

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bydureon 2 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 2 mg exenatid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

Pulver: vitt till benvitt pulver.

Spädningsvätska: klar, färglös till svagt gul till svagt brun vätska.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bydureon är avsett för vuxna, ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre med typ 2-diabetes mellitus för att förbättra glykemisk kontroll i kombination med andra glukossänkande läkemedel inklusive basinsulin, när behandlingen som används, tillsammans med kost och motion, inte ger adekvat glykemisk kontroll.

För studieresultat vad gäller kombinationer, effekt på glykemisk kontroll och kardiovaskulära händelser, samt vilka populationer som studerats, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Den rekommenderade dosen är 2 mg exenatid en gång per vecka.

Patienter som byter från exenatid med omedelbar frisättning (Byetta) till exenatid med långsam frisättning (Bydureon eller Bydureon BCise) kan uppleva övergående förhöjda blodglukosvärden, vilka vanligtvis förbättras inom de första två veckorna efter att behandlingen påbörjats. Patienter som byter mellan exenatidprodukterna med långsam frisättning (Bydureon eller Bydureon BCise) kan göra så utan förväntad relevant effekt på blodglukoskoncentrationer.

När exenatid med långsam frisättning läggs till en befintlig metformin- och/eller tiazolidindionbehandling kan den aktuella dosen metformin och/eller tiazolidindion behållas. När exenatid med långsam frisättning läggs till en sulfonureidbehandling bör en minskning av sulfonureiddosen övervägas, för att reducera risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4). Kombinationsbehandling med tiazolidindion studerades enbart hos vuxna patienter.

Exenatid med långsam frisättning injiceras en gång i veckan samma dag varje vecka. Det går bra att ändra dag förutsatt att den senaste dosen gavs minst tre dagar tidigare. Exenatid med långsam frisättning kan administreras när som helst under dagen, oberoende av måltid.

Om en dos glöms bort ska den administreras så snart som möjligt, under förutsättning att nästa ordinarie dos är planerad 3 dagar senare eller mer. Därefter kan patienter återgå till sitt vanliga doseringsschema med en dos i veckan.

Om en dos glöms bort och nästa ordinarie dos är planerad 1 eller 2 dagar senare, ska patienten inte ta den glömda dosen utan istället fortsätta med exenatid med långsam frisättning vid nästa ordinarie planerade dostillfälle.

Exenatid med långsam frisättning kräver ingen extra självkontroll av blodglukos. Egenkontroll av blodglukos krävs för att justera dosen av sulfonureid eller insulin, särskilt när behandling med exenatid med långsam frisättning inleds och insulinet sänks. Det rekommenderas att insulindosen sänks stegvis.

Om en annan glukossänkande behandling inleds efter att en behandling med exenatid med långsam frisättning har avbrutits, bör hänsyn tas till läkemedlets depåegenskaper (se avsnitt 5.2).

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Ingen dosjustering är nödvändig baserat på ålder. Eftersom njurfunktionen vanligtvis försämras med åldern bör däremot hänsyn tas till patientens njurfunktion (se *Nedsatt njurfunktion*) (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Exenatid med långsam frisättning rekommenderas inte till patienter med njursjukdom i slutstadiet eller med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet [GFR] <30 ml/min) (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Ingen dosjustering är nödvändig för ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre. Inga data finns tillgängliga för barn under 10 år (se avsnitt 5.1 och 5.2).

### Administreringssätt

Subkutan användning.

Exenatid med långsam frisättning ska administreras av patienten själv. Varje förpackning ska bara användas av en person och är för engångsbruk.

Det rekommenderas starkt att patienter och anhörigvårdare får utbildning av sjukvårdspersonal innan behandling med exenatid med långsam frisättning inleds. Bruksanvisningen som finns i kartongen ska följas noggrant.

Varje dos bör administreras som en subkutan injektion i buken, låret eller på baksidan av överarmen omedelbart efter suspendering av pulvret i vätskan.

När det används tillsammans med insulin ska exenatid med långsam frisättning och insulin administreras som två separata injektioner.

Anvisningar om suspendering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6 och i bruksanvisningen.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Exenatid med långsam frisättning bör inte användas till patienter med typ 1-diabetes mellitus eller vid behandling av diabetesketoacidosis.

Exenatid med långsam frisättning är inte en ersättning för insulin. Diabetesketoacidosis har rapporterats hos insulinberoende patienter efter snabb utsättning eller dossänkning av insulin (se avsnitt 4.2).

Exenatid med långsam frisättning ska inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

#### Nedsatt njurfunktion

Hos dialyspatienter med njursjukdom i slutstadiet ökade de gastrointestinala biverkningarna i frekvens och allvarlighetsgrad efter enstaka doser av exenatid med omedelbar frisättning. Därför rekommenderas inte exenatid med långsam frisättning till patienter med njursjukdom i slutstadiet eller gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min).

Det har förekommit mindre vanliga fall av förändrad njurfunktion med exenatid, däribland förhöjt serumkreatinin, nedsatt njurfunktion, försämrad kronisk njursvikt och akut njursvikt, som ibland krävt hemodialys. En del av dessa händelser har inträffat hos patienter med tillstånd som påverkar vätskebalansen, såsom illamående, kräkningar och/eller diarré och/eller hos patienter som fått läkemedel som man vet påverkar njurfunktionen/vätskestatusen. Läkemedel som gavs samtidigt var ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, NSAID-läkemedel och diuretika. Reversibilitet av förändringarna i njurfunktionen har observerats vid understödande behandling och utsättande av de läkemedel, inklusive exenatid, som potentiellt kan ha orsakat förändringarna.

#### Svår gastrointestinal sjukdom

Exenatid med långsam frisättning har inte studerats hos patienter med svår gastrointestinal sjukdom, inkluderande gastropares. Gastrointestinala biverkningar, inkluderande illamående, kräkningar och diarré är vanliga i samband med användning av exenatid med långsam frisättning, som därför inte rekommenderas till patienter med svår gastrointestinal sjukdom.

#### Akut pankreatit

Användning av GLP-1-receptoragonister har satts i samband med en risk att utveckla akut pankreatit. I kliniska studier med exenatid med långsam frisättning inträffade akut pankreatit hos 0,3 % av patienterna. Det har förekommit spontanrapporter om akut pankreatit vid användning av exenatid med långsam frisättning. Resolution av pankreatit har observerats med understödande behandling, men mycket sällsynta fall av nekrotiserande eller hemorragisk pankreatit och/eller död har rapporterats. Patienterna bör informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår buksmärta. Om man misstänker pankreatit bör behandlingen med exenatid med långsam frisättning avbrytas. Om akut pankreatit kan bekräftas ska behandlingen med exenatid med långsam frisättning inte återupptas. Försiktighet ska iakttas för patienter med pankreatit i anamnesen.

#### Samtidiga läkemedel

Användning av exenatid med långsam frisättning i kombination med D-fenylalaninderivat (meglitinider), alfa-glukosidashämmare, DPP-4-hämmare eller andra GLP-1-receptoragonister har inte studerats. Användning av exenatid med långsam frisättning i kombination med exenatid med omedelbar frisättning har inte studerats och rekommenderas inte.

#### Brist på effekt på grund av anti-läkemedelsantikroppar (ADA) hos pediatrika patienter

Pediatrika patienter är eventuellt mer benägna att utveckla höga titrar av ADA än vuxna (se avsnitt 4.8). Patienter med högre antikroppstitrar kan ha ett försvagat HbA<sub>1c</sub>-svar.

Inga kommersiella anti-läkemedelsantikroppstester finns tillgängliga, men om önskad glykemisk kontroll inte uppnås trots patientens bekräftade följsamhet, bör läkare överväga alternativ antidiabetisk behandling, oavsett orsaken till bristen på effekt

#### Interaktion med warfarin

Fall av ökat INR-värde (internationell normaliserad kvot) har rapporterats spontant, i några fall förenat med blödningar, vid samtidig administrering av warfarin och exenatid (se avsnitt 4.5).

### Hypoglykemi

I kliniska studier ökade risken för hypoglykemi när exenatid med långsam frisättning användes i kombination med en sulfonureid. I kliniska studier har även patienter med lätt nedsatt njurfunktion, som fått kombinationsbehandling med en sulfonureid, haft förhöjd förekomst av hypoglykemi, jämfört med patienter med normal njurfunktion. För att minska risken för hypoglykemi i samband med användning av en sulfonureid, bör en reduktion av sulfonureiddosen övervägas.

### Snabb viktninskning

Snabb viktninskning med en hastighet av >1,5 kg per vecka har rapporterats hos patienter som behandlats med exenatid. Viktninskning i denna omfattning kan få skadliga konsekvenser. Patienter med snabb viktninskning bör övervakas för symtom på gallsten.

### Utsättning av behandling

Efter utsättning kan effekten av exenatid med långsam frisättning fortsätta, då exenatidnivåerna i plasma avtar under 10 veckor. Detta bör beaktas vid val och dosering av andra läkemedel, eftersom biverkningarna kan fortsätta och effekten, åtminstone delvis, kan kvarstå till dess att exenatidnivåerna sjunker.

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är nästintill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Sulfonureider

Sulfonureiddosen kan behöva justeras p.g.a. ökad risk för hypoglykemi i samband med sulfonureidbehandling (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Magtömning

Resultaten i en studie där paracetamol användes som markör för magtömning tyder på att förmågan hos exenatid med långsam frisättning att fördröja magtömningen är liten och förväntas inte orsaka kliniskt signifikant minskning i hastighet och grad av absorption för orala läkemedel som administreras samtidigt. Därför krävs ingen dosjustering för läkemedel som är känsliga för försenad magtömning.

När 1 000 mg paracetamol (tablett) administrerades, antingen med eller utan mat, efter 14 veckors behandling med exenatid med långsam frisättning, observerades inga signifikanta förändringar på paracetamols AUC jämfört med kontrollperioden. Paracetamols  $C_{max}$  minskade med 16 % (fastande) och 5 % (efter måltid) och  $t_{max}$  ökade från cirka 1 timme under kontrollperioden till 1,4 timmar (fastande) och 1,3 timmar (efter måltid).

Följande interaktionsstudier har utförts med 10 mikrogram exenatid med omedelbar frisättning, men inte med exenatid med långsam frisättning:

### Warfarin

En fördröjning av  $t_{max}$  med cirka 2 timmar observerades när warfarin administrerades 35 min efter exenatid med omedelbar frisättning. Inga kliniskt relevanta effekter på  $C_{max}$  eller AUC observerades. Ökat INR-värde har rapporterats spontant vid samtidig administrering av warfarin och exenatid med långsam frisättning. INR bör övervakas när behandling med exenatid med långsam frisättning inleds hos patienter som får warfarin och/eller kumarinderivat (se avsnitt 4.4 och 4.8).

### Hydroximetylglutaryl-coenzym A-reduktashämmare

Lovastatins AUC och  $C_{max}$  minskade med cirka 40 % respektive 28 % och  $t_{max}$  fördröjdes med cirka 4 timmar när exenatid med omedelbar frisättning administrerades samtidigt med en engångsdos av lovastatin (40 mg), jämfört med administrering av enbart lovastatin. I de kliniska, placebokontrollerade 30-veckorsstudierna observerades inga konsekvent förändrade lipidprofiler vid samtidig administrering av exenatid med omedelbar frisättning och HMG CoA-reduktashämmare (se

avsnitt 5.1). Det krävs ingen förutbestämd dosjustering, men lipidprofilerna bör kontrolleras regelbundet.

#### Digoxin och lisinopril

I interaktionsstudier av effekten av exenatid med omedelbar frisättning på digoxin och lisinopril observerades inga kliniskt relevanta effekter på  $C_{\max}$  eller AUC, dock observerades en fördröjning av  $t_{\max}$  med cirka 2 timmar.

#### Etinylestradiol och levonorgestrel

Administrering av ett oralt antikonceptionsmedel av kombinationstyp (30 mikrogram etinylestradiol plus 150 mikrogram levonorgestrel) en timme före exenatid med omedelbar frisättning förändrade inte AUC,  $C_{\max}$  eller  $C_{\min}$  för varken etinylestradiol eller levonorgestrel. Administrering av det orala antikonceptionsmedlet 35 minuter efter exenatid påverkade inte AUC, men resulterade i en reduktion av  $C_{\max}$  med 45 % för etinylestradiol, och  $C_{\max}$  med 27-41 % för levonorgestrel samt en fördröjning av  $t_{\max}$  med 2-4 timmar på grund av fördröjd magtömning. Reduktionen av  $C_{\max}$  har begränsad klinisk relevans, och det krävs ingen dosjustering för orala antikonceptionsmedel.

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier med exenatid har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor

På grund av den långa elimineringsperioden för exenatid med långsam frisättning, bör kvinnor i fertil ålder använda preventivmedel under behandling med exenatid med långsam frisättning. Detta läkemedel ska sättas ut minst 3 månader före en planerad graviditet.

#### Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av exenatid med långsam frisättning hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Exenatid med långsam frisättning ska inte användas under graviditet. Användning av insulin rekommenderas.

#### Amning

Det är okänt om exenatid utsöndras i modersmjölk. Exenatid med långsam frisättning ska inte användas under amning.

#### Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts på människa.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Exenatid med långsam frisättning har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. När exenatid med långsam frisättning används i kombination med en sulfonureid ska patienterna rådas att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi vid bilkörning och användning av maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos vuxna var huvudsakligen kopplade till magtarmkanalen (illamående, som var den vanligaste biverkningen när behandlingen inleddes och som sedan avtog med tiden, och diarré). Det förekom även reaktioner vid injektionsstället (pruritus, subkutana knutor, erytem), hypoglykemi (i kombination med en sulfonureid) och huvudvärk. De flesta biverkningar vid behandling med exenatid med långsam frisättning var lätta till måttliga i intensitet.

### Tabell över biverkningar

Frekvensen biverkningar av exenatid med långsam frisättning som identifierats från kliniska studier och spontana rapporter hos vuxna (inte observerade i kliniska studier, ingen känd frekvens) sammanfattas i tabell 1 nedan.

I de kliniska studierna med exenatid med långsam frisättning hos vuxna inkluderade bakgrundsbehandlingar kost och motion, metformin, en sulfonureid, en tiazolidindion, en kombination av orala glukossänkande läkemedel eller ett basinsulin.

Biverkningarna nedan anges enligt MedDRA-terminologin för klassificering av organsystem och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 1: Biverkningar av exenatid med långsam frisättning identifierade från kliniska studier och spontanrapporter hos vuxna**

Organsystem/ biverkningstermer	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>						
Läkemedelsinducerad trombocytopeni						X <sup>4</sup>
<b>Lever och gallvägar</b>						
Kolecystit			X <sup>6</sup>			
Kolelitis			X <sup>6</sup>			
<b>Immunsystemet</b>						
Anafylaktisk reaktion				X <sup>1</sup>		
<b>Metabolism och nutrition</b>						
Hypoglykemi (med en sulfonureid)	X <sup>1</sup>					
Hypoglykemi (med insulin)		X <sup>2,3</sup>				
Minskad aptit		X <sup>1</sup>				
Dehydrering			X <sup>1</sup>			
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>						
Huvudvärk		X <sup>1</sup>				
Yrsel		X <sup>1</sup>				
Smakrubbing			X <sup>1</sup>			
Somnolens			X <sup>1</sup>			
<b>Magtarmkanalen</b>						
Tarmobstruktion			X <sup>1</sup>			
Akut pankreatit (se avsnitt 4.4)			X <sup>1</sup>			
Illamående	X <sup>1</sup>					
Kräkningar		X <sup>1</sup>				
Diarré	X <sup>1</sup>					
Dyspepsi		X <sup>1</sup>				
Buksmärta		X <sup>1</sup>				
Gastroesofageal refluxsjukdom		X <sup>1</sup>				
Utspänd buk		X <sup>1</sup>				
Eruktation			X <sup>1</sup>			
Förstopning		X <sup>1</sup>				
Flatulens		X <sup>1</sup>				
Fördröjd magtömning			X <sup>5</sup>			

Organsystem/ biverkningstermer	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Hud och subkutan vävnad</b>						
Makulära och papulösa utslag						X <sup>4</sup>
Klåda och/eller nässelutslag		X <sup>1</sup>				
Angioneurotiskt ödem						X <sup>4</sup>
Abscesser och cellulit vid injektionsstället						X <sup>4</sup>
Hyperhidros			X <sup>1</sup>			
Alopeci			X <sup>1</sup>			
<b>Njurar och urinvägar</b>						
Förändrad njurfunktion, omfattande akut njursvikt, försämrad kronisk njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt serumkreatinin (se avsnitt 4.4).			X <sup>1</sup>			
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>						
Klåda vid injektionsstället		X <sup>1</sup>				
Trötthet		X <sup>1</sup>				
Erytem vid injektionsstället		X <sup>1</sup>				
Utslag vid injektionsstället			X <sup>1</sup>			
Asteni		X <sup>1</sup>				
Nervositet				X <sup>1</sup>		
<b>Undersökningar</b>						
Förhöjt INR (International normalised ratio) (se avsnitt 4.4)						X <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Frekvens baserad på tolv avslutade långtidsstudier av effekt och säkerhet med exenatid med långsam frisättning n=2 868 totalt (patienter som behandlades med sulfonureid n=1 002).

<sup>2</sup> Baserat på hypoglykemiska händelser som 1. leder till medvetslöshet, krampanfall eller koma vilket går över efter administrering av glukagon eller glukos ELLER 2. kräver assistans av tredje part för att kunna åtgärdas på grund av nedsatt medvetandegrad eller försvagat beteende och med ett glukosvärde på <54 mg/dl (3 mmol/liter) ELLER 3. leder till symtom som är förenliga med hypoglykemi med ett samtidigt glukosvärde på <54 mg/dl (3 mmol/liter) före behandling.

<sup>3</sup> Frekvens rapporterad från 28-veckorsperioden i studien med kontrollerad behandling med exenatid med långsam frisättning som tillägg till insulin glargin (N=231).

<sup>4</sup> Frekvens baserad på data (okänd nämnare) för exenatid med långsam frisättning från spontanrapporter.

<sup>5</sup> Frekvens baserad på 16 avslutade långtidsstudier av effekt och säkerhet med exenatid med långsam frisättning n = 4 086 totalt.

<sup>6</sup> Frekvens baserad på avslutade studier av säkerhet och effekt för BYDUREON (n = 3 560 totalt); inkluderar studierna DURATION 7 och DURATION 8.

### Beskrivning av utvalda biverkningar



### *Läkemedelsinducerad trombocytopeni*

Läkemedelsinducerad trombocytopeni med exenatidberoende antikroppar mot trombocyter har rapporterats hos vuxna efter lansering. Läkemedelsinducerad trombocytopeni är en immunologiskt medierad reaktion som orsakas av läkemedelsberoende antikroppar som reagerar mot trombocyter. Dessa antikroppar orsakar destruktion av trombocyter i närvaro av det sensibiliserande läkemedlet.

### *Hypoglykemi*

I kliniska studier ökade incidensen av hypoglykemi när exenatid med långsam frisättning användes hos vuxna i kombination med en sulfonureid (24,0 % jämfört med 5,4 %) (se avsnitt 4.4). För att minska risken för hypoglykemi i samband med användning av en sulfonureid, bör en reduktion av sulfonureiddosen övervägas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Exenatid med långsam frisättning förknippades med en markant lägre incidens av hypoglykemi än basinsulin hos patienter som även behandlades med metformin (3 % jämfört med 19 %) och hos patienter som även behandlades med metformin och en sulfonureid (20 % jämfört med 42 %).

I 12 studier av exenatid med långsam frisättning var hypoglykemin (99,9 %, n=649) i de flesta fall lätt och kunde avhjälpas med oral administrering av kolhydrat. Svår hypoglykemi rapporterades för en patient, eftersom han hade lågt blodglukosvärde (2,2 mmol/l) och behövde assistans med oral kolhydratbehandling, vilket avhjälpde episoden.

När exenatid med långsam frisättning användes som ett tillägg till basinsulin behövdes ingen initial dosjustering av insulin. Exenatid med långsam frisättning i kombination med basinsulin visade inga kliniskt signifikanta skillnader i incidensen av hypoglykemiska episoder jämfört med insulin. Det inträffade inga episoder av svår hypoglykemi i gruppen som fick exenatid med långsam frisättning tillsammans med insulin.

### *Illamående*

Illamående var den biverkning som rapporterades oftast hos vuxna. I allmänhet rapporterade 20 % av de patienter som fick exenatid med långsam frisättning minst en episod av illamående, jämfört med 34 % av de patienter som fick exenatid med omedelbar frisättning. I de flesta fall var illamåendet lätt till måttligt. Vid fortsatt behandling avtog förekomsten hos de flesta patienter som initialt blivit illamående.

Utsättning av behandlingen på grund av biverkningar under den kontrollerade 30-veckorsstudien förekom hos 6 % av de patienter som fick exenatid med långsam frisättning och hos 5 % av dem som fick exenatid med omedelbar frisättning. I båda behandlingsgrupperna var illamående och kräkningar de vanligaste biverkningarna som ledde till utsättning av behandlingen. Utsättning av behandlingen på grund av illamående eller kräkningar inträffade hos <1 % av de patienter som fick exenatid med långsam frisättning och hos 1 % av de patienter som fick exenatid med omedelbar frisättning.

### *Reaktioner vid injektionsstället*

Reaktioner vid injektionsstället observerades hos vuxna oftare hos patienter som fick exenatid med långsam frisättning, jämfört med patienter som fick jämförbara läkemedel (16 % jämfört med 2-7 %) under den 6 månader långa kontrollerade fasen av studierna. Dessa reaktioner vid injektionsstället var vanligen lätta och resulterade i allmänhet inte i utsättning av behandlingen. Patienterna kan få behandling för att mildra symtomen, medan behandlingen med exenatid med långsam frisättning fortsätter. Vid följande injektioner bör man använda olika injektionsställen varje vecka. Efter marknadsintroduktion har fall av abscesser och cellulit på injektionsstället rapporterats.

Små subkutana knutor vid injektionsstället observerades ofta i kliniska studier. Dessa överensstämde med de kända egenskaperna hos formuleringar med poly (D,L-laktid-co-glykolid) polymer-mikrosfärer. De flesta enskilda knutorna var asymtomatiska, hindrade inte deltagandet i studien och försvann på 4 till 8 veckor.

### *Immunogenicitet*

Som en följd av de potentiellt immunogena egenskaperna hos protein- och peptidläkemedel kan patienterna utveckla antikroppar mot exenatid efter behandling med exenatid med långsam frisättning. Hos de flesta patienter som utvecklar antikroppar försvagas antikroppstitrarna med tiden.

Förekomsten av antikroppar (höga eller låga titrar) är inget mått på glykemisk kontroll för en enskild patient.

I kliniska studier av exenatid med långsam frisättning hos vuxna hade cirka 45 % av patienterna låga titrar av antikroppar mot exenatid vid studiens slut. Totalt sett var andelen antikroppspositiva patienter samma i alla de kliniska studierna. Totalt sett var den glykemiska kontrollnivån (HbA<sub>1c</sub>) jämförbar med den som observerades hos patienter utan antikroppstitrar. I fas 3-studierna hade i genomsnitt 12 % av patienterna högre antikroppstitrar. Hos en del av dessa var det glykemiska svaret på exenatid med långsam frisättning obefintligt vid slutet av studiernas kontrollerade period; 2,6 % av patienterna visade ingen glukosförbättring vid hög titer av antikroppar medan 1,6 % inte visade någon glukosförbättring vid frånvaro av antikroppar.

Patienter som utvecklade antikroppar mot exenatid uppvisade oftare reaktioner vid injektionsstället (till exempel hudrodnad och klåda), men hade i övrigt liknande frekvens och typ av biverkningar som de utan antikroppar mot exenatid.

För vuxna patienter som fick exenatid med långsam frisättning var incidensen av potentiella immunogena reaktioner vid injektionsstället (oftast pruritus med eller utan erytem) 9 % under 30-veckorsstudien och de två 26-veckorsstudierna. Dessa reaktioner observerades mindre ofta hos antikroppsnegativa patienter (4 %), jämfört med antikroppspositiva patienter (13 %), och hade en högre incidens hos dem med högre antikroppstitrar.

Vid undersökning av antikroppspositiva prover sågs ingen signifikant korsreaktivitet med liknande endogena peptider (glukagon eller GLP-1).

### *Snabb viktninskning*

I en 30-veckorsstudie hos vuxna upplevde cirka 3 % (n=4/148) av de patienter som fick exenatid med långsam frisättning minst en period med snabb viktninskning (registrerad viktninskning mellan två på varandra följande besök med mer än 1,5 kg/vecka).

### *Ökad hjärtfrekvens*

En genomsnittlig ökning i hjärtfrekvens (HF) på 2,6 slag per minut (bpm) från utgångsvärdet (74 bpm) observerades i poolade kliniska studier hos vuxna med exenatid med långsam frisättning. Femton procent av de patienter som behandlades med exenatid med långsam frisättning fick genomsnittliga öknings i HF på  $\geq 10$  bpm; ungefär 5 % till 10 % av patienterna i de andra behandlingsgrupperna fick genomsnittliga öknings i HF på  $\geq 10$  bpm.

### *Pediatrik population*

Säkerhetsprofilen för exenatid i en klinisk studie på ungdomar och barn i åldern 10 år eller äldre (se avsnitt 5.1) var liknande den som observerades i studier på vuxna.

Inga svåra hypoglykemiska händelser förekom i den pediatrika studien.

Under den 24 veckor långa dubbelblinda behandlingsperioden hade en patient (1,7 %) i gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och en patient (4,3 %) i gruppen som fick placebo mild hypoglykemi (definierad som icke-svår hypoglykemisk händelse med symtom som är förenliga med hypoglykemi och ett glukosvärde på  $< 3$  mmol/liter [54 mg/dl] före behandling av episoden). Båda patienterna fick insulin som bakgrundsbehandling.

Andra hypoglykemiska händelser, episoder som inte uppfyllde kriteriet för svår eller mild hypoglykemi, rapporterades av prövaren hos 8 patienter (13,6 %) i gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och 1 patient (4,3 %) i gruppen som fick placebo. Av dessa fick 6 patienter i

gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och 1 patient i gruppen som fick placebo insulin som bakgrundsbehandling.

I den pediatrika studien var den maximala antikroppstitern, som erhöles när som helst under studien, låg ( $<625$ ) hos cirka 30 % av patienterna och hög ( $\geq 625$ ) hos cirka 63 % av patienterna. Procentandelen patienter med positiva antikroppstitrar var som högst vid cirka vecka 12. Då studien fortsatte till vecka 52 hade procentandelen patienter med höga titrar minskat (31 %) och procentandelen patienter med låga titrar (40 %) ökat. Patienter med högre antikroppstitrar kan ha ett försvagat HbA<sub>1c</sub>-svar (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## 4.9 Överdoser

Effekter av överdosering av exenatid (baserat på kliniska studier av exenatid med omedelbar frisättning) inkluderade svårt illamående, svåra kräkningar och snabbt fallande glukoskoncentrationer i blodet. Vid överdosering bör lämplig understödande behandling insättas, baserat på patientens kliniska tecken och symtom.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, glukagonlik peptid-1-receptor(GLP-1)-analoger, ATC-kod: A10BJ01.

#### Verkningsmekanism

Exenatid är en glukagonlik peptid-1 (GLP-1)-receptoragonist, som uppvisar flera antihyperglykemiska GLP-1 (glukagonlik peptid-1)-effekter. Aminosyrasekvensen hos exenatid överlappar delvis aminosyrasekvensen hos humant GLP-1. Exenatid har visat sig binda till och aktivera den kända, humana GLP-1-receptorn *in vitro*, och verkningsmekanismen medieras av cykliskt AMP och/eller andra intracellulära signalsystem.

Exenatid ökar insulinsekretionen från betacellerna i pankreas, och denna effekt är glukosberoende. När blodglukoskoncentrationen sjunker, avtar insulinsekretionen. Då exenatid gavs i kombination med metformin och/eller en tiazolidindion observerades ingen ökad incidens av hypoglykemi jämfört med placebo i kombination med metformin och/eller en tiazolidindion, vilket kan bero på den glukosberoende insulinotropa mekanismen (se avsnitt 4.4).

Exenatid hämmar glukagonsekretionen. Vid typ 2-diabetes föreligger en icke önskvärd ökad glukagonsekretion. Lägre glukagonkoncentrationer leder till minskad produktion av glukos från levern. Exenatid försämrar dock inte glukagons och andra hormoners normala svar på hypoglykemi.

Exenatid fördröjer magtömningen och reducerar därigenom hastigheten med vilken glukos från måltiden uppträder i cirkulationen.

Administrering av exenatid har visat sig reducera födointaget på grund av minskad aptit och ökad mättnadskänsla.

### Farmakodynamisk effekt

Exenatid förbättrar glykemisk kontroll genom en ihållande reduktion av både det postprandiala och det fasta glukosvärdet hos patienter med typ 2-diabetes. Till skillnad från nativt GLP-1 har exenatid med långsam frisättning en farmakokinetisk och farmakodynamisk profil hos människa som lämpar sig för administrering en gång per vecka.

En farmakodynamisk studie med exenatid uppvisade en återställning av insulinsekretion i första fasen och förbättrad insulinsekretion i andra fasen efter en intravenös bolusdos av glukos hos patienter med typ 2-diabetes (n=13).

### Klinisk effekt och säkerhet

Resultaten från kliniska långtidsstudier av exenatid med långsam frisättning presenteras nedan. Dessa studier omfattade 1 356 vuxna patienter som behandlades med exenatid med långsam frisättning, 52 % män och 48 % kvinnor; 230 patienter (17 %) var 65 år eller äldre.

Därtill blev 14 752 vuxna patienter med typ 2-diabetes och någon kardiovaskulär riskfaktor inkluderade i en dubbelblind, placebokontrollerad kardiovaskulär utfallsstudie (EXSCEL), som tillägg till standardbehandlingen.

### Glykemisk kontroll

I två studier hos vuxna har exenatid med långsam frisättning 2 mg en gång per vecka jämförts med exenatid med omedelbar frisättning 5 mikrogram två gånger dagligen i 4 veckor följt av exenatid med omedelbar frisättning 10 mikrogram två gånger dagligen. En studie varade i 24 veckor (n=252) och den andra i 30 veckor (n=295) följt av en öppen förlängningsstudie där alla patienter behandlades med exenatid med långsam frisättning 2 mg en gång per vecka i ytterligare 7 år (n=258). I bägge studierna påvisades reduktion av HbA<sub>1c</sub> redan vid den första mätningen av HbA<sub>1c</sub> efter avslutad behandling (vecka 4 eller 6).

Exenatid med långsam frisättning gav en statistiskt signifikant sänkning av HbA<sub>1c</sub>, jämfört med patienter som fått exenatid med omedelbar frisättning (tabell 2).

En kliniskt relevant effekt på HbA<sub>1c</sub> observerades hos patienter som behandlats med exenatid med långsam frisättning och exenatid med omedelbar frisättning, oavsett vilken antidiabetisk bakgrundsbehandling som använts i de båda studierna.

Kliniskt och statistiskt signifikant fler patienter som fick exenatid med långsam frisättning, jämfört med patienter som fick exenatid med omedelbar frisättning, erhöll en reduktion av HbA<sub>1c</sub> på  $\leq 7$  % eller  $< 7$  % i de två studierna ( $p < 0,05$  respektive  $p \leq 0,0001$ ).

Både patienter som fått exenatid med långsam frisättning och patienter som fått exenatid med omedelbar frisättning dagligen uppnådde en viktminskning jämfört med studiestart, men skillnaden mellan de två behandlingsarmarna var inte signifikant.

I den okontrollerade förlängningsstudien uppnådde de patienter som kunde utvärderas och som bytte från exenatid med omedelbar frisättning till exenatid med långsam frisättning vecka 30 (n=121) samma förbättring av HbA<sub>1c</sub> på -2,0 % vecka 52, jämfört med utgångsvärdet, som de patienter som behandlades med exenatid med långsam frisättning. För alla patienter som slutförde den okontrollerade förlängningsstudien på 7 år (n=122 av 258 patienter som inkluderats i förlängningsfasen), ökade HbA<sub>1c</sub> gradvis med tiden från vecka 52 framåt, men var fortfarande reducerad i jämförelse med baslinjen efter 7 år (-1,5 %). Viktminskning bibehölls under 7 år hos dessa patienter.

**Tabell 2: Resultat från två studier av exenatid med långsam frisättning jämfört med exenatid med omedelbar frisättning i kombination med enbart kost och motion, metformin och/eller en sulfonureid och metformin och/eller en tiazolidindion (intent-to-treat-patienter)**

<b>24-veckorsstudie</b>	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg</b>	<b>Exenatid med omedelbar frisättning 10 mikro-gram två gånger dagligen</b>
N	129	123
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Vid studiestart	8,5	8,4
Förändring från studiestart (± SE)	-1,6 (± 0,1)**	-0,9 (± 0,1)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7 %</b>	58	30
<b>Förändring av fastande plasmaglukos (mmol/l) (± SE)</b>	-1,4 (± 0,2)	-0,3 (± 0,2)
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Vid studiestart	97	94
Förändring från studiestart (± SE)	-2,3 (± 0,4)	-1,4 (± 0,4)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,95 (-1,91, 0,01)	
<b>30-veckorsstudie</b>		
N	148	147
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Vid studiestart	8,3	8,3
Förändring från studiestart (± SE)	-1,9 (± 0,1)*	-1,5 (± 0,1)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,33 (-0,54, -0,12) *	
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> ≤7 %</b>	73	57
<b>Förändring av fastande plasmaglukos (mmol/l) (± SE)</b>	-2,3 (± 0,2)	-1,4 (± 0,2)
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Vid studiestart	102	102
Förändring från studiestart (± SE)	-3,7 (± 0,5)	-3,6 (± 0,5)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = standardfel, KI = konfidensintervall, \*p<0,05, \*\*p<0,0001

En 26-veckorsstudie har genomförts hos vuxna, i vilken exenatid med långsam frisättning 2 mg jämfördes med insulin glargin en gång dagligen. Jämfört med insulin glargin-behandling uppvisade exenatid med långsam frisättning en överlägsen förändring av HbA<sub>1c</sub>, sänkte signifikant den genomsnittliga kroppsvikten och var förknippad med färre fall av hypoglykemi (tabell 3).

**Tabell 3: Resultat från en 26-veckorsstudie av exenatid med långsam frisättning jämfört med insulin glargin i kombination med enbart metformin eller metformin och en sulfonureid (intent-to-treat-patienter)**

	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg</b>	<b>Insulin glargin<sup>1</sup></b>
N	233	223
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Vid studiestart	8,3	8,3
Förändring från studiestart (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> ≤7 %</b>	62	54
<b>Förändring av fasteserumglukos (mmol/l) (± SE)</b>	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Vid studiestart	91	91
Förändring från studiestart (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

SE = standardfel, KI = konfidensintervall, \*p<0,05

<sup>1</sup> Insulin glargin doserades för en målkoncentration av glukos på 4,0-5,5 mmol/l (72-100 mg/dl). Den genomsnittliga dosen insulin glargin var 10,1 IE/dag i början av behandlingen och ökade till 31,1 IE/dag för patienter som behandlades med insulin glargin.

Resultaten efter 156 veckor överensstämde med de som tidigare rapporterats i interimrapporten efter 26 veckor. Den glykemiska kontrollen och viktkontrollen kvarstod signifikant förbättrad vid behandling med exenatid med långsam frisättning jämfört med behandling med insulin glargin. Säkerhetsprofilen vid 156 veckor överensstämde med dem som rapporterades vid 26 veckor.

I en 26-veckors dubbelblind studie jämfördes exenatid med långsam frisättning med dagliga maxdoser av sitagliptin och pioglitazon hos vuxna patienter som även fick metformin. Alla behandlingsgrupper hade en signifikant reduktion av HbA<sub>1c</sub> jämfört med i början av studien. Exenatid med långsam frisättning visade sig vara överlägset både sitagliptin och pioglitazon avseende förändring av HbA<sub>1c</sub> från början av studien.

