette sammen delene
- 3 Blande legemidlet og fylle sprøyten
- 4 Injisere legemidlet

Vanlige spørsmål og svar

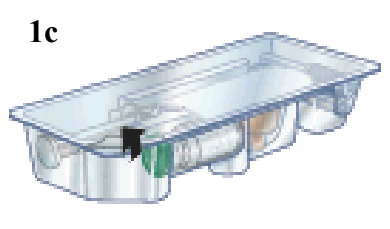
1. Komme i gang

1a Ta et enkeltdosesett ut av kjøleskapet.

Forbered sikker kassering av brukte kanyler og sprøyter. Ha det du trenger for hånden for å kaste brukte kanyler og sprøyter på en sikker måte.

1b Vask hendene.

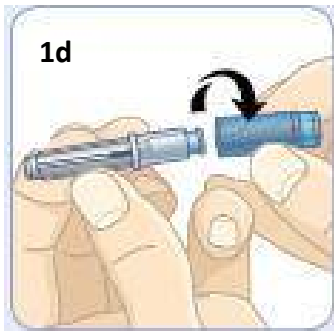
1c



Åpne ved å trekke tilbake dekslet.

Ta ut sprøyten. væsken i sprøyten skal være klar og fri for partikler. Det gjør ikke noe om det er luftbobler i væsken.

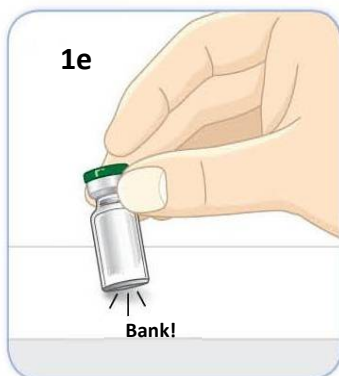
Plasser kanylen, pakken med hetteglasskoblingen, hetteglasset og sprøyten på en ren, flat overflate.



1d
Ta opp kanylen og skru av den blå hetten.

Sett fra deg den tildekte kanylen. Kanylen er nå klargjort. Du vil få bruk for den senere.

Det finnes en reservekanyle i tilfelle du trenger den.



1e
Ta opp hetteglasset.

Bank hetteglasset flere ganger mot en hard overflate for å løsne pulveret.



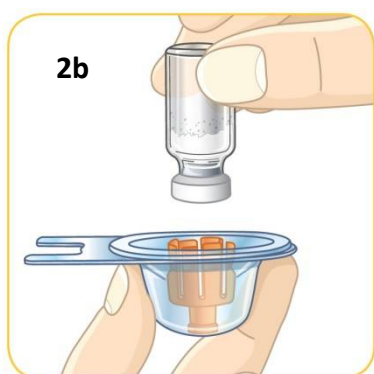
1f
Fjern den grønne hetten ved hjelp av tommelen.

Sett ned hetteglasset.

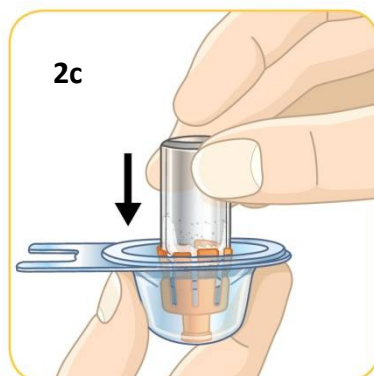
2. Sette sammen delene



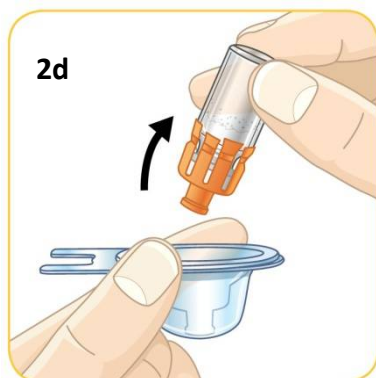
Ta opp pakken med hetteglasskoblingen og trekk av papirdekselet. Ikke ta på den oransje koblingen i pakken.



**Hold pakken med hetteglasskoblingen.
Hold hetteglasset med den andre hånden.**



Skyv toppen av hetteglasset godt inn i den oransje koblingen.

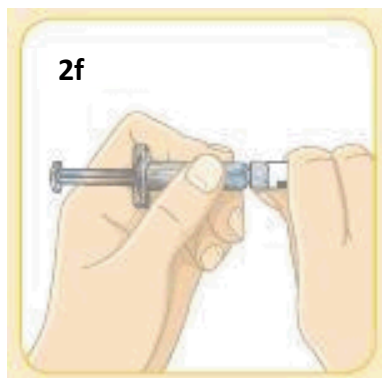


Ta hetteglasset som nå er festet til den oransje koblingen, ut av pakningen.



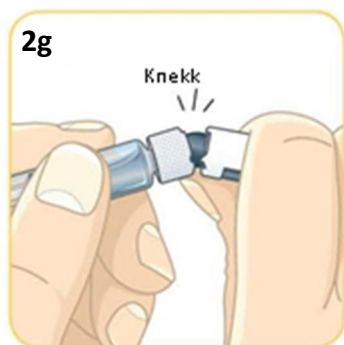
Hetteglasset skal nå se slik ut.

Sett det ned til senere.



Ta opp sprøyten.

Med den andre hånden holdes de 2 grå firkantene på den hvite hetten.



Bryt av hetten

Pass på at stempelet ikke skyves inn.

Hetten knekkes av på samme måte som man knekker en kvist.



Hetten ser slik ut etter at den er knekket av.

Du har ikke lenger bruk for hetten og den kan kastes.

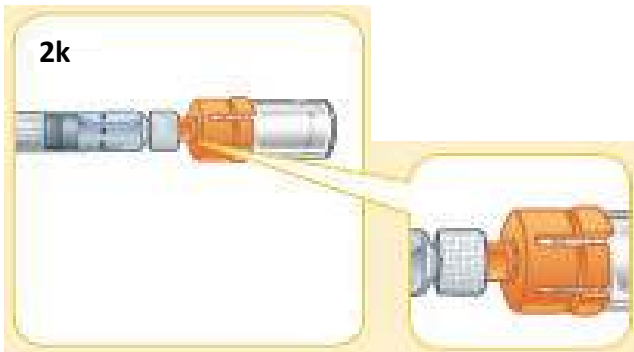


Sprøyten skal nå se slik ut.



