

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bydureon 2 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 2 mg exenatid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension.

Pulver: hvidt til offwhite pulver

Solvens: klar, farveløs til svagt gul til svagt brun opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Bydureon er indiceret til behandling af type 2-diabetes mellitus hos voksne, unge og børn i alderen 10 år og derover for at forbedre den glykæmiske kontrol ved kombination med andre glukosesænkende lægemidler, herunder basal insulin, når disse kombineret med diæt og motion ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

For studieresultater omhandlende kombinationer, indvirkninger på glykæmisk kontrol og kardiovaskulære hændelser, og for de undersøgte populationer, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

Den anbefalede dosis er 2 mg exenatid én gang ugentligt.

Patienter, der skifter fra exenatid opløsning til injektion (Byetta) til depotformulering af exenatid (Bydureon eller Bydureon BCise), kan opleve forbigående øgning i koncentrationen af blodglucose, hvilket generelt bedres inden for de første to uger efter opstart af behandlingen. Patienter, der skifter mellem depotformuleringer af exenatid (Bydureon eller Bydureon BCise), kan gøre det uden forventet relevant indvirkning på blodglucosekoncentrationerne.

Hvis depotformulering af exenatid føjes til en eksisterende behandling med metformin og/eller thiazolidindion, kan den aktuelle dosis af metformin og/eller thiazolidindion fortsætte. Ved tilføjelse til behandling med sulfonylurea, bør det overvejes at nedsætte sulfonylureadosis for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4). Kombinationsbehandling med thiazolidindion er kun blevet undersøgt hos voksne patienter.

Depotformulering af exenatid skal administreres én gang om ugen på samme dag hver uge. Dagen for den ugentlige administration kan om nødvendigt ændres, så længe den sidste dosis blev administreret mindst tre dage forinden. Depotformulering af exenatid kan administreres på et hvilket som helst tidspunkt på dagen uden eller i forbindelse med et måltid.

Hvis en dosis glemmes, skal den tages så snart, det er muligt, hvis der er tre dage eller mere til næste planlagte dosis. Derefter kan patienten genoptage den sædvanlige dosering én gang om ugen.

Hvis en dosis glemmes, og den næste planlagte dosis skal tages om 1-2 dage, skal patienten springe den glemte dosis over og i stedet for genoptage depotformulering af exenatid på den næste planlagte dag.

Ved anvendelse af depotformulering af exenatid er yderligere selvmonitorering ikke påkrævet. Selvmonitorering af blodglucose er nødvendig for at tilpasse dosen af sulfonylurinstof og insulin, især når behandling med depotformuleringen af exenatid påbegyndes, og insulindosen reduceres. En gradvis reduktion af insulindosen anbefales.

Hvis en anden glucosesænkende behandling iværksættes efter seponering af depotformulering af exenatid, skal der tages hensyn til den langsomme frigivelse af lægemidlet (se pkt. 5.2).

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Justering af dosis på baggrund af alder er ikke nødvendigt. Da nyrefunktionen generelt forringes med alderen, skal der tages hensyn til patientens nyrefunktion (se ”Nedsat nyrefunktion”) (se pkt. 5.2).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Justering af dosis er ikke nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

Depotformulering af exenatid anbefales ikke til patienter med terminal nyresygdom eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).

##### *Nedsat leverfunktion*

Justering af dosis er ikke nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

##### *Pædiatrisk population*

Justering af dosis er ikke nødvendig for unge og børn i alderen 10 år og derover. Der foreligger ingen data for børn under 10 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

#### Administration

##### Subkutan anvendelse

Depotformulering af exenatid er beregnet til at blive administreret af patienten selv. Hvert sæt må kun anvendes af samme person og er kun beregnet til engangsbrug.

Før behandlingsstart af exenatid i depotformulering anbefales det kraftigt, at patienter og plejere instrueres af sundhedsfaglige personer. Emballagen er vedlagt en ”Brugervejledning”, som skal følges nøje.

Hver dosis skal administreres i abdomen, lår eller bagsiden af overarmen som en subkutan injektion, umiddelbart efter opløsning af pulveret i solvansen.

Ved samtidig anvendelse med insulin skal depotformulering af exenatid og insulin administreres som to separate injektioner.

Se pkt. 6.6 samt ”Brugervejledning”, der indeholder instruktioner til opløsning af lægemidlet inden administration.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Depotformulering af exenatid bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes mellitus eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

Depotformuleringen af exenatid er ikke en erstatning for insulin. Diabetisk ketoacidose er indberettet hos insulinafhængige patienter efter hurtig seponering eller dosisreduktion af insulin (se pkt. 4.2).

Depotformulering af exenatid må ikke administreres som en intravenøs eller intramuskulær injektion.

#### Nedsat nyrefunktion

Hos dialysepatienter med nyresygdom i slutstadiet var behandling med enkeltdoser af exenatid opløsning til injektion forbundet med øget hyppighed og sværhedsgrad af gastrointestinale bivirkninger. Depotformulering af exenatid anbefales derfor ikke til patienter med nyresygdom i slutstadiet eller svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min).

Der har været ikke almindelige hændelser med påvirkning af nyrefunktionen i forbindelse med brug af exenatid, herunder forhøjet serumkreatinin, nedsat nyrefunktion, forværret kronisk nyresvigt samt akut nyresvigt, hvor hæmodialyse sommetider var påkrævet. Nogle af disse hændelser opstod hos patienter, der havde symptomer, som kan påvirke hydreringsgraden, herunder kvalme, opkastning og/eller diarré, og/eller som fik lægemidler, der vides at påvirke nyrefunktionen/hydreringsstatus. Samtidige lægemidler omfattede ACE-hæmmere, angiotensin-II-antagonister, nonsteroidale antiinflammatoriske midler og diuretika. Det er observeret, at påvirkningen af nyrefunktionen var reversibel i forbindelse med understøttende behandling og ved seponering af de potentielt tilgrundliggende lægemidler, herunder exenatid.

#### Alvorlig gastrointestinal sygdom

Depotformulering af exenatid er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig gastrointestinal sygdom, herunder gastroparese. Anvendelse af præparatet er ofte forbundet med utilsigtede gastrointestinale reaktioner, herunder kvalme, opkastning og diarré. Anvendelse af depotformulering af exenatid anbefales derfor ikke til patienter med alvorlig gastrointestinal sygdom.

#### Akut pancreatitis

Brug af GLP-1-receptoragonister er blevet forbundet med en risiko for udvikling af akut pancreatitis. Der forekom akut pancreatitis hos 0,3% af patienterne i kliniske studier med depotformulering af exenatid. Der har været spontant indberettede tilfælde af akut pancreatitis med depotformulering af exenatid. Det er observeret, at pancreatitis kan forsvinde ved støttende behandling, men meget sjældne tilfælde af nekrotiserende eller hæmorrhagisk pancreatitis og/eller død er rapporteret. Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på akut pancreatitis: vedvarende, kraftige abdominalsmerter. Depotformulering af exenatid skal seponeres, hvis der er mistanke om pancreatitis. Hvis akut pancreatitis bliver bekræftet, må behandlingen med depotformulering af exenatid ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pancreatitis i anamnesen.

#### Samtidig anvendelse af andre lægemidler

Samtidig anvendelse af depotformulering af exenatid og D-phenylalanin-derivater (meglitinider), alfa-glucosidase-hæmmere, dipeptidylpeptidase-4-hæmmere eller andre GLP-1-receptoragonister er ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af depotformulering af exenatid og exenatid opløsning til injektion er ikke undersøgt og anbefales ikke.

#### Manglende effekt på grund af antistoffer mod lægemidlet (ADA) hos pædiatriske patienter

Pædiatriske patienter er muligvis mere tilbøjelige til at udvikle høje titre af ADA end voksne (se pkt. 4.8). Patienter med højere antistoftitre kan have et svækket HbA<sub>1c</sub>-respons.

Der er ikke nogen kommercielt tilgængelig testmetode for antistoffer mod lægemidler, men hvis målrettet glykæmisk kontrol ikke opnås på trods af, at det er bekræftet, at patienten overholder behandlingen, uanset grunden til den manglende effekt, bør lægen overveje en anden antidiabetisk behandling.

#### Interaktion med warfarin

Der er spontant indberettede tilfælde af forhøjet INR (international normaliseret ratio), nogle gange forbundet med blødning, i forbindelse med samtidig anvendelse af warfarin og exenatid (se pkt. 4.5).

### Hypoglykæmi

Kliniske studier har vist øget risiko for hypoglykæmi, når depotformulering af exenatid blev anvendt i kombination med sulfonylurea. Derudover har kliniske studier vist, at patienter i sulfonylurea-kombinationsbehandling med let nedsat nyrefunktion har en øget forekomst af hypoglykæmi sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. I forbindelse med anvendelsen af sulfonylurea bør nedsættelse af sulfonylureadosis overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi.

### Hurtigt vægttab

Der er observeret hurtigt vægttab i størrelsesordenen > 1,5 kg om ugen hos patienter, der blev behandlet med exenatid. Vægttab med denne hastighed kan have skadelige konsekvenser. Patienter med hurtigt vægttab bør monitoreres for tegn og symptomer på cholelithiasis.

### Seponering af behandlingen

Virkningen af depotformulering af exenatid kan fortsætte efter seponering, da plasmaniveauet af exenatid falder over 10 uger. Dette bør tages i betragtning ved valg og dosering af andre lægemidler, da bivirkninger kan fortsætte og virkningen, i det mindste delvist, kan vare ved, indtil exenatidniveauet aftager.

### Aspiration i forbindelse med fuld narkose eller dyb sedation (dyb beroligelse)

Der er rapporteret tilfælde af lungeaspiration hos patienter i behandling med GLP-1-receptoragonister i forbindelse med fuld narkose eller dyb sedation. Derfor bør den øgede risiko for tilbageværende gastrisk indhold som følge af forsinket gastrisk tømningstid (se pkt. 4.8) tages i betragtning, inden der gennemføres procedurer med fuld narkose eller dyb sedation.

### Hjælpestoffer

Natriumindhold: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Sulfonylurinstof

Det kan være nødvendigt at justere dosis af sulfonylurinstof på grund af øget risiko for hypoglykæmi relateret til sulfonylurinstof-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Ventrikeltømning

Resultaterne af et studie, hvor paracetamol blev brugt som markør for ventrikeltømning, tyder på, at exenatids effekt i depotformulering på forsinkelsen af ventrikeltømning er lille og det forventes ikke at medføre klinisk signifikante nedsættelser i hastigheden og omfanget af absorptionen for samtidigt anvendte orale lægemidler. Det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis for lægemidler, der er sensitive over for forsinket ventrikeltømning.

Der blev ikke observeret nogen signifikante ændringer i AUC for paracetamol sammenlignet med kontrolperioden efter administration af 1000 mg paracetamol-tabletter, hverken med eller uden et måltid, efter 14 ugers behandling med depotformulering af exenatid.  $C_{\max}$  for paracetamol faldt med 16 % (fastende) og 5 % (mæt), og  $t_{\max}$  steg fra cirka 1 time i kontrolperioden til 1,4 timer (fastende) og 1,3 timer (mæt).

Nedenstående interaktionsstudier er udført med anvendelse af 10 mikrog exenatid opløsning til injektion, men ikke med depotformulering af exenatid.

### Warfarin

Der blev observeret en forsinkelse i  $t_{\max}$  på cirka 2 timer, når warfarin blev administreret 35 minutter efter exenatid opløsning til injektion. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante virkninger på  $C_{\max}$  eller AUC. Der er spontant indberettet forhøjet INR i forbindelse med samtidig anvendelse af warfarin og depotformulering af exenatid. INR bør monitoreres i starten af behandling med depotformulering af exenatid hos patienter, der får warfarin og/eller coumarolderivater (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### Hydroxymethylglutaryl co-enzym A-reduktasehæmmere

Sammenlignet med lovastatin administreret alene faldt AUC og  $C_{\max}$  for lovastatin med henholdsvis omkring 40 % og 28 %, og  $t_{\max}$  var forsinket med cirka 4 timer, når exenatid opløsning til injektion blev administreret samtidig med en enkelt dosis lovastatin (40 mg). I de 30-ugers placebokontrollerede kliniske studier med exenatid opløsning til injektion var samtidig anvendelse af exenatid og HMG CoA-reduktasehæmmere ikke forbundet med konsistente ændringer i lipidprofilerne (se pkt. 5.1). Der er ikke behov for en forud fastlagt justering af dosis, men lipidprofilerne bør overvåges efter behov.

#### Digoxin og lisinopril

I interaktionsstudier af virkningen af exenatid opløsning til injektion på digoxin og lisinopril var der ingen klinisk relevante effekter på  $C_{\max}$  eller AUC. Der blev imidlertid observeret en forsinkelse i  $t_{\max}$  på cirka 2 timer.

#### Ethinylestradiol og levonorgestrel

Administration af et oralt kontraceptivum som kombinationsbehandling (30 mikrogram ethinylestradiol plus 150 mikrogram levonorgestrel) 1 time inden exenatid opløsning til injektion ændrede ikke AUC,  $C_{\max}$  eller  $C_{\min}$  for hverken ethinylestradiol eller levonorgestrel. Administration af det orale kontraceptivum 35 minutter efter exenatid påvirkede ikke AUC, men medførte et fald i  $C_{\max}$  for ethinylestradiol på 45 % og i  $C_{\max}$  for levonorgestrel på 27-41 % samt en forsinkelse i  $t_{\max}$  på 2-4 timer som følge af forsinket gastrisk tømning. Faldet i  $C_{\max}$  er af begrænset klinisk relevans, og der er ikke behov for justeringer af doserne af orale kontraceptiva.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier med exenatid er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder

På grund af exenatids lange udvaskningsperiode i depotformulering skal kvinder i den fertile alder anvende kontraception, når de er i behandling med depotformulering af exenatid. Dette lægemiddel skal seponeres mindst 3 måneder inden en planlagt graviditet.

#### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af depotformulering af exenatid til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Depotformulering af exenatid bør ikke anvendes under graviditet og anvendelse af insulin anbefales.

#### Amning

Det er ukendt, om exenatid udskilles i human mælk. Depotformulering af exenatid må ikke anvendes under amning.

#### Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier på mennesker.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Depotformulering af exenatid påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis depotformulering af exenatid anvendes i kombination med et sulfonylurea-produkt, skal patienterne rådes til at tage forholdsregler for at undgå hypoglykæmi i forbindelse med bilkørsel og brug af maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger hos voksne var fortrinsvis relateret til mave-tarm-kanalen (kvalme, som var den hyppigste bivirkning og forbundet med igangsættelse af behandlingen og som aftog med tiden, og diaré). Desuden forekom der reaktioner på injektionsstedet (pruritus, noduli, erytem), hypoglykæmi (i forbindelse med et sulfonylurea) samt hovedpine. De fleste bivirkninger forbundet med depotformulering af exenatid var lette til moderate i styrke.

#### Liste af bivirkninger i tabelform

Hyppigheden af bivirkninger af depotformulering af exenatid identificeret i kliniske studier og spontane rapporter hos voksne (ikke observeret i kliniske studier, hyppighed ikke kendt) er opsummeret i tabel 1 nedenfor.

Baggrundsbehandlingen i de kliniske studier med depotformulering af exenatid hos voksne bestod af diæt og motion, metformin, et sulfonylurea-præparat, et thiazolidindion-præparat, en kombination af orale glucosesænkende lægemidler eller en basal insulin.

Bivirkningerne er angivet nedenfor i henhold til MedDRA-konventionen, inddelt efter systemorganklasse og absolut hyppighed. Hyppighederne defineres således: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Bivirkninger ved depotformulering af exenatid identificeret fra kliniske studier og spontane indberetninger hos voksne**

Systemorganklasse/ bivirkning	Hyppighed					
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<b>Blod og lymfesystem</b>						
Lægemeddelinduceret trombocytopeni						X <sup>4</sup>
<b>Lever og galdeveje</b>						
Kolecystitis			X <sup>6</sup>			
Kolelithiasis			X <sup>6</sup>			
<b>Immunsystemet</b>						
Anafylaktisk reaktion				X <sup>1</sup>		
<b>Metabolisme og ernæring</b>						
Hypoglykæmi (med et sulfonylurinstof)	X <sup>1</sup>					
Hypoglykæmi (med insulin)		X <sup>2,3</sup>				
Nedsat appetit		X <sup>1</sup>				
Dehydrering			X <sup>1</sup>			
<b>Nervesystemet</b>						
Hovedpine		X <sup>1</sup>				
Svimmelhed		X <sup>1</sup>				
Dysgeusi			X <sup>1</sup>			
Døsighed			X <sup>1</sup>			
<b>Mave-tarm-kanalen</b>						
Tarmobstruktion			X <sup>1</sup>			
Akut pancreatitis (se pkt. 4.4)			X <sup>1</sup>			
Kvalme	X <sup>1</sup>					
Opkastning		X <sup>1</sup>				
Diaré	X <sup>1</sup>					

Dyspepsi		X <sup>1</sup>				
Abdominal smerter		X <sup>1</sup>				
Gastroøsofageal reflukssygdom		X <sup>1</sup>				
Abdominal distension		X <sup>1</sup>				
Ructus			X <sup>1</sup>			
Obstipation		X <sup>1</sup>				
Flatulens		X <sup>1</sup>				
Forsinket ventrikel- tømming			X <sup>5</sup>			
<b>Hud og subkutane væv</b>						
Makuløst og papuløst udslæt						X <sup>4</sup>
Pruritus og/eller urticaria		X <sup>1</sup>				
Angioødem						X <sup>4</sup>
Absces og cellulitis ved injektionsstedet						X <sup>4</sup>
Hyperhidrose			X <sup>1</sup>			
Alopeci			X <sup>1</sup>			
<b>Nyrer og urinveje</b>						
Ændret nyrefunktion, herunder akut nyresvigt, forværret kronisk nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet serumkreatinin (se pkt. 4.4).			X <sup>1</sup>			
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>						
Pruritus på injektionsstedet		X <sup>1</sup>				
Træthed		X <sup>1</sup>				
Erytem på injektionsstedet		X <sup>1</sup>				
Udslæt på injektionsstedet			X <sup>1</sup>			
Asteni		X <sup>1</sup>				
Nervøsitet				X <sup>1</sup>		
<b>Undersøgelser</b>						
Stigning i international normaliseret ratio (se pkt. 4.4)						X <sup>4</sup>



<sup>1</sup> Hyppighed baseret på tolv fuldførte langtidseffekt- og sikkerhedsstudier med depotformulering af exenatid n=2868 i alt (patienter på sulfonylurinstof n=1002).

<sup>2</sup> Baseret på hypoglykæmiske hændelser, som 1. resulterer i bevidsthedstab, krampeanfald eller koma, som afhjælpes ved administration af glucagon eller glucose, ELLER 2. kræver assistance til afhjælpning fra tredjepart på grund af nedsat bevidsthed eller adfærd og har glucoseværdier på < 54 mg/dl (3 mmol/l), ELLER 3. resulterer i symptomer, der er i overensstemmelse med hypoglykæmi med samtidig glucose < 54 mg/dl (3 mmol/l) før behandling.

<sup>3</sup> Hyppighed rapporteret fra studiet med den kontrollerede behandlingsperiode på 28 uger med depotformulering af exenatid som tillægsbehandling til insulin glargin (N=231).

<sup>4</sup> Hyppighed baseret på data fra spontane indberetninger af depotformulering af exenatid (ukendt denominator).

<sup>5</sup> Hyppighed baseret på 16 fuldførte langtidseffekt- og sikkerhedsstudier med depotformulering af exenatid n = 4086 i alt.

<sup>6</sup> Hyppighed baseret på gennemførte BYDUREON-studier af sikkerhed og virkning (n=3560 i alt); omfatter DURATION 7 og DURATION 8 studierne.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Lægemeddelinduceret trombocytopeni*

Lægemeddelinduceret trombocytopeni (DITP (drug-induced thrombocytopenia)) med exenatid-afhængig produktion af antistoffer mod trombocytter er rapporteret hos voksne efter markedsføring. DITP er en immunmedieret reaktion, der er forårsaget af lægemiddelafhængig trombocyt-reaktive antistoffer. Disse antistoffer forårsager destruktion af trombocytter ved tilstedeværelsen af det sensibiliserende lægemiddel.

#### *Hypoglykæmi*

Forekomsten af hypoglykæmi steg, når depotformulering af exenatid blev brugt til voksne i kombination med et sulfonylurea-præparat (24,0 % vs. 5,4 %) (se pkt. 4.4). Nedsættelse af dosis af sulfonylurea bør overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi i forbindelse med anvendelsen af et sulfonylurea (se pkt. 4.2 og 4.4).

Depotformulering af exenatid var forbundet med en signifikant lavere forekomst af episoder med hypoglykæmi end basal insulin hos patienter, der også fik behandling med metformin (3 % vs. 19 %), og hos patienter, der også fik behandling med metformin og sulfonylurea (20 % vs. 42 %).

Samlet set for 12 studier med depotformulering af exenatid var de fleste episoder med hypoglykæmi (99,9 % n=649) milde og forsvandt efter oral administration af kulhydrater. Der blev indberettet alvorlig hypoglykæmi for en enkelt patient, som havde en lav blodglucoseværdi (2,2 mmol/l) og behov for hjælp med indtagelse af kulhydrater oralt, hvilket fik hændelsen til at svinde.