Exenatid med långsam frisättning uppvisade signifikant större viktminskningar jämfört med sitagliptin. Patienter som fick pioglitazon gick upp i vikt (tabell 4).

**Tabell 4: Resultat från en 26-veckorsstudie av exenatid med långsam frisättning jämfört med sitagliptin och jämfört med pioglitazon i kombination med metformin (intent-to-treat-patienter)**

	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg</b>	<b>Sitagliptin 100 mg</b>	<b>Pioglitazon 45 mg</b>
N	160	166	165
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Vid studiestart	8,6	8,5	8,5
Förändring från studiestart (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI) jämfört med sitagliptin</b>	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI) jämfört med pioglitazon</b>	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 %</b>	62	36	49
<b>Förändring av fasteserumglukos (mmol/l) (± SE)</b>	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>			
Vid studiestart	89	87	88
Förändring från studiestart (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI) jämfört med sitagliptin</b>	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI) jämfört med pioglitazon</b>	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SE = standardfel, KI = konfidensintervall, \*p<0,05, \*\*p<0,0001

I en 28-veckors dubbelblind studie hos vuxna jämfördes kombinationen av exenatid med långsam frisättning och dapagliflozin med enbart exenatid med långsam frisättning och enbart dapagliflozin till patienter som även använde metformin. Alla behandlingsgrupper hade en reduktion av HbA<sub>1c</sub> jämfört med i början av studien. Behandlingsgruppen som fick exenatid med långsam frisättning och dapagliflozin visade överlägsna reduktioner av HbA<sub>1c</sub> från början av studien jämfört med enbart exenatid med långsam frisättning och enbart dapagliflozin (tabell 5).

Kombinationen av exenatid med långsam frisättning och dapagliflozin uppvisade signifikant högre viktreduktioner jämfört med endera läkemedlet ensamt (tabell 5).

**Tabell 5: Resultat från en 28-veckorsstudie av exenatid med långsam frisättning och dapagliflozin jämfört med enbart exenatid med långsam frisättning och enbart dapagliflozin, i kombination med metformin (intent-to-treat-patienter)**

	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg QW + dapagliflozin 10 mg QD</b>	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg QW + placebo QD</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW</b>
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>227</b>	<b>230</b>
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Vid studiestart	9,3	9,3	9,3
Förändring från studiestart (±SE) <sup>a</sup>	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Genomsnittlig förändring från studiestart mellan kombination och enstaka aktivt läkemedel (95 % KI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7 %</b>	45	27	19
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart av fasteplasmaglukos (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Genomsnittlig förändring från studiestart mellan kombination och enstaka aktivt läkemedel (95 % KI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart av 2-timmars postprandiellt plasmaglukos (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Genomsnittlig förändring från studiestart mellan kombination och enstaka aktivt läkemedel (95 % KI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>			
Vid studiestart	92	89	91
Förändring från studiestart (±SE) <sup>a</sup>	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Genomsnittlig förändring från studiestart mellan kombination och enstaka aktivt läkemedel (95 % KI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=en gång i veckan, QD=en gång om dagen, SE=standardfel, KI=konfidensintervall, N=antal patienter.

<sup>a</sup> Justerade minstakvadratmedelvärden (LS Means) och behandlingsgruppskillnad(er) i förändringen från värden vid studiestart vid vecka 28 modelleras med användning av en blandad modell för upprepade mätningar (MMRM) inklusive behandling, region, baselinjestratum för HbA<sub>1c</sub> (<9,0 % eller ≥9,0 %), vecka och behandling per vecka-interaktion som fasta faktorer, och baslinjevärdet som en kovariat.

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



P-värden är alla justerade p-värden för multiplicitet.

Analysen exkluderar mätningar efter akutläkemedel och efter tidig utsättning av studieläkemedel.

I en dubbelblind 28-veckorsstudie hos vuxna blev exenatid med långsam frisättning som tillägg till insulin glargin enbart eller tillsammans med metformin jämfört med placebo som tillägg till insulin glargin enbart eller tillsammans med metformin. Insulin glargin doserades med ett fasteplasmaglukosvärde på 4,0 till 5,5 mmol/l (72 till 99 mg/dl) som mål. Exenatid med långsam frisättning var överlägsen placebo när det gällde att sänka HbA<sub>1c</sub> från studiestarten till vecka 28 (tabell 6).

Exenatid med långsam frisättning var överlägsen placebo när det gällde att minska kroppsvikten vid vecka 28 (tabell 6).

**Tabell 6: Resultat från en 28-veckorsstudie av exenatid med långsam frisättning jämfört med placebo i kombination med insulin glargin enbart eller med metformin (intent-to-treat-patienter)**

	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg + insulin glargin<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + insulin glargin<sup>a</sup></b>
N	230	228
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Utgångsvärde	8,5	8,5
Förändring från utgångsvärde ( $\pm$ SE) <sup>b</sup>	-1,0 ( $\pm$ 0,1)	-0,2 ( $\pm$ 0,1)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde mellan behandlingar (95 % KI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math> 7 %<sup>c</sup></b>	33*	7
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Utgångsvärde	94	94
Förändring från utgångsvärde ( $\pm$ SE) <sup>b</sup>	-1,0 ( $\pm$ 0,3)	0,5 ( $\pm$ 0,3)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde mellan behandlingar (95 % KI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
<b>Förändring från utgångsvärde av 2-timmars postprandiellt plasmaglukos (mmol/l) (<math>\pm</math> SE)<sup>b,d</sup></b>	-1,6 ( $\pm$ 0,3)	-0,1 ( $\pm$ 0,3)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde mellan behandlingar (95 % KI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=antal patienter i varje behandlingsgrupp, SE=standardfel, KI=konfidensintervall, \*p-värde <0,001 (justerat för multiplicitet).

<sup>a</sup> Förändringen av minstakvadratmedelvärdet (LS Means) för den dagliga medeldosen av insulin var 1,6 enheter för gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och 3,5 enheter för placebogruppen.

<sup>b</sup> Justerade minstakvadratmedelvärden och behandlingsgruppsskillnad(er) i förändringen från värden vid studiestart vid vecka 28 modelleras med användning av en blandad modell för upprepade mätningar (MMRM) inklusive behandling, region, baslinjestratum för HbA<sub>1c</sub> (<9,0 % eller  $\geq$ 9,0 %), baslinjestratum för sulfonureid (SU) användning (ja mot nej), vecka och behandling per vecka-interaktion som fasta faktorer, och baslinjevärde som en kovariat. Den absoluta förändringen av 2-timmars postprandiellt plasmaglukos vid vecka 28 modelleras på liknande sätt med användning av ANCOVA.

<sup>c</sup> Alla patienter som saknar effektdata beräknas som icke-responders.

<sup>d</sup> Efter ett standardmåltidstoleranstest.

Analysen exkluderar mätningar efter akutbehandling och efter tidig utsättning av studieläkemedel.

### Kardiovaskulär utvärdering

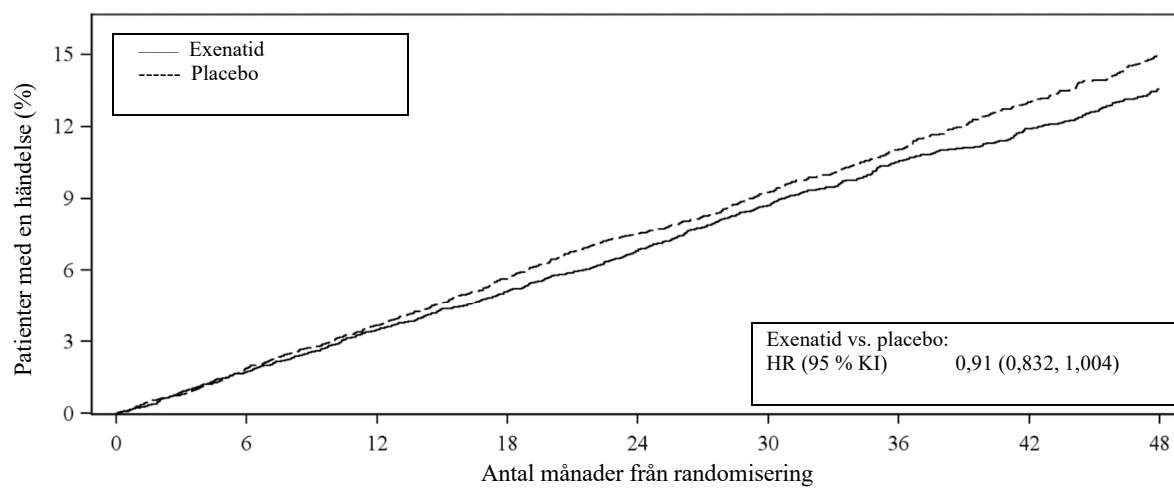
EXSCEL var en pragmatisk kardiovaskulär (CV) utfallsstudie hos vuxna patienter med typ 2-diabetes och någon kardiovaskulär riskfaktor. 14 752 patienter randomiserades i förhållandet 1:1 antingen till behandling med exenatid med långsam frisättning 2 mg en gång per vecka eller placebo, båda som tillägg till standardbehandling, vilken kunde inkludera SGLT2-hämmare.

Patienterna följdes upp i enlighet med klinisk praxis. Mediantid för uppföljning var 38,7 månader och median behandlingstid var 27,8 månader. Vital status vid prövningens slut fanns tillgängligt för 98,9 % respektive 98,8 % av patienterna som randomiserats till exenatid med långsam frisättning och placebo. Genomsnittsåldern vid studiestart var 62 år (8,5 % av patienterna var  $\geq 75$  år). Cirka 62 % av patienterna var män. Genomsnittligt BMI var 32,7 kg/m<sup>2</sup> och genomsnittlig tid med diabetes var 13,1 år. Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> var 8,1 %. Cirka 49,3 % hade lätt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtreringshastighet [eGFR]  $\geq 60$  till  $\leq 89$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) och 21,6 % hade måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR  $\geq 30$  till  $\leq 59$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). 26,9 % av patienterna hade inga tidigare kardiovaskulära händelser och 73,1 % hade minst en tidigare kardiovaskulär händelse.

Primärt utfallsmått för säkerhet (inte underlägsen [noninferiority]) och effekt (överlägset bättre [superiority]) i EXSCEL studien var tid till första större negativa kardiovaskulära händelse (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE): kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, eller icke-fatal stroke. Död av alla orsaker var det sekundära utfallsmåttet som utvärderades initialt.

Exenatid med långsam frisättning ökade inte den kardiovaskulära risken hos patienter med typ 2-diabetes jämfört med placebo, båda som tillägg till standardbehandling (HR: 0,91; 95 % KI: 0,832, 1,004; p<0,001 för non-inferiority), se figur 1. I en fördefinierad subgruppsanalys i EXSCEL var hazardkvoten (HR) för MACE 0,86 (95 % KI: 0,77-0,97) hos patienter med eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> vid baslinjen och 1,01 (95 % KI: 0,86-1,19) hos patienter med eGFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> vid baslinjen. Resultaten av det primära utfallsmåttet och sekundära kardiovaskulära utfallsmåtten visas i figur 2.

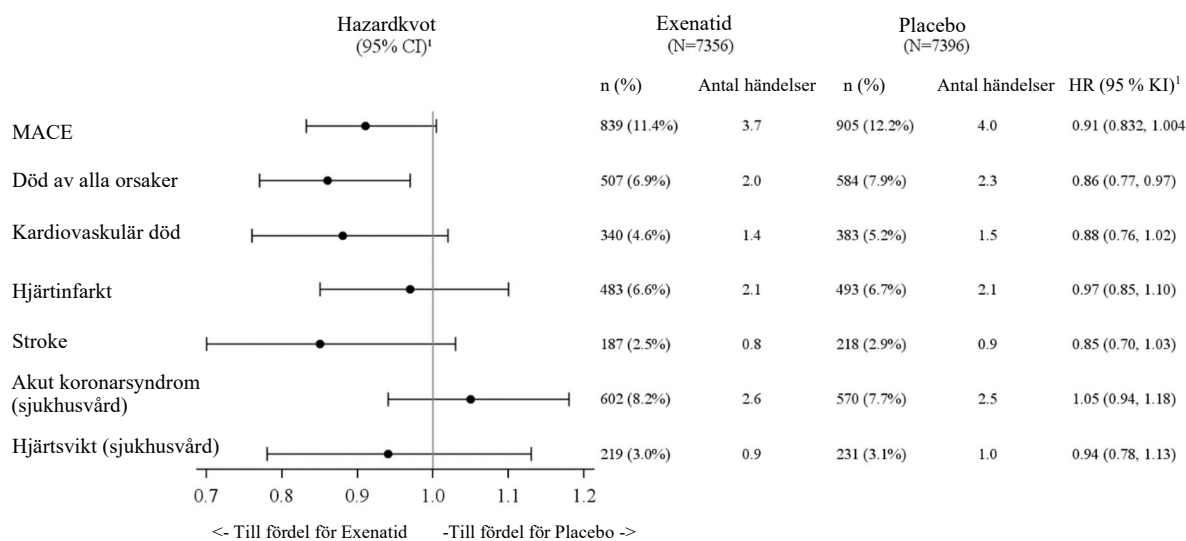
**Figur 1: Tid till första bekräftade MACE (intent-to-treat-patienter)**



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

HR=hazardkvot, KI=konfidensintervall

**Figur 2: Forest-diagram över primära och sekundära utfallsmått (intent-to-treat-patienter)**



KI=konfidensintervall; HR=hazardkvot; MACE=större negativ kardiovaskulär händelse; n=antal försökspersoner med en händelse; N=antal försökspersoner i en behandlingsgrupp.

<sup>1</sup> HR (aktiv/placebo) och KI är baserade på en proportionell riskmodell enligt Cox regressionsmodell, stratifierad enligt tidigare kardiovaskulära händelser och med behandlingsgrupp endast som förklarande variabel.

Behovet av ytterligare antihyperglykemisk behandling reducerades med 33 % i gruppen som fick exenatid med långsam frisättning (justerad exponeringsincidens med 10,5 per 100 patientår) jämfört med placebogruppen (justerad exponeringsincidens med 15,7 per 100 patientår). En reduktion av HbA<sub>1c</sub> observerades under studien med en total skillnad på -0,53 % (exenatid med långsam frisättning jämfört med placebo).

### Kroppsvikt

En viktnedgång jämfört med i början av studien har observerats i alla exenatid med långsam frisättning-studier. I de 4 komparatorkontrollerade studierna observerades denna viktnedgång hos patienter som fick exenatid med långsam frisättning oavsett om de upplevde illamående, även om viktnedgången var större i gruppen med illamående (genomsnittlig minskning på -2,9 kg till -5,2 kg med illamående mot -2,2 kg till -2,9 kg utan illamående).

I de 4 komparatorkontrollerade studierna varierade den andel patienter som uppnådde både viktnedgång och en reduktion av HbA<sub>1c</sub> mellan 70 och 79 % (andelen patienter som uppnådde en reduktion av HbA<sub>1c</sub> varierade mellan 88 och 96 %).

### Plasma-/serumglukos

Behandling med exenatid med långsam frisättning resulterade i signifikant reduktion av fasteplasma-/fasteserumglukos-koncentrationer. Dessa reduktioner observerades redan efter 4 veckor. I den placebokontrollerade studien med insulin glargin, var förändringen från utgångsvärde till vecka 28 i fasteplasmaglukos -0,7 mmol/l för gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och -0,1 mmol/l för placebogruppen. Ytterligare reduktioner av postprandiella koncentrationer observerades också. Förbättringen av fasteplasmaglukos-koncentrationerna var bestående under 52 veckor.

### Betacellsfunktion

Kliniska studier med exenatid med långsam frisättning tyder på förbättrad betacellsfunktion, mätt med homeostasmodellen för bedömning av betacellsfunktionen (HOMA-B). Effekten på betacellsfunktionen bibehölls under 52 veckor.

### Blodtryck

En reduktion av systoliskt blodtryck har observerats i de 4 komparatorkontrollerade studierna med exenatid med långsam frisättning (2,9 mmHg till 4,7 mmHg). I den jämförande 30-veckorsstudien av

exenatid med omedelbar frisättning reducerades det systoliska blodtrycket signifikant från studiens början ( $4,7 \pm 1,1$  mmHg respektive  $3,4 \pm 1,1$  mmHg), för både exenatid med långsam frisättning och exenatid med omedelbar frisättning; skillnaden mellan behandlingarna var inte signifikant. Förbättringar av blodtrycket bibehölls under 52 veckor.

I den placebokontrollerade studien med insulin glargin var förändringen från utgångsvärde till vecka 28 av systoliskt blodtryck  $-2,6$  mmHg för gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och  $-0,7$  mmHg för placebogruppen.

Behandling med kombinationen av exenatid med långsam frisättning och dapagliflozin vid vecka 28 resulterade i en signifikant genomsnittlig förändringsreduktion på  $-4,3 \pm 0,8$  mmHg i systoliskt blodtryck jämfört med enbart exenatid med långsam frisättning på  $-1,2 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,01$ ) eller med enbart dapagliflozin på  $-1,8 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,05$ ).

#### Fastelipider

Exenatid med långsam frisättning har inte uppvisat några negativa effekter på lipidparametrar.

#### Pediatrik population

Effekten och säkerheten av exenatid med långsam frisättning 2 mg en gång per vecka eller placebo utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie på ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre med typ 2-diabetes som behandlades med enbart kost och motion eller i kombination med en stabil dos av orala antidiabetika och/eller insulin. Exenatid med långsam frisättning var överlägsen placebo när det gällde att minska HbA<sub>1c</sub> efter 24 veckor (tabell 7).

**Tabell 7: Resultat från en 24-veckorsstudie av exenatid med långsam frisättning jämfört med placebo hos ungdomar och pediatrika patienter i åldern 10 år och äldre (intent-to-treat-patienter)**

	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg QW</b>	<b>Placebo QW</b>
<b>Intent-to-treat-population (N)</b>	58	24
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Utgångsvärde	8,11	8,22
Förändring från utgångsvärde ( $\pm$ SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde vs. placebo (95 % KI) <sup>a</sup>	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
<b>Genomsnittligt fastande plasmaglukos (mmol/l)</b>		
Utgångsvärde	9,24	9,08
Förändring från utgångsvärde ( $\pm$ SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde vs. placebo (95 % KI) <sup>b</sup>	-1,2 (-2,72, 0,32)	
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Utgångsvärde	100,33	96,96
Förändring från utgångsvärde ( $\pm$ SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde vs. placebo (95 % KI) <sup>b</sup>	-1,22 (-3,59, 1,15)	
<b>Andel som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0 %</b>	31,0 %	8,3 %
<b>Andel som uppnådde HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math>6,5 %</b>	19,0 %	4,2 %
<b>Andel som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5 %</b>	19,0 %	4,2 %

\* $p=0,012$

<sup>a</sup> Justerat minstakvadratmedelvärde (LS mean) och behandlingsgruppsskillnad i förändringen från värden vid studiestart vid varje besök modelleras med användning av en MMRM, som inkluderade behandlingsgrupp, region, besök, behandlingsgrupp per besök-interaktion, HbA<sub>1c</sub> vid baslinjen och

HbA<sub>1c</sub> vid baslinjen per besök-interaktion som fasta faktorer, och använde en ostrukturerad kovariansmatris.

<sup>b</sup> Justerat minstakvadratmedelvärde (LS mean) och behandlingsgruppsskillnad i förändringen från värden vid studiestart vid varje besök modelleras med användning av en MMRM, som inkluderade behandlingsgrupp, region, besök, behandlingsgrupp per besök-interaktion, baslinjevärde, HbA<sub>1c</sub> vid screening (<9,0 % eller ≥9,0 %) samt baslinjevärde per besök-interaktion som fasta faktorer, och använde en ostrukturerad kovariansmatris.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionsegenskaperna hos exenatid återspeglar depåegenskaperna hos exenatid med långsam frisättnings formulering. När det absorberats i blodcirkulationen, distribueras och elimineras exenatid enligt dess kända systemiska farmakokinetiska egenskaper (som beskrivs i detta avsnitt).

### Absorption

Efter administrering av 2 mg exenatid med långsam frisättning varje vecka översteg de genomsnittliga exenatidkoncentrationerna de lägsta effektiva koncentrationerna (~ 50 pg/ml) inom 2 veckor, med en gradvis ökning av den genomsnittliga exenatidkoncentrationen i plasma under 6 till 7 veckor. Därefter bibehölls exenatidkoncentrationer på cirka 151-265 pg/ml, vilket tydde på att steady-state hade uppnåtts. Steady-state-koncentrationer av exenatid upprätthålls under intervallet på en vecka mellan doserna, med minimal växling mellan högsta och lägsta koncentrationer från denna genomsnittliga terapeutiska koncentration.

### Distribution

Medelvärdet för skenbar distributionsvolym är 28 l efter subkutan administrering av en engångsdos exenatid.

### Metabolism och eliminering

Prekliniska studier har visat att exenatid huvudsakligen elimineras genom glomerulär filtration med efterföljande proteolytisk nedbrytning. Medelvärdet för skenbart clearance av exenatid är 9 l/tim. Dessa farmakokinetiska egenskaper hos exenatid är oberoende av dos. Cirka 10 veckor efter utsättning av behandlingen med exenatid med långsam frisättning sjönk de genomsnittliga exenatidkoncentrationerna i plasma under lägsta detekterbara koncentrationer.

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetisk populationsanalys av patienter med nedsatt njurfunktion som fick 2 mg exenatid med långsam frisättning tyder på att det kan finnas en systemisk exponeringsökning med ungefär 74 % respektive 23 % (förväntat medianvärde i varje grupp) hos patienter med måttlig (n=10) och lätt (n=56) nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal (n=84) njurfunktion.

#### *Leverinsufficiens*

Ingen farmakokinetisk studie har utförts på patienter med leverinsufficiens. Exenatid elimineras huvudsakligen genom njurarna, och därför förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka koncentrationen av exenatid i blodet.

#### *Kön, ras och kroppsvikt*

Kön, ras och kroppsvikt har ingen kliniskt relevant påverkan på exenatids farmakokinetik.

#### *Äldre*

Data från äldre är begränsade, men de tyder inte på några markanta förändringar i exenatidexponering med stigande ålder upp till cirka 75 år.

I en farmakokinetisk studie av patienter med typ 2-diabetes som fick exenatid med omedelbar frisättning resulterade administrering av exenatid (10 mikrogram) i en genomsnittlig ökning av AUC för exenatid med 36 % hos 15 äldre patienter i åldern 75-85 år, jämfört med 15 patienter i åldern 45-65 år, troligen orsakad av nedsatt njurfunktion i den äldre åldersgruppen (se avsnitt 4.2).

### *Pediatrisk population*

Den populationsfarmakokinetiska analysen hos ungdomar och barn med låga ADA-titrar i åldern 10 år och äldre med typ 2-diabetes mellitus visade att administrering av exenatid (2 mg) med långsam frisättning resulterade i exponering liknande den som observerats hos vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke kliniska data tyder inte på några speciella risker för människa, baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering eller gentoxicitet utförda med exenatid med omedelbar frisättning eller exenatid med långsam frisättning.

Tyreoidatumörer har observerats i råttor och möss med långverkande GLP-1-receptoragonister. I en 2-årig cancerogenitetsstudie på råttor med exenatid med långsam frisättning, observerades en ökad incidens av C-cells-adenom och C-cells-carcinom vid doser  $\geq 2$  gånger den humana systemexponeringen baserad på AUC. Den kliniska relevansen av dessa fynd är för närvarande okänd.

Djurstudier med exenatid har inte visat på några skadliga effekter avseende fertilitet. Höga doser av exenatid påverkade skelettet och reducerade fostertillväxten och den neonatala tillväxten.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Pulver

poly (D,L-laktid-co-glykolid)  
sackaros

#### Spädningsvätska

karmellosnatrium  
natriumklorid  
polysorbat 20  
natriumdivätefosfatmonohydrat  
dinatriumfosfatheptahydrat  
vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

#### Efter beredning

Suspensionen måste injiceras omedelbart efter att pulvret blandats med vätskan.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förpackningen kan förvaras i upp till 4 veckor vid högst 30 °C före användning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter blandning finns i avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Pulvret är förpackat i en 3 ml injektionsflaska av typ 1-glas förseglad med en gummipropp (klorbutyl) och en aluminiumförsegling med ett lock av plast.

Spädningsvätskan är förpackad i en 1,5 ml förfylld spruta av typ 1-glas förseglad med ett sprutspetslock och en kolvstång av gummi (brombutyl).

Varje endosförpackning innehåller en injektionsflaska med 2 mg exenatid, en förfylld spruta med 0,65 ml spädningsvätska, en anslutning för injektionsflaskan och två injektionsnålar (en extra).

Tillhandahålls i förpackningar om 4 engångsdoser och ett flerpaket bestående av 12 (3 paket med 4) engångsdoser. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Patienten ska instrueras att kassera sprutan på säkert sätt, med injektionsnålen monterad, efter varje injektion. Patienten behöver inte spara någon del av engångsförpackningen.

Spädningsvätskan ska kontrolleras visuellt före användning. Använd endast vätskan om den är klar och fri från partiklar. Efter suspension ska blandningen endast användas om den är vit till benvit och grumlig.

Exenatid med långsam frisättning måste injiceras omedelbart efter suspendering av pulvret i vätskan.

Exenatid med långsam frisättning ska inte användas om det har varit fruset.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/696/001-002

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 17 juni 2011  
Datum för den senaste förnyelsen: 18 februari 2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bydureon 2 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension i förfylld injektionspenna

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionspenna innehåller 2 mg exenatid. Efter beredning ger varje injektionspenna en dos på 2 mg i 0,65 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

Pulver: vitt till benvitt pulver.

Spädningsvätska: klar, färglös till svagt gul till svagt brun vätska.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bydureon är avsett för vuxna, ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre med typ 2-diabetes mellitus för att förbättra glykemisk kontroll i kombination med andra glukossänkande läkemedel inklusive basinsulin när behandlingen som används, tillsammans med kost och motion, inte ger adekvat glykemisk kontroll.

För studieresultat vad gäller kombinationer, effekt på glykemisk kontroll och kardiovaskulära händelser, samt vilka populationer som studerats, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Den rekommenderade dosen är 2 mg exenatid en gång per vecka.

Patienter som byter från exenatid med omedelbar frisättning (Byetta) till exenatid med långsam frisättning (Bydureon eller Bydureon BCise) kan uppleva övergående förhöjda blodglukosvärden, vilka vanligtvis förbättras inom de första två veckorna efter att behandlingen påbörjats. Patienter som byter mellan exenatidprodukter med långsam frisättning (Bydureon eller Bydureon Bcise) kan göra så utan förväntad relevant effekt på blodglukoskoncentrationer.

När exenatid med långsam frisättning läggs till en befintlig metformin- och/eller tiazolidindionbehandling kan den aktuella dosen metformin och/eller tiazolidindion behållas. När exenatid med långsam frisättning läggs till en sulfonureidbehandling bör en minskning av sulfonureiddosen övervägas, för att reducera risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4). Kombinationsbehandling med tiazolidindion studerades enbart hos vuxna patienter.

Exenatid med långsam frisättning injiceras en gång i veckan samma dag varje vecka. Det går bra att ändra dag förutsatt att den senaste dosen gavs minst tre dagar tidigare. Exenatid med långsam frisättning kan administreras när som helst under dagen, oberoende av måltid.

Om en dos glöms bort ska den administreras så snart som möjligt, under förutsättning att nästa ordinarie dos är planerad 3 dagar senare eller mer. Därefter kan patienter återgå till sitt vanliga doseringsschema med en dos i veckan.



Om en dos glöms bort och nästa ordinarie dos är planerad 1 eller 2 dagar senare, ska patienten inte ta den glömda dosen utan istället fortsätta med exenatid med långsam frisättning vid nästa ordinarie planerade dostillfälle.

Exenatid med långsam frisättning kräver ingen extra självkontroll av blodglukos. Egenkontroll av blodglukos krävs för att justera dosen av sulfonureid eller insulin, särskilt när behandling med exenatid med långsam frisättning inleds och insulinet sänks. Det rekommenderas att insulin dosen sänks stegvis.

Om en annan glukossänkande behandling inleds efter att en behandling med exenatid med långsam frisättning avbrutits, bör hänsyn tas till produktens depåegenskaper (se avsnitt 5.2).

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Ingen dosjustering är nödvändig baserat på ålder. Eftersom njurfunktionen vanligtvis försämras med åldern bör däremot hänsyn tas till patientens njurfunktion (se *Nedsatt njurfunktion*) (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Exenatid med långsam frisättning rekommenderas inte till patienter med njursjukdom i slutstadiet eller med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet [GFR] <30 ml/min) (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Ingen dosjustering är nödvändig för ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre. Inga data finns tillgängliga för barn under 10 år (se avsnitt 5.1 och 5.2).

### Administreringssätt

Subkutan användning.

Exenatid med långsam frisättning ska administreras av patienten själv. Varje injektionspenna ska bara användas av en person och är för engångsbruk.

Innan behandling med exenatid med långsam frisättning påbörjas, rekommenderas starkt att patienten och anhörigvårdare utbildas av hälso- och sjukvårdspersonalen. Bruksanvisningen som finns i kartongen ska följas noggrant.

Varje dos bör administreras som en subkutan injektion i buken, låret eller på baksidan av överarmen omedelbart efter suspendering av pulvret i vätskan.

När det används tillsammans med insulin ska exenatid med långsam frisättning och insulin administreras som två separata injektioner.

Anvisningar om suspendering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6 och i bruksanvisningen.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Exenatid med långsam frisättning bör inte användas till patienter med typ 1-diabetes mellitus eller vid behandling av diabetesketoacidosis.

Exenatid med långsam frisättning är inte en ersättning för insulin. Diabetesketoacidosis har rapporterats hos insulinberoende patienter efter snabb utsättning eller dossänkning av insulin (se avsnitt 4.2).

Exenatid med långsam frisättning ska inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

#### Nedsatt njurfunktion

Hos dialyspatienter med njursjukdom i slutstadiet ökade de gastrointestinala biverkningarna i frekvens och allvarlighetsgrad efter enstaka doser av exenatid med omedelbar frisättning. Därför rekommenderas inte exenatid med långsam frisättning till patienter med njursjukdom i slutstadiet eller gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min).

Det har förekommit mindre vanliga fall av förändrad njurfunktion med exenatid, däribland förhöjt serumkreatinin, nedsatt njurfunktion, försämrad kronisk njursvikt och akut njursvikt, som ibland krävt hemodialys. En del av dessa händelser har inträffat hos patienter med tillstånd som påverkar vätskebalansen, såsom illamående, kräkningar och/eller diarré och/eller hos patienter som fått läkemedel som man vet påverkar njurfunktionen/vätskestatusen. Läkemedel som gavs samtidigt var ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, NSAID-läkemedel och diuretika. Reversibilitet av förändringarna i njurfunktionen har observerats vid understödande behandling och utsättande av de läkemedel, inklusive exenatid, som potentiellt kan ha orsakat förändringarna.

#### Svår gastrointestinal sjukdom

Exenatid med långsam frisättning har inte studerats hos patienter med svår gastrointestinal sjukdom, inkluderande gastropares. Gastrointestinala biverkningar, inkluderande illamående, kräkningar och diarré är vanliga i samband med användning av exenatid med långsam frisättning, som därför inte rekommenderas till patienter med svår gastrointestinal sjukdom.

#### Akut pankreatit

Användning av GLP-1-receptoragonister har satts i samband med en risk att utveckla akut pankreatit. I kliniska studier med exenatid med långsam frisättning inträffade akut pankreatit hos 0,3 % av patienterna. Det har förekommit spontanrapporter om akut pankreatit vid användning av exenatid med långsam frisättning. Resolution av pankreatit har observerats med understödande behandling, men mycket sällsynta fall av nekrotiserande eller hemorragisk pankreatit och/eller död har rapporterats. Patienterna bör informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår buksmärta. Om man misstänker pankreatit bör behandlingen med exenatid med långsam frisättning avslutas. Om akut pankreatit kan bekräftas ska behandlingen med exenatid med långsam frisättning inte återupptas. Försiktighet ska iakttas för patienter med pankreatit i anamnesen.

#### Samtidiga läkemedel

Användning av exenatid med långsam frisättning i kombination med D-fenylalaninderivat (meglitinider), alfa-glukosidashämmare, DPP-4-hämmare eller andra GLP-1-receptoragonister har inte studerats. Användning av exenatid med långsam frisättning i kombination med exenatid med omedelbar frisättning har inte studerats och rekommenderas inte.

#### Brist på effekt på grund av anti-läkemedelsantikroppar (ADA) hos pediatrika patienter

Pediatrika patienter är eventuellt mer benägna att utveckla höga titrar av ADA än vuxna (se avsnitt 4.8). Patienter med högre antikroppstitrar kan ha ett försvagat HbA<sub>1c</sub>-svar.

Inga kommersiella anti-läkemedelsantikroppstester finns tillgängliga, men om önskad glykemisk kontroll inte uppnås trots patientens bekräftade följsamhet, bör läkare överväga alternativ antidiabetisk behandling, oavsett orsaken till bristen på effekt.

#### Interaktion med warfarin

Fall av ökat INR-värde (internationell normaliserad kvot) har rapporterats spontant, i några fall förenat med blödningar, vid samtidig administrering av warfarin och exenatid (se avsnitt 4.5).

### Hypoglykemi

I kliniska studier ökade risken för hypoglykemi när exenatid med långsam frisättning användes i kombination med en sulfonureid. I kliniska studier har även patienter med lätt nedsatt njurfunktion, som fått kombinationsbehandling med en sulfonureid, haft förhöjd förekomst av hypoglykemi, jämfört med patienter med normal njurfunktion. För att minska risken för hypoglykemi i samband med användning av en sulfonureid, bör en reduktion av sulfonureiddosen övervägas.

### Snabb viktninskning

Snabb viktninskning med en hastighet  $>1,5$  kg per vecka har rapporterats hos patienter som behandlats med exenatid. Viktninskning i denna omfattning kan få skadliga konsekvenser. Patienter med snabb viktninskning bör övervakas för symtom på gallsten.

### Utsättning av behandling

Efter utsättning kan effekten av exenatid med långsam frisättning fortsätta, då exenatidnivåerna i plasma avtar under 10 veckor. Detta bör beaktas vid val och dosering av andra läkemedel, eftersom biverkningarna kan fortsätta och effekten, åtminstone delvis, kan kvarstå till dess att exenatidnivåerna sjunker.

### Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Sulfonureider

Sulfonureiddosen kan behöva justeras p.g.a. ökad risk för hypoglykemi i samband med sulfonureidbehandling (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Magtömning

Resultaten i en studie där paracetamol användes som markör för magtömning tyder på att förmågan hos exenatid med långsam frisättning att fördröja magtömningen är liten och förväntas inte orsaka kliniskt signifikant minskning i hastighet och grad av absorption för orala läkemedel som administreras samtidigt. Därför krävs ingen dosjustering för läkemedel som är känsliga för försenad magtömning.

När 1 000 mg paracetamol (tablett) administrerades, antingen med eller utan mat, efter 14 veckors behandling med exenatid med långsam frisättning, observerades inga signifikanta förändringar på paracetamols AUC jämfört med kontrollperioden. Paracetamols  $C_{\max}$  minskade med 16 % (fastande) och 5 % (efter måltid) och  $t_{\max}$  ökade från cirka 1 timme under kontrollperioden till 1,4 timmar (fastande) och 1,3 timmar (efter måltid).

Följande interaktionsstudier har utförts med 10 mikrogram exenatid med omedelbar frisättning, men inte med exenatid med långsam frisättning:

### Warfarin

En fördröjning av  $t_{\max}$  med cirka 2 timmar observerades när warfarin administrerades 35 min efter exenatid två gånger dagligen. Inga kliniskt relevanta effekter på  $C_{\max}$  eller AUC observerades. Ökat INR-värde har rapporterats spontant vid samtidig administrering av warfarin och exenatid med långsam frisättning. INR bör övervakas när behandling med exenatid med långsam frisättning inleds hos patienter som får warfarin och/eller kumarinderivat (se avsnitt 4.4 och 4.8).