Ta opp hetteglasset med den oransje koblingen tilkoblet.

Skr den **oransje koblingen** på sprøyten til den sitter fast. Pass på å holde den oransje koblingen mens du skrur. Ikke skrur til for hardt. Vær forsiktig så du ikke presser inn stempelet.

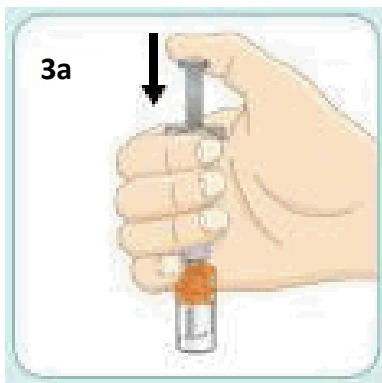


De sammenkoblede delene skal nå se slik ut.

3. Blande legemidlet og fylle sprøyten

VIKTIG:

I de neste trinnene skal du blande legemidlet og fylle sprøyten. Når legemidlet er blandet, skal det injiseres med en gang. **Du må ikke spare det blandede legemidlet til en senere injeksjon.**



Skyv ned stempelet med tommelen til det stanser, og hold tommelen på plass.

Det kan kjennes ut som om stempelet spretter litt tilbake.



Fortsett å skyve ned stempelet med tommelen og **rist kraftig**. Rist til væsken og pulveret er godt blandet.

Ikke vær redd for at hetteglasset kan løsne. Den oransje koblingen holder det fast i sprøyten.

Rist kraftig på samme måte som du ville riste en flaske salatdressing med olje og eddik.



Når legemidlet er godt blandet, skal det ha et uklart utseende.



Hvis du oppdager klumper med tørt pulver på sidene eller bunnen av hetteglasset, er legemidlet **IKKE** godt blandet.

Rist kraftig på nytt til det er godt blandet.

Fortsett å presse på stempelet med tommelen mens du ryster.

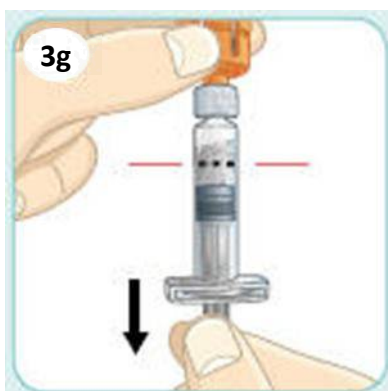


Hold deretter hetteglasset slik at sprøyten er vendt oppover. Fortsett å skyve stempelet med tommelen til det stanser, og hold det på plass.



Bank forsiktig på hetteglasset med den andre hånden. Fortsett å skyve stempelet med tommelen for å holde stempelet på plass.

Bankingen bidrar til at legemidlet renner ned langs sidene i hetteglasset. Det gjør ikke noe om det finnes luftbobler.



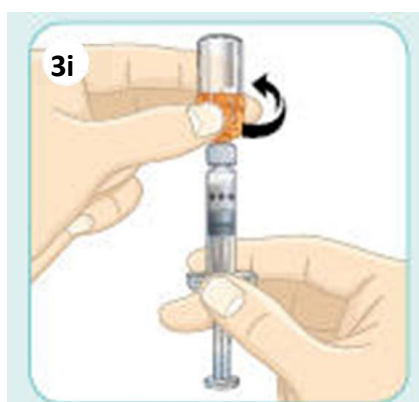
Trekk stempelet ned forbi den svartprikkede doseringslinjen.

Dette trekker legemidlet fra hetteglasset og inn i sprøyten. Du kan oppdage luftbobler. Dette er normalt.

Litt væske kan feste seg på sidene av hetteglasset. Dette er også normalt.



Hold stempelet på plass med én hånd slik at det ikke beveger seg.



Fjern den oransje koblingen ved å skru med den andre hånden.

Når koblingen er fjernet, må du passe på at stempelet ikke skyves inn.

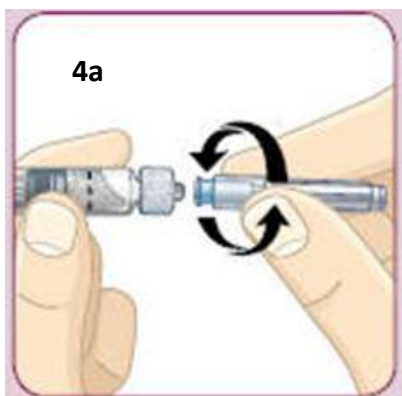


Sprøyten skal nå se slik ut.

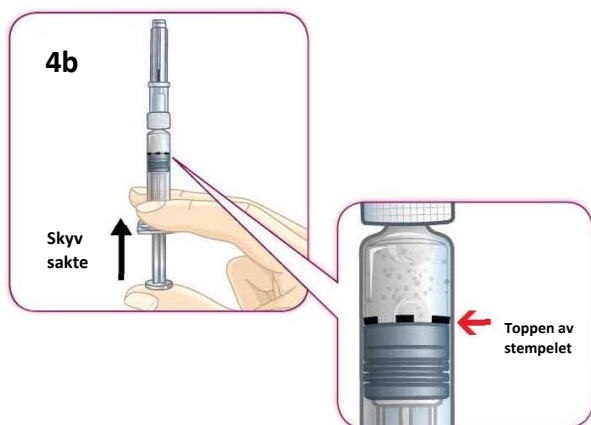
4. Injisere legemidlet

VIKTIG:

Les de neste trinnene nøye og se nøye på bildene.
Dette hjelper deg med å få riktig dose av legemidlet.



Skru kanylen på sprøyten til den sitter fast. Fjern ikke kanyledekslet ennå. Vær forsiktig så du ikke presser inn stempelet.



Skyv stempelet langsomt inn slik at toppen av stempelet er på linje med den svartprikkede doseringslinjen.

Fjern deretter tommelen fra stempelet.