Når depotformulering af exenatid blev anvendt som tillæg til basal insulin, var der ikke behov for nogen indledende dosisjustering af insulin. Depotformulering af exenatid i kombination med basal insulin udviste ingen klinisk signifikante forskelle i forekomsten af hypoglykæmiske episoder sammenlignet med insulin. Der var ingen episoder med alvorlig hypoglykæmi i gruppen, som fik depotformulering af exenatid sammen med insulin.

#### *Kvalme*

Den hyppigst indberettede bivirkning hos voksne var kvalme. Generelt indberettede 20 % af de patienter, som blev behandlet med depotformulering af exenatid, mindst én episode med kvalme sammenlignet med 34 % af patienterne, der fik exenatid opløsning til injektion. De fleste episoder med kvalme var lette til moderate. Hyppigheden faldt i takt med den fortsatte behandling hos de fleste patienter, der i starten havde kvalme.

Antallet af patienter der udgik af behandling på grund af bivirkninger i det 30-ugers kontrollerede studie var 6 % for patienter, der blev behandlet med depotformulering af exenatid, og 5 % for patienter, der blev behandlet med exenatid opløsning til injektion. De hyppigste bivirkninger, som i begge behandlingsgrupper førte til seponering, var kvalme og opkastning. Seponering på grund af

kvalme eller opkastning forekom for < 1 % af de patienter, der blev behandlet med depotformulering af exenatid, og for 1 % af de patienter, som fik exenatid opløsning til injektion.

#### *Reaktioner på injektionsstedet*

I de kliniske studiers kontrolfase på 6 måneder blev der hos voksne oftere observeret reaktioner på injektionsstedet hos de patienter, der blev behandlet med depotformulering af exenatid, end hos de patienter, som blev behandlet med komparator (16 % vs. 2-7 %). Disse reaktioner var generelt lette og førte normalt ikke til udtrædelse af studierne. Man kan forsøge at symptomlindre, mens behandlingen fortsætter. Ved efterfølgende injektioner bør et nyt indstikssted benyttes hver uge. I forbindelse med brug efter markedsføringen er der indberettet tilfælde af abscesser og cellulitis på injektionsstedet.

I kliniske studier blev der meget hyppigt observeret mindre subkutane noduli på injektionsstedet, hvilket stemmer overens med de kendte egenskaber for formuleringen af poly (D,L-laktid-coglycolid)-polymermikrokugler. De fleste enkelte noduli var asymptomatiske, havde ingen betydning for deltagelsen i studiet og forsvandt inden for 4-8 uger.

#### *Immunogenicitet*

Svarende til de potentielt immunogene egenskaber for protein- og peptidholdige lægemidler kan patienterne udvikle antistoffer mod exenatid efter behandling med depotformulering af exenatid. Hos de fleste patienter, der udvikler antistoffer, mindskes antistofitrene med tiden.

Forekomsten af antistoffer (høje eller lave titre) er ikke prædiktiv for den glykæmiske kontrol hos den enkelte patient.

I kliniske studier med depotformulering af exenatid til voksne havde cirka 45 % af patienterne lave antistoftitre mod exenatid ved studiets afslutning. Generelt var procentdelen af antistofpositive patienter ens på tværs af de kliniske studier. Generelt var niveauet af glykæmisk kontrol (HbA<sub>1c</sub>) sammenligneligt med det niveau, der ses hos patienter uden antistoftitre. I fase 3-studierne havde 12 % af patienterne i gennemsnit højere antistoftitre. Hos en del af disse patienter var det glykæmiske respons på depotformulering af exenatid ikke til stede ved slutningen af studiernes kontrolperiode. Manglende forbedring af blodglucose blev observeret hos 2,6 % af patienterne med højere antistoftitre og hos 1,6 % af patienterne, som var antistof-negative.

Patienter, der udviklede antistoffer mod exenatid, var tilbøjelige til at få flere reaktioner på injektionsstedet (for eksempel rødme og kløe i huden), men havde ellers samme hyppighed og type af bivirkninger, som patienter uden antistoffer mod exenatid.

For voksne patienter, der blev behandlet med depotformulering af exenatid, var forekomsten af potentielt immunogene reaktioner på injektionsstedet (oftest pruritus med eller uden erytem) i 30-ugers- og de to 26-ugersstudier på 9 %. Disse reaktioner blev observeret mindre hyppigt hos antistof-negative patienter (4 %) sammenlignet med de antistof-positive patienter (13 %) og med øget forekomst hos patienter med højere antistoftitre.

Undersøgelse af antistof-positive prøver viste ingen signifikant krydsreaktivitet med tilsvarende endogene peptider (glucagon eller GLP-1).

#### *Hurtigt vægttab*

I et 30-ugers studie med voksne havde cirka 3 % (n = 4/148) af de patienter, som blev behandlet med depotformulering af exenatid mindst én periode med hurtigt vægttab (registreret fald i legemsvægt på mere end 1,5 kg/uge mellem to studiebesøg i træk).

#### *Øget hjerterefrekvens*

En gennemsnitlig øgning af hjerterefrekvensen (HR) på 2,6 slag pr. minut (bpm) fra *baseline* (74 bpm) blev fundet i poolede kliniske data fra studier med depotformulering af exenatid til voksne. Femten procent af de patienter, der blev behandlet med depotformulering af exenatid, havde en gennemsnitlig øgning af HR på  $\geq 10$  bpm. Cirka 5 % -10 % af forsøgspersonerne i de andre behandlingsgrupper havde en gennemsnitlig øgning af HR på  $\geq 10$  bpm.

### *Pædiatrisk population*

Sikkerhedsprofilen for exenatid i et klinisk studie med unge og børn i alderen 10 år og derover (se pkt. 5.1) var tilsvarende den, der blev observeret i studierne med voksne.

I det pædiatriske studie var der ingen alvorlige hændelser med hypoglykæmi.

I løbet af den 24-ugers dobbeltblindede behandlingsperiode havde én patient (1,7 %) i gruppen med depotformulering af exenatid og én patient (4,3 %) i placebogruppen mild hypoglykæmi (defineret som en ikke-alvorlig hændelse med hypoglykæmi med symptomer, der var i overensstemmelse med hypoglykæmi og en glucoseværdi under 3 mmol/l [54 mg/dl] inden behandling af episoden). Begge patienter fik insulin som baggrundsbehandling.

Andre hændelser med hypoglykæmi episoder, der ikke opfyldte kriterierne for hverken mild eller alvorlig, blev rapporteret af investigator hos 8 patienter (13,6 %) og 1 patient (4,3 %) i henholdsvis gruppen med depotformulering af exenatid og placebogruppen. Ud af disse modtog 6 patienter i gruppen med depotformulering af exenatid og 1 patient i placebogruppen insulin som baggrundsbehandling.

I det pædiatriske studie var den maksimale antistoftiter, opnået på et hvilket som helst tidspunkt i studiet, lav (<625) for cirka 29,3 % af patienterne og høj (≥625) for cirka 63,8 % af patienterne. Procentdelen af patienter med positive antistoftitre nåede det maksimale niveau ved omtrent uge 12. Da studiet fortsatte til uge 52 var procentdelen af patienter med høje titre faldet (30,4 %), og procentdelen af patienter med lave titre (41,3 %) steget. Patienter med højere antistoftitre kan have et svækket HbA<sub>1c</sub>-respons (se pkt. 4.4).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Virkninger af overdoser af exenatid (baseret på kliniske studier med exenatid opløsning til injektion) var kraftig kvalme, kraftig opkastning og hurtigt faldende blodglucosekoncentrationer. I tilfælde af overdosering bør passende understøttende behandling iværksættes i henhold til patientens kliniske tegn og symptomer.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til brug mod diabetes, glucagon-lignende peptid 1 receptor (GLP-1) analoger, ATC-kode: A10BJ01.

### Virkningsmekanisme

Exenatid er en glucagon-lignende peptid-1 (GLP-1)-receptoragonist, der har adskillige antihyperglykæmiske egenskaber som glucagon-lignende peptid-1 (GLP-1). Aminosyresekvensen af exenatid overlapper delvist sekvensen af human GLP-1. Exenatid har vist sig at binde til og aktivere den kendte humane GLP-1-receptor *in vitro*, idet dens virkningsmekanisme medieres af cyklisk AMP og/eller andre intracellulære signalbaner.

Exenatid øger udskillelsen af insulin fra betaceller i pancreas på glucoseafhængig basis. Udskillelsen af insulin aftager, efterhånden som blodglucosekoncentrationen falder. Da exenatid blev brugt i kombination med metformin og/eller et thiazolidindion, blev der ikke observeret nogen stigning i

forekomsten af hypoglykæmi i forhold til placebo kombineret med metformin og/eller et thiazolidindion, hvilket kan skyldes denne glucoseafhængige insulinotropiske mekanisme (se pkt. 4.4).

Exenatid undertrykker glukagonudskillelse, som vides at være uhensigtsmæssigt forhøjet hos patienter med type 2-diabetes. Lavere glukagonkoncentration fører til nedsat produktion af glucose i leveren. Exenatid forringer dog ikke det normale glukagonrespons og andre hormoners respons på hypoglykæmi.

Exenatid forsinker ventrikeltømningen og medfører dermed, at glucose fra et måltid optræder senere i kredsløbet end normalt.

Administration af exenatid har vist sig at nedsætte indtagelsen af mad på grund af nedsat appetit og øget mæthed.

#### Farmakodynamisk virkning

Exenatid forbedrer den glykæmiske kontrol gennem en vedvarende sænkning af både den postprandiale og fastende glucosekoncentration hos patienter med type 2-diabetes. I modsætning til naturligt GLP-1 har depotformulering af exenatid en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil hos mennesker, der er egnet til administration én gang ugentlig.

Et farmakodynamisk studie med exenatid viste blandt patienter med type 2-diabetes (n=13) en genoprettelse af insulinudskillelsens første fase og forbedret insulinudskillelse i anden fase som reaktion på en intravenøs glucosebolus.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Resultaterne af længerevarende kliniske studier med depotformulering af exenatid er vist nedenfor. Disse studier omfattede 1356 voksne forsøgspersoner behandlet med depotformulering af exenatid, 52 % mænd og 48 % kvinder; 230 forsøgspersoner (17 %) var  $\geq 65$  år.

Derudover omfattede et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med fokus på kardiovaskulære hændelser (EXSCEL) 14.752 voksne forsøgspersoner med type 2-diabetes og ethvert niveau af CV-risiko ved tilføjelse til den nuværende sædvanlige behandling.

#### Glykæmisk kontrol

Depotformulering af exenatid 2 mg én gang ugentligt er i to studier med voksne blevet sammenlignet med exenatid 5 mikrog opløsning til injektion administreret to gange dagligt i 4 uger efterfulgt af exenatid 10 mikrog opløsning til injektion administreret to gange dagligt. Det ene studie varede 24 uger (n=252), og det andet 30 uger (n=295) efterfulgt af en ublindet forlængelse på 7 år, hvor alle patienter blev behandlet med depotformulering af exenatid 2 mg én gang ugentligt (n=258). I begge studier var der et klart fald i HbA<sub>1c</sub> i begge behandlingsgrupper allerede ved den første måling af HbA<sub>1c</sub> efter behandlingsstart (uge 4 eller 6).

Depotformulering af exenatid medførte en statistisk signifikant reduktion i HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med patienter, der fik exenatid opløsning til injektion (tabel 2).

Der var en klinisk relevant effekt af depotformulering af exenatid og exenatid opløsning til injektion på HbA<sub>1c</sub>, uanset den antidiabetiske baggrundsbehandling i begge studier.

Der var klinisk og statistisk signifikant flere patienter på depotformulering af exenatid end på exenatid opløsning til injektion, som opnåede et fald i HbA<sub>1c</sub> på  $\leq 7$  % eller  $< 7$  % i de to studier (henholdsvis  $p < 0,05$  og  $p \leq 0,0001$ ).

Både patienter på depotformulering af exenatid og patienter på exenatid opløsning til injektion opnåede et vægttab sammenlignet med *baseline*, omend forskellen på de to behandlingsarme ikke var signifikant.

I den ukontrollerede studieførlængelse opnåede evaluerbare patienter, der skiftede fra exenatid opløsning til injektion til depotformulering af exenatid i uge 30 (n = 121), den samme forbedring i HbA<sub>1c</sub> på -2,0 % i uge 52 sammenlignet med *baseline* som patienter, der blev behandlet med depotformulering af exenatid. For alle patienter, der fuldførte den ukontrollerede forlængelse af studiet på 7 år (n = 122 ud af 258 patienter i forlængelsesfasen), steg HbA<sub>1c</sub> gradvist over tid fra uge 52 og fremover, men var efter 7 år stadig nedsat i forhold til *baseline* (-1,5 %). Vægttabet blev opretholdt over 7 år hos disse patienter.

**Tabel 2: Resultater af to studier med depotformulering af exenatid *versus* exenatid opløsning til injektion i kombination med diæt og motion alene, metformin og/eller sulfonylurea og metformin og/eller thiazolidindion (*intent-to-treat*-patienter)**

24-ugers studie	Depot-formulering af exenatid 2 mg	Exenatid opløsning til injektion 10 mikrog
N	129	123
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<i>Baseline</i>	8,5	8,4
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)</b>	-0,67 (-0,94, -0,39)**	
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	58	30
Ændring i fastende plasmaglcose (mmol/l) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i>	97	94
Ændring fra <i>baseline</i> (±SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)</b>	-0,95 (-1,91; 0,01)	
<b>30-ugers studie</b>		
N	148	147
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<i>Baseline</i>	8,3	8,3
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)</b>	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 %</b>	73	57
Ændring i fastende plasmaglcose (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i>	102	102
Ændring fra <i>baseline</i> (±SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)</b>	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE = standardafvigelse, CI= konfidensinterval, \* p < 0,05, \*\*p < 0,0001

Der er hos voksne udført et studie af 26 ugers varighed, hvor depotformulering af exenatid 2 mg er sammenlignet med insulin glargin en gang dagligt. Sammenlignet med behandling med insulin glargin viste depotformulering af exenatid en større ændring i HbA<sub>1c</sub>, signifikant reduceret gennemsnitlig legemsvægt og var forbundet med færre hypoglykæmiske hændelser (tabel 3).

**Tabel 3: Resultater af et 26-ugers studie med depotformulering af exenatid *versus* insulin glargin i kombination med metformin alene eller metformin og sulfonylurinstof (*intent-to-treat*-patienter)**

	Depot-formulering af exenatid 2 mg	Insulin-glargin <sup>1</sup>
N	233	223
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<i>Baseline</i>	8,3	8,3
Ændring fra <i>baseline</i> (±SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne 95 % CI)</b>	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 %</b>	62	54
<b>Ændring i fastende serumglucose (mmol/l) (± SE)</b>	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i>	91	91
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)</b>	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

SE = standardafvigelse, CI= konfidensinterval, \* p < 0,05

<sup>1</sup> Insulin glargin blev doseret til en target glukosekoncentration på 4,0 til 5,5 mmol/l (72 til 100 mg/dl). Den gennemsnitlige dosis insulin glargin ved behandlingens start var 10,1 IE/dag, stigende til 31,1 IE/dag for patienter, der blev behandlet med insulin glargin.

Resultaterne efter 156 uger var i overensstemmelse med de resultater, der tidligere var rapporteret i 26-ugers interimrapporten. Behandling med depotformulering af exenatid forbedrede glykæmisk kontrol og vægtkontrol vedvarende signifikant, sammenlignet med insulin glargin-behandling. De sikkerhedsmæssige fund efter 156 uger var i overensstemmelse med dem, der blev rapporteret efter 26 uger.

I et 26-ugers dobbeltblindt studie blev depotformulering af exenatid sammenlignet med sitagliptin og pioglitazon i maksimumdoser hos voksne forsøgsparticipanter, der også fik metformin. Alle behandlingsgrupper havde et signifikant fald i HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med *baseline*. Depotformulering af exenatid udviste superioritet i forhold til både sitagliptin og pioglitazon, hvad angår ændringen i HbA<sub>1c</sub> fra *baseline*.

Depotformulering af exenatid udviste betydeligt større vægttab end sitagliptin. Patienterne i behandling med pioglitazon tog på i vægt (tabel 4).

**Tabel 4: Resultater af et 26-ugers studie med depotformulering af exenatid *versus* sitagliptin og *versus* pioglitazon i kombination med metformin (*intent-to-treat*-patienter)**

	Depot-formulering af exenatid 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
<i>Baseline</i>	8,6	8,5	8,5
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI) <i>versus</i> sitagliptin</b>	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI) <i>versus</i> pioglitazon</b>	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 %</b>	62	36	49
Ændring i fastende serumglucose (mmol/l) (±SE)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>			
<i>Baseline</i>	89	87	88
Ændring fra <i>baseline</i> (±SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI) <i>versus</i> sitagliptin</b>	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI) <i>versus</i> pioglitazon</b>	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SE = standardafvigelse, CI= konfidensinterval, \* p < 0,05, \*\*p < 0,0001

I et 28-ugers dobbeltblindet studie med voksne blev kombinationen af depotformulering af exenatid og dapagliflozin sammenlignet med henholdsvis depotformulering af exenatid alene og dapagliflozin alene hos forsøgsparticipantene, som også fik metformin. Alle behandlingsgrupper opnåede en reduktion i HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med *baseline*. Gruppen behandlet med depotformulering af exenatid og dapagliflozin udviste superioritet for reduktion af HbA<sub>1c</sub> fra *baseline* sammenlignet med depotformulering af exenatid alene og dapagliflozin alene (tabel 5).

Kombinationen af depotformulering af exenatid og dapagliflozin gav signifikant større vægttab end lægemidlerne hver for sig (tabel 5).

**Tabel 5: Resultater af et 28-ugers studie med depotformulering af exenatid og dapagliflozin versus depotformulering af exenatid alene og dapagliflozin alene, i kombination med metformin (intent-to-treat-patienter)**

	Depot-formulering af exenatid 2 mg 1x ugentligt + Dapagliflozin 10 mg 1x dgl.	Depot-formulering af exenatid 2 mg 1x ugentligt + Placebo 1x dgl.	Dapagliflozin 10 mg 1x dgl. + Placebo 1x ugentligt
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>227</b>	<b>230</b>
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
<i>Baseline</i>	9,3	9,3	9,3
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE) <sup>a</sup>	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem kombinationen og hver enkelt aktivt lægemiddel (95 % CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59* (-0,84, -0,34)
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	<b>45</b>	<b>27</b>	<b>19</b>
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i fastende serumglucose (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>	<b>-3,7 (±0,2)</b>	<b>-2,5 (± 0,2)</b>	<b>-2,7 (± 0,2)</b>
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem kombinationen og hver enkelt aktivt lægemiddel (95 % CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i 2-timers postprandial serumglucose (mmol/l) (± SE)<sup>a</sup></b>	<b>-4,9 (±0,2)</b>	<b>-3,3 (±0,2)</b>	<b>-3,4 (±0,2)</b>
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem kombinationen og hver enkelt aktivt lægemiddel (95 % CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>			
<i>Baseline</i>	92	89	91
Ændring fra <i>baseline</i> (±SE) <sup>a</sup>	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem kombinationen og hver enkelt aktivt lægemiddel (95 % CI)		-2,00** (-2,79, -1,20)*	-1,33** (-2,12, -0,55)

SE = standardafvigelse, CI= konfidensinterval, N=antal patienter.

<sup>a</sup> Korrigeret mindste kvadraters metode (LS Means) og forskellen mellem behandlingsgrupperne i ændringen fra baseline værdierne ved Uge 28 er beskrevet ved Mixed Model Repeated Measures (MMRM), som også inkluderer behandling, region, baseline HbA<sub>1c</sub> stratum (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %), uge, og behandlingens ugentlige interaktion som faste faktorer og baselineværdien som kovariat.

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

p-værdierne er alle justeret for multiplicitet.

Analyserne ekskluderer målinger som er efter akutbehandling og efter for tidlig seponering af forsøgsmedicin.

I et dobbeltblindet studie med voksne af 28 ugers varighed blev depotformulering af exenatid som tillæg til insulin glargin alene eller sammen med metformin sammenlignet med placebo som tillæg til insulin glargin alene eller med metformin. Insulin glargin blev doseret med fastende plasmaglukose på 4,0 til 5,5 mmol/l (72 til 99 mg/dl) som mål. Depotformulering af exenatid viste sig at være bedre end placebo til at reducere HbA<sub>1c</sub> fra *baseline* til uge 28 (tabel 6).

Depotformulering af exenatid var bedre end placebo til at reducere legemsvægten ved uge 28 (tabel 6).