### Hydroximetylglutaryl-coenzym A-reduktashämmare

Lovastatins AUC och  $C_{\max}$  minskade med cirka 40 % respektive 28 % och  $t_{\max}$  fördröjdes med cirka 4 timmar när exenatid med omedelbar frisättning administrerades samtidigt med en engångsdos av lovastatin (40 mg), jämfört med administrering av enbart lovastatin. I de kliniska, placebokontrollerade 30-veckorsstudierna med exenatid med omedelbar frisättning observerades inga konsekvent förändrade lipidprofiler vid samtidig administrering av exenatid och HMG

CoA-reduktashämmare (se avsnitt 5.1). Det krävs ingen förutbestämd dosjustering, men lipidprofilerna bör kontrolleras regelbundet.

#### Digoxin och lisinopril

I interaktionsstudier av effekten av exenatid med omedelbar frisättning på digoxin och lisinopril observerades inga kliniskt relevanta effekter på  $C_{\max}$  eller AUC, dock observerade en fördröjning av  $t_{\max}$  med cirka 2 timmar.

#### Etinylestradiol och levonorgestrel

Administrering av ett oralt antikonceptionsmedel av kombinationstyp (30 mikrogram etinylestradiol plus 150 mikrogram levonorgestrel) en timme före exenatid med omedelbar frisättning förändrade inte AUC,  $C_{\max}$  eller  $C_{\min}$  för varken etinylestradiol eller levonorgestrel. Administrering av det orala antikonceptionsmedlet 35 minuter efter exenatid påverkade inte AUC, men resulterade i en reduktion av  $C_{\max}$  med 45 % för etinylestradiol, och  $C_{\max}$  med 27-41 % för levonorgestrel samt en fördröjning av  $t_{\max}$  med 2-4 timmar på grund av fördröjd magtömning. Reduktionen av  $C_{\max}$  har begränsad klinisk relevans, och det krävs ingen dosjustering för orala antikonceptionsmedel.

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier med exenatid har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor

På grund av den långa elimineringsperioden för exenatid med långsam frisättning, bör kvinnor i fertil ålder använda preventivmedel under behandling med exenatid med långsam frisättning. Detta läkemedel ska sättas ut minst 3 månader före en planerad graviditet.

#### Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av exenatid med långsam frisättning hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Exenatid med långsam frisättning ska inte användas under graviditet. Användning av insulin rekommenderas.

#### Amning

Det är okänt om exenatid utsöndras i modersmjölk. Exenatid med långsam frisättning ska inte användas under amning.

#### Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts på människa.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Exenatid med långsam frisättning har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. När exenatid med långsam frisättning används i kombination med en sulfonureid ska patienterna rådas att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi vid bilkörning och användning av maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos vuxna var huvudsakligen kopplade till magtarmkanalen (illamående, som var den oftast rapporterade biverkningen när behandlingen inleddes och som sedan avtog med tiden, och diarré). Det förekom även reaktioner vid injektionsstället (pruritus, subkutana knutor, erytem), hypoglykemi (i kombination med en sulfonureid) och huvudvärk. De flesta biverkningar vid behandling med exenatid med långsam frisättning var lätta till måttliga i intensitet.

### Tabell över biverkningar

Frekvensen biverkningar av exenatid med långsam frisättning som identifierats från kliniska studier och spontana rapporter hos vuxna (inte observerade i kliniska studier, ingen känd frekvens) sammanfattas i tabell 1 nedan.

I de kliniska studierna med exenatid med långsam frisättning hos vuxna inkluderade bakgrundsbehandlingar kost och motion, metformin, en sulfonureid, en tiazolidindion eller en kombination av orala glukossänkande läkemedel eller ett basinsulin.

Biverkningarna nedan anges enligt MedDRA-terminologin för klassificering av organsystem och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

**Tabell 1: Biverkningar av exenatid med långsam frisättning identifierade från kliniska studier och spontanrapporter hos vuxna**

Organsystem/ biverkningstermer	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>						
Läkemedelsinducerad trombocytopeni						X <sup>4</sup>
<b>Lever och gallvägar</b>						
Kolecystit			X <sup>6</sup>			
Kolelitiatis			X <sup>6</sup>			
<b>Immunsystemet</b>						
Anafylaktisk reaktion				X <sup>1</sup>		
<b>Metabolism och nutrition</b>						
Hypoglykemi (med en sulfonureid)	X <sup>1</sup>					
Hypoglykemi (med insulin)		X <sup>2,3</sup>				
Minskad aptit		X <sup>1</sup>				
Dehydrering			X <sup>1</sup>			
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>						
Huvudvärk		X <sup>1</sup>				
Yrsel		X <sup>1</sup>				
Smakrubbing			X <sup>1</sup>			
Somnolens			X <sup>1</sup>			
<b>Magtarmkanalen</b>						
Tarmobstruktion			X <sup>1</sup>			
Akut pankreatit (se avsnitt 4.4)			X <sup>1</sup>			
Illamående	X <sup>1</sup>					
Kräkningar		X <sup>1</sup>				
Diarré	X <sup>1</sup>					
Dyspepsi		X <sup>1</sup>				
Buksmärta		X <sup>1</sup>				
Gastroesofageal refluxsjukdom		X <sup>1</sup>				
Utspänd buk		X <sup>1</sup>				
Eruktion			X <sup>1</sup>			
Förstoppning		X <sup>1</sup>				

Organsystem/ biverkningstermer	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Flatulens		X <sup>1</sup>				
Fördröjd magtömning			X <sup>5</sup>			
<b>Hud och subkutan vävnad</b>						
Makulära och papulösa utslag						X <sup>4</sup>
Klåda och/eller nässelutslag		X <sup>1</sup>				
Angioneurotiskt ödem						X <sup>4</sup>
Abscesser och cellulit vid injektionsstället						X <sup>4</sup>
Hyperhidros			X <sup>1</sup>			
Alopeci			X <sup>1</sup>			
<b>Njurar och urinvägar</b>						
Förändrad njurfunktion, omfattande akut njursvikt, försämrad kronisk njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt serumkreatinin (se avsnitt 4.4).			X <sup>1</sup>			
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>						
Klåda vid injektionsstället		X <sup>1</sup>				
Trötthet		X <sup>1</sup>				
Erytem vid injektionsstället		X <sup>1</sup>				
Utslag vid injektionsstället			X <sup>1</sup>			
Asteni		X <sup>1</sup>				
Nervositet				X <sup>1</sup>		
<b>Undersökningar</b>						
Förhöjt INR (International normalised ratio) (se avsnitt 4.4)						X <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Frekvens baserad på tolv avslutade långtidsstudier av effekt och säkerhet med exenatid med långsam frisättning n = 2 868 totalt (patienter som behandlades med sulfonureid n=1 002).

<sup>2</sup> Baserat på hypoglykemiska händelser som 1. leder till medvetslöshet, krampanfall eller koma vilket går över efter administrering av glukagon eller glukos ELLER 2. kräver assistans av tredje part för att kunna åtgärdas på grund av nedsatt medvetandegrad eller försvagat beteende och med ett glukosvärde på <54 mg/dl (3 mmol/liter) ELLER 3. leder till symtom som är förenliga med hypoglykemi med ett samtidigt glukosvärde på <54 mg/dl (3 mmol/liter) före behandling.

<sup>3</sup> Frekvens rapporterad från 28-veckorsperioden i studien med kontrollerad behandling med exenatid med långsam frisättning som tillägg till insulin glargin (N=231).

<sup>4</sup> Frekvens baserad på data (okänd nämnare) för exenatid med långsam frisättning från spontanrapporter.

<sup>5</sup> Frekvens baserad på 16 avslutade långtidsstudier av effekt och säkerhet med exenatid med långsam frisättning n = 4 086 totalt.

<sup>6</sup> Frekvens baserad på avslutade studier av säkerhet och effekt för BYDUREON (n = 3 560 totalt); inkluderar studierna DURATION 7 och DURATION 8.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Läkemedelsinducerad trombocytopeni*

Läkemedelsinducerad trombocytopeni med exenatidberoende antikroppar mot trombocyter har rapporterats hos vuxna efter lansering. Läkemedelsinducerad trombocytopeni är en immunologiskt medierad reaktion som orsakas av läkemedelsberoende antikroppar som reagerar mot trombocyter. Dessa antikroppar orsakar destruktion av trombocyter i närvaro av det sensibiliserande läkemedlet.

#### *Hypoglykemi*

I kliniska studier ökade incidensen av hypoglykemi när exenatid med långsam frisättning användes hos vuxna i kombination med en sulfonureid (24,0 % jämfört med 5,4 %) (se avsnitt 4.4). För att minska risken för hypoglykemi i samband med användning av en sulfonureid, bör en reduktion av sulfonureiddosen övervägas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Exenatid med långsam frisättning förknippades med en markant lägre incidens av hypoglykemi än basinsulin hos patienter som även behandlades med metformin (3 % jämfört med 19 %) och hos patienter som även behandlades med metformin och en sulfonureid (20 % jämfört med 42 %).

I 12 studier av exenatid med långsam frisättning var hypoglykemin (99,9 %, n=649) i de flesta fall lätt och kunde avhjälpas med oral administrering av kolhydrat. Svår hypoglykemi rapporterades för en patient, eftersom han hade lågt blodglukosvärde (2,2 mmol/l) och behövde assistans med oral kolhydratbehandling, vilket avhjälpde episoden.

När exenatid med långsam frisättning användes som ett tillägg till basinsulin behövdes ingen initial dosjustering av insulin. Exenatid med långsam frisättning i kombination med basinsulin visade inga kliniskt signifikanta skillnader i incidensen av hypoglykemiska episoder jämfört med insulin. Det inträffade inga episoder av svår hypoglykemi i gruppen som fick exenatid med långsam frisättning tillsammans med insulin.

#### *Illamående*

Illamående var den biverkning som rapporterades oftast hos vuxna. I allmänhet rapporterade 20 % av de patienter som fick exenatid med långsam frisättning minst en episod av illamående, jämfört med 34 % av de patienter som fick exenatid med omedelbar frisättning. I de flesta fall var illamåendet lätt till måttligt. Vid fortsatt behandling avtog förekomsten hos de flesta patienter som initialt blivit illamående.

Utsättning av behandlingen på grund av biverkningar under den kontrollerade 30-veckorsstudien förekom hos 6 % av de patienter som fick exenatid med långsam frisättning och hos 5 % av dem som fick exenatid med omedelbar frisättning. I båda behandlingsgrupperna var illamående och kräkningar de vanligaste biverkningarna som ledde till utsättning av behandlingen. Utsättning av behandlingen på grund av illamående eller kräkningar inträffade hos <1 % av de patienter som fick exenatid med långsam frisättning och hos 1 % av de patienter som fick exenatid med omedelbar frisättning.

#### *Reaktioner vid injektionsstället*

Reaktioner vid injektionsstället observerades hos vuxna oftare hos patienter som fick exenatid med långsam frisättning, jämfört med patienter som fick jämförbara läkemedel (16 % jämfört med 2-7 %) under den 6 månader långa kontrollerade fasen av studierna. Dessa reaktioner vid injektionsstället var vanligen lätta och resulterade i allmänhet inte i utsättning av behandlingen. Patienterna kan få behandling för att mildra symtomen, medan behandlingen med exenatid med långsam frisättning fortsätter. Vid följande injektioner bör man använda olika injektionsställen varje vecka. Efter marknadsintroduktion har fall av abscesser och cellulit på injektionsstället rapporterats.

Små subkutana knutor vid injektionsstället observerades ofta i kliniska studier. Dessa överensstämde med de kända egenskaperna hos formuleringar med poly (D,L-laktid-co-glykolid) polymer-mikrosfärer. De flesta enskilda knutorna var asymtomatiska, hindrade inte deltagandet i studien och försvann på 4 till 8 veckor.

### *Immunogenicitet*

Som en följd av de potentiellt immunogena egenskaperna hos protein- och peptidläkemedel kan patienterna utveckla antikroppar mot exenatid efter behandling med exenatid med långsam frisättning. Hos de flesta patienter som utvecklar antikroppar försvagas antikroppstitrarna med tiden.

Förekomsten av antikroppar (höga eller låga titrar) är inget mått på glykemisk kontroll för en enskild patient.

I kliniska studier av exenatid med långsam frisättning hos vuxna hade cirka 45 % av patienterna låga titrar av antikroppar mot exenatid vid studiens slut. Totalt sett var andelen antikroppspositiva patienter samma i alla de kliniska studierna. Totalt sett var den glykemiska kontrollnivån (HbA<sub>1c</sub>) jämförbar med den som observerades hos patienter utan antikroppstitrar. I fas 3-studierna hade i genomsnitt 12 % av patienterna högre antikroppstitrar. Hos en del av dessa var det glykemiska svaret på exenatid med långsam frisättning obefintligt vid slutet av studiernas kontrollerade period; 2,6 % av patienterna visade ingen glukosförbättring vid höga titrar av antikroppar medan 1,6 % inte visade någon glukosförbättring vid frånvaro av antikroppar.

Patienter som utvecklade antikroppar mot exenatid uppvisade oftare reaktioner vid injektionsstället (till exempel hudrodnad och klåda), men hade i övrigt liknande frekvens och typ av biverkningar som de utan antikroppar mot exenatid.

För vuxna patienter som fick exenatid med långsam frisättning var incidensen av potentiella immunogena reaktioner vid injektionsstället (oftast pruritus med eller utan erytem) 9 % under 30-veckorsstudien och de två 26-veckorsstudierna. Dessa reaktioner observerades mindre ofta hos antikroppsnegativa patienter (4 %), jämfört med antikroppspositiva patienter (13 %), och hade en högre incidens hos dem med högre antikroppstitrar.

Vid undersökning av antikroppspositiva prover sågs ingen signifikant korsreaktivitet med liknande endogena peptider (glukagon eller GLP-1).

### *Snabb viktnedgång*

I en 30-veckorsstudie hos vuxna upplevde cirka 3 % (n=4/148) av de patienter som fick exenatid med långsam frisättning minst en period med snabb viktnedgång (registrerad viktnedgång mellan två på varandra följande besök med mer än 1,5 kg/vecka).

### *Ökad hjärtfrekvens*

En genomsnittlig ökning i hjärtfrekvens (HF) på 2,6 slag per minut (bpm) från utgångsvärdet (74 bpm) observerades i poolade kliniska studier hos vuxna med exenatid med långsam frisättning. Femton procent av de patienter som behandlades med exenatid med långsam frisättning fick genomsnittliga öknings i HF på  $\geq 10$  bpm; ungefär 5 % till 10 % av patienterna i de andra behandlingsgrupperna fick genomsnittliga öknings i HF på  $\geq 10$  bpm.

### *Pediatrik population*

Säkerhetsprofilen för exenatid i en klinisk studie på ungdomar och barn i åldern 10 år eller äldre (se avsnitt 5.1) var liknande den som observerades i studier på vuxna.

Inga svåra hypoglykemiska händelser förekom i den pediatrika studien.

Under den 24 veckor långa dubbelblinda behandlingsperioden hade en patient (1,7 %) i gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och en patient (4,3 %) i gruppen som fick placebo mild hypoglykemi (definierad som icke-svår hypoglykemisk händelse med symtom som är förenliga med hypoglykemi och ett glukosvärde på  $< 3$  mmol/liter [54 mg/dl] före behandling av episoden). Båda patienterna fick insulin som bakgrundsbehandling.

Andra hypoglykemiska händelser, episoder som inte uppfyllde kriteriet för svår eller mild hypoglykemi, rapporterades av prövaren hos 8 patienter (13,6 %) i gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och 1 patient (4,3 %) i gruppen som fick placebo. Av dessa fick 6 patienter i



gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och 1 patient i gruppen som fick placebo insulin som bakgrundsbehandling.

I den pediatrika studien var den maximala antikroppstitern, som erhöles när som helst under studien, låg (<625) hos cirka 30 % av patienterna och hög ( $\geq 625$ ) hos cirka 63 % av patienterna. Procentandelen patienter med positiva antikroppstitrar var som högst vid cirka vecka 12. Då studien fortsatte till vecka 52 hade procentandelen patienter med höga titrar minskat (31 %) och procentandelen patienter med låga titrar (40 %) ökat. Patienter med högre antikroppstitrar kan ha ett försvagat HbA<sub>1c</sub>-svar (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Effekter av överdosering av exenatid (baserat på kliniska studier av exenatid med omedelbar frisättning) inkluderade svårt illamående, svåra kräkningar och snabbt fallande glukoskoncentrationer i blodet. Vid överdosering bör lämplig understödande behandling insättas, baserat på patientens kliniska tecken och symtom.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, glukagonlik peptid-1-receptor(GLP 1)-analoger, ATC-kod: A10BJ01.

#### Verkningsmekanism

Exenatid är en glukagonlik peptid-1 (GLP-1)-receptoragonist, som uppvisar flera antihyperglykemiska GLP-1 (glukagonlik peptid-1)-effekter. Aminosyrasekvensen hos exenatid överlappar delvis aminosyrasekvensen hos humant GLP-1. Exenatid har visat sig binda till och aktivera den kända, humana GLP-1-receptorn *in vitro*, och verkningsmekanismen medieras av cykliskt AMP och/eller andra intracellulära signalsystem.

Exenatid ökar insulinsekretionen från betacellerna i pankreas, och denna effekt är glukosberoende. När blodglukoskoncentrationen sjunker, avtar insulinsekretionen. Då exenatid gavs i kombination med metformin och/eller en tiazolidindion observerades ingen ökad incidens av hypoglykemi jämfört med placebo i kombination med metformin och/eller en tiazolidindion, vilket kan bero på den glukosberoende insulinotropa mekanismen (se avsnitt 4.4).

Exenatid hämmar glukagonsekretionen. Vid typ 2-diabetes föreligger en icke önskvärd ökad glukagonsekretion. Lägre glukagonkoncentrationer leder till minskad produktion av glukos från levern. Exenatid försämrar dock inte glukagons och andra hormoners normala svar på hypoglykemi.

Exenatid fördröjer magtömningen och reducerar därigenom hastigheten med vilken glukos från måltiden uppträder i cirkulationen.

Administrering av exenatid har visat sig reducera födointaget på grund av minskad aptit och ökad mättnadskänsla.

#### Farmakodynamisk effekt

Exenatid förbättrar glykemisk kontroll genom en ihållande reduktion av både det postprandiala och det fasta glukosvärdet hos patienter med typ 2-diabetes. Till skillnad från nativt GLP-1 har exenatid

med långsam frisättning en farmakokinetisk och farmakodynamisk profil hos människa som lämpar sig för administrering en gång per vecka.

En farmakodynamisk studie med exenatid uppvisade en återställning av insulinsekretion i första fasen och förbättrad insulinsekretion i andra fasen efter en intravenös bolusdos av glukos hos patienter med typ 2-diabetes (n=13).

#### Klinisk effekt och säkerhet

Resultaten från kliniska långtidsstudier av exenatid med långsam frisättning presenteras nedan. Dessa studier omfattade 1 356 vuxna patienter som behandlades med exenatid med långsam frisättning, 52 % män och 48 % kvinnor; 230 patienter (17 %) var 65 år eller äldre.

Därtill blev 14 752 vuxna patienter med typ 2-diabetes och någon kardiovaskulär riskfaktor inkluderade i en dubbelblind, placebokontrollerad kardiovaskulär utfallsstudie (EXSCEL), som tillägg till standardbehandlingen.

#### Glykemisk kontroll

I två studier hos vuxna har exenatid med långsam frisättning 2 mg en gång per vecka jämförts med exenatid med omedelbar frisättning 5 mikrogram två gånger dagligen i 4 veckor följt av exenatid med omedelbar frisättning 10 mikrogram två gånger dagligen. En studie varade i 24 veckor (n=252) och den andra i 30 veckor (n=295) följt av en öppen förlängningsstudie där alla patienter behandlades med exenatid med långsam frisättning 2 mg en gång per vecka i ytterligare 7 år (n=258). I bägge studierna påvisades reduktion av HbA<sub>1c</sub> redan vid den första mätningen av HbA<sub>1c</sub> efter avslutad behandling (vecka 4 eller 6).

Exenatid med långsam frisättning gav en statistiskt signifikant sänkning av HbA<sub>1c</sub>, jämfört med patienter som fått exenatid med omedelbar frisättning (tabell 2).

En kliniskt relevant effekt på HbA<sub>1c</sub> observerades hos patienter som behandlats med exenatid med långsam frisättning och exenatid med omedelbar frisättning, oavsett vilken antidiabetisk bakgrundsbehandling som använts i de båda studierna.

Kliniskt och statistiskt signifikant fler patienter som fick exenatid med långsam frisättning, jämfört med patienter som fick exenatid med omedelbar frisättning, erhöll en reduktion av HbA<sub>1c</sub> på  $\leq 7$  % eller  $< 7$  % i de två studierna ( $p < 0,05$  respektive  $p \leq 0,0001$ ).

Både patienter som fått exenatid med långsam frisättning och patienter som fått exenatid med omedelbar frisättning uppnådde en viktninskning jämfört med studiestart, men skillnaden mellan de två behandlingsarmarna var inte signifikant.

I den okontrollerade förlängningsstudien uppnådde de patienter som kunde utvärderas och som bytte från exenatid med omedelbar frisättning till exenatid med långsam frisättning vecka 30 (n=121) samma förbättring av HbA<sub>1c</sub> på -2,0 % vecka 52, jämfört med utgångsvärdet, som de patienter som behandlades med exenatid med långsam frisättning. För alla patienter som slutförde den okontrollerade förlängningsstudien på 7 år (n=122 av 258 patienter som inkluderats i förlängningsfasen), ökade HbA<sub>1c</sub> gradvis med tiden från vecka 52 framåt, men var fortfarande reducerad i jämförelse med baslinjen efter 7 år (-1,5 %). Viktninskning bibehölls under 7 år hos dessa patienter.

**Tabell 2: Resultat från två studier av exenatid med långsam frisättning jämfört med exenatid med omedelbar frisättning i kombination med enbart kost och motion, metformin och/eller en sulfonureid och metformin och/eller en tiazolidindion (intent-to-treat-patienter)**

<b>24-veckorsstudie</b>	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg</b>	<b>Exenatid med omedelbar frisättning 10 mikrogram två gånger dagligen</b>
N	129	123
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Vid studiestart	8,5	8,4
Förändring från studiestart (± SE)	-1,6 (± 0,1)**	-0,9 (± 0,1)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,67 (-0,94, -0,39) **	
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7 %</b>	58	30
<b>Förändring av fastande plasmaglukos (mmol/l) (± SE)</b>	-1,4 (± 0,2)	-0,3 (± 0,2)
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Vid studiestart	97	94
Förändring från studiestart (± SE)	-2,3 (± 0,4)	-1,4 (± 0,4)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,95 (-1,91, 0,01)	
<b>30-veckorsstudie</b>		
N	148	147
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Vid studiestart	8,3	8,3
Förändring från studiestart (± SE)	-1,9 (± 0,1)*	-1,5 (± 0,1)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,33 (-0,54, -0,12) *	
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> ≤7 %</b>	73	57
<b>Förändring av fastande plasmaglukos (mmol/l) (± SE)</b>	-2,3 (± 0,2)	-1,4 (± 0,2)
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Vid studiestart	102	102
Förändring från studiestart (± SE)	-3,7 (± 0,5)	-3,6 (± 0,5)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = standardfel, KI = konfidensintervall, \*p<0,05, \*\*p<0,0001

En 26-veckorsstudie har genomförts hos vuxna, i vilken exenatid med långsam frisättning 2 mg jämfördes med insulin glargin en gång dagligen. Jämfört med insulin glargin-behandling uppvisade exenatid med långsam frisättning en överlägsen förändring av HbA<sub>1c</sub>, sänkte signifikant den genomsnittliga kroppsvikten och var förknippad med färre fall av hypoglykemi (tabell 3).

**Tabell 3: Resultat från en 26-veckorsstudie av exenatid med långsam frisättning jämfört med insulin glargin i kombination med enbart metformin eller metformin och en sulfonureid (intent-to-treat-patienter)**

	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg</b>	<b>Insulin glargin<sup>1</sup></b>
N	233	223
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Vid studiestart	8,3	8,3
Förändring från studiestart (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> ≤7 %</b>	62	54
<b>Förändring av fasteserumglukos (mmol/l) (± SE)</b>	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Vid studiestart	91	91
Förändring från studiestart (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

SE = standardfel, KI = konfidensintervall, \*p<0,05

<sup>1</sup> Insulin glargin doserades för en målkoncentration av glukos på 4,0-5,5 mmol/l (72-100 mg/dl). Den genomsnittliga dosen insulin glargin var 10,1 IE/dag i början av behandlingen och ökade till 31,1 IE/dag för patienter som behandlades med insulin glargin.

Resultaten efter 156 veckor överensstämde med de som tidigare rapporterats i interimrapporten efter 26 veckor. Den glykemiska kontrollen och viktkontrollen kvarstod signifikant förbättrad vid behandling med exenatid med långsam frisättning jämfört med behandling med insulin glargin. Säkerhetsprofilen vid 156 veckor överensstämde med dem som rapporterades vid 26 veckor.

I en 26-veckors dubbelblind studie jämfördes exenatid med långsam frisättning med dagliga maxdoser av sitagliptin och pioglitazon hos vuxna patienter som även fick metformin. Alla behandlingsgrupper hade en signifikant reduktion av HbA<sub>1c</sub> jämfört med i början av studien. Exenatid med långsam frisättning visade sig vara överlägset både sitagliptin och pioglitazon avseende förändring av HbA<sub>1c</sub> från början av studien.

Exenatid med långsam frisättning uppvisade signifikant större viktminskningar jämfört med sitagliptin. Patienter som fick pioglitazon gick upp i vikt (tabell 4).

**Tabell 4: Resultat från en 26-veckorsstudie av exenatid med långsam frisättning jämfört med sitagliptin och jämfört med pioglitazon i kombination med metformin (intent-to-treat-patienter)**

	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg</b>	<b>Sitagliptin 100 mg</b>	<b>Pioglitazon 45 mg</b>
N	160	166	165
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Vid studiestart	8,6	8,5	8,5
Förändring från studiestart (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI) jämfört med sitagliptin</b>	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI) jämfört med pioglitazon</b>	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 %</b>	62	36	49
<b>Förändring av fasteserumglukos (mmol/l) (± SE)</b>	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>			
Vid studiestart	89	87	88
Förändring från studiestart (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI) jämfört med sitagliptin</b>	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI) jämfört med pioglitazon</b>	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SE = standardfel, KI = konfidensintervall, \*p<0,05, \*\*p<0,0001

I en 28-veckors dubbelblind studie hos vuxna jämfördes kombinationen av exenatid med långsam frisättning och dapagliflozin med enbart exenatid med långsam frisättning och enbart dapagliflozin till patienter som även använde metformin. Alla behandlingsgrupper hade en reduktion av HbA<sub>1c</sub> jämfört med i början av studien. Behandlingsgruppen som fick exenatid med långsam frisättning och dapagliflozin visade överlägsna reduktioner av HbA<sub>1c</sub> från början av studien jämfört med enbart exenatid med långsam frisättning och enbart dapagliflozin (tabell 5).

Kombinationen av exenatid med långsam frisättning och dapagliflozin uppvisade signifikant högre viktreduktioner jämfört med endera läkemedlet ensamt (tabell 5).

**Tabell 5: Resultat från en 28-veckorsstudie av exenatid med långsam frisättning och dapagliflozin jämfört med enbart exenatid med långsam frisättning och enbart dapagliflozin, i kombination med metformin (intent-to-treat-patienter)**

	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg QW + dapagliflozin 10 mg QD</b>	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg QW + placebo QD</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW</b>
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>227</b>	<b>230</b>
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Vid studiestart	9,3	9,3	9,3
Förändring från studiestart (±SE) <sup>a</sup>	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Genomsnittlig förändring från studiestart mellan kombination och enstaka aktivt läkemedel (95 % KI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7 %</b>	45	27	19
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart av fasteplasmaglukos (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Genomsnittlig förändring från studiestart mellan kombination och enstaka aktivt läkemedel (95 % KI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart av 2-timmars postprandiellt plasmaglukos (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Genomsnittlig förändring från studiestart mellan kombination och enstaka aktivt läkemedel (95 % KI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>			
Vid studiestart	92	89	91
Förändring från studiestart (±SE) <sup>a</sup>	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Genomsnittlig förändring från studiestart mellan kombination och enstaka aktivt läkemedel (95 % KI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=en gång i veckan, QD=en gång om dagen, SE=standardfel, KI=konfidensintervall, N=antal patienter.

<sup>a</sup> Justerade minstakvadratmedelvärden (LS Means) och behandlingsgruppsskillnad(er) i förändringen från värden vid studiestart vid vecka 28 modelleras med användning av en blandad modell för upprepade mätningar (MMRM) inklusive behandling, region, baselinjestratum för HbA<sub>1c</sub> (<9,0 % eller ≥9,0 %), vecka och behandling per vecka-interaktion som fasta faktorer, och baslinjevärdet som en kovariat.

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

p-värden är alla justerade p-värden för multiplicitet.

Analys exkluderar mätningar efter akutläkemedel och efter tidig utsättning av studieläkemedel.

I en dubbelblind 28-veckorsstudie hos vuxna blev exenatid med långsam frisättning som tillägg till insulin glargin enbart eller tillsammans med metformin jämfört med placebo som tillägg till insulin glargin enbart eller tillsammans med metformin. Insulin glargin doserades med ett fasteplasmaglukosvärde på 4,0 till 5,5 mmol/l (72 till 99 mg/dl) som mål. Exenatid med långsam frisättning var överlägsen gentemot placebo när det gällde att sänka HbA<sub>1c</sub> från studiestarten till vecka 28 (tabell 6).

Exenatid med långsam frisättning var överlägsen placebo när det gällde att minska kroppsvikten vid vecka 28 (tabell 6).

**Tabell 6: Resultat från en 28-veckorsstudie av exenatid med långsam frisättning jämfört med placebo i kombination med insulin glargin enbart eller med metformin (intent-to-treat-patienter)**

	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg + insulin glargin<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + insulin glargin<sup>a</sup></b>
N	230	228
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Utgångsvärde	8,5	8,5
Förändring från utgångsvärde ( $\pm$ SE) <sup>b</sup>	-1,0 ( $\pm$ 0,1)	-0,2 ( $\pm$ 0,1)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde mellan behandlingar (95 % KI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math> 7 %<sup>c</sup></b>	33*	7
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Utgångsvärde	94	94
Förändring från utgångsvärde ( $\pm$ SE) <sup>b</sup>	-1,0 ( $\pm$ 0,3)	0,5 ( $\pm$ 0,3)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde mellan behandlingar (95 % KI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
<b>Förändring från utgångsvärde av 2-timmars postprandiellt plasmaglukos (mmol/l) (<math>\pm</math> SE)<sup>b,d</sup></b>	-1,6 ( $\pm$ 0,3)	-0,1 ( $\pm$ 0,3)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde mellan behandlingar (95 % KI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=antal patienter i varje behandlingsgrupp, SE=standardfel, KI=konfidensintervall, \*p-värde <0,001 (justerat för multiplicitet).

<sup>a</sup> Förändringen av minstakvadratmedelvärdet (LS Means) för den dagliga medeldosen av insulin var 1,6 enheter för gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och 3,5 enheter för placebogruppen.

<sup>b</sup> Justerade minstakvadratmedelvärden och behandlingsgruppsskillnad(er) i förändringen från värden vid studiestart vid vecka 28 modelleras med användning av en blandad modell för upprepade mätningar (MMRM) inklusive behandling, region, baslinjestratum för HbA<sub>1c</sub> (<9,0 % eller  $\geq$ 9,0 %), baslinjestratum för sulfonureid (SU)-användning (ja mot nej), vecka och behandling per vecka-interaktion som fasta faktorer, och baslinjevärde som en kovariat. Den absoluta förändringen av 2-timmars postprandiellt plasmaglukos vid vecka 28 modelleras på liknande sätt med användning av ANCOVA.

<sup>c</sup> Alla patienter som saknar effektdata beräknas som icke-responders.

<sup>d</sup> Efter ett standardmåltidstoleranstest.

Analysen exkluderar mätningar efter akutbehandling och efter tidig utsättning av studieläkemedel.

#### Kardiovaskulär utvärdering

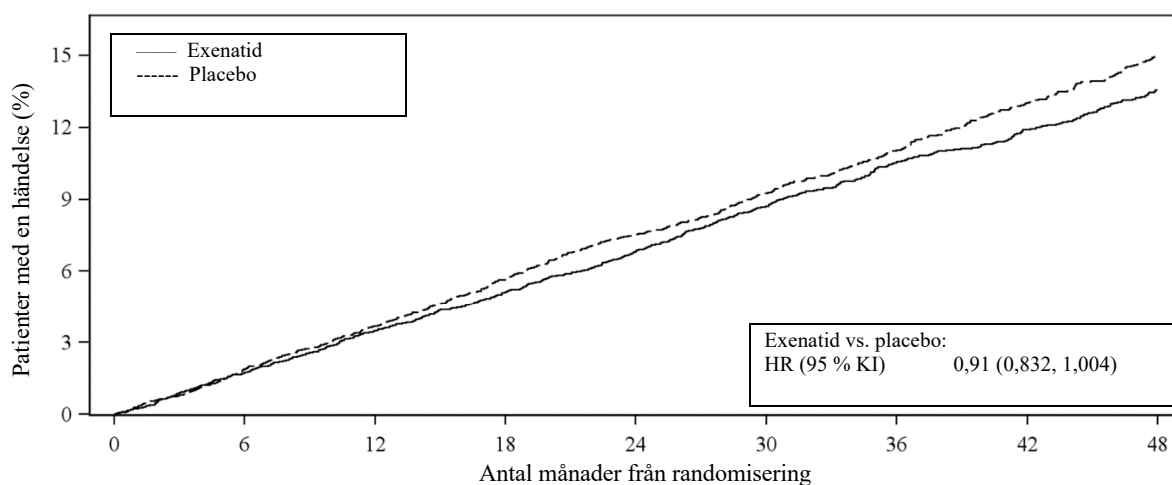
EXSCEL var en pragmatisk kardiovaskulär (CV) utfallsstudie hos vuxna patienter med typ 2-diabetes och någon kardiovaskulär riskfaktor. 14 752 patienter randomiserades i förhållandet 1:1 antingen till

behandling med exenatid med långsam frisättning 2 mg en gång per vecka eller placebo, båda som tillägg till standardbehandling, vilken kunde inkludera SGLT2-hämmare. Patienterna följdes upp i enlighet med klinisk praxis. Mediantid för uppföljning var 38,7 månader och median behandlingstid var 27,8 månader. Vital status vid prövningens slut fanns tillgängligt för 98,9 % respektive 98,8 % av patienterna som randomiserats till exenatid med långsam frisättning och placebo. Genomsnittsåldern vid studiestart var 62 år (8,5 % av patienterna var  $\geq 75$  år). Cirka 62 % av patienterna var män. Genomsnittligt BMI var 32,7 kg/m<sup>2</sup> och genomsnittlig tid med diabetes var 13,1 år. Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> var 8,1 %. Cirka 49,3 % hade lätt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtreringshastighet [eGFR]  $\geq 60$  till  $\leq 89$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) och 21,6 % hade måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR  $\geq 30$  till  $\leq 59$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). 26,9 % av patienterna hade inga tidigare kardiovaskulära händelser och 73,1 % hade minst en tidigare kardiovaskulär händelse.

Primärt utfallsmått för säkerhet (inte underlägsen [noninferiority]) och effekt (överlägset bättre [superiority]) i EXSCEL studien var tid till första större negativa kardiovaskulära händelse (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE): kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, eller icke-fatal stroke. Död av alla orsaker var det sekundära utfallsmåttet som utvärderades initialt.

Exenatid med långsam frisättning ökade inte den kardiovaskulära risken hos patienter med typ 2-diabetes jämfört med placebo, båda som tillägg till standardbehandling (HR: 0,91; 95 % KI: 0,832, 1,004; p<0,001 för non-inferiority), se figur 1. I en fördefinierad subgruppsanalys i EXSCEL var hazardkvoten (HR) för MACE 0,86 (95 % KI: 0,77-0,97) hos patienter med eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> vid baslinjen och 1,01 (95 % KI: 0,86-1,19) hos patienter med eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> vid baslinjen. Resultaten av det primära utfallsmåttet och sekundära kardiovaskulära utfallsmåtten visas i figur 2.