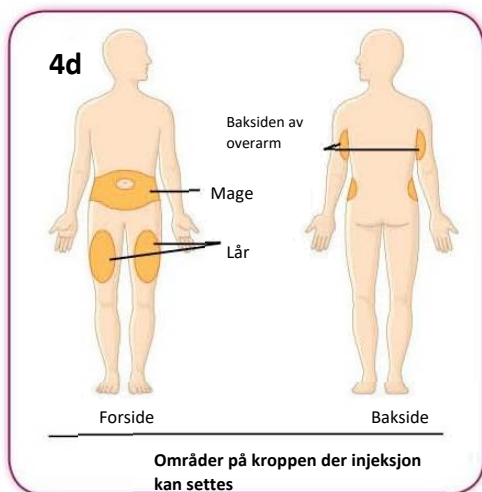
Det er viktig å stanse ved denne linjen, ellers går legemiddel til spille og du får feil dose.



Toppen av stempelet må holdes på linje med den svartprikkede doseringslinjen når du går gjennom de neste trinnene. Dette hjelper deg med å få riktig dose av legemidlet.

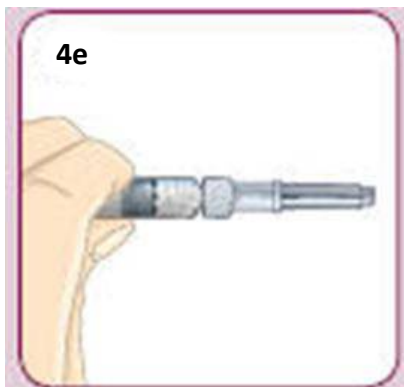
VIKTIG:

Det er normalt å se noen luftbobler i blandingen. Luftboblene vil ikke skade deg eller påvirke dosen.

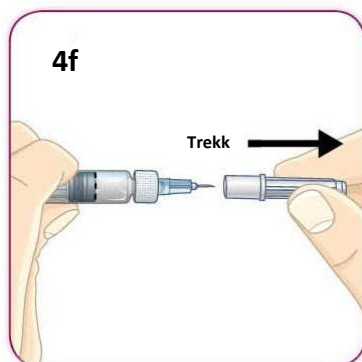


Hver legemiddeldose kan injiseres i magen (abdomen), låret eller baksiden av overarmen.

Du kan bruke samme område på kroppen hver uke. Sørg imidlertid for å velge et annet injeksjonssted i dette området.



Hold i sprøyten nær den svartprikkede doseringslinjen.



Trekk kanyledekslet rett av.
Ikke skru.

Pass på at stempelet ikke skyves inn.

Når du fjerner dekslet kan det hende du ser 1 eller 2 dråper av væsken. Dette er normalt.



Forsikre deg om at du bruker injeksjonsteknikken legen din eller diabetesykepleier har anbefalt. Husk: Du må ta injeksjonen din rett etter at du har blandet Bydureon.

Sett kanylen inn i underhuden (subkutant). Du injiserer hele dosen ved å skyve stempelet ned med tommelen til det stanser.

Trekk ut kanylen.

Se pakningsvedlegget (avsnitt 3) om hva du skal gjøre hvis du ikke er sikker på om du har fått hele dosen.

4h. Kast sprøyten med kanylen fremdeles tilkoblet, som anvist av legen din eller diabetesykepleier. IKKE forsøk å sette kanyledekslet tilbake på kanylen eller å bruke kanylen om igjen.

Du trenger ikke å ta vare på noen av delene. Hvert enkeltdosesett har alt du trenger for din ukentlige dose med Bydureon.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

Når det er tid for din neste ukentlige dose, starter du på nytt med trinn 1.

Vanlige spørsmål og svar

Hvis spørsmålet ditt handler om:

Hvor raskt injeksjonen skal settes etter blanding

Se spørsmål nummer:

1

Blanding av legemidlet

2

Luftbobler i sprøyten

3

Festing av kanylen

4

Fjerning av kanyledekslet

5

At stempelet ikke er på linje med den svartprikkede doseringslinjen

6

At stempelet ikke kan skyves ned ved injisering

7

Vanlige spørsmål og svar

1. Når legemidlet er blandet, hvor lenge kan jeg vente før jeg setter injeksjonen?

Du skal sette injeksjonen med Bydureon så snart det er blandet. Hvis du ikke injiserer Bydureon med en gang, begynner legemidlet å danne små klumper i sprøyten. Disse klumpene kan tette kanylen når du setter injeksjonen (se spørsmål 7).

2. Hvordan vet jeg at legemidlet er godt blandet?

Når legemidlet er godt blandet, skal det ha et uklart utseende. Det skal ikke finnes tørt pulver på sidene eller bunnen av hetteglasset. Hvis du oppdager tørt pulver, må du riste kraftig mens du fortsetter å skyve ned stempelet med tommelen. (Dette spørsmålet er knyttet til trinnene vist i avsnitt 3a til 3d).

3. Jeg er klar til å sette injeksjonen. Hva skal jeg gjøre hvis jeg oppdager luftbobler i sprøyten?

Det er normalt at det dannes luftbobler i sprøyten. Luftboblene vil ikke skade deg eller påvirke dosen. Bydureon injiseres i underhuden (subkutant). Luftbobler er ikke et problem ved denne typen injeksjon.

4. Hva skal jeg gjøre hvis jeg har problemer med å feste kanylen?

Kontroller først at du har tatt av den blå hetten. Skru deretter kanylen på sprøyten til den sitter fast. For å forhindre at legemiddel går tapt, må ikke stempelet skyves inn mens kanylen festes. For mer informasjon om injeksjonsteknikker, må du forhøre deg med helsepersonell. (Dette spørsmålet er knyttet til trinn 4a.)

5. Hva skal jeg gjøre hvis jeg har problemer med å fjerne kanyledekslet?

Hold sprøyten med én hånd nær den svartprikkede doseringslinjen. Hold kanyledekslet med den andre hånden. Trekk kanyledekslet rett av. Du må ikke skru. (Dette spørsmålet er knyttet til trinn 4f.)

6. Jeg er ved trinn 4c. Hva skal jeg gjøre hvis toppen av stempelet er skjøvet forbi den svartprikkede doseringslinjen?

Den svartprikkede doseringslinjen viser den riktige dosen. Hvis toppen av stempelet er skjøvet forbi linjen, skal du fortsette fra trinn 4d og sette injeksjonen. Før neste injeksjon om 1 uke må du gjennomgå instruksjonene for trinn 3a til 4h nøye.