**Tabel 6: Resultater af et 28-ugers studie med depotformulering af exenatid *versus* placebo i kombination med insulin glargin alene eller sammen med metformin (*intent-to-treat*-patienter)**

	Depotformulering af exenatid 2 mg + Insulin glargin <sup>a</sup>	Placebo + Insulin glargin <sup>a</sup>
N	230	228
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<i>Baseline</i>	8,5	8,5
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE) <sup>b</sup>	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Gennemsnitlig forskel i ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> ≤7 %<sup>c</sup></b>	33*	7
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i>	94	94
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE) <sup>b</sup>	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Gennemsnitlig forskel i ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
<b>Ændring fra <i>baseline</i> i 2-timers postprandial plasmagluose (mmol/l) (± SE)<sup>b,d</sup></b>	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Gennemsnitlig forskel i ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=antal patienter i hver behandlingsgruppe, SE = standardafvigelse, CI= konfidensinterval, \*p-værdi < 0,001 (justeret for multiplicitet).

a. Ændringen i LS means (korrigeret mindste kvadraters metode) i gennemsnitlig daglig insulindosis var 1,6 enheder for gruppen med depotformulering af exenatid og 3,5 enheder for placebogruppen.

b. Justeret LS means og behandlingsgruppeforskelle(ne) for ændringen fra *baseline*-værdier i uge 28 er modelleret med en MMRM-metode (mixed model repeated measures), som inkluderer behandling, region, *baseline* HbA<sub>1c</sub> stratum (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %), *baseline* SU-behandling stratum (ja vs. nej), uge og behandlingens ugentlige interaktion som faste faktorer og *baseline*-værdi som kovariat. Den absolutte ændring i 2-timers postprandial plasmagluose i uge 28 er modelleret på samme måde med ANCOVA.

c. Alle patienter med manglende endepunktdata registreres som non-responder.

d. Efter en tolerancetest med et standardmåltid.

Analyserne ekskluderer målinger efter akutbehandling og efter for tidlig seponering af forsøgsmedicin.

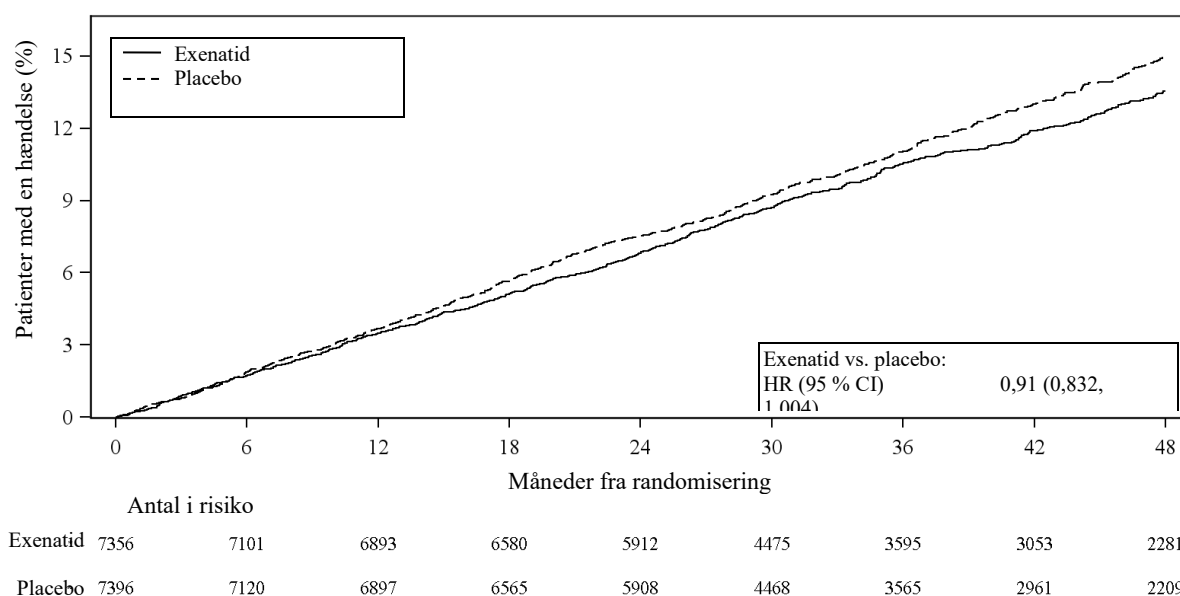
### Kardiovaskulær evaluering

EXSCEL var et pragmatisk kardiovaskulære (CV) outcome studie med fokus på kardiovaskulære (CV) hændelser hos voksne patienter med type 2 diabetes og ethvert niveau af CV risiko. I alt 14.752 patienter blev randomiseret 1:1 til enten depotformulering af exenatid 2 mg én gang ugentligt eller placebo, som blev tilføjet til deres sædvanlige behandling, der kunne omfatte SGLT2-hæmmere. Patienterne blev fulgt som i klinisk rutinepraksis i median 38,7 måneder med en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 27,8 måneder. Vitalstatus var ved afslutning af studiet kendt for henholdsvis 98,9 % og 98,8 % af patienterne i gruppen med depotformulering af exenatid og placebo. Den gennemsnitlige alder ved studiets start var 62 år (hvor 8,5 % af patienterne var ≥ 75 år). Ca. 62 % af patienterne var af hankøn. Det gennemsnitlige BMI var 32,7 kg/m<sup>2</sup>, og den gennemsnitlige varighed af diabetes var 13,1 år. Det gennemsnitlige HbA<sub>1c</sub> var 8,1 %. Ca. 49,3 % havde let nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] ≥ 60 til ≤ 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og 21,6 % havde moderat nedsat nyrefunktion (eGFR ≥ 30 til ≤ 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Samlet set havde 26,9 % af patienterne ikke haft nogen tidligere CV-hændelser, 73,1 % havde haft mindst én tidligere CV-hændelse.

Det primære sikkerhedsendepunkt (noninferioritet) og effekt endepunkt (superioritet) i EXSCEL var tiden til første bekræftede alvorlige hjerte-kar-relaterede hændelse (MACE (Major Adverse Cardiac Event)): kardiovaskulær (CV)-relateret dødsfald, ikke-letal myokardieinfarkt (MI) eller ikke-letal slagtilfælde. Dødelighed af alle årsager var det første sekundære endepunkt, der blev vurderet.

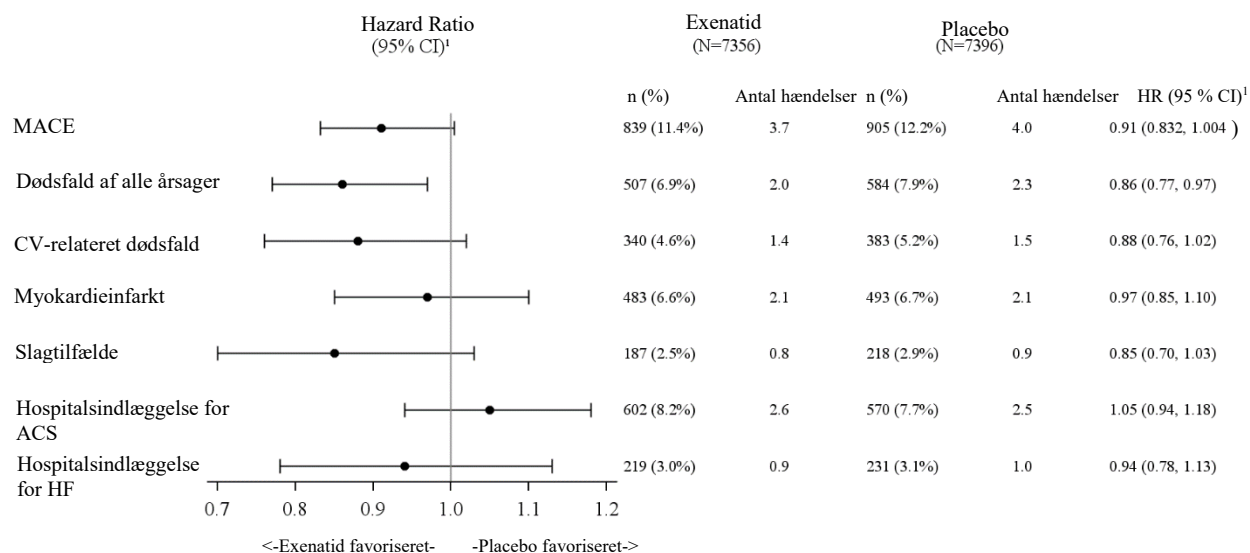
Depotformulering af exenatid forøgede ikke den kardiovaskulære risiko hos patienter med type 2-diabetes mellitus sammenlignet med placebo, når det blev tilføjet til den nuværende sædvanlige pleje (HR: 0,91; 95 % CI: 0,832, 1,004;  $P < 0,001$  for noninferioritet) se figur 1. I en præ-specificeret undergruppeanalyse i EXSCEL var HR for MACE 0,86 (95 % CI: 0,77-0,97) hos patienter med *baseline* eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og 1,01 (95 % CI: 0,86–1,19) hos patienter med *baseline* eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Resultaterne af det primære sammensatte og sekundære kardiovaskulære endepunkt er vist i figur 2.

**Figur 1: Tid til første vurderede MACE (intent-to-treat-patienter)**



HR=hazard ratio, CI=konfidensinterval

**Figur 2: Forest Plot: Analyse af primære og sekundære endepunkter (intent-to-treat-patienter)**



ACS=akut koronart syndrom; CI=konfidensinterval; CV=kardiovaskulær; HF=hjertesvigt; HR=hazard ratio; MACE=alvorlig hjerte-kar-relateret hændelse; MI=myokardieinfarkt; n=antal patienter med en hændelse; N=antal patienter i behandlingsgruppen.

<sup>1</sup> HR (aktiv/placebo) og CI er baseret på Cox proportional hazards-regressionsmodel, stratificeret af tidligere CV-hændelse kun med behandlingsgruppen som forklarende variabel.

Behovet for yderligere antihyperglykæmisk medicin blev reduceret med 33 % i gruppen med depotformulering af exenatid (eksponeringsjusteret incidens på 10,5 pr. 100 patientår) sammenlignet

med placebogrupper (eksponeringsjusteret incidens på 15,7 pr. 100 patientår). Der blev observeret en reduktion i HbA<sub>1c</sub> i løbet af studiet med en samlet behandlingsforskel på -0,53 % (depotformulering af exenatid vs. placebo).

#### Legemsvægt

Der er observeret fald i legemsvægt sammenlignet med *baseline* i alle studier med depotformulering af exenatid. I de 4 komparatorkontrollerede studier er dette vægttab set hos patienter, der blev behandlet med depotformulering af exenatid, uanset forekomsten af kvalme, omend vægttabet var større i gruppen med kvalme (gennemsnitligt vægttab på -2,9 kg til -5,2 kg med kvalme vs. -2,2 kg til -2,9 kg uden kvalme).

I de 4 komparatorkontrollerede studier varierede andelen af patienter, der oplevede fald i både legemsvægt og HbA<sub>1c</sub>, fra 70 til 79 % (andelen af patienter, der havde fald i HbA<sub>1c</sub>, varierede fra 88 til 96 %).

#### Plasma-/serumglucose

Behandling med depotformulering af exenatid medførte signifikant fald i koncentrationen af fastende plasma-/serumglucose. Disse fald blev observeret så tidligt som efter 4 uger. I det placebokontrollerede studie med insulin glargin var ændringen fra *baseline* til uge 28 i fastende plasmaglutose -0,7 mmol/l for gruppen med depotformulering af exenatid og -0,1 mmol/l for placebogrupper.

Der blev desuden observeret fald i postprandialkoncentration. Forbedringen i koncentrationen af fastende plasmaglutose varede ved i 52 uger.

#### Betacelle-funktion

Ved brug af Homeostasis Model Assessment (HOMA-B) tyder kliniske studier på, at depotformulering af exenatid forbedrer betacelle-funktionen. Virkningen på betacelle-funktionen blev opretholdt i 52 uger.

#### Blodtryk

De 4 komparatorkontrollerede studier med depotformulering af exenatid har vist et fald i det systoliske blodtryk (2,9 - 4,7 mmHg). I et 30-ugers komparatorstudie med exenatid opløsning til injektion reducerede både depotformulering af exenatid og exenatid opløsning til injektion det systoliske blodtryk signifikant fra *baseline* (henholdsvis 4,7±1,1 mmHg og 3,4±1,1 mmHg). Forskellen mellem de to behandlinger var ikke signifikant. Forbedringerne i blodtrykket blev opretholdt i 52 uger.

I det placebokontrollerede studie med insulin glargin var ændringen fra *baseline* til uge 28 i systolisk blodtryk -2,6 mmHg for gruppen med depotformulering af exenatid og -0,7 mmHg for placebogrupper.

Behandlingen med kombinationen af depotformulering af exenatid og dapagliflozin viste ved uge 28 et signifikant gennemsnitligt fald på -4,3±0,8 mmHg i det systoliske blodtryk sammenlignet med depotformulering exenatid alene på -1,2±0,8 mmHg ( $p < 0,01$ ) og med dapagliflozin alene på -1,8±0,8 mmHg ( $p < 0,05$ ).

#### Fastende lipider

Depotformulering af exenatid har ikke vist nogen negative virkninger på lipidparametrene.

#### Pædiatrisk population

Virkning og sikkerhed af depotformulering af exenatid 2 mg én gang ugentligt eller placebo blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret parallelgruppestudie med unge og børn i alderen 10 år og derover med type 2-diabetes, som blev behandlet med diæt og motion alene og motion alene eller i kombination med en stabil dosis af orale antidiabetika og/eller insulin. Depotformuleringen af exenatid var overlegen i forhold til placebo til at reducere HbA<sub>1c</sub> efter 24 uger (tabel 7).

**Tabel 7: Resultater af et 24-ugers studie med depotformulering af exenatid *versus* placebo til unge og pædiatriske patienter i alderen 10 år og derover (*intent-to-treat*-patienter)**

	Depotformulering af exenatid 2 mg 1x ugentligt	Placebo 1x ugentligt
<b>Intent-to-Treat-population (N)</b>	58	24
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<i>Baseline</i>	8,11	8,22
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Gennemsnitlig forskel i ændring fra <i>baseline</i> vs. placebo (95 % CI) <sup>a</sup>	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
<b>Gennemsnitlig fastende plasmaglukose (mmol/l)</b>		
<i>Baseline</i>	9,24	9,08
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> vs. placebo (95 % CI) <sup>b</sup>	-1,2 (-2,72, 0,32)	
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i>	100,33	96,96
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Gennemsnitlig forskel i ændring fra <i>baseline</i> vs. placebo (95 % CI) <sup>b</sup>	-1,22 (-3,59, 1,15)	
<b>Andel, der opnår HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	31,0 %	8,3 %
<b>Andel, der opnår HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 %</b>	19,0 %	4,2 %
<b>Andel, der opnår HbA<sub>1c</sub> &lt; 6,5 %</b>	19,0 %	4,2 %

\*p=0,012

<sup>a</sup> Korrigeret LS mean og forskellen mellem behandlingsgrupperne i ændringen fra *baseline*værdierne ved hvert besøg er beskrevet ved MMRM, herunder behandlingsgruppe, region, besøg, behandlingsgruppe efter besøgsinteraktion, *baseline* HbA<sub>1c</sub> og *baseline* HbA<sub>1c</sub> efter besøgsinteraktion som faste effekter ved anvendelse af en ustruktureret kovariatmatrix.

<sup>b</sup> Korrigeret LS mean og forskellen mellem behandlingsgrupperne i ændringen fra *baseline*værdier ved hvert besøg er beskrevet ved MMRM, herunder behandlingsgruppe, region, besøg, behandlingsgruppe efter besøgsinteraktion, *baseline*værdi, screenings af HbA<sub>1c</sub> (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %) og *baseline*værdi efter besøgsinteraktion som faste effekter ved anvendelse af en ustruktureret kovariatmatrix.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorptionen af exenatid afspejler egenskaberne ved den forlængede frigivelse fra depotformuleringen af exenatid. Når exenatid er absorberet i kredsløbet, distribueres og elimineres det i overensstemmelse med dets kendte farmakokinetiske egenskaber (som beskrevet i dette afsnit).

### Absorption

Efter ugentlig administration af 2 mg depotformulering af exenatid oversteg de gennemsnitlige koncentrationer af exenatid de effektive minimumskoncentrationer (~ 50 pg/ml) på 2 uger med en gradvis stigning i den gennemsnitlige plasmakoncentration af exenatid i løbet af 6 til 7 uger. Efterfølgende blev koncentrationer af exenatid på cirka 151-265 pg/ml opretholdt, hvilket tyder på, at steady state blev opnået. Steady state-koncentrationerne af exenatid opretholdes i intervallet på 1 uge mellem doserne med et minimalt udsving fra maksimum til minimum i forhold til denne gennemsnitlige terapeutiske koncentration.

### Fordeling

Det gennemsnitlige tilsyneladende distributionsvolumen for exenatid efter subkutan administration af en enkelt dosis exenatid er 28 l.

### Biotransformation og elimination

Ikke-kliniske studier har vist, at exenatid fortrinsvis elimineres ved glomerulær filtration med efterfølgende proteolytisk nedbrydning. Den gennemsnitlige tilsyneladende clearance af exenatid er 9 l/t. Disse farmakokinetiske karakteristika for exenatid er uafhængige af dosis. Cirka 10 uger efter seponering af behandling med depotformulering af exenatid faldt de gennemsnitlige plasmakoncentrationer af exenatid til under de målbare minimumskoncentrationer.

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

En farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med nedsat nyrefunktion, der fik 2 mg depotformulering af exenatid, viser, at der kan være en stigning i den systemiske eksponering på ca. 74 % og 23 % (median forudsigelse i hver gruppe) hos patienter med henholdsvis moderat nedsat nyrefunktion (N=10) og let nedsat nyrefunktion (N=56) sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (N=84).

#### *Leverinsufficiens*

Der er ikke udført noget farmakokinetisk studie af patienter med leverinsufficiens. Exenatid elimineres primært via nyrerne, og en leverdysfunktion forventes derfor ikke at påvirke koncentrationerne af exenatid i blodet.

#### *Køn, race og legemsvægt*

Køn, race og legemsvægt har ingen klinisk relevant betydning for farmakokinetikken for exenatid.

#### *Ældre*

Data vedrørende anvendelse til ældre patienter er begrænsede, men tyder på, at der ikke er nogen udtalte ændringer i eksponeringen for exenatid i takt med en stigende alder og op til cirka 75 år.

I et farmakokinetisk studie med exenatid opløsning til injektion til patienter med type 2-diabetes resulterede administration af exenatid (10 mikrog) i en gennemsnitlig stigning i AUC for exenatid på 36 % hos 15 ældre forsøgsparticipanter i alderen 75-85 år sammenlignet med 15 forsøgsparticipanter i alderen 45-65 år. Stigningen i den ældre aldersgruppe var sandsynligvis forbundet med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

#### *Pædiatrisk population*

Den farmakokinetiske populationsanalyse hos unge og børn med lavt ADA-titer i alderen 10 år og derover med type 2-diabetes mellitus viste, at administration af depotformulering af exenatid (2 mg) resulterede i en eksponering, der svarede til den, der blev observeret hos voksne.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet, der er udført med exenatid opløsning til injektion eller depotformulering af exenatid.

Hos rotter og mus er der observeret tumorer i thyroidea med langtidsvirkende GLP-1-receptoragonister. I et 2-årigt carcinogenicitetsstudie med rotter, som fik exenatid som depotformulering, blev der observeret en øget forekomst af C-celleadenomer og C-cellecarcinomer ved doser  $\geq 2$  gange den humane systemiske eksponering baseret på AUC. Den kliniske relevans af disse fund er på nuværende tidspunkt ukendt.

Dyrestudier med exenatid viste ingen skadelige virkninger for så vidt angår fertilitet. Høje exenatiddoser påvirkede skelettet og medførte nedsat fostervækst og neonatal vækst.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Pulver

poly (D,L-laktid-coglycolid)  
saccharose

#### Solvens

carmellosenatrium  
natriumchlorid  
polysorbat 20  
natriumdihydrogenphosphat, monohydrat  
dinatriumphosphatheptahydrat  
vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

#### Efter suspension

Suspensionen skal injiceres umiddelbart efter blanding af pulver og solvens.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Sættet kan opbevares i op til 4 uger ved temperaturer under 30 °C før ibrugtagning.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pulveret er pakket i et 3 ml hætteglas af type I-glas, der er forseglet med en gummiprop af chlorbutyl og en aluminiumforsegling med en flipoff-hætte af plast.

Solvensen er pakket i en 1,5 ml fyldt sprøjte af type I-glas, der er forseglet med en gummihætte af brombutyl og et gummistempel.

Hvert enkeltdosissæt indeholder ét hætteglas med 2 mg exenatid, én fyldt injektionssprøjte med 0,65 ml solvens, ét forbindingsled til hætteglasset og to injektionskanyler (hvoraf den ene er en reservekanyler).

Produktet fås i pakningsstørrelser med 4 enkeltdosissæt og en multipakning indeholdende 12 (3 pakker a 4) enkeltdosissæt. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Patienten skal informeres om at bortskaffe sprøjten på forsvarlig vis og uden, at kanylen er fjernet (kanylen skal blive siddende efter injektion). Patienten skal ikke gemme nogen dele af sættet til engangsbrug.

Solvensen skal kontrolleres visuelt inden brug. Solvensen må kun anvendes, hvis den er klar og fri for partikelstoffer. Efter suspension må blandingen kun bruges, hvis den er hvid til offwhite og uklar.

Depotformulering af exenatid skal injiceres umiddelbart efter suspension af pulveret i solvensen.

Depotformulering af exenatid, der har været nedfrosset, må ikke anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/696/001-002

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. juni 2011

Dato for seneste fornyelse: 18. februar 2016

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bydureon 2 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension i fyldt pen

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver fyldt pen indeholder 2 mg exenatid. Efter suspension afgiver hver pen en dosis på 2 mg i 0,65 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension.