**Figur 1: Tid till första bekräftade MACE (intent-to-treat-patienter)**

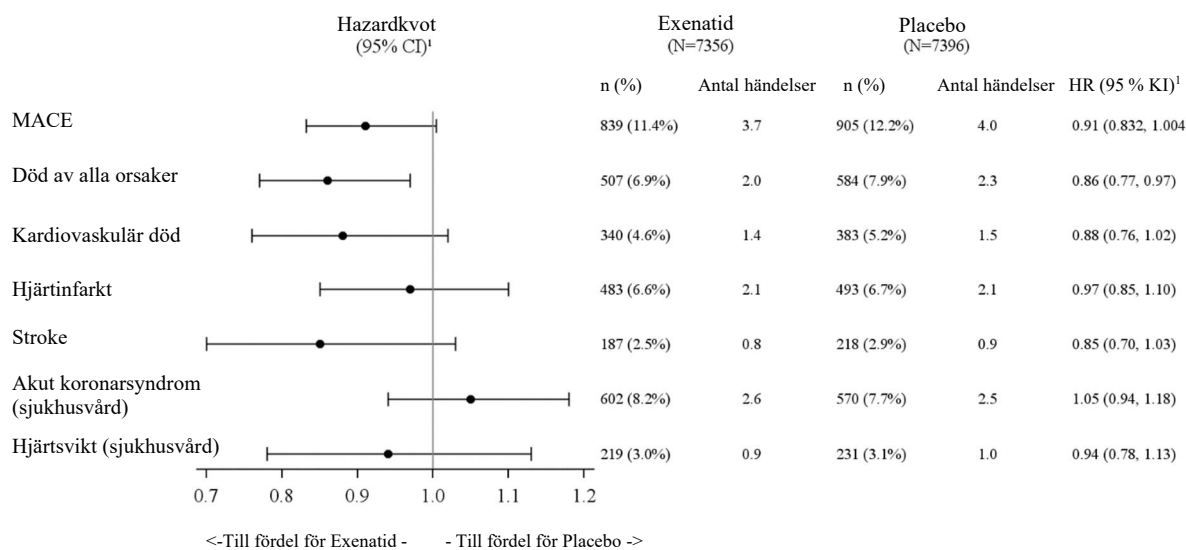


	Antal patienter i riskzonen								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Exenatid	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
Placebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

HR=hazardkvot, KI=konfidensintervall



**Figur 2: Forest-diagram över primära och sekundära utfallsmått (intent-to-treat-patienter)**



KI=konfidensintervall; HR=hazardkvot; MACE=större negativ kardiovaskulär händelse; n=antal försökspersoner med en händelse; N=antal försökspersoner i en behandlingsgrupp.

<sup>1</sup> HR (aktiv/placebo) och KI är baserade på en proportionell riskmodell enligt Cox regressionsmodell, stratifierad enligt tidigare kardiovaskulära händelser och med behandlingsgrupp endast som förklarande variabel.

Behovet av ytterligare antihyperglykemisk behandling reducerades med 33 % i gruppen som fick exenatid med långsam frisättning (justerad exponeringsincidens med 10,5 per 100 patientår) jämfört med placebogruppen (justerad exponeringsincidens med 15,7 per 100 patientår). En reduktion av HbA<sub>1c</sub> observerades under studien med en total skillnad på -0,53 % (exenatid med långsam frisättning jämfört med placebo).

### Kroppsvikt

En viktninskning jämfört med i början av studien har observerats i alla studier med exenatid med långsam frisättning. I de 4 komparatorkontrollerade studierna observerades denna viktninskning hos patienter som fick exenatid med långsam frisättning oavsett om de upplevde illamående, även om viktninskningen var större i gruppen med illamående (genomsnittlig minskning på -2,9 kg till -5,2 kg med illamående mot -2,2 kg till -2,9 kg utan illamående).

I de 4 komparatorkontrollerade studierna varierade den andel patienter som uppnådde både viktninskning och en reduktion av HbA<sub>1c</sub> mellan 70 och 79 % (andelen patienter som uppnådde en reduktion av HbA<sub>1c</sub> varierade mellan 88 och 96 %).

### Plasma-/serumglukos

Behandling med exenatid med långsam frisättning resulterade i signifikant reduktion av fasteplasma-/fasteserumglukos-koncentrationer. Dessa reduktioner observerades redan efter 4 veckor. I den placebokontrollerade studien med insulin glargin, var förändringen från utgångsvärde till vecka 28 i fasteplasmaglukos -0,7 mmol/l för gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och -0,1 mmol/l för placebogruppen. Ytterligare reduktioner av postprandiella koncentrationer observerades också. Förbättringen av fasteplasmaglukos-koncentrationerna var bestående under 52 veckor.

### Betacellsfunktion

Kliniska studier med exenatid med långsam frisättning tyder på förbättrad betacellsfunktion, mätt med homeostasmodellen för bedömning av betacellsfunktionen (HOMA-B). Effekten på betacellsfunktionen bibehölls under 52 veckor.

### Blodtryck

En reduktion av systoliskt blodtryck har observerats i de 4 komparatorkontrollerade studierna med exenatid med långsam frisättning (2,9 mmHg till 4,7 mmHg). I den jämförande 30-veckorsstudien av

exenatid med omedelbar frisättning reducerades det systoliska blodtrycket signifikant från studiens början (4,7±1,1 mmHg respektive 3,4±1,1 mmHg) för både exenatid med långsam frisättning och exenatid med omedelbar frisättning; skillnaden mellan behandlingarna var inte signifikant. Förbättringar av blodtrycket bibehölls under 52 veckor.

I den placebokontrollerade studien med insulin glargin var förändringen från utgångsvärde till vecka 28 av systoliskt blodtryck -2,6 mmHg för gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och -0,7 mmHg för placebogruppen.

Behandling med kombinationen av exenatid med långsam frisättning och dapagliflozin vid vecka 28 resulterade i en signifikant genomsnittlig förändringsreduktion på -4,3±0,8 mmHg i systoliskt blodtryck jämfört med enbart exenatid med långsam frisättning på -1,2±0,8 mmHg (p<0,01) eller med enbart dapagliflozin på -1,8±0,8 mmHg (p<0,05).

#### Fastelipider

Exenatid med långsam frisättning har inte uppvisat några negativa effekter på lipidparametrar.

#### Pediatrik population

Effekten och säkerheten av exenatid med långsam frisättning 2 mg en gång per vecka eller placebo utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie på ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre med typ 2-diabetes som behandlades med enbart kost och motion eller i kombination med en stabil dos av orala antidiabetika och/eller insulin. Exenatid med långsam frisättning var överlägsen placebo när det gällde att minska HbA<sub>1c</sub> efter 24 veckor (tabell 7).

**Tabell 7: Resultat från en 24-veckorsstudie av exenatid med långsam frisättning jämfört med placebo hos ungdomar och pediatrika patienter i åldern 10 år och äldre (intent-to-treat-patienter)**

	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg QW</b>	<b>Placebo QW</b>
<b>Intent-to-treat-population (N)</b>	58	24
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Utgångsvärde	8,11	8,22
Förändring från utgångsvärde (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde vs. placebo (95 % KI) <sup>a</sup>	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
<b>Genomsnittligt fastande plasmaglukos (mmol/l)</b>		
Utgångsvärde	9,24	9,08
Förändring från utgångsvärde (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde vs. placebo (95 % KI) <sup>b</sup>	-1,2 (-2,72, 0,32)	
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Utgångsvärde	100,33	96,96
Förändring från utgångsvärde (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde vs. placebo (95 % KI) <sup>b</sup>	-1,22 (-3,59, 1,15)	
<b>Andel som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0 %</b>	31,0 %	8,3 %
<b>Andel som uppnådde HbA<sub>1c</sub> ≤6,5 %</b>	19,0 %	4,2 %
<b>Andel som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5 %</b>	19,0 %	4,2 %

\*p=0,012

<sup>a</sup> Justerat minstakvadratmedelvärde (LS mean) och behandlingsgruppsskillnad i förändringen från värden vid studiestart vid varje besök modelleras med användning av en MMRM, som inkluderade behandlingsgrupp, region, besök, behandlingsgrupp per besök-interaktion, HbA<sub>1c</sub> vid baslinjen och

HbA<sub>1c</sub> vid baslinjen per besök-interaktion som fasta faktorer, och använde en ostrukturerad kovariansmatris.

<sup>b</sup> Justerat minstakvadratmedelvärde (LS mean) och behandlingsgruppsskillnad i förändringen från värden vid studiestart vid varje besök modelleras med användning av en MMRM, som inkluderade behandlingsgrupp, region, besök, behandlingsgrupp per besök-interaktion, baslinjevärde, HbA<sub>1c</sub> vid screening (<9,0 % eller ≥9,0 %) samt baslinjevärde per besök-interaktion som fasta faktorer, och använde en ostrukturerad kovariansmatris.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionsegenskaperna hos exenatid återspeglar depåegenskaperna hos exenatid med långsam frisättnings formulering. När det absorberats i blodcirkulationen, distribueras och elimineras exenatid enligt dess kända systemiska farmakokinetiska egenskaper (som beskrivs i detta avsnitt).

### Absorption

Efter administrering av 2 mg exenatid med långsam frisättning varje vecka översteg de genomsnittliga exenatidkoncentrationerna de lägsta effektiva koncentrationerna (~ 50 pg/ml) inom 2 veckor, med en gradvis ökning av den genomsnittliga exenatidkoncentrationen i plasma under 6 till 7 veckor. Därefter bibehölls exenatidkoncentrationer på cirka 151-265 pg/ml, vilket tydde på att steady-state hade uppnåtts. Steady-state-koncentrationer av exenatid upprätthålls under intervallet på en vecka mellan doserna, med minimal växling mellan högsta och lägsta koncentrationer från denna genomsnittliga terapeutiska koncentration.

### Distribution

Medelvärdet för skenbar distributionsvolym är 28 l efter subkutan administrering av en engångsdos exenatid.

### Metabolism och eliminering

Prekliniska studier har visat att exenatid huvudsakligen elimineras genom glomerulär filtration med efterföljande proteolytisk nedbrytning. Medelvärdet för skenbart clearance av exenatid är 9 l/tim. Dessa farmakokinetiska egenskaper hos exenatid är oberoende av dos. Cirka 10 veckor efter utsättning av behandlingen med exenatid med långsam frisättning sjönk de genomsnittliga exenatidkoncentrationerna i plasma under lägsta detekterbara koncentrationer.

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetisk populationsanalys av patienter med nedsatt njurfunktion som fick 2 mg exenatid med långsam frisättning tyder på att det kan finnas en systemisk exponeringsökning med cirka 74 % respektive 23 % (förväntat medianvärde i varje grupp) hos patienter med måttlig (n=10) och lätt (n=56) nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal (n=84) njurfunktion.

#### *Leverinsufficiens*

Ingen farmakokinetisk studie har utförts på patienter med leverinsufficiens. Exenatid elimineras huvudsakligen genom njurarna, och därför förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka koncentrationen av exenatid i blodet.

#### *Kön, ras och kroppsvikt*

Kön, ras och kroppsvikt har ingen kliniskt relevant påverkan på exenatids farmakokinetik.

#### *Äldre*

Data från äldre är begränsade, men de tyder inte på några markanta förändringar i exenatidexponering med stigande ålder upp till cirka 75 år.

I en farmakokinetisk studie av patienter med typ 2-diabetes som fick exenatid med omedelbar frisättning resulterade administrering av exenatid (10 mikrogram) i en genomsnittlig ökning av AUC för exenatid med 36 % hos 15 äldre patienter i åldern 75-85 år, jämfört med 15 patienter i åldern 45-65 år, troligen orsakad av nedsatt njurfunktion i den äldre åldersgruppen (se avsnitt 4.2).

### *Pediatrisk population*

Den populationsfarmakokinetiska analysen hos ungdomar och barn med låga ADA-titrar i åldern 10 år och äldre med typ 2-diabetes mellitus visade att administrering av exenatid (2 mg) med långsam frisättning resulterade i exponering liknande den som observerats hos vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke kliniska data tyder inte på några speciella risker för människa, baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering eller gentoxicitet utförda med exenatid med omedelbar frisättning eller exenatid med långsam frisättning.

Tyreoidatumörer har observerats i råttor och möss med långverkande GLP-1-receptoragonister. I en 2-årig cancerogenitetsstudie på råttor med exenatid med långsam frisättning, observerades en ökad incidens av C-cells-adenom och C-cells-carcinom vid doser  $\geq 2$  gånger den humana systemexponeringen baserad på AUC. Den kliniska relevansen av dessa fynd är för närvarande okänd.

Djurstudier med exenatid har inte visat på några skadliga effekter avseende fertilitet. Höga doser av exenatid påverkade skelettet och reducerade fostertillväxten och den neonatala tillväxten.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Pulver

poly (D,L-laktid-co-glykolid)  
sackaros

#### Spädningsvätska

karmellosnatrium  
natriumklorid  
polysorbat 20  
natriumdivätefosfatmonohydrat  
dinatriumfosfatheptahydrat  
vatten för injektionsvätskor  
natriumhydroxid (för pH-justering)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

#### Efter beredning

Suspensionen måste injiceras omedelbart efter att pulvret blandats med vätskan.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Injektionspennorna kan förvaras i upp till 4 veckor vid högst 30 °C före användning. Vid slutet av denna period måste injektionspennorna användas eller kasseras.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter blandning finns i avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Varje tvåkammarpenna innehåller exenatidpulver och spädningsvätska i en cylinderampull av typ 1-glas som i ena änden är försluten med en klorbutylgummipropp och en aluminiumförsegling, och i den andra änden med en klorbutylgummikolv. De två kamrarna är åtskilda med ännu en klorbutylgummikolv. Det levereras en nål per injektionspenna. Varje kartong innehåller också en extranål. Använd endast de medföljande nålarna till injektionspennan.

Tillhandahålls i förpackning om 4 förfyllda endospennor och ett flerpack innehållande 12 (3 förpackningar med 4) förfyllda endospennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

De förfyllda injektionspennorna är endast avsedda för engångsbruk.

Injektionspennan måste tas ut ur kylskåpet minst 15 minuter före injektion. Pulvret i den ena kammaren måste blandas med spädningsvätskan i den andra kammaren i den förfyllda injektionspennan. Spädningsvätskan ska kontrolleras visuellt före användning. Använd endast vätskan om den är klar och fri från partiklar. Efter beredning ska blandningen endast användas om den är vit till benvit och grumlig. Se bipacksedeln och bruksanvisningen för mer information om suspendering och administrering.

Använd endast de medföljande specialnålarna till injektionspennan.

Exenatid med långsam frisättning måste injiceras subkutant omedelbart efter att pulvret blandats med vätskan.

Exenatid med långsam frisättning ska inte användas om det har varit fruset.

Patienten ska instrueras att kassera injektionspennan på ett säkert sätt, med nålen fortfarande fastsatt, efter varje injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/696/003-004

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 17 juni 2011

Datum för den senaste förnyelsen: 18 februari 2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bydureon 2 mg injektionsvätska, depotsuspension i förfylld injektionspenna.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje förfylld injektionspenna ger en dos på 2 mg exenatid i 0,85 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, depotsuspension i förfylld injektionspenna (BCise).

Vit till benvit, ogenomskinlig suspension.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Bydureon är avsett för vuxna, ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre med typ 2-diabetes mellitus för att förbättra glykemisk kontroll i kombination med andra glukossänkande läkemedel inklusive basinsulin, när behandlingen som används, tillsammans med kost och motion, inte ger adekvat glykemisk kontroll.

För studieresultat vad gäller kombinationer, effekt på glykemisk kontroll och kardiovaskulära händelser, samt vilka populationer som studerats, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Den rekommenderade dosen är 2 mg exenatid en gång per vecka.

Patienter som byter från exenatid med omedelbar frisättning (Byetta) till exenatid med långsam frisättning (Bydureon eller Bydureon BCise) kan uppleva övergående förhöjda blodglukosvärden, vilka vanligtvis förbättras inom de första fyra veckorna efter att behandlingen påbörjats. Patienter som byter mellan exenatidprodukterna med långsam frisättning (Bydureon eller Bydureon BCise) kan göra så utan förväntad relevant effekt på blodglukoskoncentrationer.

När exenatid med långsam frisättning läggs till en befintlig metformin- och/eller tiazolidindionbehandling kan den aktuella dosen metformin och/eller tiazolidindion behållas. När exenatid med långsam frisättning läggs till en sulfonureidbehandling bör en minskning av sulfonureiddosen övervägas, för att reducera risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4). Kombinationsbehandling med tiazolidindion studerades enbart hos vuxna patienter.

Exenatid med långsam frisättning injiceras en gång i veckan samma dag varje vecka. Det går bra att ändra dag förutsatt att den senaste dosen gavs minst tre dagar tidigare. Exenatid med långsam frisättning kan administreras när som helst under dagen, oberoende av måltid.

Om en dos glöms bort ska den administreras så snart som möjligt, under förutsättning att nästa ordinarie dos är planerad 3 dagar senare eller mer. Därefter kan patienter återgå till sitt vanliga doseringsschema med en dos i veckan.

Om en dos glöms bort och nästa ordinarie dos är planerad 1 eller 2 dagar senare, ska patienten inte ta den glömda dosen utan istället fortsätta med exenatid med långsam frisättning vid nästa ordinarie planerade dostillfälle.

Detta läkemedel kräver ingen extra självkontroll av blodglukos. Egenkontroll av blodglukos krävs för att justera dosen av sulfonureid eller insulin, särskilt när behandling med exenatid med långsam frisättning inleds och insulinet sänks. Det rekommenderas att insulin dosen sänks stegvis.

Om en annan glukossänkande behandling inleds efter att en behandling med exenatid med långsam frisättning avbrutits, bör hänsyn tas till produktens depåegenskaper (se avsnitt 5.2).

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

Ingen dosjustering är nödvändig baserat på ålder. Eftersom njurfunktionen vanligtvis försämras med åldern bör däremot hänsyn tas till patientens njurfunktion (se *Nedsatt njurfunktion*) (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

Exenatid med långsam frisättning rekommenderas inte till patienter med njursjukdom i slutstadiet eller med gravt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtreringshastighet [GFR] <30 ml/min) (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Ingen dosjustering är nödvändig för ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre. Inga data finns tillgängliga för barn under 10 år (se avsnitt 5.1 och 5.2).

### Administreringsätt

Subkutan användning.

Exenatid med långsam frisättning ska administreras av patienten själv. Varje injektionspenna ska bara användas av en person och är för engångsbruk.

Det rekommenderas starkt att patienter och anhörigvårdare får utbildning av sjukvårdspersonal innan behandling med exenatid med långsam frisättning inleds. Bruksanvisningen som finns i kartongen ska följas noggrant.

Varje dos bör administreras som en subkutan injektion i buken, låret eller på baksidan av överarmen omedelbart efter att läkemedlet är helt blandat.

När det används tillsammans med insulin ska exenatid med långsam frisättning och insulin administreras som två separata injektioner.

Anvisningar om suspendering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6 och i bruksanvisningen.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Exenatid med långsam frisättning bör inte användas till patienter med typ 1-diabetes mellitus eller vid behandling av diabetesketoacidosis.



Exenatid med långsam frisättning är inte en ersättning för insulin. Diabetesketoacidosis har rapporterats hos insulinberoende patienter efter snabb utsättning eller dossänkning av insulin (se avsnitt 4.2).

Exenatid med långsam frisättning ska inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

#### Nedsatt njurfunktion

Hos dialyspatienter med njursjukdom i slutstadiet ökade de gastrointestinala biverkningarna i frekvens och allvarlighetsgrad efter enstaka doser av exenatid med omedelbar frisättning. Därför rekommenderas inte exenatid med långsam frisättning till patienter med njursjukdom i slutstadiet eller gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min).

Det har förekommit mindre vanliga fall av förändrad njurfunktion med exenatid, däribland förhöjt serumkreatinin, nedsatt njurfunktion, försämrad kronisk njursvikt och akut njursvikt, som ibland krävt hemodialys. En del av dessa händelser har inträffat hos patienter med tillstånd som påverkar vätskebalansen, såsom illamående, kräkningar och/eller diarré och/eller hos patienter som fått läkemedel som man vet påverkar njurfunktionen/vätskestatusen. Läkemedel som gavs samtidigt var ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, NSAID-läkemedel och diuretika. Reversibilitet av förändringarna i njurfunktionen har observerats vid understödjande behandling och utsättande av de läkemedel, inklusive exenatid, som potentiellt kan ha orsakat förändringarna.

#### Svår gastrointestinal sjukdom

Exenatid med långsam frisättning har inte studerats hos patienter med svår gastrointestinal sjukdom, inkluderande gastropares. Gastrointestinala biverkningar, inkluderande illamående, kräkningar och diarré är vanliga i samband med användning av exenatid med långsam frisättning, som därför inte rekommenderas till patienter med svår gastrointestinal sjukdom.

#### Akut pankreatit

Användning av GLP-1-receptoragonister har satts i samband med en risk att utveckla akut pankreatit. I kliniska studier med Bydureon BCise inträffade akut pankreatit i 0,4 % av patienterna. Resolution av pankreatit har observerats med understödjande behandling, men mycket sällsynta fall av nekrotiserande eller hemorragisk pankreatit och/eller död har rapporterats. Patienterna bör informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår buksmärta. Om man misstänker pankreatit bör behandlingen med detta läkemedel avslutas. Om akut pankreatit kan bekräftas ska behandlingen inte återupptas. Försiktighet ska iakttas för patienter med pankreatit i anamnesen.

#### Samtidiga läkemedel

Användning av exenatid med långsam frisättning i kombination med D-fenylalaninderivat (meglitinider), alfa-glukosidashämmare, DPP-4-hämmare eller andra GLP-1-receptoragonister har inte studerats. Användning av exenatid med långsam frisättning i kombination med exenatid med omedelbar frisättning har inte studerats och rekommenderas inte.

#### Brist på effekt på grund av anti-läkemedelsantikroppar (ADA) hos pediatrika patienter

Pediatrika patienter är eventuellt mer benägna att utveckla höga titrar av ADA än vuxna (se avsnitt 4.8). Patienter med högre antikropptitrar kan ha ett försvagat HbA<sub>1c</sub>-svar.

Inga kommersiella anti-läkemedelsantikroppstester finns tillgängliga, men om önskad glykemisk kontroll inte uppnås trots patientens bekräftade följsamhet bör läkare överväga alternativ antidiabetisk behandling, oavsett orsaken till bristen på effekt.

#### Interaktion med warfarin

Fall av ökat INR-värde (internationell normaliserad kvot) har rapporterats spontant, i några fall förenat med blödningar, vid samtidig administrering av warfarin och exenatid (se avsnitt 4.5).

#### Hypoglykemi

I kliniska studier ökade risken för hypoglykemi när exenatid med långsam frisättning användes i kombination med en sulfonureid. I kliniska studier har även patienter med lätt nedsatt njurfunktion, som fått kombinationsbehandling med en sulfonureid, haft förhöjd förekomst av hypoglykemi, jämfört

med patienter med normal njurfunktion. För att minska risken för hypoglykemi i samband med användning av en sulfonureid, bör en reduktion av sulfonureiddosen övervägas.

#### Snabb viktninskning

Snabb viktninskning med en hastighet av >1,5 kg per vecka har rapporterats hos patienter som behandlats med exenatid. Viktninskning i denna omfattning kan få skadliga konsekvenser. Patienter med snabb viktninskning bör övervakas för symtom på gallsten.

#### Utsättning av behandling

Efter utsättning kan effekten av exenatid med långsam frisättning fortsätta, då exenatidnivåerna i plasma avtar under 10 veckor. Detta bör beaktas vid val och dosering av andra läkemedel, eftersom biverkningarna kan fortsätta och effekten, åtminstone delvis, kan kvarstå till dess att exenatidnivåerna sjunker.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Sulfonureider

Sulfonureiddosen kan behöva justeras p.g.a. ökad risk för hypoglykemi i samband med sulfonureidbehandling (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### Magtömning

Resultaten i en studie där paracetamol användes som markör för magtömning tyder på att förmågan hos exenatid med långsam frisättning att fördröja magtömningen är liten och förväntas inte orsaka kliniskt signifikant minskning i hastighet och grad av absorption för orala läkemedel som administreras samtidigt. Därför krävs ingen dosjustering för läkemedel som är känsliga för försenad magtömning.

När 1 000 mg paracetamol (tabletter) administrerades, antingen med eller utan mat, efter 14 veckors behandling med exenatid med långsam frisättning, observerades inga signifikanta förändringar på paracetamols AUC jämfört med kontrollperioden. Paracetamols  $C_{\max}$  minskade med 16 % (fastande) och 5 % (efter måltid) och  $t_{\max}$  ökade från cirka 1 timme under kontrollperioden till 1,4 timmar (fastande) och 1,3 timmar (efter måltid).

Följande interaktionsstudier har utförts med 10 mikrogram exenatid med omedelbar frisättning, men inte med exenatid med långsam frisättning:

#### Warfarin

En fördröjning av  $t_{\max}$  med cirka 2 timmar observerades när warfarin administrerades 35 min efter exenatid med omedelbar frisättning två gånger dagligen. Inga kliniskt relevanta effekter på  $C_{\max}$  eller AUC observerades. Ökat INR-värde har rapporterats spontant vid samtidig administrering av warfarin och exenatid med långsam frisättning. INR bör övervakas när behandling med exenatid med långsam frisättning inleds hos patienter som får warfarin och/eller kumarinderivat (se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### Hydroximetylglutaryl-coenzym A-reduktashämmare

Lovastatins AUC och  $C_{\max}$  minskade med cirka 40 % respektive 28 % och  $t_{\max}$  fördröjdes med cirka 4 timmar när exenatid med omedelbar frisättning administrerades samtidigt med en engångsdos av lovastatin (40 mg), jämfört med administrering av enbart lovastatin. I de kliniska, placebokontrollerade 30-veckorsstudierna med exenatid med omedelbar frisättning observerades inga konsekvent förändrade lipidprofiler vid samtidig administrering av exenatid och HMG CoA-reduktashämmare (se avsnitt 5.1). Det krävs ingen förutbestämd dosjustering, men lipidprofilerna bör kontrolleras regelbundet.

#### Digoxin och lisinopril

I interaktionsstudier av effekten av exenatid med omedelbar frisättning på digoxin och lisinopril observerades inga kliniskt relevanta effekter på  $C_{\max}$  eller AUC, dock observerades en fördröjning av  $t_{\max}$  med cirka 2 timmar.

### Etinylestradiol och levonorgestrel

Administrering av ett oralt antikonnptionsmedel av kombinationstyp (30 mikrogram etinylestradiol plus 150 mikrogram levonorgestrel) en timme före exenatid med omedelbar frisättning förändrade inte AUC,  $C_{max}$  eller  $C_{min}$  för varken etinylestradiol eller levonorgestrel. Administrering av det orala antikonnptionsmedlet 35 minuter efter exenatid påverkade inte AUC, men resulterade i en reduktion av  $C_{max}$  med 45 % för etinylestradiol, och  $C_{max}$  med 27-41 % för levonorgestrel samt en fördröjning av  $t_{max}$  med 2-4 timmar på grund av fördröjd magtömning. Reduktionen av  $C_{max}$  har begränsad klinisk relevans, och det krävs ingen dosjustering för orala antikonnptionsmedel.

### Pediatrisk population

Interaktionsstudier med exenatid har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor

På grund av den långa elimineringsperioden för exenatid med långsam frisättning, bör kvinnor i fertil ålder använda preventivmedel under behandling med exenatid med långsam frisättning. Detta läkemedel ska sättas ut minst 3 månader före en planerad graviditet.

### Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av exenatid med långsam frisättning hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den eventuella risken för människa är okänd. Exenatid med långsam frisättning ska inte användas under graviditet. Användning av insulin rekommenderas.

### Amning

Det är okänt om exenatid utsöndras i modersmjölk. Exenatid med långsam frisättning ska inte användas under amning.

### Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts på människa.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Exenatid med långsam frisättning har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. När exenatid med långsam frisättning används i kombination med en sulfonureid ska patienterna rådask att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi vid bilkörning och användning av maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos vuxna under de kliniska studierna var kopplade till magtarmkanalen (huvudsakligen illamående (8 %), som tenderade att avta under behandlingens gång), huvudvärk (4 %) och reaktioner vid injektionsstället såsom injektionsrelaterad pruritus (3 %) och injektionsrelaterat erytem (2 %). Dessutom var hypoglykemi i kombination med sulfonureid mycket vanligt (se Beskrivning av utvalda biverkningar, nedan). De flesta biverkningar var lätta till måttliga i intensitet.

### Tabell över biverkningar

Frekvensen biverkningar av Bydureon BCise som identifierats från kliniska studier hos vuxna sammanfattas i tabell 1 nedan.

Poolade data från kliniska studier för Bydureon BCise omfattar två fas 3 komparatorkontrollerade studier på 6 till 12 månader hos vuxna. Uppföljningen och förlängningsfasen av studierna är inkluderade i poolen. Bakgrundsbehandlingar inkluderade kost och motion enbart eller i kombination med metformin, en sulfonureid, en tiazolidindion eller en kombination av orala glukossänkande

läkemedel. Biverkningar som observerats med exenatid med långsam frisättning, men som inte observerats i kliniska studier med Bydureon BCise, är också inkluderade i tabell 1.

Bakgrundsbehandlingar i kliniska studier med exenatid med långsam frisättning inkluderade kost och motion, metformin, en sulfonureid, en tiazolidindion eller en kombination av orala glukossänkande medel eller ett basinsulin.

Biverkningarna nedan anges enligt MedDRA-terminologin för klassificering av organsystem och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

**Tabell 1: Biverkningar av Bydureon BCise identifierade från kliniska studier och spontanrapportering hos vuxna**

Organsystem/ biverkningstermer	Frekvens <sup>1</sup>					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>						
Läkemedelsinducerad trombocytopeni <sup>9</sup>						X
<b>Lever och gallvägar</b>						
Kolecystit <sup>11</sup>			X			
Kolelithiasis			X			
<b>Immunsystemet</b>						
Anafylaktisk reaktion				X		
<b>Metabolism och nutrition</b>						
Hypoglykemi (med en sulfonureid) <sup>5,6,7</sup>	X					
Hypoglykemi (utan en sulfonureid) <sup>5,6,7</sup>			X			
Hypoglykemi (med insulin) <sup>3,4,5</sup>		X				
Minskad aptit			X			
Dehydrering			X			
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>						
Huvudvärk		X				
Yrsel		X				
Smakrubbing			X			
Somnolens <sup>2</sup>			X			
<b>Magtarmkanalen</b>						
Illamående <sup>5</sup>		X				
Diarré		X				
Kräkningar		X				
Förstoppning		X				
Dyspepsi		X				
Gastroesofageal refluxsjukdom		X				
Utspänd buk		X				
Buksmärta		X				
Flatulens			X			
Akut pankreatit (se avsnitt 4.4)			X			
Eruktation <sup>2</sup>			X			

Organsystem/ biverkningstermer	Frekvens <sup>1</sup>					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Tarmobstruktion <sup>2</sup>			X			
Fördröjd magtömning <sup>10</sup>			X			
<b>Hud och subkutan vävnad</b>						
Urtikaria			X			
Hyperhidros			X			
Makulära och papulösa utslag			X			
Pruritus			X			
Alopeci <sup>2</sup>			X			
Angioneurotiskt ödem <sup>9</sup>						X
Abscesser och celluliter vid injektionsstället <sup>9</sup>						X
<b>Njurar och urinvägar</b>						
Förändrad njurfunktion <sup>8</sup>			X			
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>						
Klåda vid injektionsstället <sup>5</sup>		X				
Erytem vid injektionsstället <sup>5</sup>		X				
Trötthet		X				
Reaktion vid injektionsstället <sup>5</sup>			X			
Asteni			X			
Utslag vid injektionsstället <sup>5</sup>			X			
Nervositet <sup>2</sup>				X		
<b>Undersökningar</b>						
Förhöjt INR (International normalised ratio) <sup>9</sup> (se avsnitt 4.4)						X

<sup>1</sup> Frekvens baserad på avslutade långtidsstudier av säkerhet och effekt (n = 526), om inte annat indikeras. Inkluderar uppföljning inom sjuttio dagar från sista dos administrerad och förlängningsperiod.

<sup>2</sup> Frekvens baserad på tolv avslutade långtidsstudier av effekt och säkerhet med exenatid med långsam frisättning (n = 2 868 totalt).

<sup>3</sup> Baserat på hypoglykemiska händelser som 1. leder till medvetslöshet, krampanfall eller koma vilket går över efter administrering av glukagon eller glukos ELLER 2. kräver assistans av tredje part för att kunna åtgärdas på grund av nedsatt medvetandegrad eller försvagat beteende och med ett glukosvärde på <54 mg/dl (3 mmol/l) ELLER 3. leder till symtom som är förenliga med hypoglykemi med ett samtidigt glukosvärde på <54 mg/dl (3 mmol/l) före behandling.

<sup>4</sup> Frekvens rapporterad från 28-veckorsperioden i studien med kontrollerad behandling med exenatid med långsam frisättning som tillägg till insulin glargin (N = 231).

<sup>5</sup> Se avsnitt Beskrivning av utvalda biverkningar, nedan.

<sup>6</sup> Frekvenser rapporterade från poolade data från de kontrollerade faserna av de två fas 3 studierna (n = 410).

<sup>7</sup> Baserat på hypoglykemiska händelser med symtom för hypoglykemi och ett samtidigt glukosvärde på <54 mg/dl (3 mmol/l) innan behandling.

<sup>8</sup> Inkluderar akut njursvikt, försämrad kronisk njursvikt, nedsatt njurfunktion, ökat serumkreatinin. Se avsnitt 4.4.

<sup>9</sup> Frekvens baserad på data (okänd nämnare) för exenatid med långsam frisättning från spontanrapporter.

<sup>10</sup> Frekvens baserad på 16 avslutade långtidsstudier av effekt och säkerhet med exenatid med långsam frisättning n = 4 086 totalt.

<sup>11</sup> Frekvens baserad på avslutade studier av säkerhet och effekt för BYDUREON (n = 3 560 totalt); inkluderar studierna DURATION 7 och DURATION 8.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Läkemedelsinducerad trombocytopeni*

Läkemedelsinducerad trombocytopeni med exenatidberoende antikroppar mot trombocyter har rapporterats hos vuxna efter lansering. Läkemedelsinducerad trombocytopeni är en immunologiskt medierad reaktion som orsakas av läkemedelsberoende antikroppar som reagerar mot trombocyter. Dessa antikroppar orsakar destruktion av trombocyter i närvaro av det sensibiliserande läkemedlet.

#### *Hypoglykemi*

Det förekom inga händelser av svår hypoglykemi med exenatid med långsam frisättning i förfylld injektionspenna (Bydureon BCise) i kliniska studier hos vuxna. Den totala incidensen av lätt hypoglykemi var 6,3 %. Denna incidens ökade när exenatid med långsam frisättning användes i kombination med en sulfonureid (26,1 %) jämfört med 0,9 % utan sulfonureid. (se avsnitt 4.4). För att minska risken för hypoglykemi i samband med användning av en sulfonureid, bör en reduktion av sulfonureiddosen övervägas (se avsnitt 4.2 och 4.4).

När exenatid med långsam frisättning användes som ett tillägg till basinsulin behövdes ingen initial dosjustering av insulin. Exenatid med långsam frisättning i kombination med basinsulin visade inga kliniskt signifikanta skillnader i incidensen av hypoglykemiska episoder jämfört med insulin. Det inträffade inga episoder av svår hypoglykemi i gruppen som fick exenatid med långsam frisättning tillsammans med insulin.