7. Når jeg injiserer, hva skal jeg gjøre hvis jeg ikke kan skyve stempelet helt ned?

Dette betyr at kanylen er tilstoppet. Fjern kanylen og skift den ut med reservekanylen fra settet ditt. Velg deretter et annet injeksjonssted og fullfør injeksjonen.

For å gjennomgå hvordan du:

- Fjerner den blå hetten fra kanylen, se trinn 1d
- Fester kanylen, se trinn 4a
- Fjerner kanyledekslet og setter injeksjonen, se trinn 4e til 4g

Hvis du fremdeles ikke kan skyve stempelet helt ned, må du trekke ut kanylen. Se pakningsvedlegget (avsnitt 3) hvis du ikke er sikker på om du har fått hele dosen.

For å forhindre tilstopping av kanylen, må legemidlet alltid blandes godt og injiseres rett etter blanding.

Bydureon behøver kun tas én gang i uken.

Skriv ned at du har tatt din Bydureon i dag og merk av i kalenderen når det er tid for neste injeksjon.

Hvor du kan lære mer om Bydureon

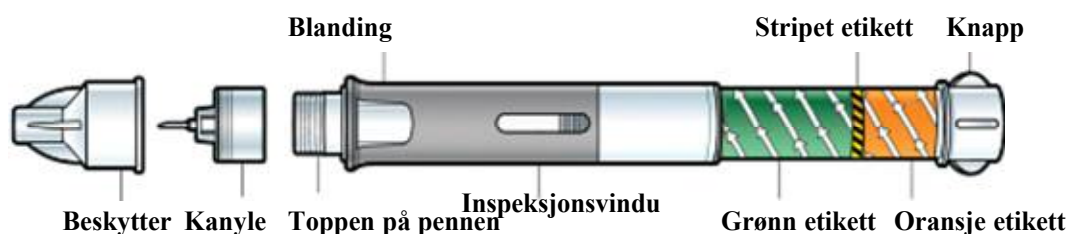
- **Forhør deg med lege, apotek eller diabetessykepleier**
- **Les pakningsvedlegget nøye**

BRUKSANVISNING

Les instruksjonene nøye før bruk

Bydureon 2 mg pulver og væske til depotinjeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt penn

Slik brukes Bydureon i ferdigfylt penn (Bydureon penn)



Før du bruker pennen, anbefales det at du får opplæring av lege eller diabetessykepleier for riktig bruk.

Med mindre en annen person som har fått opplæring kan hjelpe til med injeksjonen, er ikke dette legemidlet anbefalt for personer som er blinde eller som ikke har så godt syn.

Trinn 1: Forberedelse av pennen

A. Temperer pennen.

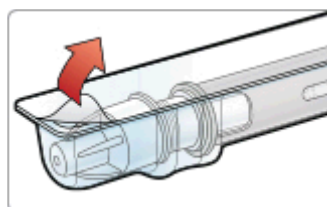
Ta ut en penn fra kjøleskapet og la den være i romtemperatur i minst 15 minutter. Penn som er gått ut på dato **SKAL IKKE** brukes.



Vask hendene mens pennen temperes.

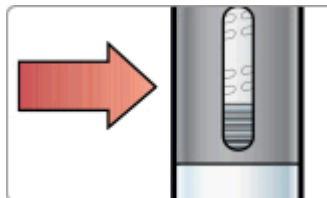
B. Åpne pakningen,

ved å dra i det merkede hjørnet på dekslet. Ta så ut pennen og kanylen. **BRUK IKKE** pennen eller kanylen hvis noen av delene er ødelagt eller mangler.



C. Sjekk væsken,

i inspeksjonsvinduet Den skal være klar og uten partikler. Luftbobler i væsken er normalt.



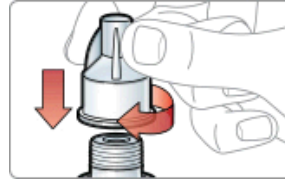
D. Trekk av papirdekslet,

som sitter på kanylebeskytteren.



E. Fest kanylen til pennen,

ved å skyve og å skru den på toppen av pennen til den sitter fast. **IKKE** fjern kanylebeskytteren ennå.

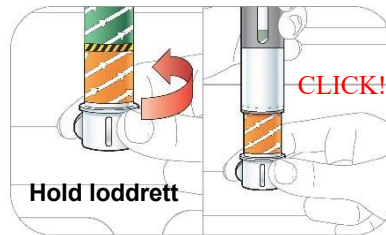


IKKE FORTSETT hvis nålen ikke er festet ordentlig

Trinn 2: Blande dosen

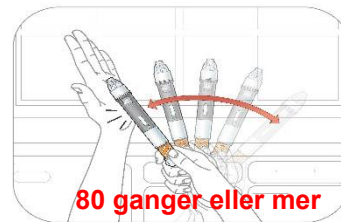
A. Blande sammen legemidlet.

Vri knappen mot klokken, **sakte**, mens du holder **pennen loddrett** med nålebeskytteren øverst. **Stopp** når du hører et klikk og den grønne etiketten blir borte.



B. Slå bestemt på pennen for å blande.

- Hold pennen på enden med den oransje etiketten og **slå pennen bestemt mot håndflaten**.
- Vend pennen nå og da **UTEN** å vri på knappen.
- Slå bestemt på den ferdigfylte pennen inntil det oppstår en jevn uklar suspensjon uten klumper.
- Du må kanskje slå med den 80 ganger eller mer.



- **C. Sjekk suspensjonen. Hold pennen opp mot lyset og se gjennom begge sidene av blandevinduet.** Oppløsningen skal være **UTEN KLUMPER** og være jevnt uklar.

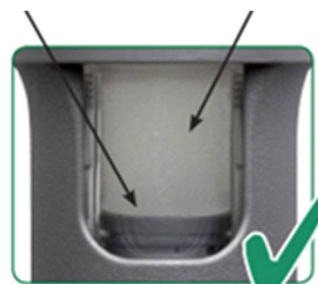
Ikke godt nok blandet

Klumper, klar oppløsning



Riktig blandet

INGEN klumper, jevnt uklart oppløsning



For at du skal få hele dosen må legemidlet være godt blandet.