Pulver: hvidt til offwhite pulver

Solvens: klar, farveløs til svagt gul til svagt brun opløsning.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Bydureon er indiceret til behandling af type 2-diabetes mellitus hos voksne, unge og børn i alderen 10 år og derover for at forbedre den glykæmiske kontrol ved kombination med andre glukosesænkende lægemidler, herunder basal insulin, når disse kombineret med diæt og motion ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

For studieresultater omhandlende kombinationer, indvirkninger på glykæmisk kontrol og kardiovaskulære hændelser, og for de undersøgte populationer, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

Den anbefalede dosis er 2 mg exenatid én gang ugentligt.

Patienter, der skifter fra exenatid opløsning til injektion (Byetta) til depotformulering af exenatid (Bydureon eller Bydureon BCise), kan opleve forbigående øgning i koncentrationen af blodglucose, hvilket generelt bedres inden for de første to uger efter opstart af behandlingen. Patienter, der skifter mellem depotformuleringer af exenatid (Bydureon eller Bydureon BCise), kan gøre det uden forventet relevant indvirkning på blodglucosekoncentrationerne.

Hvis depotformulering af exenatid føjes til en eksisterende behandling med metformin og/eller thiazolidindion, kan den aktuelle dosis af metformin og/eller thiazolidindion fortsætte. Ved tilføjelse til behandling med sulfonylurea, bør det overvejes at nedsætte sulfonylureadosis for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4). Kombinationsbehandling med thiazolidindion er kun blevet undersøgt hos voksne patienter.

Depotformulering af exenatid skal administreres én gang om ugen på samme dag hver uge. Dagen for den ugentlige administration kan om nødvendigt ændres, så længe den sidste dosis blev administreret mindst tre dage forinden. Depotformulering af exenatid kan administreres på et hvilket som helst tidspunkt på dagen uden eller i forbindelse med et måltid.

Hvis en dosis glemmes, skal den tages så snart, det er muligt, hvis der er tre dage eller mere til næste planlagte dosis. Derefter kan patienten genoptage den sædvanlige dosering én gang om ugen.



Hvis en dosis glemmes, og den næste planlagte dosis skal tages om 1-2 dage, skal patienten springe den glemte dosis over og i stedet for genoptage depotformulering af exenatid på den næste planlagte dag.

Ved anvendelse af depotformulering af exenatid er yderligere selvmonitorering ikke påkrævet. Selvmonitorering af blodglucose er nødvendig for at tilpasse dosen af sulfonylurinstof og insulin, især når behandling med depotformuleringen af exenatid påbegyndes, og insulindosen reduceres. En gradvis reduktion af insulindosen anbefales.

Hvis en anden glucosesænkende behandling iværksættes efter seponering af depotformulering af exenatid, skal der tages hensyn til den langsomme frigivelse af produktet (se pkt. 5.2).

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Justering af dosis på baggrund af alder er ikke nødvendigt. Da nyrefunktionen generelt forringes med alderen, skal der tages hensyn til patientens nyrefunktion (se ”Nedsat nyrefunktion”) (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Justering af dosis er ikke nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

Depotformulering af exenatid anbefales ikke til patienter med terminal nyresygdom eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).

#### *Nedsat leverfunktion*

Justering af dosis er ikke nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Justering af dosis er ikke nødvendig for unge og børn i alderen 10 år og derover. Der foreligger ingen data for børn under 10 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

### Administration

#### Subkutan anvendelse

Depotformulering af exenatid er beregnet til at blive administreret af patienten selv. Hver pen må kun anvendes af samme person og er kun beregnet til engangsbrug.

Før behandlingsstart af exenatid i depotformulering, anbefales det kraftigt, at patienter og plejere instrueres af sundhedsfaglige personer i brugen af pennen. Emballagen er vedlagt en ”Brugervejledning”, som skal følges nøje.

Hver dosis skal administreres i abdomen, lår eller bagsiden af overarmen som en subkutan injektion, umiddelbart efter opløsning af pulveret i solvensen.

Ved samtidig anvendelse med insulin skal depotformulering af exenatid og insulin administreres som to separate injektioner.

Se pkt. 6.6 samt ”Brugervejledning”, der indeholder instruktioner til opløsning af lægemidlet inden administration.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Depotformulering af exenatid bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes mellitus eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

Depotformuleringen af exenatid er ikke en erstatning for insulin. Diabetisk ketoacidose er indberettet hos insulinafhængige patienter efter hurtig seponering eller dosisreduktion af insulin (se pkt. 4.2).

Depotformulering af exenatid må ikke administreres som en intravenøs eller intramuskulær injektion.

#### Nedsat nyrefunktion

Hos dialysepatienter med nyresygdom i slutstadiet var behandling med enkeltdoser af exenatid opløsning til injektion forbundet med øget hyppighed og sværhedsgrad af gastrointestinale bivirkninger. Depotformulering af exenatid anbefales derfor ikke til patienter med nyresygdom i slutstadiet eller svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min).

Der har været ikke almindelige hændelser med påvirkning af nyrefunktionen i forbindelse med brug af exenatid, herunder forhøjet serumkreatinin, nedsat nyrefunktion, forværret kronisk nyresvigt samt akut nyresvigt, hvor hæmodialyse sommetider var påkrævet. Nogle af disse hændelser opstod hos patienter, der havde symptomer, som kan påvirke hydreringsgraden, herunder kvalme, opkastning og/eller diaré, og/eller som fik lægemidler, der vides at påvirke nyrefunktionen/hydreringsstatus. Samtidige lægemidler omfattede ACE-hæmmere, angiotensin-II-antagonister, nonsteroidale antiinflammatoriske midler og diuretika. Det er observeret, at påvirkningen af nyrefunktionen var reversibel i forbindelse med understøttende behandling og ved seponering af de potentielt tilgrundliggende lægemidler, herunder exenatid.

#### Alvorlig gastrointestinal sygdom

Depotformulering af exenatid er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig gastrointestinal sygdom, herunder gastroparese. Anvendelse af præparatet er ofte forbundet med utilsigtede gastrointestinale reaktioner, herunder kvalme, opkastning og diaré. Anvendelse af depotformulering af exenatid anbefales derfor ikke til patienter med alvorlig gastrointestinal sygdom.

#### Akut pancreatitis

Brug af GLP-1-receptoragonister er blevet forbundet med en risiko for udvikling af akut pancreatitis. Der forekom akut pancreatitis hos 0,3% af patienterne i kliniske studier med depotformulering af exenatid. Der har været spontant indberettede tilfælde af akut pancreatitis med depotformulering af exenatid. Det er observeret, at pancreatitis kan forsvinde ved støttende behandling, men meget sjældne tilfælde af nekrotiserende eller hæmorrhagisk pancreatitis og/eller død er rapporteret. Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på akut pancreatitis: vedvarende, kraftige abdominalsmerter. Depotformulering af exenatid skal seponeres, hvis der er mistanke om pancreatitis. Hvis akut pancreatitis bliver bekræftet, må behandlingen med depotformulering af exenatid ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pancreatitis i anamnesen.

#### Samtidig anvendelse af andre lægemidler

Samtidig anvendelse af depotformulering af exenatid og D-phenylalanin-derivater (meglitinider), alfa-glucosidase-hæmmere, dipeptidylpeptidase-4-hæmmere eller andre GLP-1-receptoragonister er ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af depotformulering og opløsning til injektion af exenatid er ikke undersøgt og anbefales ikke.

#### Manglende effekt på grund af antistoffer mod lægemidlet (ADA) hos pædiatriske patienter

Pædiatriske patienter er muligvis mere tilbøjelige til at udvikle høje titre af ADA end voksne (se pkt. 4.8). Patienter med højere antistoftitre kan have et svækket HbA<sub>1c</sub>-respons.

Der er ikke nogen kommercielt tilgængelig testmetode for antistoffer mod lægemidler, men hvis målrettet glykæmisk kontrol ikke opnås på trods af, at det er bekræftet, at patienten overholder behandlingen, uanset grunden til den manglende effekt, bør lægen overveje en anden antidiabetisk behandling.

#### Interaktion med warfarin

Der er spontant indberettede tilfælde af forhøjet INR (international normaliseret ratio), nogle gange forbundet med blødning, i forbindelse med samtidig anvendelse af warfarin og exenatid (se pkt. 4.5).

### Hypoglykæmi

Kliniske studier har vist øget risiko for hypoglykæmi, når depotformulering af exenatid blev anvendt i kombination med sulfonylurea. Derudover har kliniske studier vist, at patienter i sulfonylurea-kombinationsbehandling med let nedsat nyrefunktion har en øget forekomst af hypoglykæmi sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. I forbindelse med anvendelsen af sulfonylurea bør nedsættelse af sulfonylureadosis overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi.

### Hurtigt vægttab

Der er observeret hurtigt vægttab i størrelsesordenen >1,5 kg om ugen hos patienter, der blev behandlet med exenatid. Vægttab med denne hastighed kan have skadelige konsekvenser. Patienter med hurtigt vægttab bør monitoreres for tegn og symptomer på cholelithiasis.

### Seponering af behandlingen

Virkningen af depotformulering af exenatid kan fortsætte efter seponering, da plasmaniveauet af exenatid falder over 10 uger. Dette bør tages i betragtning ved valg og dosering af andre lægemidler, da bivirkninger kan fortsætte og virkningen, i det mindste delvist, kan vare ved, indtil exenatidniveauet aftager.

### Aspiration i forbindelse med fuld narkose eller dyb sedation (dyb beroligelse)

Der er rapporteret tilfælde af lungeaspiration hos patienter i behandling med GLP-1-receptoragonister i forbindelse med fuld narkose eller dyb sedation. Derfor bør den øgede risiko for tilbageværende gastrisk indhold som følge af forsinket gastrisk tømningstid (se pkt. 4.8) tages i betragtning, inden der gennemføres procedurer med fuld narkose eller dyb sedation.

### Hjælpstoffer

Natriumindhold: Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Sulfonylurinstof

Det kan være nødvendigt at justere dosis af sulfonylurinstof på grund af øget risiko for hypoglykæmi relateret til sulfonylurinstof-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Ventrikeltømning

Resultaterne af et studie, hvor paracetamol blev brugt som markør for ventrikeltømning, tyder på, at exenatids effekt i depotformulering på forsinkelsen af ventrikeltømning er lille og det forventes ikke at medføre klinisk signifikante nedsættelser i hastigheden og omfanget af absorptionen for samtidigt anvendte orale lægemidler. Det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis for lægemidler, der er sensitive over for forsinket ventrikeltømning.

Der blev ikke observeret nogen signifikante ændringer i AUC for paracetamol sammenlignet med kontrolperioden efter administration af 1000 mg paracetamol-tabletter, hverken med eller uden et måltid, efter 14 ugers behandling med depotformulering af exenatid.  $C_{\max}$  for paracetamol faldt med 16 % (fastende) og 5 % (mæt), og  $t_{\max}$  steg fra cirka 1 time i kontrolperioden til 1,4 timer (fastende) og 1,3 timer (mæt).

Nedenstående interaktionsstudier er udført med anvendelse af 10 mikrog exenatid opløsning til injektion, men ikke med depotformulering af exenatid.

### Warfarin

Der blev observeret en forsinkelse i  $t_{\max}$  på cirka 2 timer, når warfarin blev administreret 35 minutter efter exenatid opløsning til injektion. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante virkninger på  $C_{\max}$  eller AUC. Der er spontant indberettet forhøjet INR i forbindelse med samtidig anvendelse af warfarin og depotformulering af exenatid. INR bør monitoreres i starten af behandling med

depotformulering af exenatid hos patienter, der får warfarin og/eller coumarolderivater (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### Hydroxymethylglutaryl co-enzym A-reduktasehæmmere

Sammenlignet med lovastatin administreret alene faldt AUC og  $C_{\max}$  for lovastatin med henholdsvis omkring 40 % og 28 %, og  $t_{\max}$  var forsinket med cirka 4 timer, når exenatid opløsning til injektion blev administreret samtidig med en enkelt dosis lovastatin (40 mg). I de 30-ugers placebokontrollerede kliniske studier med exenatid opløsning til injektion var samtidig anvendelse af exenatid og HMG CoA-reduktasehæmmere ikke forbundet med konsistente ændringer i lipidprofilerne (se pkt. 5.1). Der er ikke behov for en forud fastlagt justering af dosis, men lipidprofilerne bør overvåges efter behov.

#### Digoxin og lisinopril

I interaktionsstudier af virkningen af exenatid opløsning til injektion på digoxin og lisinopril var der ingen klinisk relevante effekter på  $C_{\max}$  eller AUC. Der blev imidlertid observeret en forsinkelse i  $t_{\max}$  på cirka 2 timer.

#### Ethinylestradiol og levonorgestrel

Administration af et oralt kontraceptivum som kombinationsbehandling (30 mikrogram ethinylestradiol plus 150 mikrogram levonorgestrel) 1 time inden exenatid opløsning til injektion ændrede ikke AUC,  $C_{\max}$  eller  $C_{\min}$  for hverken ethinylestradiol eller levonorgestrel. Administration af det orale kontraceptivum 35 minutter efter exenatid påvirkede ikke AUC, men medførte et fald i  $C_{\max}$  for ethinylestradiol på 45 % og i  $C_{\max}$  for levonorgestrel på 27-41 % samt en forsinkelse i  $t_{\max}$  på 2-4 timer som følge af forsinket gastrisk tømning. Faldet i  $C_{\max}$  er af begrænset klinisk relevans, og der er ikke behov for justeringer af doserne af orale kontraceptiva.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier med exenatid er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder

På grund af exenatids lange udvaskningsperiode i depotformulering skal kvinder i den fertile alder anvende kontraception, når de er i behandling med depotformulering af exenatid. Dette lægemiddel skal seponeres mindst 3 måneder inden en planlagt graviditet.

#### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af depotformulering af exenatid til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Depotformulering af exenatid bør ikke anvendes under graviditet og anvendelse af insulin anbefales.

#### Amning

Det er ukendt, om exenatid udskilles i human mælk. Depotformulering af exenatid må ikke anvendes under amning.

#### Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier på mennesker.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Depotformulering af exenatid påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis depotformulering af exenatid anvendes i kombination med et sulfonylurea-produkt, skal patienterne rådes til at tage forholdsregler for at undgå hypoglykæmi i forbindelse med bilkørsel og brug af maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger hos voksne var fortrinsvis relateret til mave-tarm-kanalen (kvalme, som var den hyppigste bivirkning og forbundet med igangsættelse af behandlingen og som aftog med tiden, og diaré). Desuden forekom der reaktioner på injektionsstedet (pruritus, noduli, erytem), hypoglykæmi (i forbindelse med et sulfonylurea) samt hovedpine. De fleste bivirkninger forbundet med depotformulering af exenatid var lette til moderate i styrke.

### Liste af bivirkninger i tabelform

Hyppigheden af bivirkninger af depotformulering af exenatid identificeret i kliniske studier og spontane rapporter hos voksne (ikke observeret i kliniske studier, hyppighed ikke kendt) er opsummeret i tabel 1 nedenfor.

Baggrundsbehandlingen i de kliniske studier med depotformulering af exenatid hos voksne bestod af diæt og motion, metformin, et sulfonylurea-præparat, et thiazolidindion-præparat, en kombination af orale glucosesænkende lægemidler eller en basal insulin.

Bivirkningerne er angivet nedenfor i henhold til MedDRA-konventionen, inddelt efter systemorganklasse og absolut hyppighed. Hyppighederne defineres således: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Bivirkninger ved depotformulering af exenatid identificeret fra kliniske studier og spontane indberetninger hos voksne**

Systemorganklasse/ bivirkning	Hyppighed					
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<b>Blod og lymfesystem</b>						
Lægemedelinduceret trombocytopeni						X <sup>4</sup>
<b>Lever og galdeveje</b>						
Kolecystitis			X <sup>6</sup>			
Kolelithiasis			X <sup>6</sup>			
<b>Immunsystemet</b>						
Anafylaktisk reaktion				X <sup>1</sup>		
<b>Metabolisme og ernæring</b>						
Hypoglykæmi (med et sulfonylurinstof)	X <sup>1</sup>					
Hypoglykæmi (med insulin)		X <sup>2,3</sup>				
Nedsat appetit		X <sup>1</sup>				
Dehydrering			X <sup>1</sup>			
<b>Nervesystemet</b>						
Hovedpine		X <sup>1</sup>				
Svimmelhed		X <sup>1</sup>				
Dysgeusi			X <sup>1</sup>			
Døsighed			X <sup>1</sup>			
<b>Mave-tarm-kanalen</b>						
Tarmobstruktion			X <sup>1</sup>			
Akut pancreatitis (se pkt. 4.4)			X <sup>1</sup>			

Kvalme	X <sup>1</sup>					
Opkastning		X <sup>1</sup>				
Diaré	X <sup>1</sup>					
Dyspepsi		X <sup>1</sup>				
Abdominalsmerter		X <sup>1</sup>				
Gastroøsofageal reflukssygdom		X <sup>1</sup>				
Abdominal distension		X <sup>1</sup>				
Ructus			X <sup>1</sup>			
Obstipation		X <sup>1</sup>				
Flatulens		X <sup>1</sup>				
Forsinket ventrikel- tømning			X <sup>5</sup>			
<b>Hud og subkutane væv</b>						
Makuløst og papuløst udslæt						X <sup>4</sup>
Pruritus og/eller urticaria		X <sup>1</sup>				
Angioødem						X <sup>4</sup>
Absces og cellulitis ved injektionsstedet						X <sup>4</sup>
Hyperhidrose			X <sup>1</sup>			
Alopeci			X <sup>1</sup>			
<b>Nyrer og urinveje</b>						
Ændret nyrefunktion, herunder akut nyresvigt, forværret kronisk nyresvigt, nedsat nyrefunktion, øget serumkreatinin (se pkt. 4.4).			X <sup>1</sup>			
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>						
Pruritus på injektionsstedet		X <sup>1</sup>				
Træthed		X <sup>1</sup>				
Erytem på injektionsstedet		X <sup>1</sup>				
Udslæt på injektionsstedet			X <sup>1</sup>			
Asteni		X <sup>1</sup>				
Nervøsitet				X <sup>1</sup>		
<b>Undersøgelser</b>						
Stigning i international normaliseret ratio (se pkt. 4.4)						X <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Hyppighed baseret på tolv fuldførte langtidseffekt- og sikkerhedsstudier med depotformulering af exenatid n=2868 i alt (patienter på sulfonylurinstof n=1002).

<sup>2</sup> Baseret på hypoglykæmiske hændelser, som 1. resulterer i bevidsthedstab, krampeanfald eller koma, som afhjælpes ved administration af glucagon eller glucose, ELLER 2. kræver assistance til afhjælpning fra tredjepart på grund af nedsat bevidsthed eller adfærd og har glucoseværdier på < 54 mg/dl (3 mmol/l), ELLER 3. resulterer i symptomer, der er i overensstemmelse med hypoglykæmi med samtidig glucose < 54 mg/dl (3 mmol/l) før behandling.

<sup>3</sup> Hyppighed rapporteret fra studiet med den kontrollerede behandlingsperiode på 28 uger med depotformulering af exenatid som tillægsbehandling til insulin glargin (N=231).

<sup>4</sup> Hyppighed baseret på data fra spontane indberetninger af depotformulering af exenatid (ukendt denominator).

<sup>5</sup> Hyppighed baseret på 16 fuldførte langtidseffekt- og sikkerhedsstudier med depotformulering af exenatid n = 4086 i alt.

<sup>6</sup> Hyppighed baseret på gennemførte BYDUREON-studier af sikkerhed og virkning (n=3560 i alt); omfatter DURATION 7 og DURATION 8 studier.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Lægemeddelinduceret trombocytopeni*

Lægemeddelinduceret trombocytopeni (DITP (drug-induced thrombocytopenia)) med exenatid-afhængig produktion af antistoffer mod trombocytter er rapporteret hos voksne efter markedsføring. DITP er en immunmedieret reaktion, der er forårsaget af lægemiddelafhængig trombocyt-reaktive antistoffer. Disse antistoffer forårsager destruktion af trombocytter ved tilstedeværelsen af det sensibiliserende lægemiddel.

#### *Hypoglykæmi*

Forekomsten af hypoglykæmi steg, når depotformulering af exenatid blev brugt hos voksne i kombination med et sulfonylurea-præparat (24,0 % vs. 5,4 %) (se pkt. 4.4). Nedsættelse af dosis af sulfonylurea bør overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi i forbindelse med anvendelsen af et sulfonylurea (se pkt. 4.2 og 4.4).

Depotformulering af exenatid var forbundet med en signifikant lavere forekomst af episoder med hypoglykæmi end basal insulin hos patienter, der også fik behandling med metformin (3 % vs. 19 %), og hos patienter, der også fik behandling med metformin og sulfonylurea (20 % vs. 42 %).

Samlet set for 12 studier med depotformulering af exenatid var de fleste episoder med hypoglykæmi (99,9 % n=649) milde og forsvandt efter oral administration af kulhydrater. Der blev indberettet alvorlig hypoglykæmi for en enkelt patient, som havde en lav blodglucoseværdi (2,2 mmol/l) og behov for hjælp med indtagelse af kulhydrater oralt, hvilket fik hændelsen til at svinde.