#### *Illamående*

Illamående var den gastrointestinala biverkning som rapporterades oftast hos vuxna. Under den kontrollerade perioden av den kliniska studien som jämförde Bydureon BCise med exenatid med omedelbar frisättning, rapporterades illamående hos 9,6 % och 20,5 % av patienterna i varje grupp. Totalt rapporterades 9,3 % av de patienter som fick Bydureon BCise illamående under den kontrollerade fasen av båda kliniska studierna. I de flesta fall var illamåndet lätt till måttligt och associerat med insättande av behandling, för att sedan avta med tiden.

#### *Reaktioner vid injektionsstället*

Reaktioner vid injektionsstället observerades hos vuxna oftare hos patienter som fick Bydureon BCise, jämfört med patienter som fick jämförbara läkemedel (24 % jämfört med 4 % med exenatid med omedelbar frisättning) under den kontrollerade fasen av studierna. Dessa reaktioner vid injektionsstället var vanligen lätta och resulterade i allmänhet inte i utsättning av behandlingen. Patienterna kan få behandling för att mildra symtomen, medan behandlingen fortsätter. Vid följande injektioner bör man använda olika injektionsställen varje vecka. Efter marknadsintroduktion av exenatid med långsam frisättning, har fall av abscesser och cellulit på injektionsstället rapporterats.

Små subkutana knutor vid injektionsstället observerades ofta i kliniska studier. Dessa överensstämde med de kända egenskaperna hos formuleringar med poly (D,L-laktid-co-glykolid) polymer-mikrosfärer. De flesta enskilda knutorna hindrade inte deltagandet i studien och försvann över tid.

#### *Immunogenicitet*

Som en följd av de potentiellt immunogena egenskaperna hos protein- och peptidläkemedel kan patienterna utveckla antikroppar mot exenatid efter behandling med exenatid med långsam frisättning.

Cirka 42 % av patienterna utvecklade låg titer av antikroppar mot exenatid och 32 % av patienterna utvecklade hög titer av antikroppar vid någon tidpunkt under studierna hos vuxna. Andelen försökspersoner med positiva antikroppstitrar, i synnerhet de med hög titer, nådde sin topp efter cirka 8 till 16 veckors administrering och minskade sedan över tid. Vid studiens slut hade cirka 43 % av patienterna låg titer av antikroppar mot exenatid och 14 % hade hög titer av antikroppar. Totalt sett var den glykemiska kontrollnivån (HbA<sub>1c</sub>) hos patienter behandlade med Bydureon BCise med låg titer av antikroppar vid det sista besöket (-1,1 % to -1,5 %) jämförbar med den som observerades hos patienter utan antikroppstitrar (-1,1 % to -1,4 %). Trots att patienter med hög titer av antikroppar vid det sista besöket hade ett förminskat HbA<sub>1c</sub>-svar, var HbA<sub>1c</sub>-reduktionen hos dessa patienter kliniskt relevant (-0,6 % to -0,7 %).

Bland vuxna patienter som fick Bydureon BCise evaluerbara för antikroppar (N = 393), var incidensen av potentiella immunogena reaktioner vid injektionsstället (oftast små subkutana knutor) cirka 20 % under de två studierna. Dessa reaktioner observerades mindre ofta hos antikropsnegativa patienter (16 %), och patienter med låg antikroppstitrer (16 %) jämfört med patienter med hög antikroppstitrer (27 %).

#### *Snabb viktninskning*

I en 30-veckorsstudie hos vuxna upplevde cirka 3 % (n=4/148) av de patienter som fick exenatid med långsam frisättning minst en period med snabb viktninskning (registrerad viktninskning mellan två på varandra följande besök med mer än 1,5 kg/vecka).

#### *Ökad hjärtfrekvens*

En genomsnittlig ökning i hjärtfrekvens (HF) på 2,4 slag per minut (bpm) från utgångsvärdet (74 bpm) observerades under den kontrollerade fasen av de kliniska studierna hos vuxna med Bydureon BCise. Femton procent av de patienter som behandlades med exenatid med långsam frisättning fick genomsnittliga öknningar i HF på  $\geq 10$  bpm; cirka 5 % till 10 % av försökspersonerna i de andra behandlingsgrupperna fick genomsnittliga öknningar i HF på  $\geq 10$  bpm.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhetsprofilen för exenatid i en klinisk studie på ungdomar och barn i åldern 10 år eller äldre (se avsnitt 5.1) var liknande den som observerades i studier på vuxna.

Inga svåra hypoglykemiska händelser förekom i den pediatrika studien.

Under den 24 veckor långa dubbelblinda behandlingsperioden hade en patient (1,7 %) i gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och en patient (4,3 %) i gruppen som fick placebo mild hypoglykemi (definierad som icke-svår hypoglykemisk händelse med symtom som är förenliga med hypoglykemi och ett glukosvärde på  $< 3$  mmol/liter [ $54$  mg/dl] före behandling av episoden). Båda patienterna fick insulin som bakgrundsbehandling.

Andra hypoglykemiska händelser, episoder som inte uppfyllde kriteriet för svår eller mild hypoglykemi, rapporterades av provaren hos 8 patienter (13,6 %) i gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och 1 patient (4,3 %) i gruppen som fick placebo. Av dessa fick 6 patienter i gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och 1 patient i gruppen som fick placebo insulin som bakgrundsbehandling.

I den pediatrika studien var den maximala antikroppstitern, som erhöles när som helst under studien, låg ( $< 625$ ) hos cirka 30 % av patienterna och hög ( $\geq 625$ ) hos cirka 63 % av patienterna. Procentandelen patienter med positiva antikroppstitrar var som högst vid cirka vecka 12. Då studien fortsatte till vecka 52 hade procentandelen patienter med höga titrar minskat (31 %) och procentandelen patienter med låga titrar (40 %) ökat. Patienter med högre antikroppstitrar kan ha ett försvagat HbA<sub>1c</sub>-svar (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Effekter av överdosering av exenatid (baserat på kliniska studier av exenatid med omedelbar frisättning) inkluderade svårt illamående, svåra kräkningar och snabbt fallande glukoskoncentrationer i blodet. Vid överdosering bör lämplig understödjande behandling insättas, baserat på patientens kliniska tecken och symtom.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, glukagonlik peptid-1-receptor(GLP 1)-analoger, ATC-kod: A10BJ01.

#### Verkningsmekanism

Exenatid är en glukagonlik peptid-1 (GLP-1)-receptoragonist, som uppvisar flera antihyperglykemiska GLP-1-effekter. Aminosyrasekvensen hos exenatid överlappar delvis aminosyrasekvensen hos humant GLP-1. Exenatid har visat sig binda till och aktivera den kända, humana GLP-1-receptorn *in vitro*, och verkningsmekanismen medieras av cykliskt AMP och/eller andra intracellulära signalsystem.

Exenatid ökar insulinsekretionen från betacellerna i pankreas, och denna effekt är glukosberoende. När blodglukoskoncentrationen sjunker, avtar insulinsekretionen. Då exenatid gavs i kombination med metformin och/eller en tiazolidindion observerades ingen ökad incidens av hypoglykemi jämfört med placebo i kombination med metformin och/eller en tiazolidindion, vilket kan bero på den glukosberoende insulinotropa mekanismen (se avsnitt 4.4).

Exenatid hämmar glukagonsekretionen. Vid typ 2-diabetes föreligger en icke önskvärd ökad glukagonsekretion. Lägre glukagonkoncentrationer leder till minskad produktion av glukos från levern. Exenatid försämrar dock inte glukagons och andra hormoners normala svar på hypoglykemi.

Exenatid fördröjer magtömningen och reducerar därigenom hastigheten med vilken glukos från måltiden uppträder i cirkulationen.

Administrering av exenatid har visat sig reducera födointaget på grund av minskad aptit och ökad mättnadskänsla.

#### Farmakodynamisk effekt

Exenatid förbättrar glykemisk kontroll genom en ihållande reduktion av både det postprandiala och det fasta glukosvärdet hos patienter med typ 2-diabetes. Till skillnad från nativt GLP-1 har exenatid med långsam frisättning en farmakokinetisk och farmakodynamisk profil hos människa som lämpar sig för administrering en gång per vecka.

En farmakodynamisk studie med exenatid uppvisade en återställning av insulinsekretion i första fasen och förbättrad insulinsekretion i andra fasen efter en intravenös bolusdos av glukos hos patienter med typ 2-diabetes (n=13).

#### Klinisk effekt och säkerhet

Resultaten från två studier med Bydureon BCise och sex kliniska långtidsstudier av exenatid med långsam frisättning presenteras nedan. Dessa studier omfattade 1 766 vuxna försökspersoner (556 behandlade med Bydureon BCise), 53 % män och 47 % kvinnor; 304 försökspersoner (17 %) var 65 år eller äldre.



Därtill blev 14 752 vuxna patienter med typ 2-diabetes och någon kardiovaskulär riskfaktor inkluderade i en dubbelblind, placebokontrollerad kardiovaskulär utfallsstudie (EXSCEL), som tillägg till standardbehandlingen.

### Glykemisk kontroll

#### *Bydureon BCise*

I en 28 veckor lång öppen studie hos vuxna jämfördes Bydureon BCise med exenatid med omedelbar frisättning hos försökspersoner behandlade med enbart kost och motion eller med en stabil behandling med orala glukossänkande läkemedel. Båda behandlingsgrupperna erhöll en reduktion av HbA<sub>1c</sub>, jämfört med studiestart. Exenatid med långsam frisättning i autoinjektor visade överlägsenhet över exenatid med omedelbar frisättning gällande reduktion av HbA<sub>1c</sub> från studiestart till vecka 28 (tabell 2). Den 28 veckor komparatorkontrollerade fasen av studien följdes av en 24 veckors förlängningsperiod under vilken alla deltagande försökspersoner fick behandling med detta läkemedel. Effekten på HbA<sub>1c</sub> förblev kliniskt signifikant över 52 veckor men minskade gradvis över tid hos den grupp som initialt gavs Bydureon BCise.

Både patienter som fått Bydureon BCise och patienter som fått exenatid med omedelbar frisättning uppnådde en viktminskning vecka 28 jämfört med vid studiestart (tabell 2). Skillnaden mellan de två behandlingsgrupperna var inte signifikant. Viktminskningen var bibehållen vid vecka 52.

**Tabell 2: Resultat från en 28 veckors studie av Bydureon BCise jämfört med exenatid med omedelbar frisättning i kombination med enbart kost och motion eller med en stabil behandling med orala glukossänkande läkemedel (modifierad intent-to-treat-patienter<sup>1</sup>)**

	<b>Bydureon BCise 2 mg QW</b>	<b>Exenatid med omedelbar frisättning 10 mikrogram BID</b>
N	229	146
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Vid studiestart	8,5	8,5
Förändring från studiestart ( $\pm$ SE) <sup>2</sup>	-1,4 ( $\pm$ 0,1)	-1,0 ( $\pm$ 0,1)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)<sup>2</sup></b>	-0,37* (-0,63, -0,10)	
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7 %<sup>3</sup></b>	49	43
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Vid studiestart	97	97
Förändring från studiestart ( $\pm$ SE) <sup>2</sup>	-1,5 ( $\pm$ 0,3)	-1,9 ( $\pm$ 0,4)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart jämfört med exenatid med omedelbar frisättning (95 % KI)<sup>2</sup></b>	+0,40 (-0,48, 1,28)	
<b>Genomsnittlig förändring av fastande plasmaglukos (mmol/l) (<math>\pm</math> SE)<sup>2</sup></b>	-1,8 ( $\pm$ 0,2)	-1,3 ( $\pm$ 0,3)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart jämfört med exenatid med omedelbar frisättning (95 % KI)<sup>2</sup></b>	-0,56 (-1,20, 0,08)	

QW = en gång i veckan, BID = två gånger dagligen, N = antal patienter i varje behandlingsgrupp, SE = standardfel, KI = konfidensintervall.

\*p-värde <0,01.

<sup>1</sup> Alla randomiserade patienter som fick åtminstone en dos studieläkemedel

<sup>2</sup> Minstakvadratmedelvärden (LS Means)

<sup>3</sup> Det senast observerade värdet (Last Observation Carried Forward, LOCF).

I en 28 veckor lång, öppen studie (oral medicin-blindad) jämfördes Bydureon BCise med sitagliptin och placebo hos patienter som också använde metformin  $\geq$  500 mg dagligen. Bydureon BCise var överlägsen både sitagliptin och placebo avseende reduktion av HbA<sub>1c</sub> från studiestart till vecka 28 (tabell 3).

Både patienter som fick Bydureon BCise och sitagliptin uppnådde en viktminskning i vecka 28 jämfört med studiestart (tabell 3). Skillnaden mellan de två behandlingsgrupperna var inte signifikant.

**Tabell 3: Resultat från en 28-veckorsstudie av Bydureon BCise jämfört med sitagliptin och placebo i kombination med metformin (modifierad intent-to-treat-patienter<sup>1</sup>)**

	<b>Bydureon BCise 2 mg QW</b>	<b>Sitagliptin 100 mg QD</b>	<b>Placebo QD</b>
N	181	122	61
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Vid studiestart	8,4	8,5	8,5
Förändring från studiestart ( $\pm$ SE) <sup>2</sup>	-1,1 ( $\pm$ 0,1)	-0,8 ( $\pm$ 0,1)	-0,4 ( $\pm$ 0,2)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)<sup>2</sup></b>	-0,38* (-0,70; -0,06)		
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart jämfört med placebo (95 % KI)<sup>2</sup></b>	-0,72** (-1,15; -0,30)		
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7 %<sup>3</sup></b>	43*	32	25
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>			
Vid studiestart	89	88	89
Förändring från studiestart ( $\pm$ SE) <sup>2</sup>	-1,1 ( $\pm$ 0,3)	-1,2 ( $\pm$ 0,3)	+0,2 ( $\pm$ 0,5)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart jämfört med sitagliptin (95 % KI)<sup>2</sup></b>	+0,07 (-0,73; 0,87)		
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart jämfört med placebo (95 % KI)<sup>2</sup></b>	-1,27 <sup>#</sup> (-2,34; -0,20)		
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart i fastande plasmaglukos (mmol/l) (<math>\pm</math> SE)<sup>2</sup></b>	-1,2 ( $\pm$ 0,2)	-0,6 ( $\pm$ 0,3)	+0,5 ( $\pm$ 0,4)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart jämfört med sitagliptin (95 % KI)<sup>2</sup></b>	-0,56 (-1,21; 0,09)		
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart jämfört med placebo (95 % KI)<sup>2</sup></b>	-1,71 <sup>§</sup> (-2,59; -0,83)		

QW = en gång i veckan, QD = en gång om dagen N = antal patienter i varje behandlingsgrupp, SE = standardfel, KI = konfidensintervall.

\*p-värde <0,05, \*\*p-värde <0,01, <sup>#</sup>nominellt p-värde <0,05, <sup>§</sup>nominellt p-värde <0,001.

<sup>1</sup> Alla randomiserade patienter som fick åtminstone en dos studieläkemedel.

<sup>2</sup> Minstakvadratmedelvärden (LS Means).

<sup>3</sup> Det senaste observerade värdet (Last Observation Carried Forward, LOCF).

#### *Exenatid med långsam frisättning*

I två studier hos vuxna har exenatid med långsam frisättning, 2 mg en gång i veckan, jämförts med exenatid med omedelbar frisättning, 5 mikrogram två gånger dagligen i 4 veckor, följt av exenatid med omedelbar frisättning, 10 mikrogram två gånger dagligen. En studie var 24 veckor lång (n = 252) och den andra 30 veckor lång (n = 295) följt av en öppen förlängning där alla patienter behandlades med exenatid med långsam frisättning 2 mg en gång i veckan, i ytterligare 7 år (n = 258). Minskning av HbA<sub>1c</sub> var tydlig i båda studierna så tidigt som efter första mätningen efter behandlingsstart (vecka 4 eller 6).

Exenatid med långsam frisättning resulterade i en statistiskt signifikant reduktion av HbA<sub>1c</sub> jämfört med patienter som fått exenatid med omedelbar frisättning (tabell 4).

En kliniskt relevant effekt på HbA<sub>1c</sub> observerades hos patienter som behandlats med exenatid med långsam frisättning samt exenatid med omedelbar frisättning, oavsett vilken bakgrundsbehandling av diabetes som använts i de båda studierna.

Kliniskt och statistiskt signifikant fler försökspersoner med exenatid med långsam frisättning jämfört med exenatid med omedelbar frisättning erhöll en reduktion av HbA<sub>1c</sub> på  $\leq$ 7 % eller <7 % i de två studierna (p <0,05 respektive p  $\leq$ 0,0001).

Både patienter som fått exenatid med långsam frisättning och patienter som fått exenatid med omedelbar frisättning uppnådde viktninskning jämfört med vid studiens start, men skillnaden mellan de två behandlingsgrupperna var inte signifikant.

De evaluerbara patienter som bytte från exenatid med omedelbar frisättning till exenatid med långsam frisättning vid vecka 30 (n = 121), uppnådde i den okontrollerade studieförlängningen samma förbättring av HbA<sub>1c</sub> på -2,0 % vid vecka 52, jämfört med utgångsvärdet, som patienter behandlade med exenatid med långsam frisättning.

För alla patienter som fullföljde den okontrollerade studieförlängningen på 7 år (n = 122 av 258 patienter inkluderade i förlängningsfasen), ökade HbA<sub>1c</sub> gradvis över tid från vecka 52 och framåt, men var fortfarande efter 7 år reducerad jämfört med vid studiestart (-1,5 %). Viktninskning bibehölls under 7 år hos dessa patienter.

**Tabell 4: Resultat från två studier av exenatid med långsam frisättning jämfört med omedelbar frisättning i kombination med endast kost och motion, metformin och/eller sulfonureid och metformin och/eller tiazolidindion (intent-totreat-patienter)**

<b>24-veckorsstudie</b>	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg</b>	<b>Exenatid med omedelbar frisättning 10 mikrogram två gånger dagligen</b>
N	129	123
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Vid studiestart	8,5	8,4
Förändring från studiestart (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,67 (-0,94, -0,39)**	
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> ≤7 %</b>	58	30
<b>Förändring av fasteserumglukos (mmol/l) (± SE)</b>	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Vid studiestart	97	94
Förändring från studiestart (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,95 (-1,91, 0,01)	
<b>30-veckorsstudie</b>		
N	148	147
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Vid studiestart	8,3	8,3
Förändring från studiestart (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> ≤7 %</b>	73	57
<b>Förändring av fasteserumglukos (mmol/l) (± SE)</b>	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Vid studiestart	102	102
Förändring från studiestart (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = standardfel, KI = konfidensintervall, \*p<0,05, \*\*p<0,0001

En 26-veckorsstudie har genomförts hos vuxna, där exenatid med långsam frisättning 2 mg jämfördes med insulin glargin en gång om dagen. Jämfört med insulin glargin-behandling uppvisade exenatid med långsam frisättning en överlägsen förändring av HbA<sub>1c</sub>, sänkte signifikant den genomsnittliga kroppsvikten och var förknippad med färre hypoglykemiska händelser (tabell 5).

**Tabell 5: Resultat från en 26-veckorsstudie av exenatid med långsam frisättning jämfört med insulin glargin i kombination med endast metformin eller metformin och sulfonureid (intent-to-treat-patienter)**

	<b>Prolonged-release exenatide 2 mg</b>	<b>Insulin glargine<sup>1</sup></b>
N	233	223
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Vid studiestart	8,3	8,3
Förändring från studiestart (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> ≤7 %</b>	62	54
<b>Förändring av fasteserumglukos (mmol/l) (± SE)</b>	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Vid studiestart	91	91
Förändring från studiestart (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI)</b>	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

SE = standardfel, KI = konfidensintervall, \*p<0,05

<sup>1</sup> Insulin glargin doserades med en glukoskoncentration på 4,0 till 5,5 mmol/l (72 till 100 mg/dl) som mål. Medeldosen av insulin glargin vid behandlingsstart var 10,1 IE/dag med en ökning till 31,1 IE/dag för patienter behandlade med insulin glargin.

Resultaten från vecka 156 överensstämde med de tidigare rapporterade från interimrapporten vecka 26. Behandling med exenatid med långsam frisättning resulterade i långvarig och signifikant förbättring av glykemisk kontroll och viktkontroll, jämfört med behandling med insulin glargin. Säkerhetsdata vid vecka 156 överensstämde med de rapporterade vid vecka 26.

I en dubbelblind 26-veckorsstudie blev exenatid med långsam frisättning jämfört med dagliga maxdoser av sitagliptin och pioglitazon hos vuxna försökspersoner som också använde metformin. Alla behandlingsgrupper hade signifikant reduktion av HbA<sub>1c</sub> jämfört med vid studiestart. Exenatid med långsam frisättning var överlägsen både sitagliptin och pioglitazon gällande förändring av HbA<sub>1c</sub> från studiestart.

Exenatid med långsam frisättning visade signifikant större viktminskning jämfört med sitagliptin. Patienter på pioglitazon ökade i vikt (tabell 6).

**Tabell 6: Resultat från en 26-veckorsstudie av exenatid med långsam frisättning jämfört med sitagliptin och jämfört med pioglitazon i kombination med metformin (intent-totreat-patienter)**

	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg</b>	<b>Sitagliptin 100 mg</b>	<b>Pioglitazon 45 mg</b>
N	160	166	165
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Vid studiestart	8,6	8,5	8,5
Förändring från studiestart (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI) jämfört med sitagliptin</b>	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI) jämfört med pioglitazon</b>	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> ≤7 %</b>	62	36	49
<b>Förändring av fasteserumglukos (mmol/l) (± SE)</b>	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>			
Vid studiestart	89	87	88
Förändring från studiestart (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI) jämfört med sitagliptin</b>	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart mellan behandlingar (95 % KI) jämfört med pioglitazon</b>	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SE = standardfel, KI = konfidensintervall, \*p<0,05, \*\*p<0,0001

I en 28-veckors dubbelblind studie hos vuxna jämfördes kombinationen av exenatid med långsam frisättning och dapagliflozin med enbart exenatid med långsam frisättning och enbart dapagliflozin till patienter som även använde metformin. Alla behandlingsgrupper hade en reduktion av HbA<sub>1c</sub> jämfört med i början av studien. Behandlingsgruppen som fick exenatid med långsam frisättning och dapagliflozin visade överlägsna reduktioner av HbA<sub>1c</sub> från början av studien jämfört med enbart exenatid med långsam frisättning och enbart dapagliflozin (tabell 7).

Kombinationen av exenatid med långsam frisättning och dapagliflozin uppvisade signifikant högre viktreduktioner jämfört med endera läkemedlet ensamt (tabell 7).

**Tabell 7: Resultat från en 28-veckorsstudie av exenatid med långsam frisättning och dapagliflozin jämfört med enbart exenatid med långsam frisättning och enbart dapagliflozin, i kombination med metformin (intent-to-treat-patienter)**

	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg QW + dapagliflozin 10 mg QD</b>	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg QW + placebo QD</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg QD + placebo QW</b>
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>227</b>	<b>230</b>
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Vid studiestart	9,3	9,3	9,3
Förändring från studiestart (±SE) <sup>a</sup>	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Genomsnittlig förändring från studiestart mellan kombination och enstaka aktivt läkemedel (95 % KI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7 %</b>	45	27	19
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart av fasteplasmaglukos (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Genomsnittlig förändring från studiestart mellan kombination och enstaka aktivt läkemedel (95 % KI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
<b>Genomsnittlig förändring från studiestart av 2-timmars postprandiellt plasmaglukos (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Genomsnittlig förändring från studiestart mellan kombination och enstaka aktivt läkemedel (95 % KI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>			
Vid studiestart	92	89	91
Förändring från studiestart (±SE) <sup>a</sup>	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Genomsnittlig förändring från studiestart mellan kombination och enstaka aktivt medel (95 % KI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=en gång i veckan, QD=en gång om dagen, SE=standardfel, KI=konfidensintervall, N=antal patienter.

<sup>a</sup> Justerade minstakvadratmedelvärden (LS Means) och behandlingsgruppsskillnad(er) i förändringen från värden vid studiestart vid vecka 28 modelleras med användning av en blandad modell för upprepade mätningar (MMRM) inklusive behandling, region, baselinjestratum för HbA<sub>1c</sub> (<9,0 % eller ≥9,0 %), vecka och behandling per vecka-interaktion som fasta faktorer, och baslinjevärde som en kovariat.

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

p-värden är alla justerade p-värden för multiplicitet.

Analysen exkluderar mätningar efter akutläkemedel och efter tidig utsättning av studieläkemedel.

I en dubbelblind 28-veckorsstudie hos vuxna blev exenatid med långsam frisättning som tillägg till insulin glargin enbart eller tillsammans med metformin jämfört med placebo som tillägg till insulin glargin enbart eller tillsammans med metformin. Insulin glargin doserades med ett fasteplasmaglukosvärde på 4,0 till 5,5 mmol/l (72 till 99 mg/dl) som mål. Exenatid med långsam frisättning var överlägsen gentemot placebo när det gällde att sänka HbA<sub>1c</sub> från studiestarten till vecka 28 (tabell 8).

Exenatid med långsam frisättning var överlägsen placebo när det gällde att minska kroppsvikten vid vecka 28 (tabell 8).

**Tabell 8: Resultat från en 28-veckorsstudie av exenatid med långsam frisättning jämfört med placebo i kombination med insulin glargin enbart eller med metformin (intent-totreat-patienter)**

	Exenatid med långsam frisättning 2 mg + insulin glargin <sup>a</sup>	Placebo + insulin glargin <sup>a</sup>
N	230	228
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Utgångsvärde	8,5	8,5
Förändring från utgångsvärde (± SE) <sup>b</sup>	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde mellan behandlingar (95 % KI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
<b>Patienter (%) som uppnådde HbA<sub>1c</sub> ≤7 %<sup>c</sup></b>	33*	7
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Utgångsvärde	94	94
Förändring från utgångsvärde (± SE) <sup>b</sup>	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde mellan behandlingar (95 % KI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
<b>Förändring från utgångsvärde av 2-timmars postprandiellt plasmaglukos (mmol/l) (± SE)<sup>b,d</sup></b>	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde mellan behandlingar (95 % KI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=antal patienter i varje behandlingsgrupp, SE=standardfel, KI=konfidensintervall, \*p-värde <0,001 (justerat för multiplicitet).

<sup>a</sup> Förändringen av minstakvadratmedelvärdet (LS Means) för den dagliga medeldosen av insulin var 1,6 enheter för gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och 3,5 enheter för placebogruppen.

<sup>b</sup> Justerade minstakvadratmedelvärden och behandlingsgruppsskillnad(er) i förändringen från värden vid studiestart vid vecka 28 modelleras med användning av en blandad modell för upprepade mätningar (MMRM) inklusive behandling, region, baslinjestratum för HbA<sub>1c</sub> (<9,0 % eller ≥9,0 %), baslinjestratum för sulfonureid (SU)-användning (ja mot nej), vecka och behandling per vecka-interaktion som fasta faktorer, och baslinjevärde som en kovariat. Den absoluta förändringen av 2-timmars postprandiellt plasmaglukos vid vecka 28 modelleras på liknande sätt med användning av ANCOVA.

<sup>c</sup> Alla patienter som saknar effektdata beräknas som icke-responders.

<sup>d</sup> Efter ett standardmåltidstoleranstest.

Analysen exkluderar mätningar efter akutbehandling och efter tidig utsättning av studieläkemedel.

#### Kardiovaskulär utvärdering

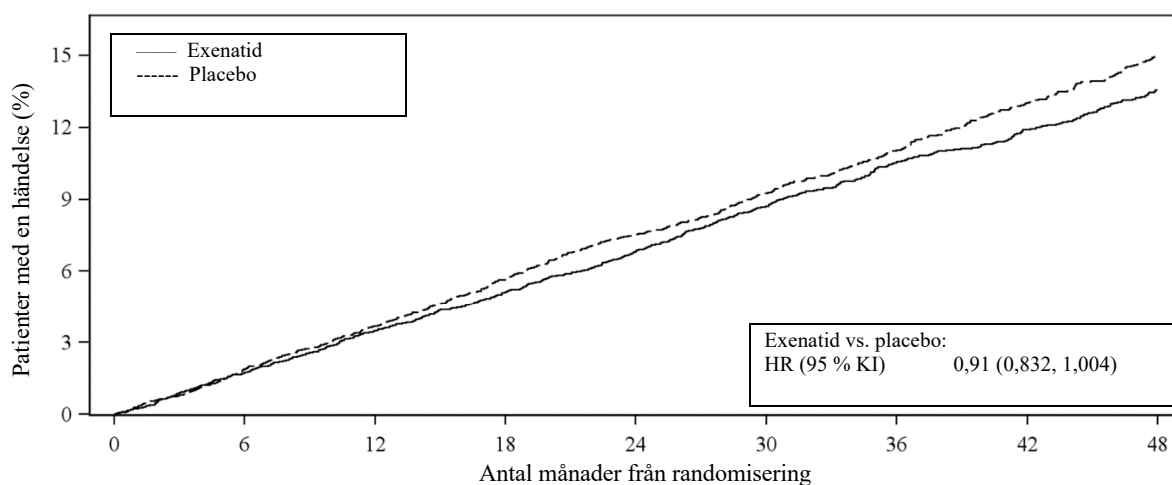
EXSCEL var en pragmatisk kardiovaskulär (CV) utfallsstudie hos vuxna patienter med typ 2-diabetes och någon kardiovaskulär riskfaktor. 14 752 patienter randomiserades i förhållandet 1:1 antingen till

behandling med exenatid med långsam frisättning 2 mg en gång per vecka eller placebo, båda som tillägg till standardbehandling, vilken kunde inkludera SGLT2-hämmare. Patienterna följdes upp i enlighet med klinisk praxis. Mediantid för uppföljning var 38,7 månader och median behandlingstid var 27,8 månader. Vital status vid prövningens slut fanns tillgängligt för 98,9 % respektive 98,8 % av patienterna som randomiserats till exenatid med långsam frisättning och placebo. Genomsnittsåldern vid studiestart var 62 år (8,5 % av patienterna var  $\geq 75$  år). Cirka 62 % av patienterna var män. Genomsnittligt BMI var 32,7 kg/m<sup>2</sup> och genomsnittlig tid med diabetes var 13,1 år. Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> var 8,1 %. Cirka 49,3 % hade lätt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtreringshastighet [eGFR]  $\geq 60$  till  $\leq 89$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) och 21,6 % hade måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR  $\geq 30$  till  $\leq 59$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>). 26,9 % av patienterna hade inga tidigare kardiovaskulära händelser och 73,1 % hade minst en tidigare kardiovaskulär händelse.

Primärt utfallsmått för säkerhet (inte underlägsen [noninferiority]) och effekt (överlägset bättre [superiority]) i EXSCEL studien var tid till första större negativa kardiovaskulära händelse (Major Adverse Cardiovascular Event, MACE): kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, eller icke-fatal stroke. Död av alla orsaker var det sekundära utfallsmåttet som utvärderades initialt.

Exenatid med långsam frisättning ökade inte den kardiovaskulära risken hos patienter med typ 2-diabetes jämfört med placebo, båda som tillägg till standardbehandling (HR: 0,91; 95 % KI: 0,832, 1,004; p<0,001 för non-inferiority), se figur 1. I en fördefinierad subgruppsanalys i EXSCEL var hazardkvoten (HR) för MACE 0,86 (95 % KI: 0,77-0,97) hos patienter med eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> vid baslinjen och 1,01 (95 % KI: 0,86-1,19) hos patienter med eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> vid baslinjen. Resultaten av det primära utfallsmåttet och sekundära kardiovaskulära utfallsmåtten visas i figur 2.

**Figur 1: Tid till första bekräftade MACE (intent-to-treat-patienter)**

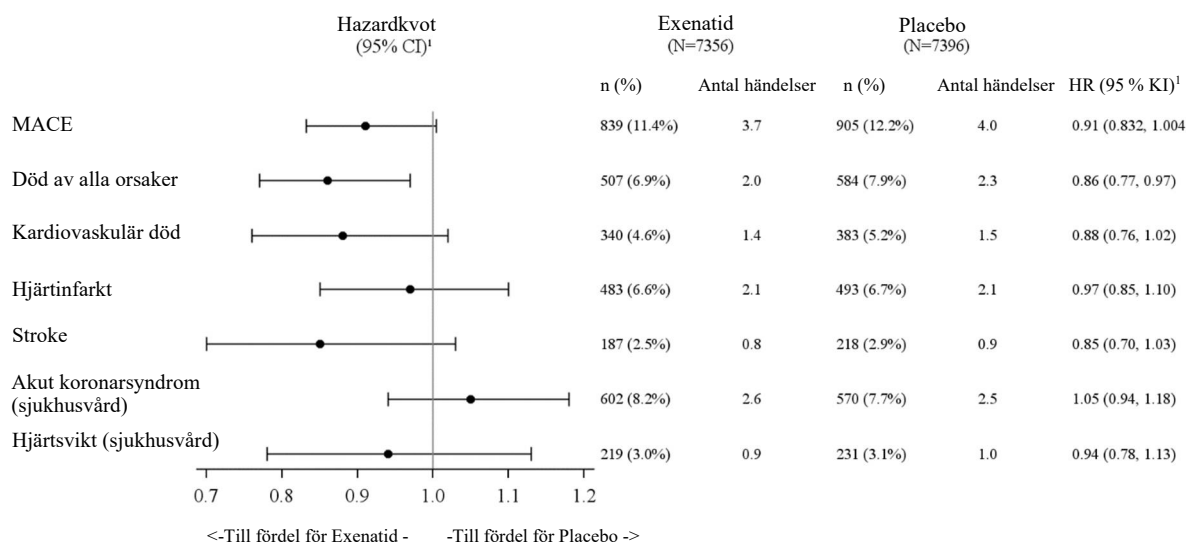


	Antal patienter i riskzonen								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Exenatid	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
Placebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

HR=hazardkvot, KI=konfidensintervall



**Figur 2: Forest-diagram över primära och sekundära utfallsmått (intent-to-treat-patienter)**



KI=konfidensintervall; HR=hazardkvot; MACE=större negativ kardiovaskulär händelse; n=antal försökspersoner med en händelse; N=antal försökspersoner i en behandlingsgrupp.

<sup>1</sup> HR (aktiv/placebo) och KI är baserade på en proportionell riskmodell enligt Cox regressionsmodell, stratifierad enligt tidigare kardiovaskulära händelser och med behandlingsgrupp endast som förklarande variabel.

Behovet av ytterligare antihyperglykemisk behandling reducerades med 33 % i gruppen som fick exenatid med långsam frisättning (justerad exponeringsincidens med 10,5 per 100 patientår) jämfört med placebogruppen (justerad exponeringsincidens med 15,7 per 100 patientår). En reduktion av HbA<sub>1c</sub> observerades under studien med en total skillnad på -0,53 % (exenatid med långsam frisättning jämfört med placebo).

### Kroppsvikt

En viktnedgång jämfört med i början av studien har observerats i alla studier med exenatid med långsam frisättning. Denna viktnedgång observerades oavsett om illamående upplevdes, även om viktnedgången var större i gruppen med illamående (genomsnittlig minskning på -1,9 kg till -5,2 kg med illamående mot -1,0 kg till -2,9 kg utan illamående).

### Plasma-/serumglukos

Behandling med exenatid med långsam frisättning resulterade i signifikant reduktion av fasteplasma-/fasteserumglukos-koncentrationer. Dessa reduktioner observerades redan efter 4 veckor. I den placebokontrollerade studien med insulin glargin, var förändringen från utgångsvärde till vecka 28 i fasteplasmaglukos -0,7 mmol/l för gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och -0,1 mmol/l för placebogruppen. Ytterligare reduktioner av postprandiella koncentrationer observerades också. Förbättringen av fasteplasmaglukos-koncentrationerna var bestående under 52 veckor.

### Betacellsfunktion

Kliniska studier med exenatid med långsam frisättning tyder på förbättrad betacellsfunktion, mätt med homeostasmodellen för bedömning av betacellsfunktionen (HOMA-B). Effekten på betacellsfunktionen bibehölls under 52 veckor.