Hvis det ikke er blandet godt nok må du slå mer bestemt og over lengre tid.

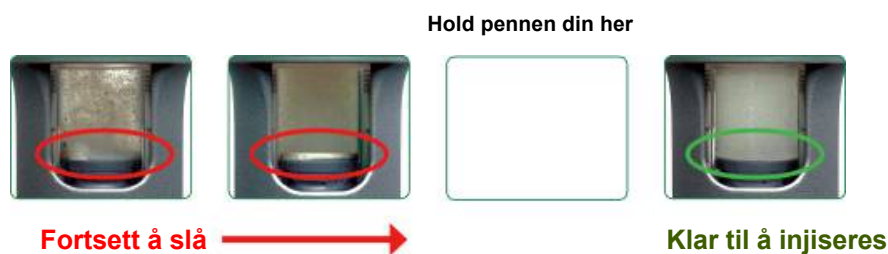


IKKE FORTSETT hvis legemidlet ikke er blandet ordentlig.

For at du skal få hele dosen må legemidlet blandes godt. Hvis det ikke er blandet godt nok må du slå mer bestemt og over lengre tid.

D. Sammenlign begge sidene av blandevinduet mot bildene under,

ved å holde pennen mot denne siden. Se nøye på området rett over **bunnen** av vinduet. Du er klar for å injisere hvis du ikke ser noen klumper.

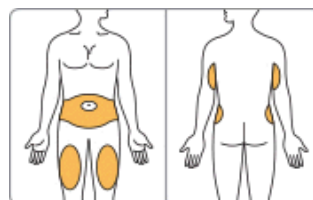


Trinn 3: Injiser dosen

VIKTIG Når dosen er ordentlig blandet må du injisere dosen **umiddelbart**. Den skal ikke spares for senere bruk.

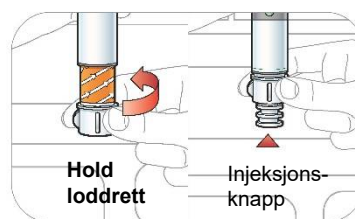
A. Velg injeksjonssted,

i enten mage, lår, eller på baksiden av armen. Du kan benytte samme område på kroppen hver uke, men velg forskjellig injeksjonssted i det området. **Vask området forsiktig** med såpe og vann eller en alkoholserviett.



B. Skru på knappen for å frigjøre injeksjonsknappen.

Mens du holder **pennen loddrett** med kanyledekslet øverst, skru knappen mot klokken til den oransje etiketten blir borte og injeksjonsknappen er frigjort. **IKKE** trykk ned injeksjonsknappen ennå.



C. Fjern kanylebeskytteren,

ved å dra den rett av. **IKKE** vri. Du kan hende du ser noen få dråper med væske på kanylen eller i beskytteren.



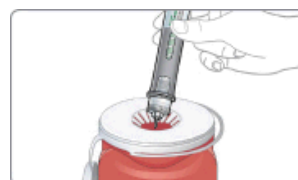
D. Injiser legemidlet.

Stikk kanylen inn i huden (subkutan).
Press injeksjonsknappen med tommelen til du hører et klikk. **Hold i 10 sekunder** for å sikre at du får full dose.



E. Sørg for at pennen blir kastet på forsvarlig måte,

sammen med kanylen i en kanyleboks.
IKKE prøv sette kanylen på igjen eller bruk den på nytt.



Vanlige spørsmål og svar

1. Hvordan vet jeg at legemidlet er blandet ordentlig?

Legemidlet er ordentlig blandet når væsken ser uklar ut i begge vinduene. Det skal ikke være klumper i væsken. Det kan hjelpe å holde pennen opp mot lyset for å se i vinduet. Hvis du oppdager klumper, uansett størrelse, fortsett å slå pennen bestemt mot håndflaten til det er blandet.

2. Jeg har problemer med å blande dosen. Hva skal jeg gjøre?

Husk at før du forbereder dosen må du ta pennen ut av kjøleskapet og la den være ute i minst 15 minutter. Dette gjør at pennen varmes opp til romtemperatur. Det vil være lettere å blande legemidlet hvis pennen er romtemperert.

Sørg for at du holder pennen på enden med knappen og den oransje etiketten. Da blir det lettere å holde pennen riktig og slå den bestemt mot håndflaten.

Det kan også hjelpe å slå vinduet på begge sider mot håndflaten. Fortsett å slå hvis du ser noen klumper.

3. Hvor lenge kan jeg vente med å injisere etter at jeg har blandet legemidlet?

Du må injisere dosen umiddelbart etter at du har blandet den. Hvis du ikke injiserer med en gang kan det danne seg små klumper i pennen og du får kanskje ikke den fulle dosen.

4. Jeg er klar for å injisere dosen. Hva skal jeg gjøre hvis jeg ser luftbobler i pennen?

Det er normalt med luftbobler i pennen. Legemidlet injiseres inn i huden (subkutant). Luftbobler vil ikke skade deg eller påvirke dosen med denne typen injeksjon.

5. Hva skal jeg gjøre hvis jeg ikke klarer å presse inn injeksjonsknappen ordentlig når jeg skal injisere dosen?

Sjekk at du har satt på kanylen fullstendig. Sikre også at du har vridd på knappen til den stoppet, at den oransje etiketten ble borte og at injeksjonsknappen kommer til syne.

Dersom du fremdeles ikke kan presse inn injeksjonsknappen kan det være at kanylen er tilstoppet. Fjern kanylen fra huden og skift ut kanylen med reservekanylen i esken. Se igjennom hvordan du skal sette på kanylen. Velg så et annet injeksjonssted, og avslutt injeksjonen.

Dersom du fremdeles ikke kan presse injeksjonsknappen helt inn, fjern kanylen fra huden. Bruk en kanyleboks for å kaste pennen, som fortsatt har kanylen på.

6. Hvordan vet jeg at jeg har injisert hele dosen?

For å være sikker på at du har fått hele dosen, trykk inn injeksjonsknappen med tommelen til du hører et klikk. Etter klikket, behold kanylen i huden i 10 sekunder. Dette vil gi nok tid til at alt legemidlet går fra pennen og inn i huden.