Når depotformulering af exenatid blev anvendt som tillæg til basal insulin, var der ikke behov for nogen indledende dosisjustering af insulin. Depotformulering af exenatid i kombination med basal insulin udviste ingen klinisk signifikante forskelle i forekomsten af hypoglykæmiske episoder sammenlignet med insulin. Der var ingen episoder med alvorlig hypoglykæmi i gruppen, som fik depotformulering af exenatid sammen med insulin.

#### *Kvalme*

Den hyppigst indberettede bivirkning hos voksne var kvalme. Generelt indberettede 20 % af de patienter, som blev behandlet med depotformulering af exenatid, mindst én episode med kvalme sammenlignet med 34 % af patienterne, der fik exenatid opløsning til injektion. De fleste episoder med kvalme var lette til moderate. Hyppigheden faldt i takt med den fortsatte behandling hos de fleste patienter, der i starten havde kvalme.

Antallet af patienter der udgik af behandling på grund af bivirkninger i det 30-ugers kontrollerede studie var 6 % for patienter, der blev behandlet med depotformulering af exenatid, og 5 % for patienter, der blev behandlet med exenatid opløsning til injektion. De hyppigste bivirkninger, som i begge behandlingsgrupper førte til seponering, var kvalme og opkastning. Seponering på grund af

kvalme eller opkastning forekom for < 1 % af de patienter, der blev behandlet med depotformulering af exenatid, og for 1 % af de patienter, som fik exenatid opløsning til injektion.

#### *Reaktioner på injektionsstedet*

I de kliniske studiers kontrolfase på 6 måneder blev der hos voksne oftere observeret reaktioner på injektionsstedet hos de patienter, der blev behandlet med depotformulering af exenatid, end hos de patienter, som blev behandlet med komparator (16 % vs. 2-7 %). Disse reaktioner var generelt lette og førte normalt ikke til udtrædelse af studierne. Man kan forsøge at symptomlindre, mens behandlingen fortsætter. Ved efterfølgende injektioner bør et nyt indstikssted benyttes hver uge. I forbindelse med brug efter markedsføringen er der indberettet tilfælde af abscesser og cellulitis på injektionsstedet.

I kliniske studier blev der meget hyppigt observeret mindre subkutane noduli på injektionsstedet, hvilket stemmer overens med de kendte egenskaber for formuleringen af poly (D,L-laktid-coglycolid)-polymermikrokugler. De fleste enkelte noduli var asymptomatiske, havde ingen betydning for deltagelsen i studiet og forsvandt inden for 4-8 uger.

#### *Immunogenicitet*

Svarende til de potentielt immunogene egenskaber for protein- og peptidholdige lægemidler kan patienterne udvikle antistoffer mod exenatid efter behandling med depotformulering af exenatid. Hos de fleste patienter, der udvikler antistoffer, mindskes antistofitrene med tiden.

Forekomsten af antistoffer (høje eller lave titre) er ikke prædiktiv for den glykæmiske kontrol hos den enkelte patient.

I kliniske studier med depotformulering af exenatid til voksne havde cirka 45 % af patienterne lave antistoftitre mod exenatid ved studiets afslutning. Generelt var procentdelen af antistofpositive patienter ens på tværs af de kliniske studier. Generelt var niveauet af glykæmisk kontrol (HbA<sub>1c</sub>) sammenligneligt med det niveau, der ses hos patienter uden antistoftitre. I fase 3-studierne havde 12 % af patienterne i gennemsnit højere antistoftitre. Hos en del af disse patienter var det glykæmiske respons på depotformulering af exenatid ikke til stede ved slutningen af studiernes kontrolperiode. Manglende forbedring af blodglucose blev observeret hos 2,6 % af patienterne med højere antistoftitre og hos 1,6 % af patienterne, som var antistof-negative.

Patienter, der udviklede antistoffer mod exenatid, var tilbøjelige til at få flere reaktioner på injektionsstedet (for eksempel rødme og kløe i huden), men havde ellers samme hyppighed og type af bivirkninger, som patienter uden antistoffer mod exenatid.

For voksne patienter, der blev behandlet med depotformulering af exenatid, var forekomsten af potentielt immunogene reaktioner på injektionsstedet (oftest pruritus med eller uden erytem) i 30-ugers- og de to 26-ugersstudier på 9 %. Disse reaktioner blev observeret mindre hyppigt hos antistof-negative patienter (4 %) sammenlignet med de antistof-positive patienter (13 %) og med øget forekomst hos patienter med højere antistoftitre.

Undersøgelse af antistof-positive prøver viste ingen signifikant krydsreaktivitet med tilsvarende endogene peptider (glucagon eller GLP-1).

#### *Hurtigt vægttab*

I et 30-ugers studie med voksne havde cirka 3 % (n=4/148) af de patienter, som blev behandlet med depotformulering af exenatid mindst én periode med hurtigt vægttab (registreret fald i legemsvægt på mere end 1,5 kg/uge mellem to studiebesøg i træk).

#### *Øget hjerterefrekvens*

En gennemsnitlig øgning af hjerterefrekvensen (HR) på 2,6 slag pr. minut (bpm) fra *baseline* (74 bpm) blev fundet i poolede kliniske data fra studier med depotformulering af exenatid til voksne. Femten procent af de patienter, der blev behandlet med depotformulering af exenatid, havde en gennemsnitlig øgning af HR på  $\geq 10$  bpm. Cirka 5 % -10 % af forsøgspersonerne i de andre behandlingsgrupper havde en gennemsnitlig øgning af HR på  $\geq 10$  bpm.



### *Pædiatrisk population*

Sikkerhedsprofilen for exenatid i et klinisk studie med unge og børn i alderen 10 år og derover (se pkt. 5.1) var tilsvarende den, der blev observeret i studierne med voksne.

I det pædiatriske studie var der ingen alvorlige hændelser med hypoglykæmi.

I løbet af den 24-ugers dobbeltblindede behandlingsperiode havde én patient (1,7 %) i gruppen med depotformulering af exenatid og én patient (4,3 %) i placebogruppen mild hypoglykæmi (defineret som en ikke-alvorlig hændelse med hypoglykæmi med symptomer, der var i overensstemmelse med hypoglykæmi og en glucoseværdi under 3 mmol/l [54 mg/dl] inden behandling af episoden). Begge patienter fik insulin som baggrundsbehandling.

Andre hændelser med hypoglykæmi episoder, der ikke opfyldte kriterierne for hverken mild eller alvorlig, blev rapporteret af investigator hos 8 patienter (13,6 %) og 1 patient (4,3 %) i henholdsvis gruppen med depotformulering af exenatid og placebogruppen. Ud af disse modtog 6 patienter i gruppen med depotformulering af exenatid og 1 patient i placebogruppen insulin som baggrundsbehandling.

I det pædiatriske studie var den maksimale antistoftiter, opnået på et hvilket som helst tidspunkt i studiet, lav (<625) for cirka 29,3 % af patienterne og høj (≥625) for cirka 63,8 % af patienterne. Procentdelen af patienter med positive antistoftitre nåede det maksimale niveau ved omtrent uge 12. Da studiet fortsatte til uge 52 var procentdelen af patienter med høje titre faldet (30,4 %), og procentdelen af patienter med lave titre (41,3 %) steget. Patienter med højere antistoftitre kan have et svækket HbA<sub>1c</sub>-respons (se pkt. 4.4).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Virksomheder af overdoser af exenatid (baseret på kliniske studier med exenatid opløsning til injektion) var kraftig kvalme, kraftig opkastning og hurtigt faldende blodglucosekoncentrationer. I tilfælde af overdosering bør passende understøttende behandling iværksættes i henhold til patientens kliniske tegn og symptomer.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til brug mod diabetes, glucagon-lignende peptid-1 receptor (GLP-1) analoger, ATC-kode: A10BJ01.

### Virkningsmekanisme

Exenatid er en glucagon-lignende peptid-1 (GLP-1)-receptoragonist, der har adskillige antihyperglykæmiske egenskaber som glucagon-lignende peptid-1 (GLP-1). Aminosyresekvensen af exenatid overlapper delvist sekvensen af human GLP-1. Exenatid har vist sig at binde til og aktivere den kendte humane GLP-1-receptor *in vitro*, idet dens virkningsmekanisme medieres af cyklisk AMP og/eller andre intracellulære signalbaner.

Exenatid øger udskillelsen af insulin fra betaceller i pancreas på glucoseafhængig basis. Udskillelsen af insulin aftager, efterhånden som blodglucosekoncentrationen falder. Da exenatid blev brugt i kombination med metformin og/eller et thiazolidindion, blev der ikke observeret nogen stigning i

forekomsten af hypoglykæmi i forhold til placebo kombineret med metformin og/eller et thiazolidindion, hvilket kan skyldes denne glucoseafhængige insulinotropiske mekanisme (se pkt. 4.4).

Exenatid undertrykker glukagonudskillelse, som vides at være uhensigtsmæssigt forhøjet hos patienter med type 2-diabetes. Lavere glukagonkoncentration fører til nedsat produktion af glucose i leveren. Exenatid forringer dog ikke det normale glukagonrespons og andre hormoners respons på hypoglykæmi.

Exenatid forsinker ventrikeltømningen og medfører dermed, at glucose fra et måltid optræder senere i kredsløbet end normalt.

Administration af exenatid har vist sig at nedsætte indtagelsen af mad på grund af nedsat appetit og øget mæthed.

#### Farmakodynamisk virkning

Exenatid forbedrer den glykæmiske kontrol gennem en vedvarende sænkning af både den postprandiale og fastende glucosekoncentration hos patienter med type 2-diabetes. I modsætning til naturligt GLP-1 har depotformulering af exenatid en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil hos mennesker, der er egnet til administration én gang ugentlig.

Et farmakodynamisk studie med exenatid viste blandt patienter med type 2-diabetes (n=13) en genoprettelse af insulinudskillelsens første fase og forbedret insulinudskillelse i anden fase som reaktion på en intravenøs glucosebolus.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Resultaterne af længerevarende kliniske studier med depotformulering af exenatid er vist nedenfor. Disse studier omfattede 1356 voksne forsøgspersoner behandlet med depotformulering af exenatid, 52 % mænd og 48 % kvinder; 230 forsøgspersoner (17 %) var  $\geq 65$  år.

Derudover omfattede et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med fokus på kardiovaskulære hændelser (EXSCEL) 14.752 voksne forsøgspersoner med type 2-diabetes og ethvert niveau af CV-risiko ved tilføjelse til den nuværende sædvanlige behandling.

#### Glykæmisk kontrol

Depotformulering af exenatid 2 mg én gang ugentlig er i to studier med voksne blevet sammenlignet med exenatid 5 mikrog opløsning til injektion administreret to gange dagligt i 4 uger efterfulgt af exenatid 10 mikrog opløsning til injektion administreret to gange dagligt. Det ene studie varede 24 uger (n = 252), og det andet 30 uger (n = 295) efterfulgt af en ublindat forlængelse på 7 år, hvor alle patienter blev behandlet med depotformulering af exenatid 2 mg én gang ugentlig (n = 258). I begge studier var der et klart fald i HbA<sub>1c</sub> i begge behandlingsgrupper allerede ved den første måling af HbA<sub>1c</sub> efter behandlingsstart (uge 4 eller 6).

Depotformulering af exenatid medførte en statistisk signifikant reduktion i HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med patienter, der fik exenatid opløsning til injektion (tabel 2).

Der var en klinisk relevant effekt af depotformulering af exenatid og exenatid opløsning til injektion på HbA<sub>1c</sub>, uanset den antidiabetiske baggrundsbehandling i begge studier.

Der var klinisk og statistisk signifikant flere patienter på depotformulering af exenatid end på exenatid opløsning til injektion, som opnåede et fald i HbA<sub>1c</sub> på  $\leq 7$  % eller  $< 7$  % i de to studier (henholdsvis  $p < 0,05$  og  $p \leq 0,0001$ ).

Både patienter på depotformulering af exenatid og patienter på exenatid opløsning til injektion opnåede et vægttab sammenlignet med *baseline*, omend forskellen på de to behandlingsarme ikke var signifikant.

I den ukontrollerede studieførlængelse opnåede de evaluerbare patienter, der skiftede fra exenatid opløsning til injektion til depotformulering af exenatid i uge 30 (n = 121), den samme forbedring i HbA<sub>1c</sub> på -2,0 % i uge 52 sammenlignet med *baseline* som patienter, der blev behandlet med depotformulering af exenatid. For alle patienter, der fuldførte den ukontrollerede forlængelse af studiet på 7 år (n = 122 ud af 258 patienter i forlængelsesfasen), steg HbA<sub>1c</sub> gradvist over tid fra uge 52 og fremover, men var efter 7 år stadig nedsat i forhold til *baseline* (-1,5 %). Vægttabet blev opretholdt over 7 år hos disse patienter.

**Tabel 2: Resultater af to studier med depotformulering af exenatid *versus* exenatid opløsning til injektion i kombination med diæt og motion alene, metformin og/eller sulfonylurea og metformin og/eller thiazolidindion (*intent-to-treat*-patienter)**

<b>24-ugers studie</b>	<b>Depot-formulering af exenatid 2 mg</b>	<b>Exenatid opløsning til injektion 10 mikrog</b>
N	129	123
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<i>Baseline</i>	8,5	8,4
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)</b>	-0,67 (-0,94, -0,39)**	
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	58	30
Ændring i fastende plasmaglukose (mmol/l) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i>	97	94
Ændring fra <i>baseline</i> (±SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)</b>	-0,95 (-1,91; 0,01)	
<b>30-ugers studie</b>		
N	148	147
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<i>Baseline</i>	8,3	8,3
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)</b>	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 %</b>	73	57
Ændring i fastende plasmaglukose (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i>	102	102
Ændring fra <i>baseline</i> (±SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)</b>	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE = standardafvigelse, CI= konfidensinterval, \* p < 0,05, \*\*p < 0,0001

Der er hos voksne udført et studie af 26 ugers varighed, hvor depotformulering af exenatid 2 mg er sammenlignet med insulin glargin en gang dagligt. Sammenlignet med behandling med insulin glargin viste depotformulering af exenatid en større ændring i HbA<sub>1c</sub>, signifikant reduceret gennemsnitlig legemsvægt og var forbundet med færre hypoglykæmiske hændelser (tabel 3).

**Tabel 3: Resultater af et 26-ugers studie med depotformulering af exenatid *versus* insulin glargin i kombination med metformin alene eller metformin og sulfonylurinstof (*intent-to-treat*-patienter)**

	Depot-formulering af exenatid 2 mg	Insulin- glargin <sup>1</sup>
N	233	223
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<i>Baseline</i>	8,3	8,3
Ændring fra <i>baseline</i> (±SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne 95 % CI)</b>	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 %</b>	62	54
Ændring i fastende serumglucose (mmol/l) (± SE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i>	91	91
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)</b>	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

SE = standardafvigelse, CI= konfidensinterval, \* p < 0,05

<sup>1</sup> Insulin glargin blev doseret til en target glucosekoncentration på 4,0 til 5,5 mmol/l (72 til 100 mg/dl). Den gennemsnitlige dosis insulin glargin ved behandlingens start var 10,1 IE/dag, stigende til 31,1 IE/dag for patienter, der blev behandlet med insulin glargin.

Resultaterne efter 156 uger var i overensstemmelse med de resultater, der tidligere var rapporteret i 26-ugers interimrapporten. Behandling med depotformulering af exenatid forbedrede glykæmisk kontrol og vægtkontrol vedvarende signifikant, sammenlignet med insulin glargin-behandling. De sikkerhedsmæssige fund efter 156 uger var i overensstemmelse med dem, der blev rapporteret efter 26 uger.

I et 26-ugers dobbeltblindt studie blev depotformulering af exenatid sammenlignet med sitagliptin og pioglitazon i maksimumdoser hos voksne forsøgsparticipanter, der også fik metformin. Alle behandlingsgrupper havde et signifikant fald i HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med *baseline*. Depotformulering af exenatid udviste superioritet i forhold til både sitagliptin og pioglitazon, hvad angår ændringen i HbA<sub>1c</sub> fra *baseline*.

Depotformulering af exenatid udviste betydeligt større vægttab end sitagliptin. Patienterne i behandling med pioglitazon tog på i vægt (tabel 4).

**Tabel 4: Resultater af et 26-ugers studie med depotformulering af exenatid *versus* sitagliptin og *versus* pioglitazon i kombination med metformin (*intent-to-treat*-patienter)**

	Depot-formulering af exenatid 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
<i>Baseline</i>	8,6	8,5	8,5
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI) <i>versus</i> sitagliptin</b>	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI) <i>versus</i> pioglitazon</b>	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 %</b>	62	36	49
Ændring i fastende serumglucose (mmol/l) (±SE)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>			
<i>Baseline</i>	89	87	88
Ændring fra <i>baseline</i> (±SE)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI) <i>versus</i> sitagliptin</b>	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI) <i>versus</i> pioglitazon</b>	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SE = standardafvigelse, CI= konfidensinterval, \* p < 0,05, \*\*p < 0,0001

I et 28-ugers dobbeltblindet studie med voksne blev kombinationen af depotformulering af exenatid og dapagliflozin sammenlignet med henholdsvis depotformulering af exenatid alene og dapagliflozin alene hos forsøgspatienter, som også fik metformin. Alle behandlingsgrupper opnåede en reduktion i HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med baseline. Gruppen behandlet med depotformulering af exenatid og dapagliflozin udviste superioritet for reduktion af HbA<sub>1c</sub> fra baseline sammenlignet med depotformulering af exenatid alene og dapagliflozin alene (tabel 5).

Kombinationen af depotformulering af exenatid og dapagliflozin gav signifikant større vægttab end lægemidlerne hver for sig (tabel 5).

**Tabel 5: Resultater af et 28-ugers studie med depotformulering af exenatid og dapagliflozin versus depotformulering af exenatid alene og dapagliflozin alene, i kombination med metformin (intent-to-treat-patienter)**

	Depot-formulering af exenatid 2 mg 1x ugentligt + Dapagliflozin 10 mg 1x dgl.	Depot-formulering af exenatid 2 mg 1x ugentligt + Placebo 1x dgl.	Dapagliflozin 10 mg 1x dgl. + Placebo 1x ugentligt
<b>N</b>	<b>228</b>	<b>227</b>	<b>230</b>
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
<i>Baseline</i>	9,3	9,3	9,3
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE) <sup>a</sup>	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem kombinationen og hver enkelt aktivt lægemiddel (95 % CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59* (-0,84, -0,34)
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	<b>45</b>	<b>27</b>	<b>19</b>
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i fastende serumglucose (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>	<b>-3,7 (±0,2)</b>	<b>-2,5 (± 0,2)</b>	<b>-2,7 (± 0,2)</b>
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem kombinationen og hver enkelt aktivt lægemiddel (95 % CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i 2-timers postprandial serumglucose (mmol/l) (± SE)<sup>a</sup></b>	<b>-4,9 (±0,2)</b>	<b>-3,3 (±0,2)</b>	<b>-3,4 (±0,2)</b>
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem kombinationen og hver enkelt aktivt lægemiddel (95 % CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>			
<i>Baseline</i>	92	89	91
Ændring fra <i>baseline</i> (±SE) <sup>a</sup>	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem kombinationen og hver enkelt aktivt lægemiddel (95 % CI)		-2,00** (-2,79, -1,20)*	-1,33** (-2,12, -0,55)

SE = standardafvigelse, CI= konfidensinterval, N=antal patienter.

<sup>a</sup> Korrigeret mindste kvadraters metode (LS Means) og forskellen mellem behandlingsgrupperne i ændringen fra baseline værdierne ved Uge 28 er beskrevet ved Mixed Model Repeated Measures (MMRM), som også inkluderer behandling, region, baseline HbA<sub>1c</sub> stratum (<9,0 % eller ≥ 9,0 %), uge, og behandlingens ugentlige interaktion som faste faktorer og baselineværdien som kovariat.

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

p-værdierne er alle justeret for multiplicitet.

Analyserne ekskluderer målinger som er efter akutbehandling og efter for tidlig seponering af forsøgsmedicin.

I et dobbeltblindet studie med voksne af 28 ugers varighed blev depotformulering af exenatid som tillæg til insulin glargin alene eller sammen med metformin sammenlignet med placebo som tillæg til insulin glargin alene eller med metformin. Insulin glargin blev doseret med fastende plasmaglukose på 4,0 til 5,5 mmol/l (72 til 99 mg/dl) som mål. Depotformulering af exenatid viste sig at være bedre end placebo til at reducere HbA<sub>1c</sub> fra *baseline* til uge 28 (tabel 6).

Depotformulering af exenatid var bedre end placebo til at reducere legemsvægten ved uge 28 (tabel 6).

**Tabel 6: Resultater af et 28-ugers studie med depotformulering af exenatid *versus* placebo i kombination med insulin glargin alene eller sammen med metformin (*intent-to-treat*-patienter)**

	Depotformulering af exenatid 2 mg + Insulin glargin <sup>a</sup>	Placebo + Insulin glargin <sup>a</sup>
N	230	228
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<i>Baseline</i>	8,5	8,5
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE) <sup>b</sup>	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Gennemsnitlig forskel i ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 %<sup>c</sup></b>	33*	7
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i>	94	94
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE) <sup>b</sup>	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Gennemsnitlig forskel i ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
<b>Ændring fra <i>baseline</i> i 2-timers postprandial plasmagluose (mmol/l) (± SE)<sup>b,d</sup></b>	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Gennemsnitlig forskel i ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=antal patienter i hver behandlingsgruppe, SE = standardafvigelse, CI= konfidensinterval, \*p-værdi < 0,001 (justeret for multiplicitet).