### Blodtryck

En reduktion av systoliskt blodtryck har observerats i studierna med exenatid med långsam frisättning (0,8 mmHg till 4,7 mmHg). I den jämförande 30-veckorsstudien av exenatid med omedelbar frisättning reducerades det systoliska blodtrycket signifikant från studiens början (4,7±1,1 mmHg respektive 3,4±1,1 mmHg) för både exenatid med långsam frisättning och exenatid med omedelbar frisättning; skillnaden mellan behandlingarna var inte signifikant. Förbättringar av blodtrycket bibehölls under 52 veckor.

I den placebokontrollerade studien med insulin glargin var förändringen från utgångsvärde till vecka 28 av systoliskt blodtryck  $-2,6$  mmHg för gruppen som fick exenatid med långsam frisättning och  $-0,7$  mmHg för placebogruppen.

Behandling med kombinationen av exenatid med långsam frisättning och dapagliflozin vid vecka 28 resulterade i en signifikant genomsnittlig förändringsreduktion på  $-4,3 \pm 0,8$  mmHg i systoliskt blodtryck jämfört med enbart exenatid med långsam frisättning på  $-1,2 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,01$ ) eller med enbart dapagliflozin på  $-1,8 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,05$ ).

#### Fastelipider

Exenatid med långsam frisättning har inte uppvisat några negativa effekter på lipidparametrar.

#### Pediatrik population

Effekten och säkerheten av exenatid med långsam frisättning 2 mg en gång per vecka eller placebo utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie på ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre med typ 2-diabetes som behandlades med enbart kost och motion eller i kombination med en stabil dos av orala antidiabetika och/eller insulin. Exenatid med långsam frisättning var överlägsen placebo när det gällde att minska HbA<sub>1c</sub> efter 24 veckor (tabell 9).

**Tabell 9: Resultat från en 24-veckorsstudie av exenatid med långsam frisättning jämfört med placebo hos ungdomar och pediatrika patienter i åldern 10 år och äldre (intent-to-treat-patienter)**

	<b>Exenatid med långsam frisättning 2 mg QW</b>	<b>Placebo QW</b>
<b>Intent-to-treat-population (N)</b>	58	24
<b>Medelvärde för HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Utgångsvärde	8,11	8,22
Förändring från utgångsvärde ( $\pm$ SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde vs. placebo (95 % KI) <sup>a</sup>	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
<b>Genomsnittligt fastande plasmaglukos (mmol/l)</b>		
Utgångsvärde	9,24	9,08
Förändring från utgångsvärde ( $\pm$ SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde vs. placebo (95 % KI) <sup>b</sup>	-1,2 (-2,72, 0,32)	
<b>Genomsnittlig kroppsvikt (kg)</b>		
Utgångsvärde	100,33	96,96
Förändring från utgångsvärde ( $\pm$ SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Genomsnittlig skillnad i förändring från utgångsvärde vs. placebo (95 % KI) <sup>b</sup>	-1,22 (-3,59, 1,15)	
<b>Andel som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0 %</b>	31,0 %	8,3 %
<b>Andel som uppnådde HbA<sub>1c</sub> ≤6,5 %</b>	19,0 %	4,2 %
<b>Andel som uppnådde HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5 %</b>	19,0 %	4,2 %

\* $p=0,012$

<sup>a</sup> Justerat minstakvadratmedelvärde (LS mean) och behandlingsgruppsskillnad i förändringen från värden vid studiestart vid varje besök modelleras med användning av en MMRM, som inkluderade behandlingsgrupp, region, besök, behandlingsgrupp per besök-interaktion, HbA<sub>1c</sub> vid baslinjen och HbA<sub>1c</sub> vid baslinjen per besök-interaktion som fasta faktorer, och använde en ostrukturerad kovariansmatris.

<sup>b</sup> Justerat minstakvadratmedelvärde (LS mean) och behandlingsgruppsskillnad i förändringen från värden vid studiestart vid varje besök modelleras med användning av en MMRM, som inkluderade behandlingsgrupp, region, besök, behandlingsgrupp per besök-interaktion, baslinjevärde, HbA<sub>1c</sub> vid

screening ( $<9,0\%$  eller  $\geq 9,0\%$ ) samt baslinjevärde per besök-interaktion som fasta faktorer, och använde en ostrukturerad kovariansmatris.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionsegenskaperna hos exenatid återspeglar depåegenskaperna hos exenatid med långsam frisättnings formulering. När det absorberats i blodcirkulationen, distribueras och elimineras exenatid enligt dess kända systemiska farmakokinetiska egenskaper (som beskrivs i detta avsnitt).

### Absorption

Efter administrering av 2 mg Bydureon BCise varje vecka översteg de genomsnittliga exenatidkoncentrationerna de lägsta effektiva koncentrationerna ( $\sim 50$  pg/ml) inom 2 veckor, med en gradvis ökning av den genomsnittliga exenatidkoncentrationen i plasma upp till vecka 8. Därefter bibehölls exenatidkoncentrationer på cirka 153-208 pg/ml, vilket tydde på att steady-state hade uppnåtts. Steady-state-koncentrationer av exenatid upprätthålls under intervallet på en vecka mellan doserna, med minimal växling mellan högsta och lägsta koncentrationer från denna genomsnittliga terapeutiska koncentration.

### Distribution

Medelvärde för skenbar distributionsvolym är 28 l efter subkutan administrering av en engångsdos exenatid.

### Metabolism och eliminering

Prekliniska studier har visat att exenatid huvudsakligen elimineras genom glomerulär filtration med efterföljande proteolytisk nedbrytning. Medelvärde för skenbart clearance av exenatid är 9 l/tim. Dessa farmakokinetiska egenskaper hos exenatid är oberoende av dos. Cirka 10 veckor efter utsättning av behandlingen med exenatid med långsam frisättning sjönk de genomsnittliga exenatidkoncentrationerna i plasma under lägsta detekterbara koncentrationer.

### Särskilda populationer

#### *Nedsatt njurfunktion*

Inga kliniskt betydande skillnader observerades i steady-statekoncentrationer av exenatid eller tolererbarhet hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30 till 89 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) som fick Bydureon BCise, jämfört med de med normal njurfunktion.

#### *Leverinsufficiens*

Ingen farmakokinetisk studie har utförts på patienter med leverinsufficiens. Exenatid elimineras huvudsakligen genom njurarna, och därför förväntas inte nedsatt leverfunktion påverka koncentrationen av exenatid i blodet.

#### *Kön, ras och kroppsvikt*

Kön, ras och kroppsvikt har ingen kliniskt relevant påverkan på exenatids farmakokinetik.

#### *Äldre*

Data från äldre är begränsade, men de tyder inte på några markanta förändringar i exenatidexponering med stigande ålder upp till cirka 75 år.

I en farmakokinetisk studie av patienter med typ 2-diabetes som fick exenatid med omedelbar frisättning resulterade administrering av exenatid (10 mikrogram) i en genomsnittlig ökning av AUC för exenatid med 36 % hos 15 äldre patienter i åldern 75-85 år, jämfört med 15 patienter i åldern 45-65 år, troligen orsakad av nedsatt njurfunktion i den äldre åldersgruppen (se avsnitt 4.2).

#### *Pediatrisk population*

Den populationsfarmakokinetiska analysen hos ungdomar och barn med låga ADA-titrar i åldern 10 år och äldre med typ 2-diabetes mellitus visade att administrering av exenatid (2 mg) med långsam frisättning resulterade i exponering liknande den som observerats hos vuxna.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke kliniska data tyder inte på några speciella risker för människa, baserat på gängse studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering eller gentoxicitet utförda med exenatid med omedelbar frisättning eller exenatid med långsam frisättning.

Tyroideatumörer har observerats i råttor och möss med långverkande GLP-1-receptoragonister. I en 2-årig cancerogenitetsstudie av råttor med exenatid med långsam frisättning, observerades en ökad incidens av C-cells-adenom och C-cells-karcinom vid doser  $\geq 2$  gånger den humana systemexponeringen baserad på AUC. Klinisk relevans av dessa fynd är för närvarande okänd.

Djurstudier med exenatid har inte visat på några skadliga effekter avseende fertilitet. Höga doser av exenatid påverkade skelettet och reducerade fostertillväxten och den neonatala tillväxten.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Pulver

DL-laktid-glykolid-sampolymer  
sackaros

#### Vehikel

Triglycerider, medellångkedjiga

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

3 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Injektionspennorna kan förvaras i upp till 4 veckor vid högst 30 °C före användning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Injektionspennorna måste förvaras plant.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Suspensionen är förpackad i en 2 ml cylinderampull av typ 1-glas som i ena änden är försluten med en (bromobutyl) kombinerad gummipropp/lock (combiseal) och i den andra änden med en (bromobutyl) kolvstång av gummi. Det färdigställda läkemedlet består av cylinderampullen med suspension ihopmonterad med injektionspennan. Injektionspennan innehåller en integrerad nål.

Tillhandahålls i förpackning om 4 endos förfyllda injektionspennor (BCise) och ett flerpack innehållande 12 (3 förpackningar med 4) endos förfyllda injektionspennor (BCise).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

De förfyllda injektionspennorna är endast avsedda för engångsbruk.

Patienter och anhörigvårdgivare bör få utbildning av sjukvårdspersonal.

BCise-injektionspennan måste tas ut ur kylan och förvaras plant i minst 15 minuter före injektion. Suspensionen måste blandas genom att skaka kraftigt i minst 15 sekunder. Suspensionen ska kontrolleras visuellt före användning. Använd endast suspensionen om den är jämnt blandad, vit till benvit och grumlig, utan vitt läkemedel synligt längs sidor, botten eller i toppen av injektionspennans fönster. Efter att suspensionen är helt blandad, måste de förberedande stegen genomföras omedelbart och suspensionen injiceras subkutant. Se bipacksedeln och bruksanvisningen för mer information om suspendering och administrering.

Patienten ska instrueras att kassera injektionspennan på ett säkert sätt efter varje injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/696/005-006

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 17 juni 2011  
Datum för den senaste förnyelsen: 18 februari 2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- På begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- När riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG - 4 ENGÅNGSDOSER

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Bydureon 2 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension  
exenatid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 2 mg exenatid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:

Pulver

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

sackaros

Vätska:

karmellosnatrium

natriumklorid

polysorbat 20

natriumdivätefosfatmonohydrat

dinatriumfosfatheptahydrat

vatten för injektionsvätskor

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

Varje kartong innehåller 4 engångsdoser:

1 endosförpackning innehåller:

1 injektionsflaska med 2 mg exenatid

1 förfylld spruta med 0,65 ml vätska

1 anslutning till injektionsflaska

2 injektionsnålar

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Följ bruksanvisningen för att bereda och injicera din dos.

Subkutan användning.

Bydureon måste injiceras omedelbart efter suspendering av pulvret i vätskan.

En gång per vecka

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förpackningen kan förvaras i upp till 4 veckor vid högst 30 °C före användning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/696/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

bydureon

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

### INNERKARTONG, FLERPACK 3 X (4 ENGÅNGSDOSER) - UTAN BLUE BOX

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Bydureon 2 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension  
exenatid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 2 mg exenatid.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:

Pulver

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

sackaros

Vätska:

karmellosnatrium

natriumklorid

polysorbat 20

natriumdivätefosfatmonohydrat

dinatriumfosfatheptahydrat

vatten för injektionsvätskor

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

Del av flerpack med 3 x (4 engångsdoser). Får inte säljas separat.

Varje kartong innehåller 4 engångsdoser:

1 endosförpackning innehåller:

1 injektionsflaska med 2 mg exenatid

1 förfylld spruta med 0,65 ml vätska

1 anslutning till injektionsflaska

2 injektionsnålar

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Följ bruksanvisningen för att bereda och injicera din dos.

Subkutan användning.

Bydureon måste injiceras omedelbart efter suspendering av pulvret i vätskan.

En gång per vecka

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förpackningen kan förvaras i upp till 4 veckor vid högst 30 °C före användning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/696/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

bydureon

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG FLERPACK MED 3 X (4 ENGÅNGSDOSER) - INKLUSIVE BLUE BOX****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Bydureon 2 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension  
exenatid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje injektionsflaska innehåller 2 mg exenatid.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:

Pulver

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

sackaros

Vätska:

karmellosnatrium

natriumklorid

polysorbat 20

natriumdivätefosfatmonohydrat

dinatriumfosfatheptahydrat

vatten för injektionsvätskor

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

Flerpack med 3 x (4 engångsdoser). Får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Följ bruksanvisningen för att bereda och injicera din dos.

Subkutan användning.

Bydureon måste injiceras omedelbart efter suspendering av pulvret i vätskan.

En gång per vecka

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**



**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förpackningen kan förvaras i upp till 4 veckor vid högst 30 °C före användning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/696/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

bydureon

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Bydureon 2 mg pulver till injektionsvätska  
exenatid  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

2 mg

**6. ÖVRIGT**

AstraZeneca AB

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT PÅ VÄTSKA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Spädningsvätska för Bydureon

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

0,65 ml

**6. ÖVRIGT**

AstraZeneca AB

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG (FÖRPACKNING MED 4 FÖRFYLLEDA ENDOSPENNOR)

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Bydureon 2 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension i förfylld injektionspenna exenatid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld injektionspenna innehåller 2 mg exenatid. Efter suspendering är dosen 2 mg/0,65 ml.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:

Pulver

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

sackaros

Vätska:

karmellosnatrium

natriumklorid

polysorbat 20

natriumdivätefosfatmonohydrat

dinatriumfosfatheptahydrat

vatten för injektionsvätskor

natriumhydroxid

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

4 förfyllda endospennor

1 extra injektionsnål

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Följ bruksanvisningen för att bereda och injicera din dos.

Subkutan användning.

Endast för engångsbruk.

Bydureon måste injiceras omedelbart efter blandning.

En gång per vecka

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

De förfyllda injektionspennorna kan förvaras i upp till 4 veckor vid högst 30 °C före användning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/696/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

bydureon

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN****INNERKARTONG FLERPACK 3 X (4 FÖRFYLLEDA ENDOSPENNOR) - UTAN BLUE BOX****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Bydureon 2 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension i förfylld injektionspenna exenatid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld injektionspenna innehåller 2 mg exenatid. Efter suspendering är dosen 2 mg/0,65 ml.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:

Pulver

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

sackaros

Vätska:

karmellosnatrium

natriumklorid

polysorbat 20

natriumdivätefosfatmonohydrat

dinatriumfosfatheptahydrat

vatten för injektionsvätskor

natriumhydroxid

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

4 förfyllda endospennor. Del av flerpack. Får inte säljas separat.

1 extra injektionsnål

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Följ bruksanvisningen för att bereda och injicera din dos.

Subkutan användning.

Endast för engångsbruk.

Bydureon måste injiceras omedelbart efter blandning.

En gång per vecka

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.



**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

De förfyllda injektionspennorna kan förvaras i upp till 4 veckor vid högst 30 °C före användning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/696/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

bydureon

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **YTTERKARTONG FLERPACK MED 3 X (4 FÖRFYLLEDA ENDOSPENNOR) - INKLUSIVE BLUE BOX**

#### **1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Bydureon 2 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension i förfylld injektionspenna exenatid

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld injektionspenna innehåller 2 mg exenatid. Efter suspendering är dosen 2 mg/0,65 ml.

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:

Pulver

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

sackaros

Vätska:

karmellosnatrium

natriumklorid

polysorbat 20

natriumdivätefosfatmonohydrat

dinatriumfosfatheptahydrat

vatten för injektionsvätskor

natriumhydroxid

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

Flerpack med 12 (3 förpackningar med 4) förfyllda endospennor.

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Följ bruksanvisningen för att bereda och injicera din dos.

Subkutan användning.

Endast för engångsbruk.

Bydureon måste injiceras omedelbart efter blandning.

En gång per vecka

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

De förfyllda injektionspennorna kan förvaras i upp till 4 veckor vid högst 30 °C före användning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/696/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

bydureon

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT PÅ INJEKTIONSPENNA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Bydureon 2 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension  
exenatid  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

2 mg

**6. ÖVRIGT**

AstraZeneca AB

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG (FÖRPACKNING MED 4 ENDOS FÖRFYLLEDA INJEKTIONSPENNOR)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Bydureon 2 mg injektionsvätska, depotsuspension i förfylld injektionspenna  
exenatid

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld injektionspenna ger en dos på 2 mg exenatid i 0,85 ml.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:

Pulver

DL-laktid-glykolid-sampolymer

sackaros

Vehikel

Medellångkedjiga triglycerider (MCT)

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, depotsuspension

4 endos förfyllda injektionspennor (BCise)

BCise

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Följ bruksanvisningen för att förbereda och injicera din dos.

Endast för engångsbruk.

En gång per vecka

Skaka kraftigt före användning.

Bydureon måste injiceras omedelbart efter blandning och förberedelse.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Den förfyllda injektionspennan kan förvaras i upp till 4 veckor vid högst 30 °C före användning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Den förfyllda injektionspennan måste förvaras på plant underlag.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/696/005

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

bydureon bcise

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.



**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## **UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

### **INNERKARTONG FLERPACK 3 X (4 ENDOS FÖRFYLDA INJEKTIONSPENNOR) – UTAN BLUE BOX**

#### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Bydureon 2 mg injektionsvätska, depotsuspension i förfylld injektionsspenna  
exenatid

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje förfylld injektionsspenna ger en dos på 2 mg exenatid i 0,85 ml.

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Hjälpämnen:

Pulver

DL-laktid-glykolid-sampolymer

sackaros

Vehikel

Medellångkedjiga triglycerider (MCT)

#### **4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Injektionsvätska, depotsuspension

4 endos förfyllda injektionsspennor (BCise). Del av flerpack. Får inte säljas separat.

BCise

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Följ bruksanvisningen för att förbereda och injicera din dos.

Endast för engångsbruk.

En gång per vecka

Skaka kraftigt före användning.

Bydureon måste injiceras omedelbart efter blandning och förberedelse.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Den förfyllda injektionspennan kan förvaras i upp till 4 veckor vid högst 30 °C före användning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Den förfyllda injektionspennan måste förvaras på plant underlag.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/696/006

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

bydureon bcise

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT  
ÖGA**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG FLERPACK 3 X (4 ENDOS FÖRFYLLEDA INJEKTIONSPENNOR) – INKLUSIVE BLUE BOX

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Bydureon 2 mg injektionsvätska, depotsuspension i förfylld injektionsspenna  
exenatid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld injektionsspenna ger en dos på 2 mg exenatid i 0,85 ml.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen:

Pulver

DL-laktid-glykolid-sampolymer

sackaros

Vehikel

Medellångkedjiga triglycerider (MCT)

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, depotsuspension

Flerpack: 12 (3 förpackningar med 4) endos förfyllda injektionsspennor (BCise)

BCise

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Följ bruksanvisningen för att förbereda och injicera din dos.

Endast för engångsbruk.

En gång per vecka

Skaka kraftigt före användning.

Bydureon måste injiceras omedelbart efter blandning och förberedelse.

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Den förfyllda injektionspennan kan förvaras i upp till 4 veckor vid högst 30 °C före användning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Den förfyllda injektionspennan måste förvaras på plant underlag.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/696/006

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

bydureon bcise

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
ETIKETT PÅ FÖRFYLLD INJEKTIONSPENNA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Bydureon 2 mg injektionsvätska, depotsuspension  
exenatid  
s.c.  
BCise

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

2 mg

**6. ÖVRIGT**

AstraZeneca AB



## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Bydureon 2 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension exenatid**

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Bydureon är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Bydureon
3. Hur du använder Bydureon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bydureon ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Bydureon är och vad det används för**

Bydureon innehåller den aktiva substansen exenatid. Det är ett läkemedel som ska injiceras och som används för att förbättra blodsockerkontrollen hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre med typ 2-diabetes mellitus.

Detta läkemedel används i kombination med följande diabetesläkemedel: metformin, sulfonureider, tiazolidindioner (kombinationsbehandling med tiazolidindion har endast studerats hos vuxna patienter), SGLT2-hämmare och/eller ett långtidsverkande insulin. Du ordinerar nu detta läkemedel som tilläggsläkemedel, för att bättre kunna kontrollera ditt blodsockervärde. Fortsätt att följa det kost- och motionsprogram du har fått.

Du har diabetes därför att din kropp inte producerar tillräckligt med insulin för att kontrollera blodsockernivån eller för att din kropp inte kan utnyttja insulinet på rätt sätt. Detta läkemedel hjälper din kropp att öka insulinproduktionen när blodsockernivån är hög.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Bydureon**

##### **Använd inte Bydureon**

- Om du är allergisk mot exenatid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala om följande med läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska innan du använder Bydureon:

- Om du använder detta läkemedel tillsammans med en sulfonureid, eftersom hypoglykemi (för lågt blodsocker) kan inträffa. Kontrollera din blodsockernivå regelbundet. Fråga läkaren, apotekspersonalen eller diabetessjuksköterskan om du är osäker på om något av dina andra läkemedel innehåller en sulfonureid.
- Om du har typ 1-diabetes eller diabetesketoacidosis, eftersom detta läkemedel då inte ska användas.
- Hur detta läkemedel ska injiceras. Det ska injiceras i huden och inte i en ven eller muskel.

- Om du har allvarliga problem med magtömningen (t.ex. gastropares) eller matsmältningen, eftersom detta läkemedel då inte rekommenderas. Det aktiva ämnet i detta läkemedel fördröjer magtömningen, vilket gör att maten passerar långsammare genom magen.
- Om du har haft bukspottkörtelinflammation (pankreatit) (se avsnitt 4).
- Tala med din läkare om du minskar i vikt för snabbt (mer än 1,5 kg per vecka), eftersom det kan orsaka problem som t.ex. gallstenar.
- Om du lider av svår njursjukdom eller om du får dialysbehandling, eftersom detta läkemedel då inte rekommenderas.

Bydureon är inte ett insulin och ska därför inte användas som en ersättning för insulin.

### **Barn och ungdomar**

Bydureon kan användas hos ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre. Det finns inga tillgängliga data om användning av detta läkemedel hos barn under 10 år.

### **Andra läkemedel och Bydureon**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, speciellt:

- andra läkemedel som används för att behandla typ 2-diabetes, såsom läkemedel som verkar på samma sätt som Bydureon (till exempel: liraglutid och andra exenatid innehållande medel), eftersom samtidig användning av dessa läkemedel och Bydureon inte rekommenderas.
- blodförtunnande läkemedel (antikoagulanter) t.ex. warfarin, eftersom du kommer att behöva ytterligare övervakning av förändringar i INR (ett mått på hur tunt blodet är) under inledningen av behandlingen med detta läkemedel.
- ett läkemedel som innehåller en sulfonureid, eftersom lågt blodsocker (hypoglykemi) kan inträffa i kombination med Bydureon.
- om du använder insulin kommer läkaren att tala om hur du sänker insulindosen och rekommendera att du oftare kontrollerar ditt blodsocker för att undvika hyperglykemi (högt blodsocker) och diabetesketoacidosis (en komplikation vid diabetes som inträffar när kroppen inte kan bryta ner glukos eftersom det inte finns tillräckligt mycket insulin).

### **Graviditet och amning**

Det är inte känt om detta läkemedel kan skada ditt foster och därför ska det inte användas under graviditet, och inte senare än 3 månader före en planerad graviditet.

Det är inte känt om exenatid passerar över i bröstmjolk. Detta läkemedel ska inte användas när du ammar.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du ska använda preventivmedel om det finns en möjlighet att du kan bli gravid under behandlingen med detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Om du använder detta läkemedel tillsammans med en sulfonureid kan hypoglykemi (för lågt blodsocker) inträffa. Hypoglykemi kan försämra koncentration förmågan. Tänk på detta i alla situationer där du kan utsätta dig själv och andra för risk (t.ex. vid bilkörning eller vid användning av maskiner).

### **Viktig information om några innehållsämnen i Bydureon**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är nästintill ”natriumfritt”.

### **3. Hur du använder Bydureon**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller diabetessjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska om du är osäker.

Du ska injicera detta läkemedel en gång per vecka, när som helst under dagen, med eller utan mat.

Du ska injicera detta läkemedel under huden (subkutan) i buken, övre delen av benet (låret) eller på baksidan av överarmen. Injicera inte i en ven eller en muskel.

Du kan injicera i samma område på din kropp varje vecka. Var noga med att välja ett nytt injektionsställe inom det område du väljer.

Blanda aldrig insulin och Bydureon i samma injektion. Om du måste ge dig själv båda läkemedlen samtidigt, måste du använda separata injektioner. Du kan ge båda injektionerna i samma område på kroppen (till exempel magen), men du ska inte ge injektionerna bredvid varandra.

Kontrollera din blodsockernivå regelbundet, särskilt om du även tar en sulfonureid.

#### **Injicera Bydureon enligt anvisningarna i bruksanvisningen som finns i förpackningen**

Läkaren eller diabetessjuksköterskan måste lära dig hur du ska injicera detta läkemedel innan du använder det första gången.

Kontrollera att vätskan i sprutan är klar och fri från partiklar innan du börjar. Efter blandning ska suspensionen endast användas om blandningen är vit till benvit och grumlig. Om du ser torra pulverklumpar på sidorna eller på botten av injektionsflaskan har läkemedlet INTE blandats ordentligt. Skaka kraftigt tills den är väl blandad.

Du ska injicera detta läkemedel omedelbart efter att pulvret blandats med vätskan.

Sätt på en ny injektionsnål före varje injektion och kasta den direkt på ett säkert sätt efter varje användning enligt instruktionerna från din läkare eller diabetessjuksköterska.

#### **Om du har använt för stor mängd av Bydureon**

Om du har använt för mycket av detta läkemedel ska du kontakta din läkare först, eftersom du kan behöva läkarvård. För mycket av detta läkemedel kan orsaka illamående, kräkningar, yrsel eller symtom på lågt blodsocker (se avsnitt 4).

#### **Om du har glömt att använda Bydureon**

Välj en dag då du alltid tar din Bydureon-injektion.

Om du glömmet en dos och det är 3 dagar eller mer till nästa dostillfälle, ska du ta den glömda dosen så snart som möjligt. Vid nästa injektion kan du återgå till din valda injektionsdag. Om du glömmet en dos och det endast är 1-2 dagar till nästa dostillfälle, ska du inte ta den glömda dosen utan istället ta nästa dos som vanligt, på din valda injektionsdag. Du kan även byta injektionsdag, förutsatt att din senaste dos har tagits 3 dagar tidigare eller mer.

Ta inte två doser av Bydureon inom samma 3-dagars-period.

#### **Om du är osäker på om du har tagit full dos Bydureon**

Om du är osäker på om du har tagit hela dosen ska du inte ta ytterligare en dos av detta läkemedel, utan ta nästa dos nästa vecka som planerat.

#### **Om du slutar att använda Bydureon**

Om du känner att du vill sluta använda detta läkemedel bör du rådfråga läkaren först. Om du slutar använda detta läkemedel kan detta påverka dina blodsockernivåer.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Allvarliga allergiska reaktioner** (anafylaxi) har i sällsynta fall rapporterats (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare).

Du ska omedelbart uppsöka läkare om du får symtom som

- Svullnad av ansikte, tunga eller svalg (angioödem)
- Överkänslighet (utslag, klåda och snabb svullnad av vävnaderna i hals, ansikte, mun eller svalg)
- Svårighet att svälja
- Näselfeber och svårighet att andas.

**Inflammation i bukspottskörteln** (pankreatit) har i mindre vanliga fall rapporterats för detta läkemedel (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare) hos patienter som fått detta läkemedel. Pankreatit kan vara ett allvarligt, potentiellt livshotande medicinskt tillstånd.

- Tala om för läkaren om du har haft pankreatit, gallstenar, alkoholproblem eller mycket höga triglyceridvärden. Dessa medicinska tillstånd kan medföra ökad risk för att få pankreatit, eller att få det igen, oberoende av om du tar detta läkemedel eller inte.
- SLUTA ta detta läkemedel och kontakta din läkare omedelbart om du får **svår och ihållande** smärta i magtrakten, med eller utan kräkningar, eftersom du kan ha drabbats av inflammation i bukspottskörteln (pankreatit).

**Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- illamående (illamående är vanligast i början av behandlingen med detta läkemedel, men avtar med tiden hos de flesta patienter)
- diarré
- hypoglykemi (lågt blodsocker) vid samtidig användning av ett läkemedel som innehåller en **sulfonureid**.

När detta läkemedel används tillsammans med läkemedel som innehåller en **sulfonureid** kan tillfällen med lågt blodsocker (hypoglykemi, vanligtvis lätt till måttlig) inträffa. Sulfonureiddosen kan behöva minskas när du använder detta läkemedel. Tecken och symtom på lågt blodsocker kan vara huvudvärk, dåsighet, svaghet, yrsel, förvirring, irritation, hunger, hjärtklappning, svettning och nervositet. Läkaren ska tala om för dig hur du ska behandla lågt blodsocker.

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- hypoglykemi (lågt blodsocker) vid samtidig användning av insulin
- yrsel
- huvudvärk
- kräkningar
- förlust av energi och kraft
- trötthet (utmattning)
- förstoppning
- smärta i magtrakten
- uppsvälldhet
- matsmältningsbesvär
- väderspänning

- halsbränna
- minskad aptit

Detta läkemedel kan minska aptiten, mängden mat du äter samt din vikt.

Om du minskar i vikt för snabbt (mer än 1,5 kg per vecka) ska du prata med din läkare, eftersom det kan orsaka problem som t.ex. gallstenar.

- reaktioner vid injektionsstället

Om du får en reaktion vid injektionsstället (rodnad, utslag eller klåda) kan du be läkaren om något som lindrar besvären. Eventuellt ser du eller känner en liten knuta under huden efter injektionen. Denna försvinner i regel efter 4 till 8 veckor. Du bör inte sluta din behandling.

### **Mindre vanliga biverkningar**

- försämrad njurfunktion
- uttorkning, ibland med försämrad njurfunktion
- tarmobstruktion (blockering i tarmen)
- rapningar
- ovanlig smak i munnen
- ökad svettning
- håravfall
- sömnighet
- en fördröjning av magtömningen
- inflammerad gallblåsa
- gallstenar

### **Sällsynta biverkningar**

- nervositet

**Ingen känd frekvens** (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data)

Dessutom har vissa **andra biverkningar** rapporterats:

- blödning eller lättare än normalt att få blåmärken på grund av låga nivåer av blodplättar.
- förändringar av INR (ett mått på hur tunt blodet är) har rapporterats vid användning tillsammans med warfarin.
- hudreaktioner på injektionsstället efter injektion av exenatid. Det kan vara en hålighets som innehåller var (varböld) och ett svullet eller rött hudområde som känns varmt eller ömt (cellulit).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Bydureon ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Får ej frysas.

Förpackningen kan förvaras i upp till 4 veckor vid högst 30 °C före användning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Kasta Bydureon-förpackningar som varit frusna.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är exenatid. Varje injektionsflaska innehåller 2 mg exenatid.
- Övriga innehållsämnen är:
- I pulvret: poly (D,L-laktid-co-glykolid) och sackaros.
- I spädningvätskan: karmellosnatrium, natriumklorid, polysorbat 20, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat och vatten för injektionsvätska.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension.

Pulvret är vitt till benvitt och spädningvätskan klar, färglös till svagt gul till svagt brun.

Varje endosförpackning består av en injektionsflaska med 2 mg exenatid pulver, en förfylld spruta med 0,65 ml spädningvätska, en anslutning för injektionsflaskan och två injektionsnålar. En injektionsnål är en extranål.

Detta läkemedel finns i förpackningsstorlekar om 4 engångsdoser och 3 förpackningar om 4 engångsdoser. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.



## Bipacksedel: Information till användaren

### Bydureon 2 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension i förfylld injektionspenna exenatid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Bydureon är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Bydureon
3. Hur du använder Bydureon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bydureon ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Bydureon är och vad det används för**

Bydureon innehåller den aktiva substansen exenatid. Det är ett läkemedel som ska injiceras och som används för att förbättra blodsockerkontrollen hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre med typ 2-diabetes mellitus.

Detta läkemedel används i kombination med följande diabetesläkemedel: metformin, sulfonureider, tiazolidindioner (kombinationsbehandling med tiazolidindion har endast studerats hos vuxna patienter), SGLT2-hämmare och/eller ett långtidsverkande insulin. Du ordinerar nu detta läkemedel som tilläggsläkemedel, för att bättre kunna kontrollera ditt blodsockervärde. Fortsätt att följa det kost- och motionsprogram du har fått.

Du har diabetes därför att din kropp inte producerar tillräckligt med insulin för att kontrollera blodsockernivån eller för att din kropp inte kan utnyttja insulinet på rätt sätt. Detta läkemedel hjälper din kropp att öka insulinproduktionen när blodsockernivån är hög.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Bydureon**

##### **Använd inte Bydureon**

- Om du är allergisk mot exenatid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala om följande med läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska innan du använder Bydureon:

- Om du använder detta läkemedel tillsammans med en sulfonureid, eftersom hypoglykemi (för lågt blodsocker) kan inträffa. Kontrollera din blodsockernivå regelbundet. Fråga läkaren, apotekspersonalen eller diabetessjuksköterskan om du är osäker på om något av dina andra läkemedel innehåller en sulfonureid.
- Om du har typ 1-diabetes eller diabetesketoacidosis, eftersom detta läkemedel då inte ska användas.
- Hur detta läkemedel ska injiceras. Det ska injiceras i huden och inte i en ven eller muskel.

- Om du har allvarliga problem med magtömningen (t.ex. gastropares) eller matsmältningen, eftersom detta läkemedel då inte rekommenderas. Det aktiva ämnet i detta läkemedel fördröjer magtömningen, vilket gör att maten passerar långsammare genom magen.
- Om du har haft bukspottkörtelinflammation (pankreatit) (se avsnitt 4).
- Tala med din läkare om du minskar i vikt för snabbt (mer än 1,5 kg per vecka), eftersom det kan orsaka problem som t.ex. gallstenar.
- Om du lider av svår njursjukdom eller om du får dialysbehandling, eftersom detta läkemedel då inte rekommenderas.

Bydureon är inte ett insulin och ska därför inte användas som en ersättning för insulin.

### **Barn och ungdomar**

Bydureon kan användas hos ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre. Det finns inga tillgängliga data om användning av detta läkemedel hos barn under 10 år.

### **Andra läkemedel och Bydureon**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, speciellt:

- läkemedel som används för att behandla typ 2-diabetes, såsom läkemedel som verkar på samma sätt som Bydureon (t.ex.: liraglutid eller andra exenatidinnehållande medel), eftersom samtidig användning av dessa läkemedel och Bydureon inte rekommenderas.
- blodförtunnande läkemedel (antikoagulanter) t.ex. warfarin, eftersom du kommer att behöva ytterligare övervakning av förändringar i INR (ett mått på hur tunt blodet är) under inledningen av behandlingen med detta läkemedel.
- ett läkemedel som innehåller en sulfonureid, eftersom lågt blodsocker (hypoglykemi) kan inträffa i kombination med Bydureon.
- om du använder insulin kommer läkaren att tala om hur du sänker insulindosen och rekommendera att du oftare kontrollerar ditt blodsocker för att undvika hyperglykemi (högt blodsocker) och diabetesketoacidosis (en komplikation vid diabetes som inträffar när kroppen inte kan bryta ner glukos eftersom det inte finns tillräckligt mycket insulin).

### **Graviditet och amning**

Det är inte känt om detta läkemedel kan skada ditt foster och därför ska det inte användas under graviditet, och inte senare än 3 månader före en planerad graviditet.

Det är inte känt om exenatid passerar över i bröstmjolk. Detta läkemedel ska inte användas om du ammar.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du ska använda preventivmedel om det finns en möjlighet att du kan bli gravid under behandlingen med detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Om du använder detta läkemedel tillsammans med en sulfonureid kan hypoglykemi (för lågt blodsocker) inträffa. Hypoglykemi kan försämra koncentration förmågan. Tänk på detta i alla situationer där du kan utsätta dig själv och andra för risk (t.ex. vid bilkörning eller vid användning av maskiner).

### **Viktig information om några innehållsämnen i Bydureon**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är nästintill ”natriumfritt”.

### **3. Hur du använder Bydureon**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller diabetessjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska om du är osäker.

Du ska injicera detta läkemedel en gång per vecka, när som helst under dagen, med eller utan mat.