7. Hvordan kaster jeg Bydureon pennen?

Du trenger en kanyleboks som er stor nok til hele pennen, inkludert kanylen. Påse at boksen har et lokk. Du kan bruke en kanyleboks for risikoavfall, eller en annen beholder i hardplast eller en metallboks. Beholder følger ikke med i kartongen.

Spør på apoteket hvordan du kan kaste beholderen med brukte penner og kanyler på en sikker måte. Beholderen skal ikke kastes i vanlig husholdningsavfall.

BRUKSANVISNING

Les instruksjonene nøye før bruk

Les også pakningsvedlegget i esken

**Bydureon 2 mg depotinjeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt penn
eksenatid**

Én gang ukentlig

Kun til subkutan bruk

Enkeldose ferdigfylt penn

BCise er navnet på den ferdigfylte pennen som brukes for å injisere Bydureon-legemidlet ditt.



Før du begynner

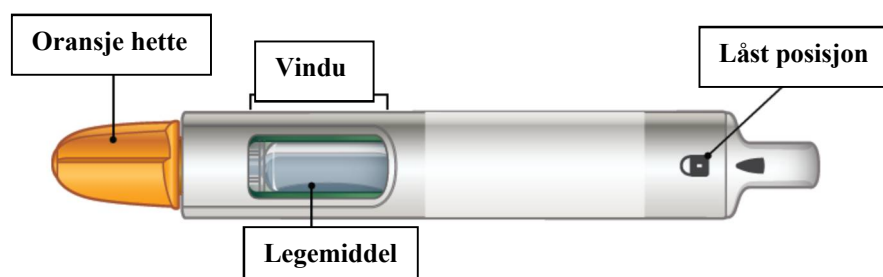
Bydureon BCise-pennen:

- Er en fastdose penn til engangsbruk som automatisk injiserer legemidlet ditt.
- Kommer i låst posisjon før du tar den i bruk. Ikke lås opp pennen før du er klar for å injisere.
- Kanylen er ikke synlig. Du vil ikke se den før, under og etter bruk av pennen.

- **Du må ikke** bruke pennen dersom noen av delene ser ut til å være ødelagt eller skadet.
- Oppbevares liggende i kjøleskapet mellom 2 °C til 8 °C.
- Bydureon BCise-penn skal **ikke** brukes av personer som er blinde eller som ikke kan se ordentlig, med mindre en annen person med tilstrekkelig opplæring i bruken kan hjelpe.
- Oppbevar pennen, og alle legemidler, utilgjengelig for barn.

Før bruk

Legen din eller diabetessykepleieren bør gi deg opplæring i hvordan man injiserer dette legemidlet før du tar det i bruk første gangen



Figur A

Nødvendig utstyr for injeksjonen din:

- Bydureon BCise-penn
- Alkoholservietter
- En ren, flat overflate
- Kanyleboks (se “kassering” instruksjoner på slutten av denne bruksanvisningen)

TRINN 1: Forberede injeksjonen

A. La pennen din oppnå romtemperatur. Ta ut 1 penn fra kjøleskapet og la den ligge i 15 minutter. Bydureon BCise-penn kan oppbevares ved romtemperatur i opptil 4 uker.



Figur B

B. Sjekk utløpsdatoen (merket EXP) som er skrevet på etiketten til pennen. Bruk ikke pennen dersom utløpsdatoen har passert.



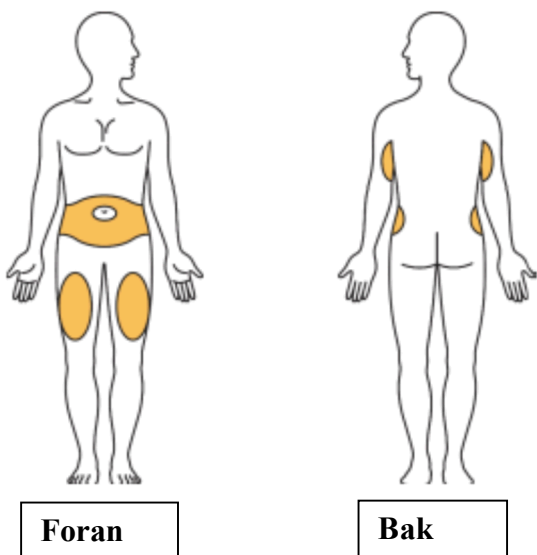
Figur C

C. Vask hendene.

D. Velg injeksjonssted.

På enten mage, lår eller på baksiden av overarmen, se figur D.

Du kan bruke samme område på kroppen hver uke, men velg forskjellige injeksjonssted i det området. Rens området med en alkoholserviett.

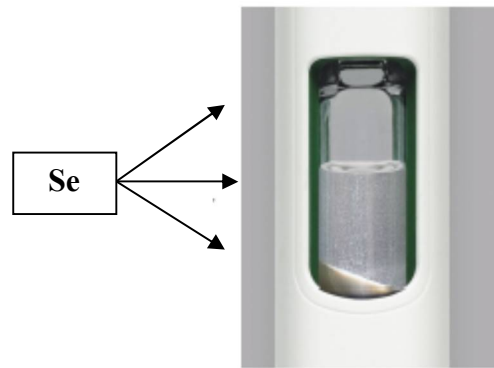


Figur D

TRINN 2: Bland legemidlet

A. Se i vinduet.

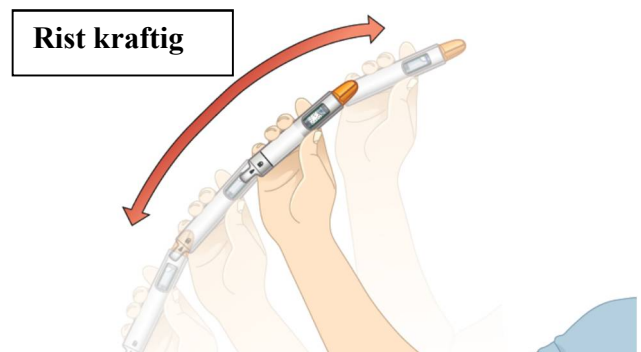
Du kan se hvitt legemiddel langs sidene, på bunnen og toppen. Dette betyr at legemidlet ikke er jevnt blandet.