- Ændringen i LS means (korrigeret mindste kvadraters metode) i gennemsnitlig daglig insulindosis var 1,6 enheder for gruppen med depotformulering af exenatid og 3,5 enheder for placebogruppen.
- Justeret LS means og behandlingsgruppeforskelle(ne) for ændringen fra *baseline*-værdier i uge 28 er modelleret med en MMRM-metode (mixed model repeated measures), som inkluderer behandling, region, *baseline* HbA<sub>1c</sub> stratum (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %), *baseline* SU-behandling stratum (ja vs. nej), uge og behandlingens ugentlige interaktion som faste faktorer og *baseline*-værdi som kovariat. Den absolutte ændring i 2-timers postprandial plasmagluose i uge 28 er modelleret på samme måde med ANCOVA.
- Alle patienter med manglende endepunktdata registreres som non-responder.
- Efter en tolerancetest med et standardmåltid.

Analyserne ekskluderer målinger efter akutbehandling og efter for tidlig afbrydelse af studiemedicineringen.

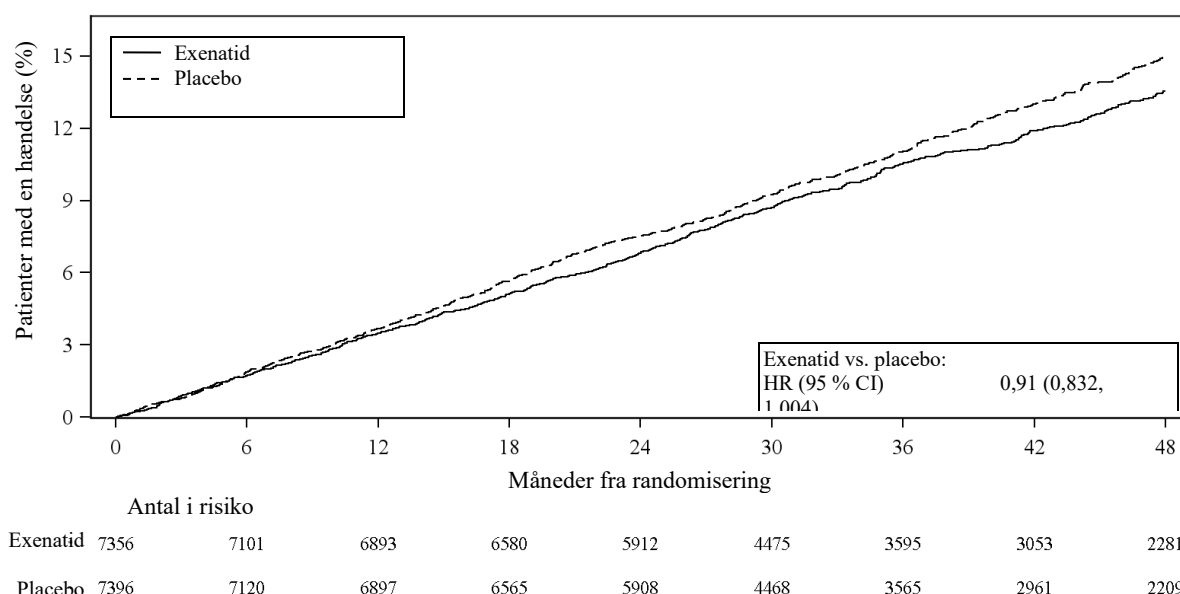
#### Kardiovaskulær evaluering

EXSCEL var et pragmatisk kardiovaskulære (CV) outcome studie med fokus på kardiovaskulære (CV) hændelser hos voksne patienter med type 2 diabetes og ethvert niveau af CV risiko. I alt 14.752 patienter blev randomiseret 1:1 til enten depotformulering af exenatid 2 mg én gang ugentligt eller placebo, som blev tilføjet til deres sædvanlige behandling, der kunne omfatte SGLT2-hæmmere. Patienterne blev fulgt som i klinisk rutinepraksis i median 38,7 måneder med en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 27,8 måneder. Vitalstatus var ved afslutning af studiet kendt for henholdsvis 98,9 % og 98,8 % af patienterne i gruppen med depotformulering af exenatid og placebo. Den gennemsnitlige alder ved studiets start var 62 år (hvor 8,5 % af patienterne var ≥75 år). Ca. 62 % af patienterne var af hankøn. Det gennemsnitlige BMI var 32,7 kg/m<sup>2</sup>, og den gennemsnitlige varighed af diabetes var 13,1 år. Det gennemsnitlige HbA<sub>1c</sub> var 8,1 %. Ca. 49,3 % havde led nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] ≥ 60 til ≤ 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og 21,6 % havde moderat nedsat nyrefunktion (eGFR ≥ 30 til ≤ 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Samlet set havde 26,9 % af patienterne ikke haft nogen tidligere CV-hændelser, 73,1 % havde haft mindst én tidligere CV-hændelse.

Det primære sikkerhedsendepunkt (noninferioritet) og effekt endepunkt (superioritet) i EXSCEL var tiden til første bekræftede alvorlige hjerte-kar-relaterede hændelse (MACE (Major Adverse Cardiac Event)): kardiovaskulær (CV)-relateret dødsfald, ikke-letal myokardieinfarkt (MI) eller ikke-letal slagtilfælde. Dødelighed af alle årsager var det første sekundære endepunkt, der blev vurderet.

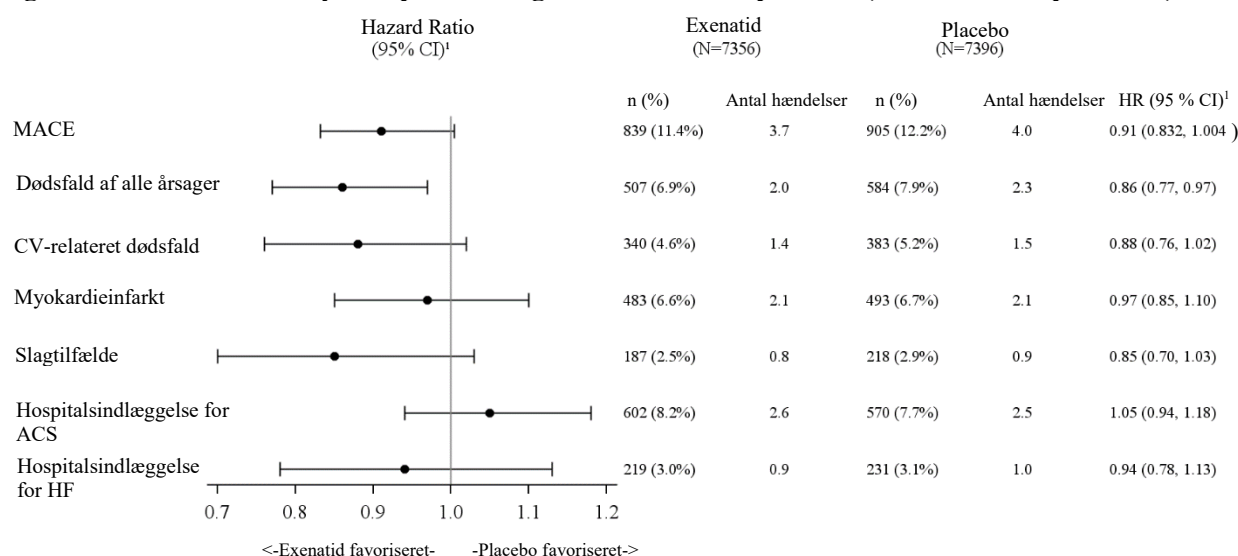
Depotformulering af exenatid forøgede ikke den kardiovaskulære risiko hos patienter med type 2-diabetes mellitus sammenlignet med placebo, når det blev tilføjet til den nuværende sædvanlige behandling (HR: 0,91; 95 % CI: 0,832, 1,004;  $P < 0,001$  for noninferioritet) se figur 1. I en præspecificeret undergruppeanalyse i EXSCEL var HR for MACE 0,86 (95 % CI: 0,77-0,97) hos patienter med *baseline* eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og 1,01 (95 % CI: 0,86–1,19) hos patienter med *baseline* eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Resultaterne af det primære sammensatte og sekundære kardiovaskulære endepunkt er vist i figur 2.

**Figur 1: Tid til første vurderede MACE (intent-to-treat-patienter)**



HR=hazard ratio, CI=konfidensinterval

**Figur 2: Forest Plot: Analyse af primære og sekundære endepunkter (intent-to-treat-patienter)**



ACS=akut koronart syndrom; CI=konfidensinterval; CV=kardiovaskulær; HF=hjertesvigt; HR=hazard ratio; MACE=alvorlig hjerte-kar-relateret hændelse; MI=myokardieinfarkt; n=antal patienter med en hændelse; N=antal patienter i behandlingsgruppen.



<sup>1</sup> HR (aktiv/placebo) og CI er baseret på Cox proportional hazards-regressionsmodel, stratificeret af tidligere CV-hændelse kun med behandlingsgruppen som forklarende variabel.

Behovet for yderligere antihyperglykæmisk medicin blev reduceret med 33 % i gruppen med depotformulering af exenatid (eksponeringsjusteret incidens på 10,5 pr. 100 patientår) sammenlignet med placebogruppen (eksponeringsjusteret incidens på 15,7 pr. 100 patientår). Der blev observeret en reduktion i HbA<sub>1c</sub> i løbet af studiet med en samlet behandlingsforskel på -0,53 % (depotformulering af exenatid vs. placebo).

#### Legemsvægt

Der er observeret fald i legemsvægt sammenlignet med *baseline* i alle studier med depotformulering af exenatid. I de 4 komparatorkontrollerede studier er dette vægttab set hos patienter, der blev behandlet med depotformulering af exenatid, uanset forekomsten af kvalme, omend vægttabet var større i gruppen med kvalme (gennemsnitligt vægttab på -2,9 kg til -5,2 kg med kvalme vs. -2,2 kg til -2,9 kg uden kvalme).

I de 4 komparatorkontrollerede studier varierede andelen af patienter, der oplevede fald i både legemsvægt og HbA<sub>1c</sub>, fra 70 til 79 % (andelen af patienter, der havde fald i HbA<sub>1c</sub>, varierede fra 88 til 96 %).

#### Plasma-/serumglucose

Behandling med depotformulering af exenatid medførte signifikant fald i koncentrationen af fastende plasma-/serumglucose. Disse fald blev observeret så tidligt som efter 4 uger. I det placebokontrollerede studie med insulin glargin var ændringen fra *baseline* til uge 28 i fastende plasmaglutose -0,7 mmol/l for gruppen med depotformulering af exenatid og -0,1 mmol/l for placebogruppen.

Der blev desuden observeret fald i postprandialkoncentration. Forbedringen i koncentrationen af fastende plasmaglutose varede ved i 52 uger.

#### Betacelle-funktion

Ved brug af Homeostasis Model Assessment (HOMA-B) tyder kliniske studier på, at depotformulering af exenatid forbedrer betacelle-funktionen. Virkningen på betacelle-funktionen blev opretholdt i 52 uger.

#### Blodtryk

De 4 komparatorkontrollerede studier med depotformulering af exenatid har vist et fald i det systoliske blodtryk (2,9 - 4,7 mmHg). I et 30-ugers komparatorstudie med exenatid opløsning til injektion reducerede både depotformulering af exenatid og exenatid opløsning til injektion det systoliske blodtryk signifikant fra *baseline* (henholdsvis 4,7±1,1 mmHg og 3,4±1,1 mmHg). Forskellen mellem de to behandlinger var ikke signifikant. Forbedringerne i blodtrykket blev opretholdt i 52 uger.

I det placebokontrollerede studie med insulin glargin var ændringen fra *baseline* til uge 28 i systolisk blodtryk -2,6 mmHg for gruppen med depotformulering af exenatid og -0,7 mmHg for placebogruppen.

Behandlingen med kombinationen af depotformulering exenatid og dapagliflozin viste ved uge 28 et signifikant gennemsnitligt fald på -4,3±0,8 mmHg i det systoliske blodtryk sammenlignet med depotformulering exenatid alene på -1,2±0,8 mmHg ( $p < 0,01$ ) og med dapagliflozin alene på -1,8±0,8 mmHg ( $p < 0,05$ ).

#### Fastende lipider

Depotformulering af exenatid har ikke vist nogen negative virkninger på lipidparametrene.

#### Pædiatrisk population

Virkning og sikkerhed af depotformulering af exenatid 2 mg én gang ugentligt eller placebo blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret parallelgruppestudie med unge og børn i alderen 10 år og derover med type 2-diabetes, som blev behandlet med diæt og motion alene og

motion alene eller i kombination med en stabil dosis af orale antidiabetika og/eller insulin. Depotformuleringen af exenatid var overlegen i forhold til placebo til at reducere HbA<sub>1c</sub> efter 24 uger (tabel 7).

**Tabel 7: Resultater af et 24-ugers studie med depotformulering af exenatid versus placebo til unge og pædiatriske patienter i alderen 10 år og derover (*intent-to-treat*-patienter)**

	Depotformulering af exenatid 2 mg 1x ugentligt	Placebo 1x ugentligt
<b>Intent-to-Treat-population (N)</b>	58	24
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<i>Baseline</i>	8,11	8,22
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Gennemsnitlig forskel i ændring fra <i>baseline</i> vs. placebo (95 % CI) <sup>a</sup>	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
<b>Gennemsnitlig fastende plasmaglucoze (mmol/l)</b>		
<i>Baseline</i>	9,24	9,08
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> vs. placebo (95 % CI) <sup>b</sup>	-1,2 (-2,72, 0,32)	
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i>	100,33	96,96
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Gennemsnitlig forskel i ændring fra <i>baseline</i> vs. placebo (95 % CI) <sup>b</sup>	-1,22 (-3,59, 1,15)	
<b>Andel, der opnår HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0 %</b>	31,0 %	8,3 %
<b>Andel, der opnår HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 %</b>	19,0 %	4,2 %
<b>Andel, der opnår HbA<sub>1c</sub> &lt; 6,5 %</b>	19,0 %	4,2 %

\*p=0,012

<sup>a</sup> Korrigeret LS mean og forskellen mellem behandlingsgrupperne i ændringen fra *baseline*værdierne ved hvert besøg er beskrevet ved MMRM, herunder behandlingsgruppe, region, besøg, behandlingsgruppe efter besøgsinteraktion, *baseline* HbA<sub>1c</sub> og *baseline* HbA<sub>1c</sub> efter besøgsinteraktion som faste effekter ved anvendelse af en ustruktureret kovariatmatrix.

<sup>b</sup> Korrigeret LS mean og forskellen mellem behandlingsgrupperne i ændringen fra *baseline*værdier ved hvert besøg er beskrevet ved MMRM, herunder behandlingsgruppe, region, besøg, behandlingsgruppe efter besøgsinteraktion, *baseline*værdi, screenings af HbA<sub>1c</sub> (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %) og *baseline*værdi efter besøgsinteraktion som faste effekter ved anvendelse af en ustruktureret kovariatmatrix.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorptionen af exenatid afspejler egenskaberne ved den forlængede frigivelse fra depotformuleringen af exenatid. Når exenatid er absorberet i kredsløbet, distribueres og elimineres det i overensstemmelse med dets kendte farmakokinetiske egenskaber (som beskrevet i dette afsnit).

### Absorption

Efter ugentlig administration af 2 mg depotformulering af exenatid oversteg de gennemsnitlige koncentrationer af exenatid de effektive minimumskoncentrationer (~ 50 pg/ml) på 2 uger med en gradvis stigning i den gennemsnitlige plasmakoncentration af exenatid i løbet af 6 til 7 uger. Efterfølgende blev koncentrationer af exenatid på cirka 151-265 pg/ml opretholdt, hvilket tyder på, at steady state blev opnået. Steady state-koncentrationerne af exenatid opretholdes i intervallet på 1 uge mellem doserne med et minimalt udsving fra maksimum til minimum i forhold til denne gennemsnitlige terapeutiske koncentration.

### Fordeling

Det gennemsnitlige tilsyneladende distributionsvolumen for exenatid efter subkutan administration af en enkelt dosis exenatid er 28 l.

### Biotransformation og elimination

Ikke-kliniske studier har vist, at exenatid fortrinsvis elimineres ved glomerulær filtration med efterfølgende proteolytisk nedbrydning. Den gennemsnitlige tilsyneladende clearance af exenatid er 9 l/t. Disse farmakokinetiske karakteristika for exenatid er uafhængige af dosis. Cirka 10 uger efter seponering af behandling med depotformulering af exenatid faldt de gennemsnitlige plasmakoncentrationer af exenatid til under de målbare minimumskoncentrationer.

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

En farmakokinetisk populationsanalyse af patienter med nedsat nyrefunktion, der fik 2 mg depotformulering af exenatid, viser, at der kan være en stigning i den systemiske eksponering på ca. 74 % og 23 % (median forudsigtelse i hver gruppe) hos patienter med henholdsvis moderat nedsat nyrefunktion (N=10) og let nedsat nyrefunktion (N=56) sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion (N=84).

#### *Leverinsufficiens*

Der er ikke udført noget farmakokinetisk studie af patienter med leverinsufficiens. Exenatid elimineres primært via nyrerne, og en leverdysfunktion forventes derfor ikke at påvirke koncentrationerne af exenatid i blodet.

#### *Køn, race og legemsvægt*

Køn, race og legemsvægt har ingen klinisk relevant betydning for farmakokinetikken for exenatid.

#### *Ældre*

Data vedrørende anvendelse til ældre patienter er begrænsede, men tyder på, at der ikke er nogen udtalte ændringer i eksponeringen for exenatid i takt med en stigende alder og op til cirka 75 år.

I et farmakokinetisk studie med exenatid opløsning til injektion til patienter med type 2-diabetes resulterede administration af exenatid (10 mikrog) i en gennemsnitlig stigning i AUC for exenatid på 36 % hos 15 ældre forsøgsparticipanter i alderen 75-85 år sammenlignet med 15 forsøgsparticipanter i alderen 45-65 år. Stigningen i den ældre aldersgruppe var sandsynligvis forbundet med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

#### *Pædiatrisk population*

Den farmakokinetiske populationsanalyse hos unge og børn med lavt ADA-titer i alderen 10 år og derover med type 2-diabetes mellitus viste, at administration af depotformulering af exenatid (2 mg) resulterede i en eksponering, der svarede til den, der blev observeret hos voksne.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet, der er udført med exenatid opløsning til injektion eller depotformulering af exenatid.

Hos rotter og mus er der observeret tumorer i thyroidea med langtidsvirkende GLP-1-receptoragonister. I et 2-årigt carcinogenicitetsstudie med rotter, som fik exenatid som depotformulering, blev der observeret en øget forekomst af C-celleadenomer og C-cellecarcinomer ved doser  $\geq 2$  gange den humane systemiske eksponering baseret på AUC. Den kliniske relevans af disse fund er på nuværende tidspunkt ukendt.

Dyrestudier med exenatid viste ingen skadelige virkninger for så vidt angår fertilitet. Høje exenatiddoser påvirkede skelettet og medførte nedsat fostervækst og neonatal vækst.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Pulver

poly (D,L-laktid-coglycolid)  
saccharose

#### Solvens

carmellosenatrium  
natriumchlorid  
polysorbat 20  
natriumdihydrogenphosphat, monohydrat  
dinatriumphosphat, heptahydrat  
vand til injektionsvæsker  
natriumhydroxid (til pH-justering)

### **6.2 Uforlideligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

#### Efter suspension

Suspensionen skal injiceres umiddelbart efter blanding af pulver og solvens.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).  
Må ikke nedfryses.

Pennen kan opbevares i op til 4 uger ved temperaturer under 30 °C før ibrugtagning. Efter denne periode skal pennen anvendes eller bortskaffes.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter blanding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hver to-kammerpen indeholder exenatidpulver og solvens i en cylinderampul (type 1-glas) forseglet med en chlorbutylgummiprop og aluminiumsforsegling i den ene ende og med et chlorbutylgummistempel i den anden ende. De to kamre er separeret med yderligere et chlorbutylgummistempel. Der er en injektionskanyler per pen. Hver pakning indeholder en ekstra kanyler. Brug kun de vedlagte kanyler sammen med pennen.

Produktet fås i pakningsstørrelser med 4 fyldte penne med enkeltdosis og i en multipakning med 12 (3 pakninger a 4) fyldte penne med enkeltdosis.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Den fyldte pen er kun til engangsbrug.

Pennen skal tages ud af køleskabet mindst 15 minutter før injektionen. Pulveret i det ene kammer af den fyldte pen skal blandes med solvens i det andet kammer.

Solvensen skal kontrolleres visuelt inden brug. Solvensen må kun anvendes, hvis den er klar og fri for partikelstoffer. Efter suspension må injektionsvæsken kun bruges, hvis den er hvid til offwhite og uklar. Læs indlægssedlen og brugervejledning for yderligere oplysninger om suspensionen og håndtering.

Anvend kun de vedlagte kanyler til pennen.

Depotformulering af exenatid skal injiceres subkutant umiddelbart efter blanding af pulver og solvens.

Depotformulering af exenatid, der har været nedfrosset, må ikke anvendes.