Du ska injicera detta läkemedel under huden (subkutant) i buken, övre delen av benet (låret) eller på baksidan av överarmen. Injicera inte i en ven eller en muskel.

Du kan injicera i samma område på din kropp varje vecka. Var noga med att välja ett nytt injektionsställe inom det område du väljer.

Blanda aldrig insulin och Bydureon i samma injektion. Om du måste ge dig själv båda läkemedlen samtidigt, måste du använda separata injektioner. Du kan ge båda injektionerna i samma område på kroppen (till exempel magen), men du ska inte ge injektionerna bredvid varandra.

Kontrollera din blodsockernivå regelbundet, särskilt om du även tar en sulfonureid.

#### **Injicera Bydureon enligt anvisningarna i bruksanvisningen som finns i förpackningen**

Läkaren eller diabetessjuksköterskan måste lära dig hur du ska injicera detta läkemedel innan du använder det första gången.

Ta ut en injektionspenna från kylskåpet och låt den ligga i rumstemperatur i minst 15 minuter. Kontrollera att vätskan i injektionspennan är klar och fri från partiklar innan du börjar. Efter att vätskan blandats med pulvret ska suspensionen endast användas om blandningen är vit till benvit och grumlig. Om du ser torra pulverklumpar på sidorna av injektionspennan har läkemedlet INTE blandats ordentligt. Knacka kraftigt tills den är väl blandad.

Du ska injicera detta läkemedel omedelbart efter att pulvret blandats med vätskan.

Använd en ny injektionspenna för varje injektion. Kasta injektionspennan när du använt den på ett säkert sätt med nålen fortfarande fastsatt, enligt instruktionerna från din läkare eller diabetessjuksköterska.

#### **Om du har använt för stor mängd av Bydureon**

Om du har använt för mycket av detta läkemedel ska du kontakta din läkare först, eftersom du kan behöva läkarvård. För mycket av detta läkemedel kan orsaka illamående, kräkningar, yrsel eller symtom på lågt blodsocker (se avsnitt 4).

#### **Om du har glömt att använda Bydureon**

Välj en dag då du alltid tar din Bydureon-injektion.

Om du glömmet en dos och det är 3 dagar eller mer till nästa dostillfälle, ska du ta den glömda dosen så snart som möjligt. Vid nästa injektion kan du återgå till din valda injektionsdag. Om du glömmet en dos och det endast är 1-2 dagar till nästa dostillfälle, ska du inte ta den glömda dosen utan istället ta nästa dos som vanligt, på din valda injektionsdag. Du kan även byta injektionsdag, förutsatt att din senaste dos har tagits 3 dagar tidigare eller mer.

Ta inte två doser av Bydureon inom samma 3-dagars-period.

#### **Om du är osäker på om du har tagit full dos Bydureon**

Om du är osäker på om du har tagit hela dosen ska du inte ta ytterligare en dos av detta läkemedel, utan ta nästa dos nästa vecka som planerat.

### **Om du slutar att använda Bydureon**

Om du känner att du vill sluta använda detta läkemedel, bör du rådfråga läkaren först. Om du slutar använda detta läkemedel kan det påverka dina blodsockernivåer.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Allvarliga allergiska reaktioner** (anafylaxi) har i sällsynta fall rapporterats (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare).

Du ska omedelbart uppsöka läkare om du får symtom som

- Svullnad av ansikte, tunga eller svalg (angioödem)
- Överkänslighet (utslag, klåda och snabb svullnad av vävnaderna i hals, ansikte, mun eller svalg)
- Svårighet att svälja
- Näselfeber och svårighet att andas

**Inflammation i bukspottskörteln** (pankreatit) har i mindre vanliga fall rapporterats för detta läkemedel (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare). Pankreatit kan vara ett allvarligt, potentiellt livshotande medicinskt tillstånd.

- Tala om för läkaren om du har haft pankreatit, gallstenar, alkoholproblem eller mycket höga triglyceridvärden. Dessa medicinska tillstånd kan medföra ökad risk för att få pankreatit, eller att få det igen, oberoende av om du tar detta läkemedel eller inte.
- **SLUTA** ta detta läkemedel och kontakta din läkare omedelbart om du får **svår och ihållande** smärta i magtrakten, med eller utan kräkningar, eftersom du kan ha drabbats av inflammation i bukspottskörteln (pankreatit).

**Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- illamående (illamående är vanligast i början av behandlingen med detta läkemedel, men avtar med tiden hos de flesta patienter)
- diarré
- hypoglykemi (lågt blodsocker) vid samtidig användning av ett läkemedel som innehåller en **sulfonureid**.

När Bydureon används tillsammans med läkemedel som innehåller en **sulfonureid** kan tillfällena med lågt blodsocker (hypoglykemi, vanligtvis lätt till måttlig) inträffa. Sulfonureiddosen kan behöva minskas när du använder detta läkemedel. Tecken och symtom på lågt blodsocker kan vara huvudvärk, dåsighet, svaghet, yrsel, förvirring, irritation, hunger, hjärtklappning, svettning och nervositet. Läkaren ska tala om för dig hur du ska behandla lågt blodsocker.

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- hypoglykemi (lågt blodsocker) vid samtidig användning av insulin
- yrsel
- huvudvärk
- kräkningar
- förlust av energi och kraft
- trötthet (utmattning)
- förstoppning
- smärta i magtrakten
- uppsvälldhet

- matsmältningsbesvär
- väderspänning
- halsbränna
- minskad aptit

Detta läkemedel kan minska aptiten, mängden mat du äter samt din vikt.

Om du minskar i vikt för snabbt (mer än 1,5 kg per vecka) ska du prata med din läkare, eftersom det kan orsaka problem som t.ex. gallstenar.

- reaktioner på injektionsstället

Om du får en reaktion vid injektionsstället (rodnad, utslag eller klåda) kan du be läkaren om något som lindrar besvären. Eventuellt ser du eller känner en liten knuta under huden efter injektionen. Denna försvinner i regel efter 4 till 8 veckor. Du bör inte sluta din behandling.

### Mindre vanliga biverkningar

- försämrad njurfunktion
- uttorkning, ibland med försämrad njurfunktion
- tarmobstruktion (blockering i tarmen)
- rapningar
- ovanlig smak i munnen
- ökad svettning
- håravfall
- sömnlighet
- en fördröjning av magtömningen
- inflammerad gallblåsa
- gallstenar

### Sällsynta biverkningar

- nervositet

**Ingen känd frekvens** (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data)

Dessutom har vissa **andra biverkningar** rapporterats:

- blödning eller lättare än normalt att få blåmärken på grund av låga nivåer av blodplättar.
- förändringar av INR (ett mått på hur tunt blodet är) har rapporterats vid användning tillsammans med warfarin.
- hudreaktioner vid injektionsstället efter injektion av exenatid. Det kan vara en hålighet som innehåller var (varböld) och ett svullet eller rött hudområde som känns varmt eller ömt (cellulit).

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Bydureon ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Får ej frysas.

Injektionspennan kan förvaras i upp till 4 veckor vid högst 30 °C före användning.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Kasta Bydureon-pennor som varit frusna.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är exenatid. Varje förfylld injektionspenna innehåller 2 mg exenatid. Efter beredning är dosen 2 mg/0,65 ml.
- Övriga innehållsämnena är:
- I pulvret: poly (D,L-laktid-co-glykolid) och sackaros.
- I spädningvätskan: karmellosnatrium, natriumklorid, polysorbat 20, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumfosfatheptahydrat, vatten för injektionsvätska och natriumhydroxid (för pH-justering).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Detta läkemedel levereras som pulver och vätska till injektionsvätska, suspension i förfylld injektionspenna. Pulvret (2 mg) i den ena kammaren är vitt till benvitt och spädningvätskan (0,65 ml) i den andra kammaren är klar, färglös till svagt gul till svagt brun. Varje förfylld endospenna levereras med en specialnål. Varje kartong innehåller också en extranål.

Detta läkemedel finns i förpackningsstorlek om 4 förfyllda endospennor och en flerpäck innehållande 12 (3 förpackningar med 4) förfyllda endospennor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### Tillverkare

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 79 363 2222

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.



## Bipacksedel: Information till användaren

### Bydureon 2 mg injektionsvätska, depotsuspension i förfylld injektionspenna exenatid

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Bydureon är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Bydureon
3. Hur du använder Bydureon
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Bydureon ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Bydureon är och vad det används för**

Bydureon innehåller den aktiva substansen exenatid. Det är ett läkemedel som ska injiceras och som används för att förbättra blodsockerkontrollen hos vuxna, ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre med typ 2-diabetes mellitus.

Detta läkemedel används i kombination med följande diabetesläkemedel: metformin, sulfonureider, tiazolidindioner (kombinationsbehandling med tiazolidindion har endast studerats hos vuxna patienter), SGLT2-hämmare och/eller ett långtidsverkande insulin. Du ordinerar nu detta läkemedel som tilläggsläkemedel, för att bättre kunna kontrollera ditt blodsockervärde. Fortsätt att följa det kost- och motionsprogram du har fått.

Du har diabetes därför att din kropp inte producerar tillräckligt med insulin för att kontrollera blodsockernivån eller för att din kropp inte kan utnyttja insulinet på rätt sätt. Detta läkemedel hjälper din kropp att öka insulinproduktionen när blodsockernivån är hög.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder Bydureon**

##### **Använd inte Bydureon**

- Om du är allergisk mot exenatid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala om följande med läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska innan du använder Bydureon:

- Om du använder detta läkemedel tillsammans med en sulfonureid, eftersom hypoglykemi (för lågt blodsocker) kan inträffa. Kontrollera din blodsockernivå regelbundet. Fråga läkaren, apotekspersonalen eller diabetessjuksköterskan om du är osäker på om något av dina andra läkemedel innehåller en sulfonureid.
- Om du har typ 1-diabetes eller diabetesketoacidosis, eftersom detta läkemedel då inte ska användas.
- Hur detta läkemedel ska injiceras. Det ska injiceras i huden och inte i en ven eller muskel.

- Om du har allvarliga problem med magtömningen (t.ex. gastropares) eller matsmältningen, eftersom detta läkemedel då inte rekommenderas. Det aktiva ämnet i detta läkemedel fördröjer magtömningen, vilket gör att maten passerar långsammare genom magen.
- Om du har haft bukspottkörtelinflammation (pankreatit) (se avsnitt 4).
- Tala med din läkare om du minskar i vikt för snabbt (mer än 1,5 kg per vecka), eftersom det kan orsaka problem som t.ex. gallstenar.
- Om du lider av svår njursjukdom eller om du får dialysbehandling, eftersom detta läkemedel då inte rekommenderas.

Bydureon är inte ett insulin och ska därför inte användas som en ersättning för insulin.

### **Barn och ungdomar**

Bydureon kan användas hos ungdomar och barn i åldern 10 år och äldre. Det finns inga tillgängliga data om användning av detta läkemedel hos barn under 10 år.

### **Andra läkemedel och Bydureon**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, speciellt:

- läkemedel som används för att behandla typ 2-diabetes, såsom läkemedel som verkar på samma sätt som Bydureon (t.ex.: liraglutid eller andra exenatid innehållande medel), eftersom samtidig användning av dessa läkemedel och Bydureon inte rekommenderas.
- blodförtunnande läkemedel (antikoagulanter) t.ex. warfarin, eftersom du kommer att behöva ytterligare övervakning av förändringar i INR (ett mått på hur tunt blodet är) under inledningen av behandlingen med detta läkemedel.
- ett läkemedel som innehåller en sulfonureid, eftersom för lågt blodsocker (hypoglykemi) kan inträffa i kombination med Bydureon.
- om du använder insulin kommer läkaren att tala om hur du sänker insulin dosen och rekommendera att du oftare kontrollerar ditt blodsocker för att undvika hyperglykemi (högt blodsocker) och diabetesketoacidosis (en komplikation vid diabetes som inträffar när kroppen inte kan bryta ner glukos eftersom det inte finns tillräckligt mycket insulin).

### **Graviditet och amning**

Det är inte känt om detta läkemedel kan skada ditt foster och därför ska det inte användas under graviditet, och inte senare än 3 månader före en planerad graviditet.

Det är inte känt om exenatid passerar över i bröstmjolk. Detta läkemedel ska inte användas om du ammar.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du ska använda preventivmedel om det finns en möjlighet att du kan bli gravid under behandlingen med detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Om du använder detta läkemedel tillsammans med en sulfonureid kan hypoglykemi (för lågt blodsocker) inträffa. Hypoglykemi kan försämra koncentration förmågan. Tänk på detta i alla situationer där du kan utsätta dig själv och andra för risk (t.ex. vid bilkörning eller vid användning av maskiner).

## **3. Hur du använder Bydureon**

**BCise** är namnet på den förfyllda injektionspennan som används för att injicera ditt Bydureon läkemedel

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller diabetessjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska om du är osäker.

Du ska injicera detta läkemedel en gång per vecka, när som helst under dagen, med eller utan mat.

Du ska injicera detta läkemedel under huden (subkutant) i buken, övre delen av benet (låret) eller på baksidan av överarmen. Injicera inte i en ven eller en muskel.

Du kan injicera i samma område på din kropp varje vecka. Var noga med att välja ett nytt injektionsställe inom det område du väljer.

Kontrollera din blodsockernivå regelbundet, särskilt om du även tar en sulfonureid.

### **Injicera Bydureon BCise enligt anvisningarna i bruksanvisningen som finns i förpackningen**

Läkaren eller diabetessjuksköterskan måste lära dig hur du ska injicera detta läkemedel innan du använder det första gången.

Ta ut en injektionspenna från kylskåpet och låt den ligga på ett plant underlag i 15 minuter. Blanda suspensionen genom att skaka kraftigt i minst 15 sekunder. Använd suspensionen endast om den är jämnt blandad, vit till benvit och grumlig. Om du ser vitt läkemedel på sidorna, botten eller toppen av injektionspennans fönster har läkemedlet INTE blandats ordentligt. Skaka kraftigt igen tills det är väl blandat.

Du ska injicera detta läkemedel omedelbart efter att suspensionen har blandats.

Använd en ny injektionspenna för varje injektion. Kasta injektionspennan när du använt den, på ett säkert sätt, enligt instruktioner från din läkare eller diabetessjuksköterska.

#### **Om du har använt för stor mängd av Bydureon**

Om du har använt för mycket av detta läkemedel ska du kontakta din läkare först, eftersom du kan behöva läkarvård. För mycket av detta läkemedel kan orsaka illamående, kräkningar, yrsel eller symtom på lågt blodsocker (se avsnitt 4).

#### **Om du har glömt att använda Bydureon**

Välj en dag då du alltid tar din Bydureon-injektion.

Om du glömmet en dos och det är 3 dagar eller mer till nästa dostillfälle, ska du ta den glömda dosen så snart som möjligt. Vid nästa injektion kan du återgå till din valda injektionsdag.

Om du glömmet en dos och det endast är 1-2 dagar till nästa dostillfälle, ska du inte ta den glömda dosen utan istället ta nästa dos som vanligt, på din valda injektionsdag. Du kan även byta injektionsdag, så länge som din senaste dos togs 3 dagar tidigare eller mer.

Ta inte två doser av Bydureon inom samma 3-dagars-period.

#### **Om du är osäker på om du har tagit full dos Bydureon**

Om du är osäker på om du har tagit hela dosen ska du inte ta ytterligare en dos av detta läkemedel, utan ta nästa dos nästa vecka som planerat.

#### **Om du slutar att använda Bydureon**

Om du känner att du vill sluta använda detta läkemedel, bör du rådfråga läkaren först. Om du slutar använda detta läkemedel kan det påverka dina blodsockernivåer.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Allvarliga allergiska reaktioner** (anafylaxi) har i sällsynta fall rapporterats (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare).

Du ska omedelbart uppsöka läkare om du får symtom som

- Svullnad av ansikte, tunga eller svalg (angioödem)
- Överkänslighet (utslag, klåda och snabb svullnad av vävnaderna i hals, ansikte, mun eller svalg)
- Svårighet att svälja
- Näselfeber och svårighet att andas

**Inflammation i bukspottskörteln** (pankreatit) har i mindre vanliga fall rapporterats för detta läkemedel (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare). Pankreatit kan vara ett allvarligt, potentiellt livshotande medicinskt tillstånd.

- Tala om för läkaren om du har haft pankreatit, gallstenar, alkoholproblem eller mycket höga triglyceridvärden. Dessa medicinska tillstånd kan medföra ökad risk för att få pankreatit, eller att få det igen, oberoende av om du tar detta läkemedel eller inte.
- SLUTA ta detta läkemedel och kontakta din läkare omedelbart om du får **svår och ihållande** smärta i magtrakten, med eller utan kräkningar, eftersom du kan ha drabbats av inflammation i bukspottskörteln (pankreatit).

**Mycket vanliga biverkningar** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- hypoglykemi (lågt blodsocker) vid samtidig användning av ett läkemedel som innehåller en **sulfonureid**.

När detta läkemedel används tillsammans med läkemedel som innehåller en **sulfonureid** kan tillfällena med lågt blodsocker (hypoglykemi, vanligtvis lätt till måttlig) inträffa. Sulfonureiddosen kan behöva minskas när du använder detta läkemedel. Tecken och symtom på lågt blodsocker kan vara huvudvärk, dåsighet, svaghet, yrsel, förvirring, irritation, hunger, hjärtklappning, svettning och nervositet. Läkaren ska tala om för dig hur du ska behandla lågt blodsocker.

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- hypoglykemi (lågt blodsocker) vid samtidig användning av insulin
- huvudvärk
- yrsel
- illamående (illamående är vanligast i början av behandlingen med detta läkemedel, men avtar med tiden hos de flesta patienter)
- diarré
- kräkningar
- förstoppning
- matsmältningsbesvär
- halsbränna
- uppsvälldhet
- smärta i magtrakten
- reaktioner på injektionsstället (klåda eller rodnad)
- trötthet (fatigue)

**Mindre vanliga biverkningar**

- hypoglykemi (lågt blodsocker) vid samtidig användning av ett läkemedel som inte innehåller en **sulfonureid**.
- minskad aptit

Detta läkemedel kan minska aptiten, mängden mat du äter samt din vikt.

Om du minskar i vikt för snabbt (mer än 1,5 kg per vecka) ska du prata med din läkare, eftersom det kan orsaka problem som t.ex. gallstenar.

- uttorkning
- ovanlig smak i munnen
- sömnhet
- väderspänningar
- rapningar
- tarmobstruktion (blockering i tarmen)
- nässelutslag
- ökad svettning
- utslag, klåda
- håravfall
- försämrad njurfunktion
- reaktioner på injektionsstället

Om du får en reaktion vid injektionsstället (rodnad, utslag eller klåda) kan du be läkaren om något som lindrar besvären. Eventuellt ser du eller känner en liten knuta under huden efter injektionen. Denna försvinner i regel efter 4 till 8 veckor. Du bör inte sluta din behandling.

- förlust av energi och kraft
- en fördröjning av magtömningen
- gallstenar
- inflammerad gallblåsa

#### **Sällsynta biverkningar:**

- nervositet

**Ingen känd frekvens** (frekvens kan inte beräknas från tillgänglig data)

Dessutom har vissa **andra biverkningar** rapporterats:

- blödning eller lättare än normalt att få blåmärken på grund av låga nivåer av blodplättar.
- hudreaktioner på injektionsstället efter injektion av exenatid. Det kan vara en hålighet som innehåller var (varböld) och ett svullet eller rött hudområde som känns varmt eller ömt (cellulit).
- förändringar av INR (ett mått på hur tunt blodet är) har rapporterats vid användning tillsammans med warfarin.

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller diabetessjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Bydureon ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaring av Bydureon BCise injektionspenna

- Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).
- Injektionspennan kan förvaras i upp till 4 veckor vid högst 30 °C före användning.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Injektionspennan måste förvaras på ett plant underlag.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är exenatid. Varje förfylld injektionspenna innehåller 2 mg exenatid.
- Övriga innehållsämnen är: DL-laktid-glykolid-sampolymer, sackaros och medellängkedjiga triglycerider.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Injektionsvätska, depotsuspension i förfylld injektionspenna (BCise).

Vit till benvit, ogenomskinlig suspension.

Varje förfylld injektionspenna ger 2 mg exenatid i en volym på 0,85 ml suspension.

Detta läkemedel finns i en förpackningsstorlek om 4 förfyllda endos injektionspennor (BCise) och i ett flerpack innehållande 12 (3 förpackningar med 4) förfyllda endos injektionspennor (BCise). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### Tillverkare

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## BRUKSANVISNING

### Anvisning steg för steg

### Bydureon 2 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension

#### Om du har frågor om hur du ska ta Bydureon

- Se Vanliga frågor och svar

#### Användbara tips

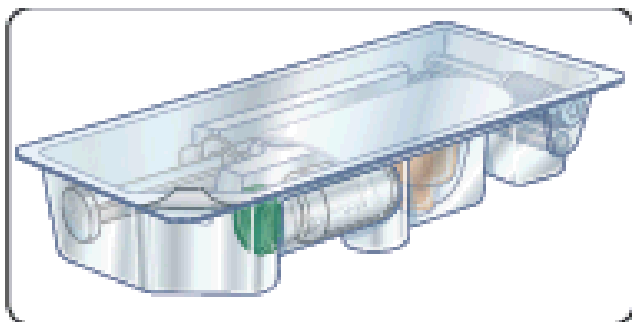
- Ta god tid på dig.
- Följ instruktionerna steg för steg.
- Se till att du har tid att genomföra alla stegen utan att stanna upp.
- Du kommer troligtvis att behöva mindre tid när du blir van vid att ge dig själv injektioner.

#### VIKTIGT:

Läs varje steg i dessa instruktioner och följ dem noga *varje gång* du tar Bydureon. Hoppa inte över några steg. Läs även *bipacksedeln* som finns i kartongen.

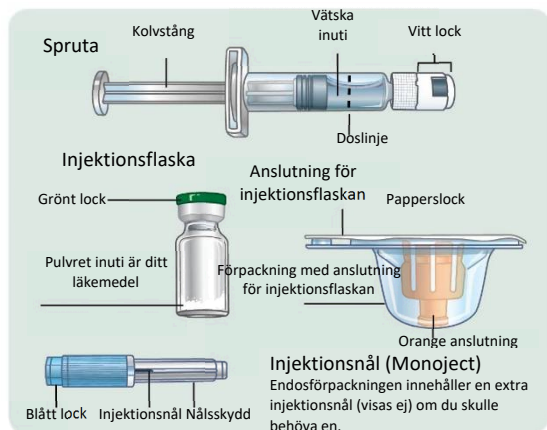
#### De olika delarna

- Endosförpackning



*Lyft här för att titta närmare på delarna.*

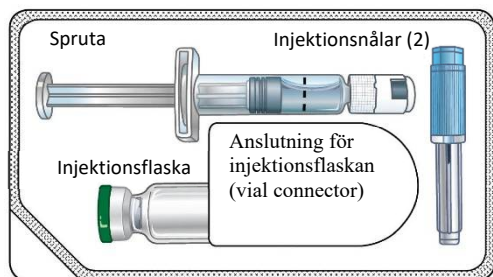
*Ha locket öppet så att du kan titta på delarna när du går igenom stegen.*



#### De olika delarna



## Endosförpackning



### Innehåll

För att ta rätt dos ska du läsa varje avsnitt så att du gör alla steg i rätt ordning.

Denna bruksanvisning är indelad i avsnitt:

- 1 Komma igång
- 2 Koppla ihop delarna
- 3 Blanda läkemedlet och fylla på sprutan
- 4 Injicera läkemedlet

### Vanliga frågor och svar

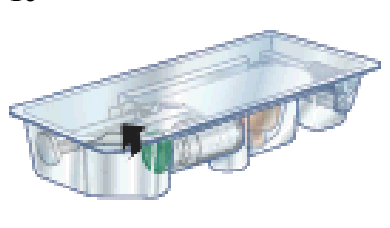
#### 1. Komma igång

1a Ta ut en endosförpackning ur kylskåpet.

Var förberedd så att du kan kasta använda injektionsnålar och sprutor på ett säkert sätt. Ha allt du behöver framme så att du kan kasta använda injektionsnålar och sprutor på ett säkert sätt.

1b Tvätta händerna.

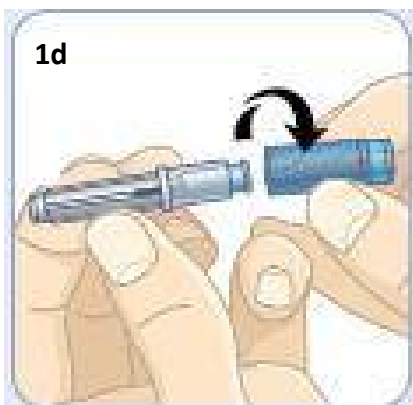
1c



**Dra av locket för att öppna förpackningen.**

Plocka upp sprutan. Vätskan inuti sprutan ska vara klar och fri från partiklar. Det är ok om det förekommer luftbubblor.

Placera injektionsnålen, förpackningen med anslutningen för injektionsflaskan, injektionsflaskan och sprutan på en ren, plan yta.



**Plocka upp injektionsnålen och vrid av det blå locket.**

Lägg ifrån dig den skyddade injektionsnålen. Nu är injektionsnålen förberedd. Du kommer att behöva den senare.

Det finns en extra injektionsnål om du skulle behöva en.



**Plocka upp injektionsflaskan.**

**Knacka injektionsflaskan flera gånger lätt mot en hård yta för att lossa pulvret.**



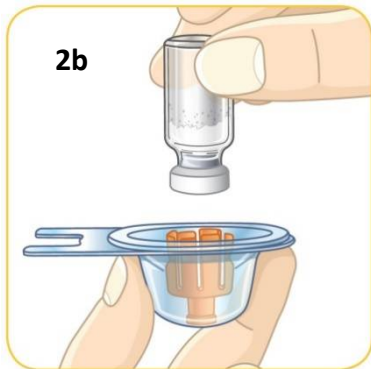
**Använd tummen för att ta bort det gröna locket.**

Ställ ifrån dig injektionsflaskan.

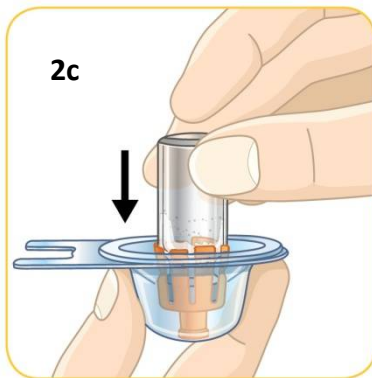
**2. Koppla ihop delarna**



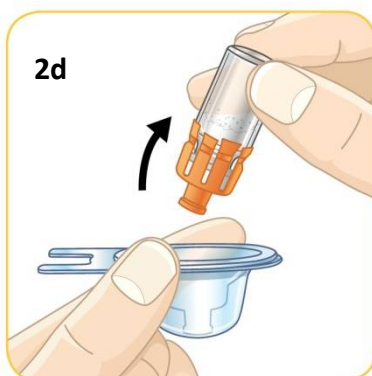
**Plocka upp förpackningen med anslutningen för injektionsflaskan och dra av papperslocket. Rör inte vid den orange anslutningen i förpackningen.**



**Håll i förpackning med anslutningen för injektionsflaskan. I den andra handen håller du injektionsflaskan.**



**Tryck bestämt in injektionsflaskans ovandel i den orange anslutningen.**

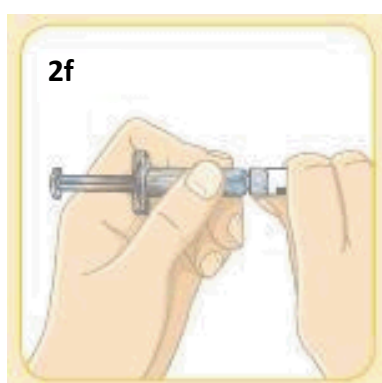


**Ta ut injektionsflaskan ur förpackningen med den orange anslutningen fastsatt.**



**Så här ska injektionsflaskan se ut.**

Ställ den åt sidan så länge.



**Plocka upp sprutan.**

**Med den andra handen håller du på de 2 grå rutorna på det vita locket.**



**Bryt av locket.**

**Var noga med att inte trycka på kolvstången.**

**Bryt av locket precis som om du skulle bryta av en pinne.**

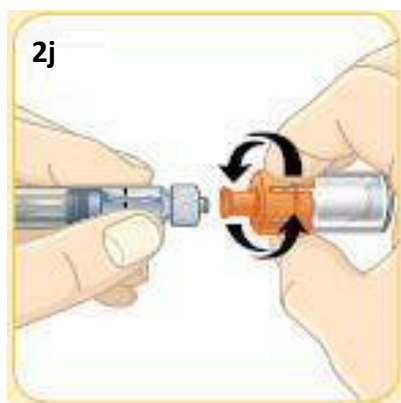


**Så här ska det avbrutna locket se ut.**

Du behöver inte locket mer, så du kan slänga det.

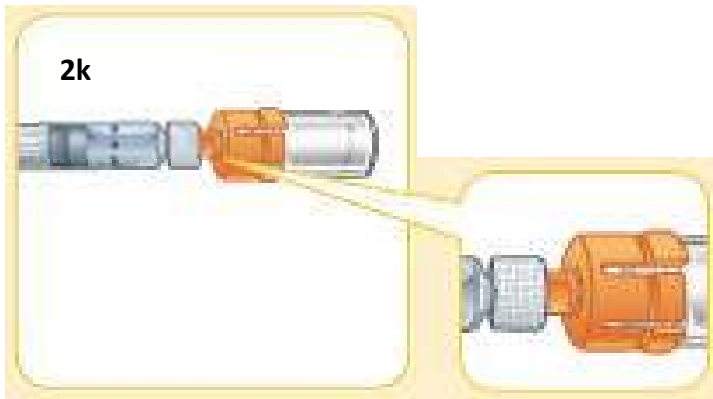


**Så här ska sprutan se ut nu.**



**Plocka nu upp injektionsflaskan med den orange anslutningen.**

**Vrid på den orange anslutningen på sprutan tills den sitter fast ordentligt.** Håll i den orange anslutningen när du vrider. Dra inte åt för hårt. Se till att du inte trycker in kolvstången.

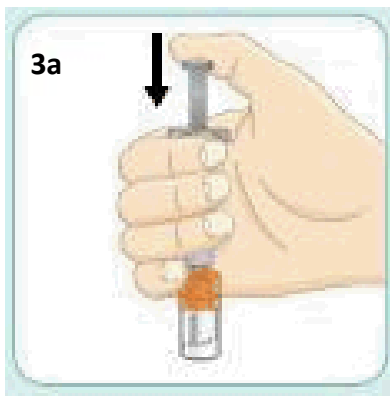


Så här ska delarna se ut när de har satts ihop.

### 3. Blanda läkemedlet och fylla på sprutan

#### VIKTIGT:

I de kommande stegen ska du blanda läkemedlet och fylla på sprutan. När du blandat läkemedlet måste du injicera det direkt. Du får inte spara blandat läkemedel för att injicera det vid ett senare tillfälle.



Tryck ned kolvstången med tummen tills det tar stopp och håll kvar tummen.

Det kan kännas som om kolvstången fjädrar tillbaka lite.





Fortsätt trycka ned kolvstången med tummen och skaka kraftigt. Fortsätt skaka tills vätskan och pulvret har blandats ordentligt.

Oroa dig inte för att injektionsflaskan ska lossna. Den orange anslutningen håller fast den på sprutan.

Skaka kraftigt, precis som du skulle göra för att blanda en salladsdressing med olja och vinäger.



När du har blandat läkemedlet ordentligt ska det vara grumligt.



Om du ser torra pulverklumpar på sidorna eller på botten av injektionsflaskan har läkemedlet **INTE** blandats ordentligt.

Skaka kraftigt igen tills läkemedlet har blandats ordentligt.

Fortsätt trycka på kolvstången med tummen när du skakar.

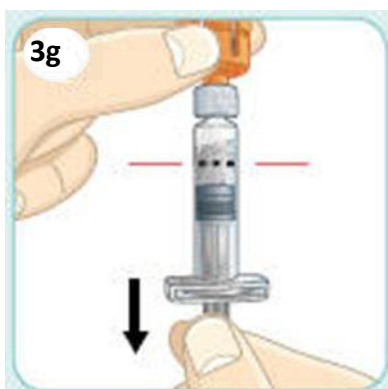


Håll nu injektionsflaskan så att sprutan pekar uppåt. Fortsätt trycka på kolvstången med tummen tills det tar stopp och håll den kvar.



Knacka försiktigt på injektionsflaskan med den andra handen. Fortsätt trycka på kolvstången med tummen för att hålla den på plats.

Knackandet hjälper läkemedlet att droppa ned längs med sidorna på injektionsflaskan. Det är ok om det förekommer luftbubblor.



Dra ned kolvstången förbi den svarta streckade doslinjen.

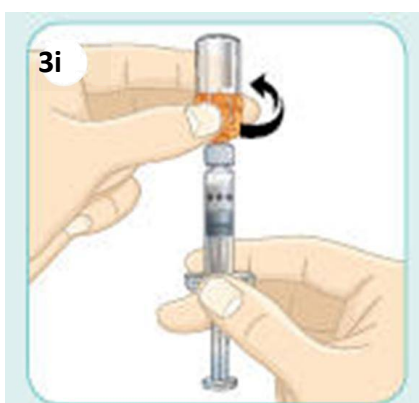
Detta drar läkemedlet från injektionsflaskan in i sprutan. Det kan förekomma luftbubblor. Detta är normalt.

Lite vätska kan sitta kvar på insidan av injektionsflaskan. Detta är också normalt.



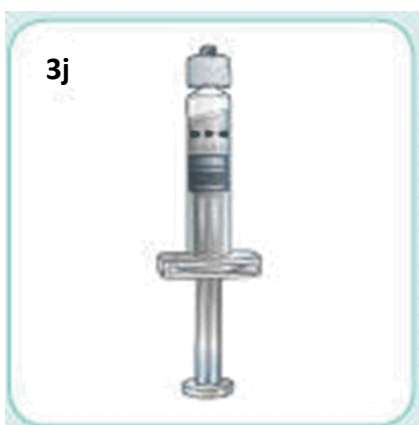


Håll kolvstången på plats med en hand så att den inte flyttar på sig.



Med den andra handen vrid du den orange anslutningen för att ta bort den.

Var noga med att inte trycka in kolvstången när du tagit bort anslutningen.

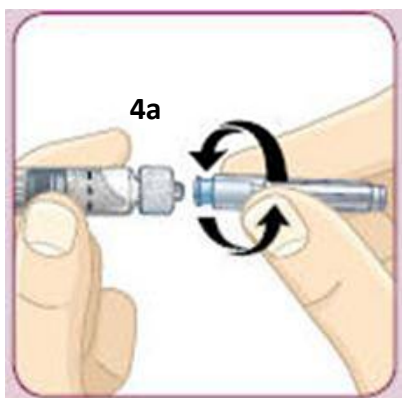


Så här ska sprutan se ut nu.

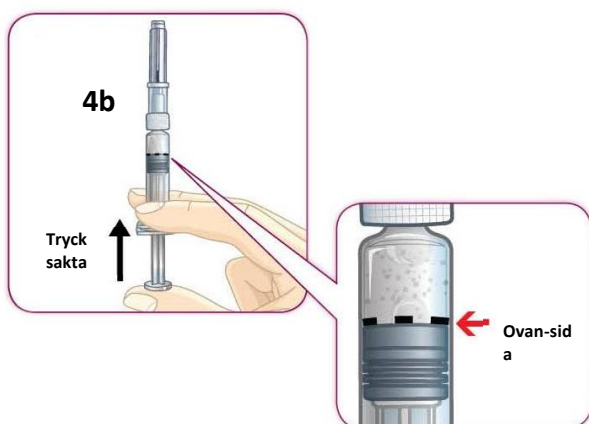
#### 4. Injicera läkemedlet

#### VIKTIGT:

Läs de följande stegen noggrant och titta noga på bilderna.  
Detta hjälper dig att få rätt dos läkemedel.



**Vrid på injektionsnålen på sprutan tills den sitter fast ordentligt.** Ta inte bort nålskyddet än. Se till att du inte trycker in kolvstången.