Figur E

B. Rist pennen kraftig,

med en opp og ned bevegelse, til du ser at legemidlet er jevnt blandet og du ikke lenger kan observere hvitt legemiddel langs sidene, på bunnen og toppen. Rist i minst 15 sekunder.



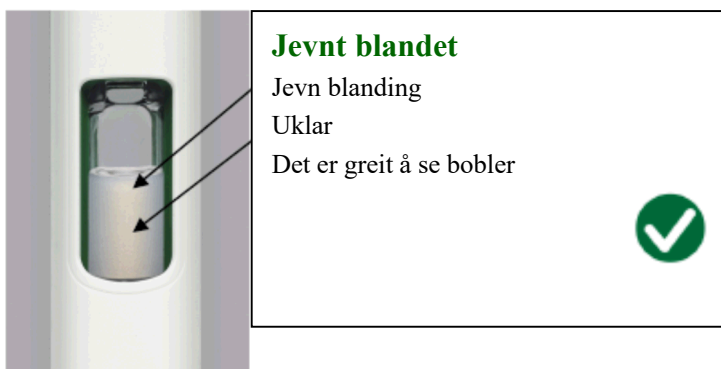
Figur F

C. Undersøk blandingen.

Hold pennen opp mot lyset og se gjennom begge sidene og på bunnen av vinduet. Dersom det ikke er tilstrekkelig blandet, gjenta trinn 2 og undersøk en gang til.



Figur G



Figur H



Ikke gå videre til neste trinn hvis legemidlet ikke er jevnt blandet. For å få en fullstendig dose må legemidlet være jevnt blandet og uklar.

Fortsett å riste kraftig dersom utilstrekkelig blandet.

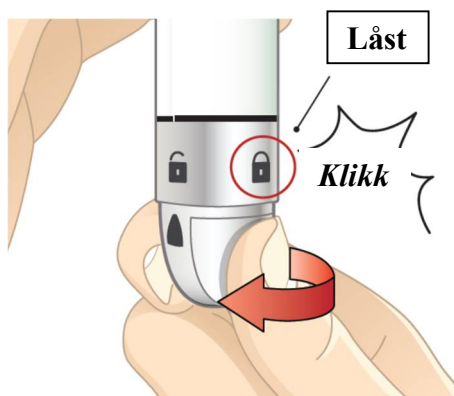
TRINN 3: Forbered pennen

Viktig: Etter legemidlet er fullstendig blandet, må du fullføre forberedelsestrinnene **umiddelbart**, og injisere for å få full dose. Ikke lagre den til senere bruk.

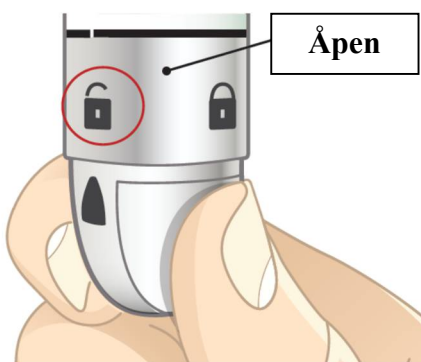
Pennen skal kun låses opp når du er klar for å injisere.

A. Lås opp pennen.

Hold pennen loddrett med den oransje hetten mot taket. Vri knappen fra låst til åpen posisjon inntil du hører et klikk.



Figur I



Figur J

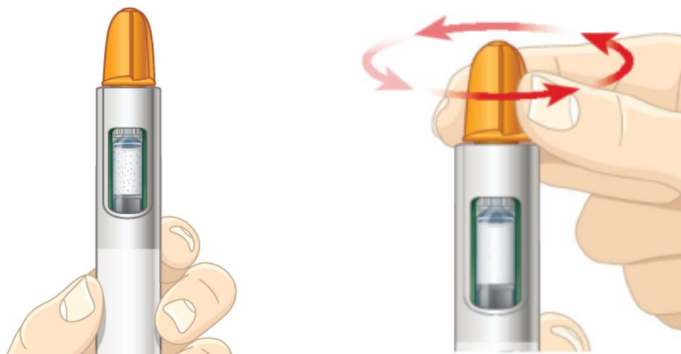
B. Skru bestemt av den oransje hetten, mens pennen enda holdes loddrett.

- Det kan hende hetten må vris et par ganger før den løsner (hvis du hører klikkelyder, vrir du i feil retning).
- Fortsett å holde pennen loddrett for å forhindre lekkasje av legemidlet.

- Et grønt deksel vil dukke opp etter at hetten er fjernet. Det grønne dekselet skjuler kanylen. Det er normalt å se et par dråper på innsiden av hetten. **Ikke** sett hetten tilbake på pennen.

Kast hetten.

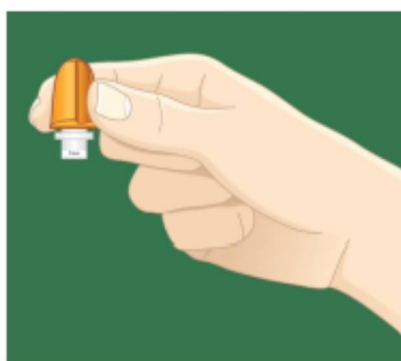
Hold **loddrett** & skru **bestemt** av



Figur K

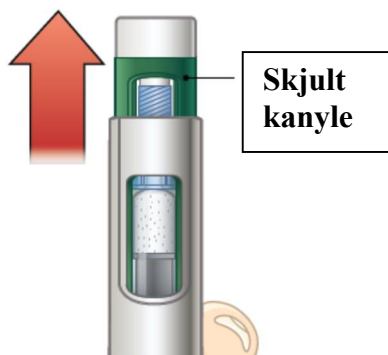
Figur L

Fjern hetten



Figur M

Grønt deksel **dukker** opp

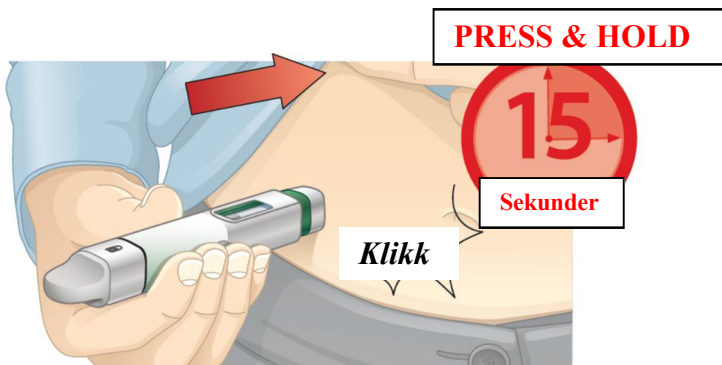


Figur N

TRINN 4: Injisere dosen

A. Injiser og hold:

- Press pennen mot huden. Du vil høre et “klikk” når injeksjonen starter.
- Fortsett å holde pennen mot huden i 15 sekunder. Dette skal sikre at du får full dose.