Patienten skal instrueres i sikker bortskaffelse af pennen stadig med kanylen påsat efter hver injektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/696/003-004

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. juni 2011

Dato for seneste fornyelse: 18. februar 2016

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bydureon 2 mg depotinjektionsvæske, suspension i fyldt pen

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver fyldt pen indeholder 2 mg exenatid i 0,85 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Depotinjektionsvæske, suspension i fyldt pen (BCise).

Hvid til offwhite uklar suspension.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Bydureon er indiceret til behandling af type 2-diabetes mellitus hos voksne, unge og børn i alderen 10 år og derover for at forbedre den glykæmiske kontrol ved kombination med andre glukosesænkende lægemidler, herunder basal insulin, når disse kombineret med diæt og motion ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol.

For studieresultater omhandlende kombinationer, indvirkninger på glykæmisk kontrol og kardiovaskulære hændelser, og for de undersøgte populationer, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

Den anbefalede dosis er 2 mg exenatid én gang ugentligt.

Patienter, der skifter fra exenatid opløsning til injektion (Byetta) til depotformulering af exenatid (Bydureon eller Bydureon BCise), kan opleve forbigående øgning i koncentrationen af blodglucose, hvilket generelt bedres inden for de første fire uger efter opstart af behandlingen. Patienter, der skifter mellem depotformuleringer af exenatid (Bydureon eller Bydureon BCise), kan gøre det uden forventet relevant indvirkning på blodglucosekoncentrationerne.

Hvis depotformulering af exenatid føjes til en eksisterende behandling med metformin og/eller thiazolidindion, kan den aktuelle dosis af metformin og/eller thiazolidindion fortsætte. Hvis exenatid føjes til behandling med sulfonyleurea, bør det overvejes at nedsætte sulfonyleureadosis for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4). Kombinationsbehandling med thiazolidindion er kun blevet undersøgt hos voksne patienter.

Depotformulering af exenatid skal administreres én gang om ugen på samme dag hver uge. Dagen for den ugentlige administration kan om nødvendigt ændres, så længe den sidste dosis administreres mindst 3 dage forinden. Depotformulering af exenatid kan administreres på et hvilket som helst tidspunkt på dagen uden eller i forbindelse med et måltid.

Hvis en dosis glemmes, skal den tages så snart, det er muligt, hvis der er tre dage eller mere til næste planlagte dosis. Derefter kan patienten genoptage den sædvanlige dosering én gang om ugen.

Hvis en dosis glemmes, og den næste planlagte dosis skal tages om 1-2 dage, skal patienten springe den glemte dosis over og i stedet for genoptage depotformulering af exenatid på den næste planlagte dag.

Ved anvendelse af depotformulering af exenatid er yderligere selvmonitorering ikke påkrævet. Selvmonitorering af blodglucose er nødvendig for at tilpasse dosen af sulfonylurinstof og insulin, især når behandling med depotformuleringen af exenatid påbegyndes, og insulindosen reduceres. En gradvis reduktion af insulindosen anbefales.

Hvis en anden glucosesænkende behandling iværksættes efter seponering af exenatid i depotformulering, skal der tages hensyn til den langsomme frigivelse af produktet (se pkt. 5.2).

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Justering af dosis på baggrund af alder er ikke nødvendigt. Da nyrefunktionen generelt forringes med alderen, skal der tages hensyn til patientens nyrefunktion (se ”Nedsat nyrefunktion”) (se pkt. 5.2).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Justering af dosis er ikke nødvendig for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

Exenatid i depotformulering anbefales ikke til patienter med terminal nyresygdom eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed (GFR) < 30 ml/min) (se pkt. 4.4).

##### *Nedsat leverfunktion*

Justering af dosis er ikke nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

##### *Pædiatrisk population*

Justering af dosis er ikke nødvendig for unge og børn i alderen 10 år og derover. Der foreligger ingen data for børn under 10 år (se pkt. 5.1 og 5.2).

#### Administration

##### Subkutan anvendelse

Exenatid i depotformulering er beregnet til at blive administreret af patienten selv. Hver pen må kun anvendes af samme person og er kun beregnet til engangsbrug.

Før behandlingsstart af exenatid i depotformulering, anbefales det kraftigt, at patienter og plejere instrueres af sundhedsfaglige personer. Emballagen er vedlagt en ”Brugervejledning”, som skal følges nøje.

Hver dosis skal administreres i abdomen, lår eller bagsiden af overarmen som en subkutan injektion, umiddelbart efter at lægemidlet er helt blandet.

Ved samtidig anvendelse af insulin skal depotformulering af exenatid og insulin administreres som to separate injektioner.

For instruktioner om tilberedning af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6 samt ”Brugervejledning”.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Depotformulering af exenatid bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes mellitus eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

Depotformuleringen af exenatid er ikke en erstatning for insulin. Diabetisk ketoacidose er indberettet hos insulinafhængige patienter efter hurtig seponering eller dosisreduktion af insulin (se pkt. 4.2).

Exenatid i depotformulering må ikke administreres som en intravenøs eller intramuskulær injektion.

#### Nedsat nyrefunktion

Hos dialysepatienter med nyresygdom i slutstadiet var behandling med enkeltdoser af exenatid opløsning til injektion forbundet med øget hyppighed og sværhedsgrad af gastrointestinale bivirkninger. Depotformulering af exenatid anbefales derfor ikke til patienter med nyresygdom i slutstadiet eller svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min).

Der har været ikke almindelige hændelser med påvirkning af nyrefunktionen i forbindelse med brug af exenatid, herunder forhøjet serumkreatinin, nedsat nyrefunktion, forværret kronisk nyresvigt samt akut nyresvigt, hvor hæmodialyse sommetider var påkrævet. Nogle af disse hændelser opstod hos patienter, der havde symptomer, som kan påvirke hydreringsgraden, herunder kvalme, opkastning og/eller diarré, og/eller som fik lægemidler, der vides at påvirke nyrefunktionen/hydreringsstatus. Samtidige lægemidler omfattede ACE-hæmmere, angiotensin-II-antagonister, nonsteroidale antiinflammatoriske midler og diuretika. Det er observeret, at påvirkningen af nyrefunktionen var reversibel i forbindelse med understøttende behandling og ved seponering af de potentielt tilgrundliggende lægemidler, herunder exenatid.

#### Alvorlig gastrointestinal sygdom

Depotformulering af exenatid er ikke undersøgt hos patienter med alvorlig gastrointestinal sygdom, herunder gastroparese. Anvendelse af præparatet er ofte forbundet med utilsigtede gastrointestinale reaktioner, herunder kvalme, opkastning og diarré. Anvendelse af dette lægemiddel anbefales derfor ikke til patienter med alvorlig gastrointestinal sygdom.

#### Akut pancreatitis

Brug af GLP-1-receptoragonister er blevet forbundet med en risiko for udvikling af akut pancreatitis. Der forekom akut pancreatitis hos 0,4% af patienterne i kliniske studier med Bydureon BCise. Der har været spontant indberettede tilfælde af akut pancreatitis med depotformulering af exenatid. Det er observeret, at pancreatitis kan forsvinde ved støttende behandling, men meget sjældne tilfælde af nekrotiserende eller hæmorrhagisk pancreatitis og/eller død er rapporteret. Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på akut pancreatitis: vedvarende, kraftige abdominalsmerter. Brug af dette lægemiddel skal seponeres, hvis der er mistanke om pancreatitis. Hvis akut pancreatitis bliver bekræftet, må behandlingen ikke genoptages. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med pancreatitis i anamnesen.

#### Samtidig anvendelse af andre lægemidler

Samtidig anvendelse af depotformulering af exenatid og D-phenylalanin-derivater (meglitinider), alfa-glucosidase-hæmmere, dipeptidylpeptidase-4-hæmmere eller andre GLP-1-receptoragonister er ikke undersøgt. Samtidig anvendelse af depotformulering og opløsning til injektion af exenatid er ikke undersøgt og anbefales ikke.

#### Manglende effekt på grund af antistoffer mod lægemidlet (ADA) hos pædiatriske patienter

Pædiatriske patienter er muligvis mere tilbøjelige til at udvikle høje titre af ADA end voksne (se pkt. 4.8). Patienter med højere antistoftitre kan have et svækket HbA<sub>1c</sub>-respons.

Der er ikke nogen kommercielt tilgængelig testmetode for antistoffer mod lægemidler, men hvis målrettet glykæmisk kontrol ikke opnås på trods af, at det er bekræftet, at patienten overholder behandlingen, uanset grunden til den manglende effekt, bør lægen overveje en anden antidiabetisk behandling.

#### Interaktion med warfarin

Der er spontant indberettede tilfælde af forhøjet INR (international normaliseret ratio), nogle gange forbundet med blødning, i forbindelse med samtidig anvendelse af warfarin og exenatid (se pkt. 4.5).



### Hypoglykæmi

Kliniske studier har vist øget risiko for hypoglykæmi, når depotformulering af exenatid blev anvendt i kombination med sulfonylurea. Derudover har kliniske studier vist, at patienter i sulfonylurea-kombinationsbehandling med let nedsat nyrefunktion har en øget forekomst af hypoglykæmi sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. I forbindelse med anvendelsen af sulfonylurea bør nedsættelse af sulfonylureadosis overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi.

### Hurtigt vægttab

Der er observeret hurtigt vægttab i størrelsesordenen  $> 1,5$  kg om ugen hos patienter, der blev behandlet med exenatid. Vægttab med denne hastighed kan have skadelige konsekvenser. Patienter med hurtigt vægttab bør monitoreres for tegn og symptomer på cholelithiasis.

### Seponering af behandlingen

Virkningen af depotformulering af exenatid kan fortsætte efter seponering, da plasmaniveauet af exenatid falder over 10 uger. Dette bør tages i betragtning ved valg og dosering af andre lægemidler, da bivirkninger kan fortsætte, og virkningen, i det mindste delvist, kan vare ved, indtil exenatidniveauet aftager.

### Aspiration i forbindelse med fuld narkose eller dyb sedation (dyb beroligelse)

Der er rapporteret tilfælde af lungeaspiration hos patienter i behandling med GLP-1-receptoragonister i forbindelse med fuld narkose eller dyb sedation. Derfor bør den øgede risiko for tilbageværende gastrisk indhold som følge af forsinket gastrisk tømningstid (se pkt. 4.8) tages i betragtning, inden der gennemføres procedurer med fuld narkose eller dyb sedation.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Sulfonylurinstof

Det kan være nødvendigt at justere dosis af sulfonylurinstof på grund af øget risiko for hypoglykæmi relateret til sulfonylurinstof-behandlingen (se pkt. 4.2 og 4.4).

### Ventrikeltømning

Resultaterne af et studie, hvor paracetamol blev brugt som markør for ventrikeltømning, tyder på, at exenatids effekt i depotformulering på forsinkelsen af ventrikeltømning er lille, og det forventes ikke at medføre klinisk signifikante nedsættelser i hastigheden og omfanget af absorptionen for samtidigt anvendte orale lægemidler. Det er derfor ikke nødvendigt at justere dosis for lægemidler, der er sensitive over for forsinket ventrikeltømning.

Der blev ikke observeret nogen signifikante ændringer i AUC for paracetamol sammenlignet med kontrolperioden efter administration af 1000 mg paracetamol-tabletter, hverken med eller uden et måltid, efter 14 ugers behandling med depotformulering af exenatid.  $C_{\max}$  for paracetamol faldt med 16 % (fastende) og 5 % (mæt), og  $t_{\max}$  steg fra cirka 1 time i kontrolperioden til 1,4 timer (fastende) og 1,3 timer (mæt).

Nedenstående interaktionsstudier er udført med anvendelse af 10 mikrog exenatid opløsning til injektion, men ikke med depotformulering af exenatid.

### Warfarin

Der blev observeret en forsinkelse i  $t_{\max}$  på cirka 2 timer, når warfarin blev administreret 35 minutter efter exenatid opløsning til injektion. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante virkninger på  $C_{\max}$  eller AUC. Der er spontant indberettet forhøjet INR i forbindelse med samtidig anvendelse af warfarin og depotformulering af exenatid. INR bør monitoreres i starten af behandling med depotformulering af exenatid hos patienter, der får warfarin og/eller coumarolderivater (se pkt. 4.4 og 4.8).

### Hydroxymethylglutaryl co-enzym A-reduktasehæmmere

Sammenlignet med lovastatin administreret alene faldt AUC og  $C_{\max}$  for lovastatin med henholdsvis omkring 40 % og 28 %, og  $t_{\max}$  var forsinket med cirka 4 timer, når exenatid opløsning til injektion

blev administreret samtidig med en enkelt dosis lovastatin (40 mg). I de 30-ugers placebokontrollerede kliniske studier med exenatid opløsning til injektion var samtidig anvendelse af exenatid og HMG CoA-reduktasehæmmere ikke forbundet med konsistente ændringer i lipidprofilerne (se pkt. 5.1). Der er ikke behov for en forud fastlagt justering af dosis, men lipidprofilerne bør overvåges efter behov.

#### Digoxin og lisinopril

I interaktionsstudier af virkningen af exenatid opløsning til injektion på digoxin og lisinopril var der ingen klinisk relevante effekter på  $C_{max}$  eller AUC. Der blev imidlertid observeret en forsinkelse i  $t_{max}$  på cirka 2 timer.

#### Ethinylestradiol og levonorgestrel

Administration af et oralt kontraceptivum som kombinationsbehandling (30 mikrogram ethinylestradiol plus 150 mikrogram levonorgestrel) 1 time inden exenatid opløsning til injektion ændrede ikke AUC,  $C_{max}$  eller  $C_{min}$  for hverken ethinylestradiol eller levonorgestrel. Administration af det orale kontraceptivum 35 minutter efter exenatid påvirkede ikke AUC, men medførte et fald i  $C_{max}$  for ethinylestradiol på 45 % og i  $C_{max}$  for levonorgestrel på 27-41 % samt en forsinkelse i  $t_{max}$  på 2-4 timer som følge af forsinket gastrisk tømning. Faldet i  $C_{max}$  er af begrænset klinisk relevans, og der er ikke behov for justeringer af doserne af orale kontraceptiva.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier med exenatid er kun udført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Kvinder i den fertile alder

På grund af exenatids lange udvaskningsperiode i depotformulering skal kvinder i den fertile alder anvende kontraception, når de er i behandling med depotformulering af exenatid. Dette lægemiddel skal seponeres mindst 3 måneder inden en planlagt graviditet.

#### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af depotformulering af exenatid til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Depotformulering af exenatid bør ikke anvendes under graviditet, og anvendelse af insulin anbefales.

#### Amning

Det er ukendt, om exenatid udskilles i human mælk. Depotformulering af exenatid må ikke anvendes under amning.

#### Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier på mennesker.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Depotformulering af exenatid påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis exenatid anvendes i kombination med et sulfonylurea-produkt, skal patienterne rådes til at tage forholdsregler for at undgå hypoglykæmi i forbindelse med bilkørsel og brug af maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger hos voksne i de kliniske studier var relateret til mave-tarm-kanalen (primært kvalme (8 %), som dog aftog med tiden ved fortsat behandling), hovedpine (4 %) og reaktioner på injektionsstedet, såsom pruritus på injektionsstedet (3 %) og erytem på injektionsstedet (2 %). Desuden opstod der hypoglykæmi i forbindelse med et sulfonylurea med hyppigheden meget almindelig (se Beskrivelse af udvalgte bivirkninger nedenfor). De fleste bivirkninger var lette til moderate i styrke.

### Liste af bivirkninger i tabelform

Hyppigheden af bivirkninger af Bydureon BCise identificeret i kliniske studier hos voksne er opsummeret i tabel 1 nedenfor.

Det samlede kliniske studiedatasæt for Bydureon BCise omfatter to fase 3 komparator-kontrollerede studier af 6 til 12 måneders varighed med voksne. Opfølgningen og forlængelsesfasen af studierne er inkluderet i data pool. Baggrundsbehandlinger omfattede kost og motion alene eller med metformin, et sulfonfylurinstof, en thiazolidindion eller en kombination af orale glucosesænkende lægemidler. Bivirkninger, som er set med exenatid i depotformulering, men ikke i kliniske studier med Bydureon BCise er også inkluderet i tabel 1.

Baggrundsbehandlingen i de kliniske studier med depotformulering af exenatid bestod af diæt og motion, metformin, et sulfonfylurea-præparat, et thiazolidindion-præparat eller en kombination af orale glucosesænkende lægemidler eller en basal insulin.

Bivirkningerne er angivet nedenfor i henhold til MedDRA-konventionen, inddelt efter system-organklasse og absolut hyppighed. Hyppighederne defineres således: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 1: Bivirkninger ved Bydureon BCise identificeret fra kliniske studier og spontane rapporter hos voksne**

Systemorganklasse/ Bivirkning	Hyppighed <sup>1</sup>					
	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
<b>Blod og lymfesystem</b>						
Lægemedelinduceret trombocytopeni						X
<b>Lever og galdeveje</b>						
Kolecystitis <sup>11</sup>			X			
Kolelithiasis			X			
<b>Immunsystemet</b>						
Anafylaktisk reaktion <sup>2</sup>				X		
<b>Metabolisme og ernæring</b>						
Hypoglykæmi (med et sulfonfylurinstof) <sup>5,6,7</sup>	X					
Hypoglykæmi (uden sulfonfylurinstof) <sup>5,6,7</sup>			X			
Hypoglykæmi (med insulin) <sup>3,4,5</sup>		X				
Nedsat appetit			X			
Dehydrering			X			
<b>Nervesystemet</b>						
Hovedpine		X				
Svimmelhed		X				
Dysgeusi			X			
Døsighed <sup>2</sup>			X			
<b>Mave-tarm-kanalen</b>						
Kvalme <sup>5</sup>		X				
Diaré		X				

Opkastning		X				
Obstipation		X				
Dyspepsi		X				
Gastroøsofageal reflukssygdom		X				
Abdominal distension		X				
Abdominalsmerte		X				
Flatulens			X			
Akut pancreatitis (se pkt. 4.4)			X			
Ructus <sup>2</sup>			X			
Tarmobstruktion <sup>2</sup>			X			
Forsinket ventrikel- tømning <sup>10</sup>			X			
<b>Hud og subkutane væv</b>						
Urticaria			X			
Hyperhidrose			X			
Makuløst og papuløst udslæt			X			
Pruritus			X			
Alopeci <sup>2</sup>			X			
Angioødem <sup>9</sup>						X
Absces og cellulitis ved injektionsstedet <sup>9</sup>						X
<b>Nyrer og urinveje</b>						
Ændret nyrefunktion <sup>8</sup>			X			
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>						
Pruritus på injektionsstedet <sup>5</sup>		X				
Erytem på injektionsstedet <sup>5</sup>		X				
Træthed		X				
Reaktion på injektionsstedet <sup>5</sup>			X			
Asteni			X			
Udslæt på injektionsstedet <sup>5</sup>			X			
Nervøsitet <sup>2</sup>				X		
<b>Undersøgelser</b>						
Stigning i international normaliseret ratio <sup>9</sup> (se pkt. 4.4)						X

<sup>1</sup> Hyppighed baseret på gennemført langsigtede sikkerheds- og effektstudier (n = 526) med mindre andet er anført. Inkluderer opfølgning inden for 70 dage efter den sidste modtagne dosis og forlængelsesperiode.

<sup>2</sup> Hyppighed baseret på tolv exenatid i depotformulering afsluttede langtidssikkerheds- og effektstudier n = 2868 i alt.

<sup>3</sup> Baseret på hypoglykæmiske hændelser, som 1. Resulterer i tab af bevidsthed, kramper eller koma, der bliver løst efter administration af glucagon eller glucose ELLER 2. Kræver hjælp fra tredjepart til at løse på grund af nedsat bevidsthed eller adfærd og har en glukoseværdi på <54 mg/dl (3 mmol/l) ELLER 3. Resulterer i symptomer i overensstemmelse med hypoglykæmi med en samtidig glukoseværdi <54 mg/dl (3 mmol/l) før behandling.

<sup>4</sup> Frekvens rapporteret fra 28-ugers kontrolleret behandlingsperiode med exenatid i depotformulering som supplement til insulin glargin-studie (N = 231).

<sup>5</sup> Se nedenstående beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

<sup>6</sup> Frekvenser rapporteret i poolede data fra de kontrollerede perioder i de to fase 3 kliniske forsøg (n = 410).

<sup>7</sup> Baseret på hypoglykæmiske hændelser, der har symptomer i overensstemmelse med hypoglykæmi med en samtidig glukoseværdi på <54 mg/dl (3 mmol/l) før behandling.

<sup>8</sup> Inkluderer akut nyresvigt, forværret kronisk nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet serumkreatinin. Se pkt. 4.4.

<sup>9</sup> Hyppighed baseret på spontane rapporter med exenatid i depotformulering (ukendt nævner).

<sup>10</sup> Hyppighed baseret på 16 fuldførte langtids effekt- og sikkerhedsstudier med depotformulering af exenatid n = 4086 i alt.

<sup>11</sup> Hyppighed baseret på gennemførte BYDUREON-studier af sikkerhed og virkning (n=3560 i alt); omfatter DURATION 7 og DURATION 8 studier.

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### *Lægemedelinduceret trombocytopeni*

Lægemedelinduceret trombocytopeni (DITP (drug-induced thrombocytopenia)) med exenatid-afhængig produktion af antistoffer mod trombocytter er rapporteret hos voksne efter markedsføring. DITP er en immunmedieret reaktion, der er forårsaget af lægemiddelafhængig trombocyt-reaktive antistoffer. Disse antistoffer forårsager destruktion af trombocytter ved tilstedeværelsen af det sensibiliserende lægemiddel.