**Tryck sakta in kolvstången så att dess ovasida ligger i linje med den svarta streckade doslinjen.** Ta därefter bort tummen från kolvstången.

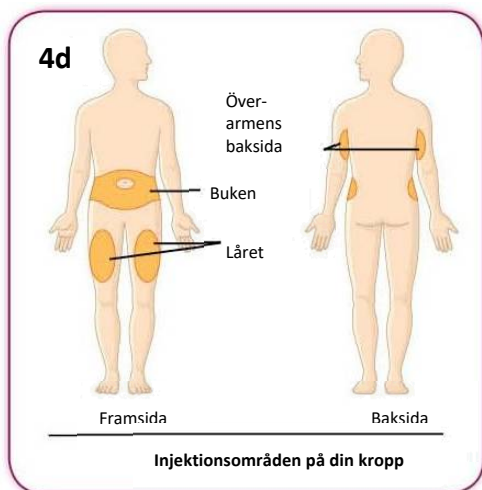
Det är viktigt att du slutar trycka här, annars förlorar du läkemedel och kommer inte att få rätt dos.



**Kolvstångens ovasida måste ligga i linje med den svarta streckade doslinjen när du går igenom följande steg.** Detta hjälper dig att få rätt dos läkemedel.

**VIKTIGT:**

**Det är normalt att se några luftbubblor i blandningen.**  
**Dessa luftbubblor kommer inte att skada dig eller påverka din dos.**

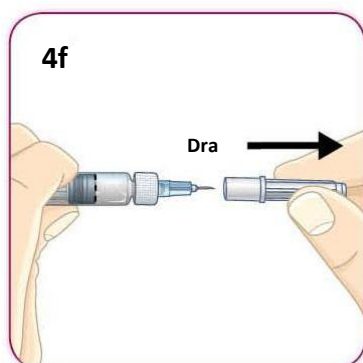


**Du kan injicera varje dos av läkemedlet i bukområdet, låret eller i överarmens baksida.**

Du kan injicera i samma område på din kropp varje vecka. Var dock noga med att välja ett nytt injektionsställe inom det område du väljer.



**Håll i sprutan nära den svarta streckade doslinjen.**



**Dra nålskyddet rakt ut.**  
**Vrid inte.**

Var noga med att inte trycka på kolvstängens.

När du tar bort skyddet kan du se 1 eller 2 droppar vätska. Detta är normalt.



Var noga med att använda den injektionsteknik som din läkare eller diabetessjuksköterska visat dig. Kom ihåg: Du måste injicera Bydureon omedelbart efter att du har blandat det.

**För in injektionsnålen i huden (subkutant). För att injicera full dos trycker du ned kolvstången med tummen tills det tar stopp.**

Dra ut injektionsnålen.

Läs i bipacksedeln (avsnitt 3) vad du ska göra om du är osäker på om du fått en full dos.

**4h. Kasta sprutan med injektionsnålen monterad enligt de instruktioner du fått av läkaren eller diabetessjuksköterskan. Försök INTE sätta tillbaka skyddet eller återanvända nålen.**

Du behöver inte spara några delar. Varje endosförpackning innehåller allt du behöver för att ta din veckodos Bydureon.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

**När det är dags för nästa veckodos börjar du med steg 1 igen.**

#### Vanliga frågor och svar

*Om du har en fråga om:*

**När du måste injicera läkemedlet efter att du blandat det**

**Hur du blandar läkemedlet**

**Luftbubblor i sprutan**

**Hur du fäster injektionsnålen**

**Hur du tar bort nålskyddet**

**Vad du ska göra om kolvstången inte är i linje med den svarta streckade doslinjen**

**Varför du inte kan trycka ned kolvstången när du injicerar**

*Se fråga nummer:*

**1**

**2**

**3**

**4**

**5**

**6**

**7**

#### Vanliga frågor och svar

##### **1. Hur länge kan jag vänta med att injicera läkemedlet efter att jag blandat det?**

Du måste ta din injektion Bydureon omedelbart efter att du blandat läkemedlet. Om du inte injicerar Bydureon direkt kommer läkemedlet att börja klumpa sig i sprutan. Dessa klumpar kan täppa igen injektionsnålen när du tar injektionen (se fråga 7).

##### **2. Hur vet jag att läkemedlet blandats ordentligt?**

När läkemedlet blandats ordentligt ska det vara grumligt. Det ska inte finnas något torrt pulver på sidorna eller på botten av injektionsflaskan. Om du ser något torrt pulver ska du skaka kraftigt samtidigt som du fortsätter att trycka ned kolvstången med tummen. (Denna fråga avser de steg som visades i avsnitt 3a till 3d).

### **3. Jag är redo att ta injektionen. Vad ska jag göra om jag ser luftbubblor i sprutan?**

Det är normalt med luftbubblor i sprutan. Dessa luftbubblor kommer inte att skada dig eller påverka din dos. Bydureon injiceras i huden (subkutant). Luftbubblor är inget problem vid denna typ av injektion.

### **4. Vad ska jag göra om jag har problem med att sätta fast injektionsnålen?**

Kontrollera först att du tagit bort det blå locket. Vrid sedan på injektionsnålen på sprutan tills den sitter ordentligt. För att undvika att förlora läkemedel får du inte trycka på kolvstången när du sätter fast injektionsnålen. Mer information om injektionstekniker kan du få av läkaren eller diabetessjuksköterskan. (Denna fråga avser steg 4a.)

### **5. Vad ska jag göra om jag har problem med att ta bort nålskyddet?**

Håll i sprutan nära den svarta streckade doslinjen med en hand. Med den andra handen håller du nålskyddet. Dra nålskyddet rakt ut. Vrid inte. (Denna fråga avser steg 4f.)

### **6. Jag är på steg 4c. Vad ska jag göra om kolvstångens ovansida har tryckts förbi den svarta streckade doslinjen?**

Den svarta streckade doslinjen visar korrekt dos. Om kolvstångens ovansida tryckts förbi linjen ska du fortsätta från steg 4d och ta injektionen. Gå noga igenom steg 3a till 4h innan det är dags för nästa injektion om en vecka.

### **7. Vad ska jag göra om jag inte kan trycka ned kolvstången helt när jag injicerar?**

Detta betyder att injektionsnålen täppts igen. Ta bort injektionsnålen och byt ut den mot extranålen i förpackningen. Välj sedan ett nytt injektionsställe och slutför injektionen.

Repetition av hur du:

- Tar bort det blå locket på injektionsnålen, se steg 1d
- Sätter fast injektionsnålen, se steg 4a
- Tar bort nålskyddet och ger injektionen, se steg 4e till 4g

Om du fortfarande inte kan trycka ned kolvstången helt ska du dra ut injektionsnålen igen. Läs i bipacksedeln (avsnitt 3) vad du ska göra om du är osäker på om du har fått en full dos.

För att förhindra att en injektionsnål täpps igen ska du alltid se till att blanda läkemedlet ordentligt och injicera det omedelbart.

### **Du behöver bara ta Bydureon en gång per vecka.**

Skriv upp att du tagit din dos Bydureon idag, och sätt en markering i kalendern när det är dags för nästa injektion.

### **Om du vill ha mer information om Bydureon**

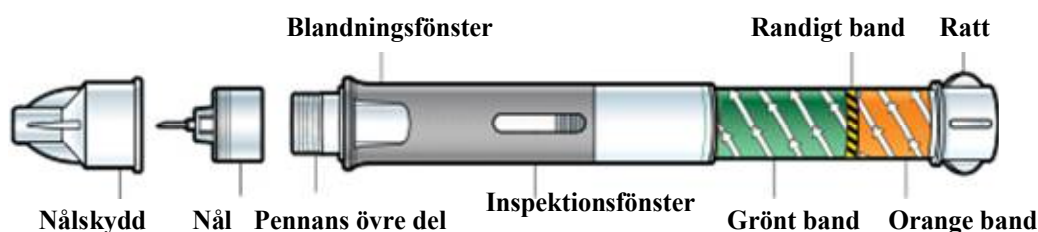
- **Prata med läkaren eller diabetessjuksköterskan**
- **Läs bipacksedeln noggrant**

## BRUKSANVISNING

Läs dessa instruktioner noga före användning

### Bydureon 2 mg pulver och vätska till injektionsvätska, depotsuspension i förfylld injektionspenna

Hur du använder Bydureon i förfylld injektionspenna



Innan du använder injektionspennan rekommenderar vi att läkaren eller diabetessjuksköterskan lär dig att använda den på rätt sätt.

Om inte en upplärd person kan hjälpa till att injicera detta läkemedel, rekommenderas det inte för personer som är blinda eller inte ser bra.

#### Steg 1: Förbered injektionspennan

##### A. Låt injektionspennan bli uppvärmd.

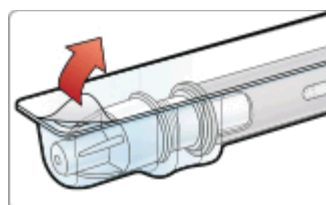
Ta ut en injektionspenna ur kylskåpet och låt den ligga i rumstemperatur i minst 15 minuter. Använd **INTE** en injektionspenna efter att utgångsdatum passerats.



**Tvätta dina händer medan injektionspennan blir uppvärmd.**

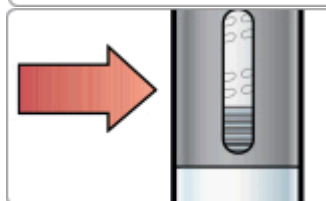
##### B. Öppna blisterförpackningen,

genom att dra i hörnfliken. Ta sedan ut injektionspennan och nålen. Använd **INTE** injektionspennan eller nålen om någon del är trasig eller saknas.



##### C. Kontrollera vätskan,

i inspektionsfönstret. Den ska vara klar och utan partiklar. Det är normalt om du ser luftbubblor i vätskan.



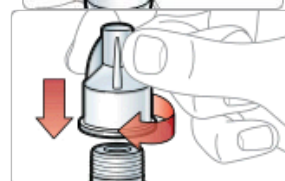
##### D. Dra av pappersfliken,

från nålskyddet.



##### E. Fäst nålen på injektionspennan,

genom att trycka och skruva fast den på injektionspennans övre del tills den sitter ordentligt. Ta **INTE** av nålskyddet ännu.



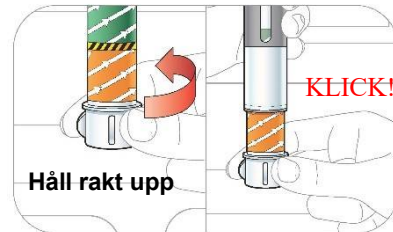


Fortsätt **INTE** om nålen inte är fastsatt

## Steg 2: Blanda dosen

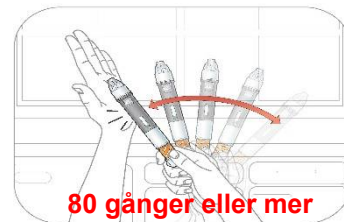
### A. Kombinera läkemedlet.

Håll injektionspennan rakt upp med nålskyddet överst och vrid ratten långsamt moturs. **SLUTA** när du hör klicket och det gröna bandet försvinner.



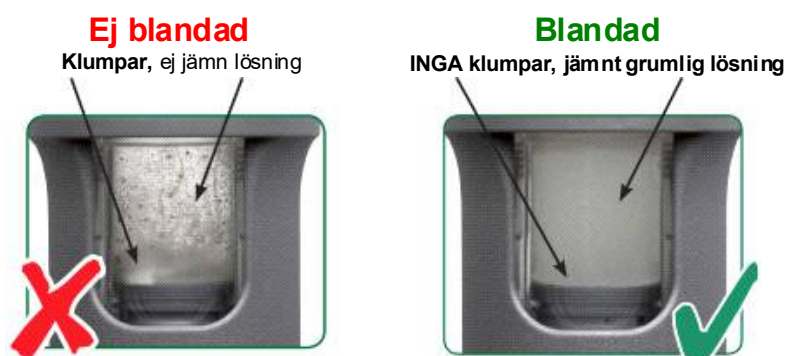
### B. Knacka hårt på injektionspennan för att blanda.

- Håll injektionspennan i änden med det orange bandet och **knacka injektionspennan hårt mot handflatan**.
- **UTAN** att vrida på ratten **ROTERAR** du injektionspennan med några knackningars mellanrum.
- Knacka hårt på den förfyllda injektionspennan tills du får en jämnt grumlig suspension utan klumpar.
- Du kan behöva knacka 80 gånger eller mer.



### C. Kontrollera suspensionen.

Håll upp injektionspennan mot ljuset och titta genom båda sidor av blandningsfönstret. Lösningen ska **INTE HA KLUMPAR** och den ska vara jämnt grumlig.



För att du ska få full dos måste läkemedlet blandas väl.

Knacka längre och hårdare om det inte är väl blandat.



Fortsätt **INTE** om läkemedlet inte är väl blandat.

För att du ska få full dos måste läkemedlet blandas väl. Knacka längre och hårdare om det inte är väl blandat. Det är normalt om du ser luftbubblor i vätskan, och de kommer inte att orsaka någon skada.

#### D. Jämför båda sidor av blandningsfönstret med bilderna nedan,

genom att hålla injektionspennan mot sidan. Var uppmärksam på **bottenytan**. Om du **inte ser klumpar** är du redo att injicera.

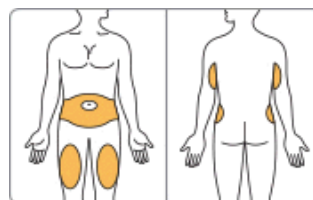


#### Steg 3: Injicera dosen

**VIKTIGT:** När du har blandat läkemedlet väl, måste du injicera dosen omedelbart. Du kan inte spara dosen för senare användning.

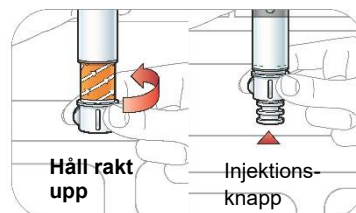
#### A. Välj injektionsställe,

antingen i magen, i låret eller på armens baksida. Du kan använda samma område av kroppen varje vecka, men välj ett annat injektionsställe inom det området. **Rengör försiktigt området** med tvål och vatten eller en spritsudd.



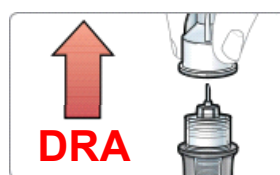
#### B. Vrid på ratten för att frigöra injektionsknappen.

Samtidigt som du håller **injektionspennan rakt upp** med nålskyddet överst, vrider du ratten moturs tills det orange bandet försvinner och injektionsknappen frigörs. Tryck **INTE** på injektionsknappen ännu.



#### C. Ta av nålskyddet,

genom att dra rakt ut. Vrid **INTE**. Du kan se några vätskedroppar på nålen eller i nålskyddet.



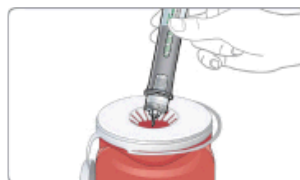
#### D. Injicera läkemedlet.

Stick in nålen i huden (subkutant). Tryck på injektionsknappen med tummen tills du hör ett klick. **Håll kvar i 10 sekunder** för att vara säker på att du får hela dosen.





- E. Kasta injektionspennan på rätt sätt,**  
med nålen påsatt i en punkteringssäker  
behållare. Försök **INTE** sätta tillbaka  
skyddet eller återanvända nålen.



## Vanliga frågor och svar

### 1. Hur vet jag att läkemedlet är ordentligt blandat?

Läkemedlet är ordentligt blandat när vätskan ser grumlig ut från båda sidor av fönstret. Du ska inte se några klumpar i vätskan. Det kan hjälpa att hålla upp injektionspennan mot ljuset för att titta i fönstret. Om du ser klumpar i någon storlek, knackar du injektionspennan hård mot handflatan tills läkemedlet är blandat.

### 2. Jag har problem med att blanda min dos. Vad ska jag göra?

Kom ihåg att ta ut injektionspennan ur kylskåpet minst 15 minuter innan du förbereder din dos. Detta gör att injektionspennan värms upp till rumstemperatur. Det blir lättare att blanda läkemedlet om injektionspennan har rumstemperatur.

Se till att du håller pennan i änden med ratten och det orange bandet. Detta hjälper dig att få ett bättre grepp om injektionspennan och att knacka den hårdare mot handflatan.

Det kan också hjälpa att knacka båda sidor av blandningsfönstret mot handflatan. Om du ser klumpar fortsätter du att knacka.

### 3. Hur länge efter att jag har blandat läkemedlet kan jag vänta innan jag tar injektionen?

Du måste injicera dosen direkt efter att du har blandat den. Om du inte injicerar dosen genast, kan det bildas små klumpar av läkemedel i injektionspennan och då får du kanske inte full dos.

### 4. Jag är redo att injicera min dos. Vad ska jag göra om jag ser luftbubblor i injektionspennan?

Det är normalt att det finns luftbubblor i injektionspennan. Läkemedlet injiceras i huden (subkutant). Luftbubblor kommer inte att skada dig eller påverka dosen vid denna typ av injektion.

### 5. Vad ska jag göra om jag inte kan trycka in injektionsknappen helt när jag försöker injicera min dos?

Kontrollera att du har skruvat på nålen helt på injektionspennan. Kontrollera också att du vred på ratten tills den stannade och det orange bandet försvann, och att injektionsknappen syns.

Om du fortfarande inte kan trycka in knappen, kan det betyda att nålen är tilltäppt. Dra ut nålen ur huden och byt ut den mot en reservnål från kartongen. Repetera hur du sätter fast nålen. Välj sedan ett annat injektionsställe och slutför injektionen.

Om du fortfarande inte kan trycka in knappen helt, drar du ut nålen ur huden. Använd en punkteringssäker behållare och kasta injektionspennan med nålen fortfarande påsatt.

### 6. Hur vet jag om jag har injicerat hela dosen?

För att vara säker på att du har fått hela dosen trycker du på injektionsknappen med tummen tills du hör ett klick. Efter klicket fortsätter du att hålla kvar nålen i huden i 10 sekunder. Detta ger tillräcklig tid för att allt läkemedel ska gå från injektionspennan och in under huden.

## **7. Hur kastar jag min Bydureon penna?**

Du behöver en punkteringssäker behållare som är tillräckligt stor för att rymma hela injektionspennan med en använd nål på. Se till att behållaren har ett lock. Du kan använda en behållare för biologiskt riskavfall, en annan behållare av hårdplast eller en metallbehållare. Det ingår ingen behållare i kartongen.

Fråga apotekspersonalen hur du på ett säkert sätt ska kasta behållaren med använda injektionspennor och nålar. Kasta inte behållaren bland hushållsavfallet.

## BRUKSANVISNING

Läs dessa instruktioner noga före användning

Läs även Bipacksedeln i kartongen

**Bydureon 2 mg injektionsvätska, depotsuspension i förfylld injektionspenna  
exenatid**

En gång per vecka

Endast för subkutan användning

Endos förfylld injektionspenna

BCise är namnet på den förfyllda injektionspennan som används för att injicera ditt Bydureon läkemedel.



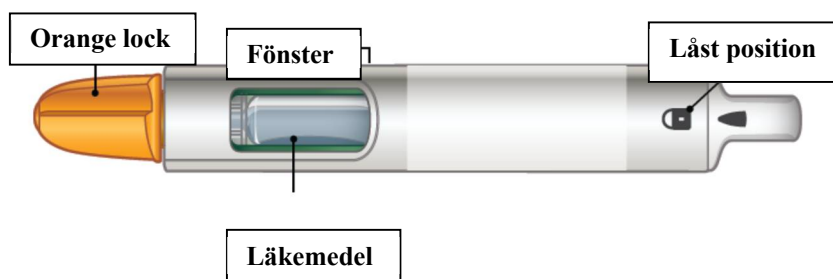
Innan du börjar

Bydureon BCise injektionspenna:

- Är en engångs injektionspenna, med förbestämd dos, som automatiskt injicerar ditt läkemedel.
  - Levereras i låst läge innan du använder den. Lås inte upp injektionspennan innan du är redo att använda den.
  - Nålen är gömd. Du ser den inte före, under eller efter användandet av injektionspennan.
- **Använd inte** injektionspennan om någon del ser ut att vara trasig eller skadad
  - Förvara injektionspennan plant i kylskåp mellan 2°C till 8°C.
  - Om inte en upplärd person kan hjälpa till ska Bydureon BCise injektionspenna **inte** användas av blinda personer eller personer som inte ser bra.
  - Förvara injektionspennan, och alla läkemedel, utom syn- och räckhåll för barn.

### Före användning

Din läkare eller diabetessköterska ska lära dig att injicera detta läkemedel, innan du använder det för första gången.



Figur A

**Utrustning som behövs för att ge din injektion:**

- Bydureon BCise injektionspenna
- Spritad kompress
- En ren plan yta
- En punkteringssäker behållare (se instruktioner för kassering i slutet av dessa instruktioner)

## STEG 1: Förbered för injektion

### A. Låt injektionspennan uppnå

**rumstemperatur.** Ta ut 1 injektionspenna från kylskåpet och låt den ligga plant i 15 minuter. Bydureon BCise injektionspenna kan förvaras i rumstemperatur i upp till 4 veckor.



Figur B

### B. Kontrollera utgångsdatum (märkt EXP)

**tryckt på injektionspennans etikett.** Använd inte injektionspennan efter utgången datum.



Figur C

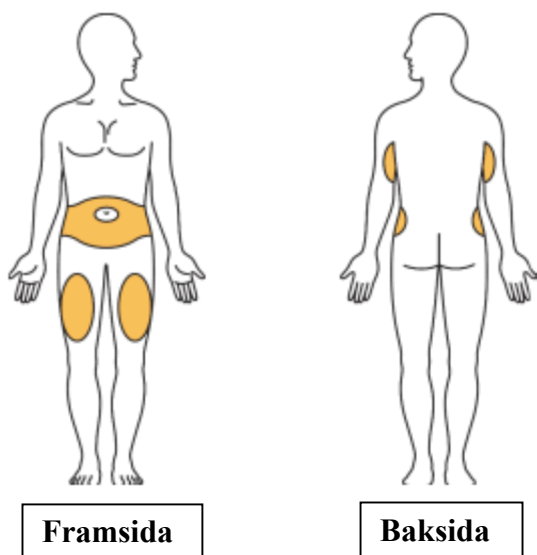
### C. Tvätta händerna.

### D. Välj injektionsställe.

I antingen mage, lår eller baksidan av överarmen, se figur D.

Du kan använda samma kroppsområde varje vecka, men välj ett nytt injektionsställe i det kroppsområdet.

Rengör området med en spritad kompress.

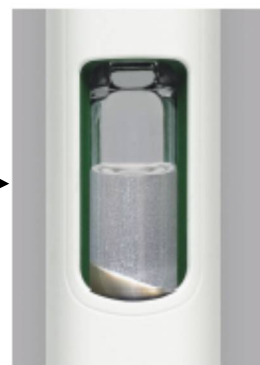
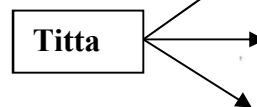


Figur D

## STEG 2: Blanda läkemedlet

### A. Titta i fönstret.

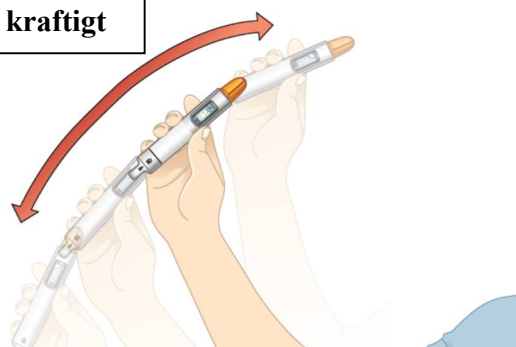
Du kan se vitt läkemedel längs sidor, botten eller i toppen. Det innebär att läkemedlet inte är jämnt blandat.



Figur E

**B. Skaka injektionspennan kraftigt,** i en upp-och-nedgående rörelse, tills läkemedlet är jämnt blandat och du inte kan se något vitt läkemedel längs sidor, botten eller i toppen. Skaka i minst 15 sekunder.

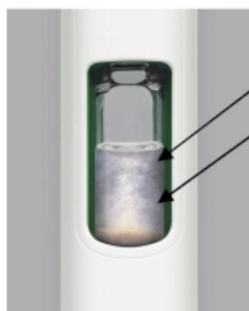
Skaka kraftigt



Figur F

### C. Kontrollera blandningen.

Håll injektionspennan mot ljuset och titta genom båda sidor och botten av fönstret. Om det inte är ordentligt blandat, repetera steg 2 och kontrollera igen.

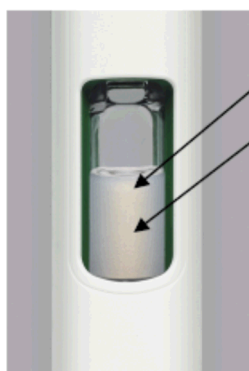


#### **INTE** ordentligt blandat

Ojämn blandning  
Vitt läkemedel på botten, topp eller sidor.



Figur G



#### **Ordentligt** blandat

Jämn blandning  
Grumligt  
Det är ok att se bubblor



## Figur H



**Fortsätt inte** till nästa steg om ditt läkemedel inte är ordentligt blandat. För att få en full dos måste detta läkemedel vara ordentligt blandat och se grumligt ut.

Om det inte är ordentligt blandat, fortsätt att skaka kraftigt.

### STEG 3: Förbered injektionspennan

**Viktigt:** Efter att läkemedlet är helt blandat, måste du göra de förberedande stegen **omedelbart**, och injicera, för att få full dos. Spara det inte för att använda senare.

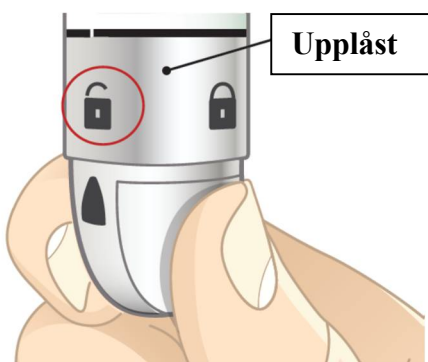
Lås endast upp injektionspennan när du är redo att injicera.

#### A. Lås upp injektionspennan.

Håll injektionspennan upprätt med det orangefärgade locket mot taket. Vrid knoppen från Låst till Upplåst position tills du hör ett klick.



Figur I



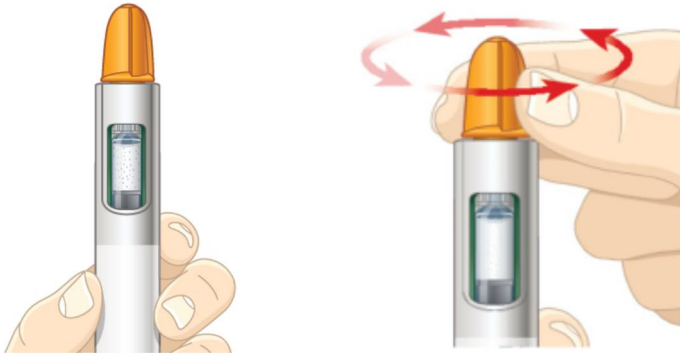
Figur J

**B. Medan du fortfarande håller injektionspennan upprätt, skruva stadigt av det orangefärgade locket.**

- Du kan behöva vrida locket några gånger innan det lossnar (om du hör klickande vrider du åt fel håll).
  - Fortsätta hålla injektionspennan upprätt för att förhindra att läkemedlet rårar läcka.
  - En grön skärm kommer att dyka upp när locket är borttaget. Den gröna skärmen gömmer nålen.
- Det är normalt att se några droppar av vätska inuti locket. **Sätt inte** tillbaka locket på injektionspennan.

Kassera locket.

Håll **upprätt** och skruva **stadigt** av



Figur K

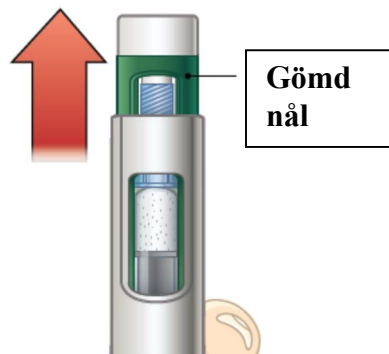
Figur L

Borttaget lock



Figur M

Grön skärm dyker upp

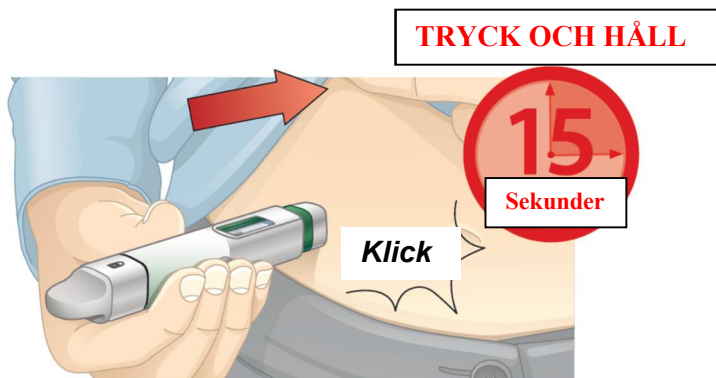


Figur N

#### STEG 4: Injicera dosen

##### A. Injicera och håll:

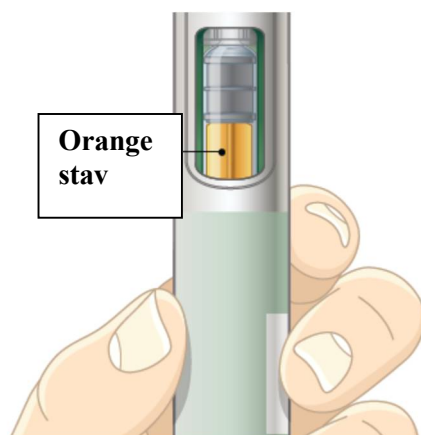
- Tryck injektionspennan mot din hud. Du kommer att höra ett "klick" när injektionen börjar.
- Fortsätt hålla injektionspennan mot huden i 15 sekunder. Detta är för att säkerställa att du får den fulla dosen.



**Figur O**

**B. Säkerställ att du fått full dos.**

Efter att du fått din injektion, kommer du att se en orange stav i fönstret. Efter att du lyft bort injektionspennan från din hud, kommer den gröna skärmen att dyka upp igen för att låsa sig över nålen. Se vanliga frågor och svar för vad du ska göra om du inte ser den orangefärgade staven i fönstret efter injektionen.



**Figur P**

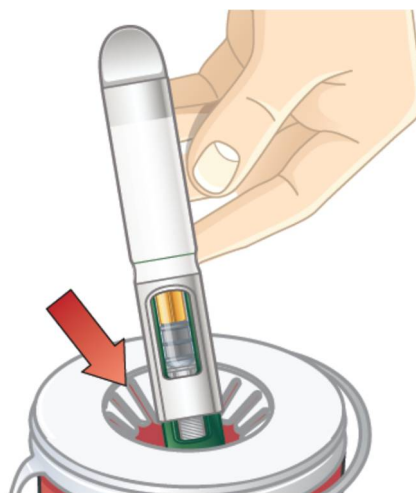
**C. Kassering.**

**Kassera injektionspennan på rätt sätt direkt efter användning**, som instruerat av din läkare, apotekspersonal eller diabetessköterska.

Du behöver en punkteringssäker behållare som:

- är stor nog att rymma hela injektionspennan,
- har ett lock,
- inte läcker,
- är korrekt märkt för att varna för biofarligt innehåll.

Du kan använda en behållare för biofarligt material, en annan hård plastbehållare eller en metallbehållare.



**Figur Q**



## Vanliga frågor och svar

### 1. Var är nålen?

Nålen sitter fast i injektionspennan och är täckt av det orangefärgade locket.

När du skruvar av det orangefärgade locket är nålen gömd bakom den gröna skärmen tills du injicerar. För mer information, se figur N i steg 3B i bruksanvisningen.

### 2. Hur vet jag om läkemedlet är helt blandat?

Efter att ha skakat injektionspennan, titta genom båda sidor av fönstret. Du ska inte se något vitt läkemedel längs botten, topp eller sidor. Om du ser vitt läkemedel är det inte fullständigt blandat. För att blanda, skaka injektionspennan kraftigt tills det vita läkemedlet inte längre syns längs botten, topp eller sidor. Lösningen ska se jämn ut helt igenom (se bilder i Figur G och Figur H, steg 2C).

### 3. Varför måste jag hålla injektionspennan upprätt medan jag tar av det orangefärgade locket?

Att hålla injektionspennan med det orangefärgade locket upprätt förhindrar läkemedlet från att läcka. Det är normalt att se några droppar läkemedel inuti det orangefärgade locket efter att du skruvat av det.

### 4. Varför ska jag injicera läkemedlet omedelbart efter blandning?

Om du inte injicerar läkemedlet direkt efter blandning kan det separera sig och då får du inte din fulla dos. Du kan blanda ditt läkemedel på nytt om din injektionspenna är i det låsta läget. När du låst upp den, måste du däremot genomföra de förberedande stegen omedelbart och injicera för att få full dos. Du kan inte spara injektionspennan för att använda senare.

### 5. Hur vet jag att jag gett mig själv fullständig dos av läkemedlet?

För att vara säker på att du får din fullständiga dos, tryck och håll injektionspennan mot din hud. Du kommer att känna när nålen går in i din hud. Håll nålen mot din hud i 15 sekunder. Detta gör att allt läkemedel hinner passera från injektionspennan till under din hud. Efter att du tagit bort nålen, titta i pennans fönster efter den orangefärgade staven som bekräftar att dosen har getts. Om den orangefärgade staven inte dyker upp, kontakta ombudet för innehavaren av godkännande för försäljning (se avsnitt 6 i bipacksedeln för en lista över kontakter sorterad på land).

### 6. Varför ska jag förvara mina injektionspennor plant i kylskåpet?

Injektionspennor som förvaras vertikalt (med nålen uppåt eller nedåt) är mer svårblandade. Läkemedlet kan fortfarande blandas ordentligt men det kommer att krävas mer skakande och längre tid.

### 7. Hur kasserar jag min Bydureon BCise injektionspenna?

Injektionspennan **ska inte** kastas bland hushållsavfall. Du behöver en punkteringssäker behållare som är stor nog att rymma hela injektionspennan. Säkerställ att behållaren har ett lock. Du kan använda en behållare för biofarligt material, en annan hård plastbehållare eller en metallbehållare. Behållare följer inte med i kartongen.

Återvinn inte behållaren med använda injektionspennor. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Behållaren ska inte kastas bland hushållsavfall.

### 8. Om autoinjektorn krånglar och jag inte kan låsa upp den?

Läs igenom steg 3 i användarinstruktionerna för att förvissa dig om att momenten utförts enligt instruktionerna, kontakta sedan ombudet för innehavaren av godkännande för försäljning (se avsnitt 6 i bipacksedeln för en lista över kontakter sorterad på land). Försök inte att låsa upp genom att använda våld eller verktyg.

### 9. Om autoinjektorn krånglar och jag inte kan ta av det orangefärgade locket?

Läs igenom steg 3 i användarinstruktionerna för att förvissa dig om att momenten utförts enligt instruktionerna. Säkerställ också att knoppen är helt i upplåst läge, kontakta sedan ombudet för innehavaren av godkännande för försäljning (se avsnitt 6 i bipacksedeln för en lista över kontakter sorterad på land). Använd inte verktyg för att försöka tvinga av locket.

### 10. Var kan jag hitta mer information om Bydureon BCise injektionspenna?

- **Tala med din läkare, apotekspersonal eller diabetssköterska**
- **Läs bipacksedeln noggrant.**

#### **Hur Bydureon BCise injektionspenna ska förvaras**

- Förvaras plant i kylskåp (2°C till 8°C).
- Varje injektionspenna kan, om det behövs, förvaras i upp till 4 veckor i rumstemperatur vid högst 30°C.
- Förvaras i originalförpackningen tills du är redo att förbereda och använda din dos. Ljuskänsligt.
- Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Håll injektionspennan ren och undan spill.