Figur O

B. Sikre at du får full dose.

Etter at du har fått injeksjonen vil du se en oransje stav i vinduet. Etter at pennen fjernes fra huden, vil det grønne dekselet bevege seg oppover og låses over kanylen. Hvis den oransje staven ikke syns i vinduet etter injisering, se «Vanlige spørsmål og svar» for hva du skal gjøre.



Figur P

C. Kassering.

Kast pennen på en trygg måte rett etter bruk, etter instruksjer fra lege, apotek eller diabetessykepleier.

Du trenger en kanyleboks som:

- er stor nok for hele pennen,
- har et lokk,
- ikke lekker,
- er synlig merket med en advarsel om at beholderen inneholder risikoavfall.

Du kan bruke en kanyleboks for risikoavfall, en annen beholder av hard plast eller en metallboks.



Figur Q

Vanlige spørsmål og svar

1. Hvor er kanylen?

Kanylen er koblet til pennen og dekkes av den oransje hetten. Når den oransje hetten skrues av vil det grønne dekselet dekke kanylen inntil du injiserer. For mer informasjon, se Figur N under trinn 3B i bruksanvisningen.

2. Hvordan vet jeg om legemidlet er tilstrekkelig blandet?

Se gjennom vinduet på begge sider av pennen etter at den er ristet. Du skal ikke kunne se hvitt legemiddel langs bunnen, toppen eller sidene. Hvis du ser hvitt legemiddel, er den ublandet. Rist pennen kraftig for å blande, inntil det ikke lenger er hvitt legemiddel langs bunnen, toppen eller sidene. Legemidlet skal se helt jevnt ut (se bilder i Figur G og Figur H, trinn 2C).

3. Hvorfor må jeg holde pennen loddrett når jeg fjerner den oransje hetten?

Ved å holde pennen med den oransje hetten loddrett forhindres det at legemiddel lekker ut. Det er normalt å se noen få legemiddeldråper på innsiden av den oransje hetten etter at den er skrudd av.

4. Hvorfor bør jeg injisere legemidlet rett etter at den er blandet?

Hvis du ikke injiserer legemidlet ditt rett etter blanding, kan legemidlet skille seg og du vil ikke få hele dosen din. Du kan blande legemidlet ditt igjen hvis pennen er i låst posisjon. Etter at du har låst opp autoinjektoren, må du imidlertid fullføre forberedelsestrinnene og injisere med en gang for å få full dose. Du kan ikke spare den til senere bruk.

5. Hvordan vet jeg at jeg fikk hele legemiddeldosen?

Press og hold pennen mot huden din for å være sikker på at du har fått hele dosen. Du vil kjenne at kanylen går inn i huden din. Hold kanylen mot huden din i 15 sekunder. Dette vil gi nok tid til at alt legemiddel går fra pennen til under huden din. Etter at kanylen er fjernet, se etter den oransje staven i vinduet for å se om hele dosen er blitt gitt. Hvis ikke den oransje staven er synlig, ta kontakt med lokal representant for innehaver av markedsføringstillatelsen (se avsnitt 6 i pakningsvedlegget for kontaktliste sortert etter land).

6. Hvorfor skal jeg oppbevare pennen liggende i kjøleskapet?

Pennen som oppbevares loddrett (med kanylen pekende opp eller ned) er vanskeligere å blande. Legemidlet kan fortsatt blandes godt, men det vil kreve mer risting og mer tid.

7. Hvordan kaster jeg Bydureon BCise-pennen?

Ikke kast pennen i husholdningsavfallet. Du trenger en kanyleboks som er stor nok til å romme hele pennen. Påse at boksen har et lokk. Du kan bruke en kanyleboks for risikoavfall, eller en annen beholder i hard plast eller en metallboks. Beholderen føler ikke med i kartongen. Ikke resirkuler beholderen med brukte pennen. Spør på apoteket hvordan du kan kaste beholderen på en sikker måte. Beholderen skal ikke kastes i vanlig husholdningsavfall.

8. Hva hvis utstyret har en funksjonsfeil og jeg ikke kan låse den opp?

Gjennomgå bruksanvisningen trinn 3 for å sikre riktig rekkefølge på trinnene, og kontakt deretter lokal representant for innehaver av markedsføringstillatelsen (se avsnitt 6 i pakningsvedlegget for kontaktliste sortert etter land). Ikke prøv å åpne med overdreven kraft eller med verktøy.

9. Hva hvis utstyret har en funksjonsfeil og jeg ikke kan fjerne den oransje hetten?

Gjennomgå bruksanvisningen trinn 3 for å sikre riktig rekkefølge på trinnene. Sikre også at knappen er i fullstendig åpent stilling, og kontakt deretter lokal representant for innehaver av markedsføringstillatelsen (se avsnitt 6 i pakningsvedlegget for kontaktliste sortert etter land). Ikke bruk verktøy eller overdreven kraft for å fjerne hetten.

10. Hvor kan du lære mer om Bydureon BCise-penn

- **Forhør deg med lege, apotek eller diabetessykepleier**
- **Les pakningsvedlegget nøye.**

Hvordan oppbevare Bydureon BCise-penn

- Oppbevares liggende i kjøleskap mellom 2 °C til 8 °C.
- Hver penn kan ved behov oppbevares i romtemperatur ved høyst 30 °C i totalt 4 uker.
- Oppbevar i originalpakningen for å beskytte mot lys inntil du er klar for å forberede og ta dosen din.
- Bruk ikke dersom utløpsdatoen er passert. Utløpsdatoen er merket EXP.
- Hold pennen ren og unna søl.