##### *Hypoglykæmi*

Der var ingen forekomst af episoder med alvorlig hypoglykæmi med Bydureon BCise i kliniske studier med voksne. Den samlede forekomst af milde tilfælde af hypoglykæmi var (6,3 %). Denne forekomst steg, når exenatid blev brugt i kombination med et sulfonylurea-præparat (26,1 %) sammenlignet med ingen sulfonylurea (0,9 %) (se pkt. 4.4). Nedsættelse af dosis af sulfonylurea bør overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi i forbindelse med anvendelsen af et sulfonylurea (se pkt. 4.2 og 4.4).

Når depotformulering af exenatid blev anvendt som tillæg til basal insulin, var der ikke behov for nogen indledende dosisjustering af insulin. Depotformulering af exenatid i kombination med basal insulin udviste ingen klinisk signifikante forskelle i forekomsten af hypoglykæmiske episoder sammenlignet med insulin. Der var ingen episoder med alvorlig hypoglykæmi i gruppen, som fik depotformulering af exenatid sammen med insulin.

##### *Kvalme*

Den hyppigst rapporterede gastrointestinale bivirkning hos voksne var kvalme. I den kontrollerede periode i det kliniske studie, der sammenlignede Bydureon BCise med exenatid opløsning til injektion, blev der rapporteret kvalme hos 9,6 % og 20,5 % af patienterne i hver gruppe. Samlet set rapporterede 9,3 % af patienterne, der blev behandlet med Bydureon BCise, kvalme i den kontrollerede periode i begge kliniske studier. De fleste episoder med kvalme var lette til moderate og var forbundet med behandlingsstart og blev reduceret med tiden.

##### *Reaktioner på injektionsstedet*

I de kliniske studiers kontrolfase hos voksne blev der oftere observeret reaktioner på injektionsstedet hos de patienter, der blev behandlet med Bydureon BCise, end hos de patienter, som blev behandlet med komparator (24 % versus 4 % opløsning til injektion). Disse reaktioner på injektionsstedet var generelt lette og førte normalt ikke til udtrædelse af studierne. Man kan forsøge at symptomlindre, mens behandlingen fortsætter. Ved efterfølgende injektioner bør et nyt indstikssted benyttes hver uge. I forbindelse med brug efter markedsføringen af exenatid depotformulering er der indberettet tilfælde af abscesser og cellulitis på injektionsstedet.

I kliniske studier blev der meget hyppigt observeret mindre subkutane noduli på injektionsstedet, hvilket stemmer overens med de kendte egenskaber for formuleringen af poly (D,L-laktid-coglycolid)-polymermikrokugler. De fleste enkelte noduli havde ingen betydning for deltagelsen i studiet og forsvandt over tid.

### *Immunogenicitet*

Svarende til de potentielt immunogene egenskaber for protein- og peptidholdige lægemidler kan patienterne udvikle antistoffer mod exenatid efter behandling med depotformulering af exenatid.

Ca. 42 % af patienterne udviklede lave antistoftitre mod exenatid, og 32 % af patienterne udviklede høje antistoftitre til enhver tid i studierne med voksne. Procentdelen af disse forsøgspersoner med positive antistoftitre, især høje titre, toppede ved ca. 8 til 16 ugers behandling, som derefter formindskedes over tid. Ved studiets afslutning havde ca. 43 % af patienterne lave antistoftitre mod exenatid, og 14 % af patienterne havde høje antistoftitre. Samlet set var niveauet for glykæmisk kontrol (HbA<sub>1c</sub>) hos patienter behandlet med Bydureon BCisemed lave antistoftitre ved det sidste besøg (-1,1 % til -1,5 %) sammenligneligt med det, der observeredes hos dem uden antistoftitre (-1,1 % til -1,4 %). Mens patienter med høje antistoftitre ved det sidste besøg havde et svækket HbA<sub>1c</sub> respons, var HbA<sub>1c</sub> reduktioner i disse patienter klinisk relevante (-0,6 % til -0,7 %).

For voksne patienter, der blev behandlet med Bydureon BCise, som kunne evalueres for antistoffer (N = 393), var forekomsten af potentielt immunogene reaktioner på injektionsstedet (oftest nodulus på injektionsstedet) i de to studier ca. 20 %. Disse reaktioner blev observeret mindre hyppigt hos antistof-negative patienter (16 %) og patienter med lave antistoftitre (16 %) sammenlignet patienter med højere antistoftitre (27 %).

### *Hurtigt vægttab*

I et 30-ugers studie med voksne havde cirka 3 % (n=4/148) af de patienter, som blev behandlet med depotformulering af exenatid, mindst én periode med hurtigt vægttab (registreret fald i legemsvægt på mere end 1,5 kg/uge mellem to studiebesøg i træk).

### *Øget hjertefrekvens*

En gennemsnitlig øgning af hjertefrekvensen (HR) på 2,4 slag pr. minut (bpm) fra *baseline* (74 bpm) blev fundet i den kontrollerede periode med Bydureon BCise i de kliniske studier med voksne. Femten procent af de patienter, der blev behandlet med depotformulering af exenatid, havde en gennemsnitlig øgning af HR på  $\geq 10$  bpm. Cirka 5 % - 10 % af forsøgspersonerne i de andre behandlingsgrupper havde en gennemsnitlig øgning af HR på  $\geq 10$  bpm.

### *Pædiatrisk population*

Sikkerhedsprofilen for exenatid i et klinisk studie med unge og børn i alderen 10 år og derover (se pkt. 5.1) var tilsvarende den, der blev observeret i studierne med voksne.

I det pædiatriske studie var der ingen alvorlige hændelser med hypoglykæmi.

I løbet af den 24-ugers dobbeltblindede behandlingsperiode havde én patient (1,7 %) i gruppen med depotformulering af exenatid og én patient (4,3 %) i placebogruppen mild hypoglykæmi (defineret som en ikke-alvorlig hændelse med hypoglykæmi med symptomer, der var i overensstemmelse med hypoglykæmi og en glucoseværdi under 3 mmol/l [54 mg/dl] inden behandling af episoden). Begge patienter fik insulin som baggrundsbehandling.

Andre hændelser med hypoglykæmi episoder, der ikke opfyldte kriterierne for hverken mild eller alvorlig, blev rapporteret af investigator hos 8 patienter (13,6 %) og 1 patient (4,3 %) i henholdsvis gruppen med depotformulering af exenatid og placebogruppen. Ud af disse modtog 6 patienter i gruppen med depotformulering af exenatid og 1 patient i placebogruppen insulin som baggrundsbehandling.

I det pædiatriske studie var den maksimale antistoftiter, opnået på et hvilket som helst tidspunkt i studiet, lav (<625) for cirka 29,3 % af patienterne og høj ( $\geq 625$ ) for cirka 63,8 % af patienterne. Procentdelen af patienter med positive antistoftitre nåede det maksimale niveau ved omtrent uge 12. Da studiet fortsatte til uge 52 var procentdelen af patienter med høje titre faldet (30,4 %), og procentdelen af patienter med lave titre (41,3 %) steget. Patienter med højere antistoftitre kan have et svækket HbA<sub>1c</sub>-respons (se pkt. 4.4).

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## **4.9 Overdosering**

Virkninger af overdoser af exenatid (baseret på kliniske studier med exenatid opløsning til injektion) var kraftig kvalme, kraftig opkastning og hurtigt faldende blodglucosekoncentrationer. I tilfælde af overdosering bør passende understøttende behandling iværksættes i henhold til patientens kliniske tegn og symptomer.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til brug mod diabetes, glucagon-lignende peptid-1 receptor (GLP-1) analoger, ATC-kode: A10BJ01.

#### Virkningsmekanisme

Exenatid er en glucagon-lignende peptid-1 (GLP-1)-receptoragonist, der har adskillige antihyperglykæmiske egenskaber som glucagon-lignende peptid-1 (GLP-1). Aminosyresekvensen af exenatid overlapper delvist den humane GLP-1. Exenatid har vist sig at binde til og aktivere den kendte humane GLP-1-receptor *in vitro*, idet dens virkningsmekanisme medieres af cyklisk AMP og/eller andre intracellulære signalbaner.

Exenatid øger udskillelsen af insulin fra betaceller i pancreas på glucoseafhængig basis. Udskillelsen af insulin aftager, efterhånden som blodglucosekoncentrationen falder. Når exenatid blev brugt i kombination med metformin og/eller et thiazolidindion, blev der ikke observeret nogen stigning i forekomsten af hypoglykæmi i forhold til placebo kombineret med metformin og/eller et thiazolidindion, hvilket kan skyldes denne glucoseafhængige insulinotropiske mekanisme (se pkt. 4.4).

Exenatid undertrykker glukagonudskillelse, som er påvist at være uhensigtsmæssigt forhøjet hos patienter med type 2-diabetes. Lavere glukagonkoncentration fører til nedsat produktion af glucose i leveren. Exenatid forringer dog ikke det normale glukagonrespons og andre hormoners respons på hypoglykæmi.

Exenatid forsinker ventrikeltømmningen og medfører dermed, at glucose fra et måltid optræder senere i kredsløbet end normalt.

Administration af exenatid har vist sig at nedsætte indtagelsen af mad på grund af nedsat appetit og øget mæthed.

#### Farmakodynamisk virkning

Exenatid forbedrer den glykæmiske kontrol gennem en vedvarende sænkning af både den postprandiale og fastende glucosekoncentration hos patienter med type 2-diabetes. I modsætning til naturligt GLP-1 har depotformulering af exenatid en farmakokinetisk og farmakodynamisk profil hos mennesker, der er egnet til administration én gang ugentlig.

Et farmakodynamisk studie med exenatid viste blandt patienter med type 2-diabetes (n=13) en genoprettelse af insulinudskillelsens første fase og forbedret insulinudskillelse i anden fase som reaktion på en intravenøs glucosebolus.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Resultaterne af to studier med Bydureon BCise og seks længerevarende kliniske studier med exenatid i depotformulering er vist nedenfor. Disse studier omfattede 1766 voksne forsøgsparticipanter (556

behandlet med Bydureon BCise), 53 % mænd og 47 % kvinder; 304 forsøgsdeltagere (17 %) var  $\geq 65$  år.

Derudover omfattede et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med fokus på kardiovaskulære hændelser (EXSCEL) 14.752 voksne forsøgspersoner med type 2-diabetes og ethvert niveau af CV-risiko ved tilføjelse til den nuværende sædvanlige behandling.

#### Glykæmisk kontrol

##### *Bydureon BCise*

I et 28-ugers open-label studie med voksne blev Bydureon BCise sammenlignet med exenatid opløsning til injektion hos patienter på et diæt- og motionsprogram alene eller med stabilt regime af orale glukosenedsættende lægemidler. Begge behandlingsgrupper havde en reduktion i HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med *baseline*. Bydureon BCise viste overlegenhed i forhold til exenatid opløsning til injektion til reduktion af HbA<sub>1c</sub> fra *baseline* til uge 28 (tabel 2). De kontrollerede 28-ugers sammenligningsstudie blev efterfulgt af en 24-ugers opfølgningsperiode, hvor alle deltagende patienter modtog behandling med dette lægemiddel. Virkningen på HbA<sub>1c</sub> forblev klinisk signifikant gennem 52 uger, men aftog delvist over tid hos gruppen, som initielt havde modtaget Bydureon BCise.

Både de patienter, som fik Bydureon BCise og exenatid opløsning til injektion opnåede en vægtreduktion ved uge 28 sammenlignet med *baseline* (tabel 2). Forskellen mellem de to behandlede grupper var ikke signifikant. Reduktionerne i legemsvægten var fortsat til stede i uge 52.

**Tabel 2: Resultater af et 28-ugers studie med Bydureon BCise versus exenatid opløsning til injektion i kombination med diæt og motion alene eller med et stabilt regime af orale glukosenedsættende midler (*intent-to-treat-patienter*<sup>1</sup>)**

	Bydureon BCise 2 mg QW	Exenatid opløsning til injektion 10 mikrog BID
N	229	146
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<i>Baseline</i>	8,5	8,5
Ændring fra <i>baseline</i> ( $\pm$ SE) <sup>2</sup>	-1,4 ( $\pm$ 0,1)	-1,0 ( $\pm$ 0,1)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> versus exenatid opløsning til injektion (95 % CI)<sup>2</sup></b>	-0,37* (-0,63, -0,10)	
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %<sup>3</sup></b>	49	43
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i>	97	97
Ændring fra <i>baseline</i> ( $\pm$ SE)	-1,5 ( $\pm$ 0,3)	-1,9 ( $\pm$ 0,4)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> versus exenatid opløsning til injektion (95 % CI)<sup>2</sup></b>	+0,40 (-0,48, 1,28)	
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i fastende plasmagluose (mmol/l) (<math>\pm</math> SE)<sup>2</sup></b>	-1,8 ( $\pm$ 0,2)	-1,3 ( $\pm$ 0,3)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i fastende plasmagluose (95 % CI)<sup>2</sup></b>	-0,56 (-1,20, 0,08)	

QW = en gang ugentlig, BID = to gange daglig, N = antal patienter i behandlingsgruppen, SE = standardafvigelse, CI = konfidensinterval.

\*p-værdi < 0,01.

<sup>1</sup> Alle randomiserede patienter, som fik mindst én dosis studiemedicin.

<sup>2</sup> Mindste kvadraters metode.

<sup>3</sup> Last Observation Carried Forward (LOCF).

I et 28-ugers open-label studie (oral studiemedicin-blindet) blev Bydureon BCise sammenlignet med sitagliptin og placebo hos patienter, der også brugte metformin  $\geq 1.500$  mg dagligt. Bydureon BCise viste superioritet overfor både sitagliptin og placebo til reduktion af HbA<sub>1c</sub> fra *baseline* til uge 28 (tabel 3).



Patienter, som fik Bydureon BCise, og patienter, som fik sitagliptin, opnåede en reduktion af vægten ved uge 28 sammenlignet med baseline (tabel 3). Forskellen mellem de to behandlede grupper var ikke signifikant.

**Tabel 3: Resultater af et 28-ugers studie af Bydureon BCise versus sitagliptin og placebo i kombination med metformin (modificeret *intent-to-treat*-patienter<sup>1</sup>)**

	Bydureon BCise 2 mg QW	Sitagliptin 100 mg QD	Placebo QD
N	181	122	61
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
<i>Baseline</i>	8,4	8,5	8,5
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE) <sup>2</sup>	-1,1 (± 0,1)	-0,8 (± 0,1)	-0,4 (± 0,2)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> versus sitagliptin (95 % CI)<sup>2</sup></b>	-0,38* (-0,70, -0,06)		
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> versus placebo (95 % CI)<sup>2</sup></b>	-0,72** (-1,15, -0,30)		
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %<sup>3</sup></b>	43*	32	25
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>			
<i>Baseline</i>	89	88	89
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE) <sup>2</sup>	-1,1 (± 0,3)	-1,2 (± 0,3)	+0,2 (± 0,5)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> versus sitagliptin (95 % CI)<sup>2</sup></b>	+0,07 (-0,73, 0,87)		
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> versus placebo (95 % CI)<sup>2</sup></b>	-1,27 <sup>#</sup> (-2,34, -0,20)		
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i fastende plasmaglukose (mmol/l) (± SE)<sup>2</sup></b>	-1,2 (± 0,2)	-0,6 (± 0,3)	+0,5 (± 0,4)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> versus sitagliptin (95 % CI)<sup>2</sup></b>	-0,56 (-1,21, 0,09)		
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> versus placebo (95 % CI)<sup>2</sup></b>	-1,71 <sup>§</sup> (-2,59, -0,83)		

QW = en gang ugentlig, QD = en gang daglig, N = antal patienter i behandlingsgruppen,

SE = standardafvigelse, CI = konfidensinterval.

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

<sup>1</sup> Alle randomiserede patienter, som fik mindst én dosis studiemedicin.

<sup>2</sup> Mindste kvadraters metode.

<sup>3</sup> Last Observation Carried Forward (LOCF).

#### *Exenatid i depotformulering*

I to studier med voksne er exenatid depotformulering 2 mg en gang ugentlig blevet sammenlignet med exenatid opløsning til injektion 5 mikrog 2 gange dagligt i 4 uger efterfulgt af exenatid opløsning til injektion 10 mikrog to gange dagligt. Det ene studie forløb over 24 uger (n = 252) og det andet over 30 uger (n = 295) efterfulgt af et open-label forlængelsesstudie, hvor alle patienter blev behandlet med exenatid depotformulering 2 mg en gang ugentligt i yderligere 7 år (n = 258). I begge studier var reduktionen i HbA<sub>1c</sub> tydelig i begge behandlingsgrupper så tidligt som i første efterbehandlingsmåling af HbA<sub>1c</sub> (uge 4 eller 6).

Exenatid depotformulering resulterede i en statistisk signifikant reduktion i HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med patienter, der modtog exenatid opløsning til injektion (tabel 4).

En klinisk relevant virkning hos patienter behandlet med exenatid depotformulering og exenatid opløsning til injektion blev observeret ved HbA<sub>1c</sub>, uanset den bagvedliggende antidiabetesbehandling i begge studier.

Klinisk og statistisk signifikant opnåede flere patienter behandlet med depotformuleringen sammenlignet med patienter, der fik opløsning til injektion, en reduktion af HbA<sub>1c</sub> på ≤ 7 % eller < 7 % i de to studier (henholdsvis  $p < 0,05$  og  $p \leq 0,0001$ ).

Både patienter på exenatid depotformulering og opløsning til injektion opnåede en reduktion af vægten sammenlignet med baseline, selvom forskellen mellem de to behandlingsarme ikke var signifikant.

I det ikke-kontrollerede forlængelsesstudie opnåede evaluerbare patienter, som skiftede fra opløsning til injektion til exenatid depotformulering i uge 30 ( $n = 121$ ), samme forbedring i HbA<sub>1c</sub> på -2,0 % i uge 52 sammenlignet med *baseline* som patienter behandlet med exenatid depotformulering. Hos alle patienter, der fuldførte det ikke-kontrollerede forlængelsesstudie på 7 år ( $n = 122$  af 258 patienter, der var inkluderet i forlængelsesfasen), øgedes HbA<sub>1c</sub> gradvist over tid fra uge 52 og fremad, men var stadig reduceret i forhold til baseline efter 7 år -1,5 %). Vægttab var stabilt igennem 7 år hos disse patienter.

**Tabel 4: Resultater af to studier med exenatid depotformulering *versus* opløsning til injektion i kombination med diæt og motion alene, metformin og/eller sulfonylurinstof og metformin og/eller thiazolidindion (*intent-to-treat*-patienter)**

24-ugers studie	Exenatid depotformulering 2 mg	Exenatid opløsning til injektion 10 mikrog to gange daglig
N	129	123
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<i>Baseline</i>	8,5	8,4
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)</b>	-0,67 (-0,94, -0,39)**	
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	58	30
Ændring i fastende plasmaglukose (mmol/l) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i>	97	94
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)</b>	-0,95 (-1,91, 0,01)	
<b>30-ugers studie</b>		
N	148	147
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<i>Baseline</i>	8,3	8,3
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)</b>	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 %</b>	73	57
Ændring i fastende plasmaglukose (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
<b>Gennemsnitlig kropsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i>	102	102
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)</b>	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SE = standardafvigelse, CI = konfidensinterval, \*  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,0001$

Et 26-ugers studie er blevet udført med voksne, hvor exenatid depotformulering 2 mg blev sammenlignet med insulin glargin en gang dagligt. Sammenlignet med insulin glargin-behandling viste exenatid depotformulering overlegen ændring i HbA<sub>1c</sub>, signifikant nedsat gennemsnitslegemsvægt og var associeret med færre hypoglykæmiske episoder (tabel 5).

**Tabel 5: Resultatet af et 26-ugers studie af exenatid depotformulering versus insulin glargin i kombination med metformin alene eller metformin og sulfonylurinstof (*intent-to-treat*-patienter)**

	Exenatid depotformulering 2 mg	Insulin glargin <sup>1</sup>
N	233	223
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<i>Baseline</i>	8,3	8,3
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)</b>	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 %</b>	62	54
Ændring i fastende plasmaglukose (mmol/l) (± SE)	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i>	91	91
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-2,6 (± 0,2)	+1,4 (± 0,2)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95 % CI)</b>	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

SE = standardafvigelse, CI = konfidensinterval, \* p < 0,05

<sup>1</sup> Insulin glargin blev doseret til target glucosekoncentration på 4,0 til 5,5 mmol/l (72 til 100 mg/dl). Gennemsnitlig dosis af insulin glargin i begyndelsen af behandling var 10,0 IU/dag stigende til 31,1 IU/dag hos insulin glargin-behandlede patienter.

Resultaterne fra uge 156 var i overensstemmelse med de tidligere rapporterede i 26-ugers interimrapporten. Behandling med exenatid depotformulering forbedrede vedvarende og signifikant glykæmisk kontrol og vægtkontrol, sammenlignet med insulin glargin-behandling. Fund vedrørende sikkerhed ved uge 156 var konsistente med dem, som var rapporteret ved uge 26.

I et 26-ugers dobbeltblindet studie blev exenatid depotformulering sammenlignet med maksimal daglig dosis af sitagliptin og pioglitazon hos voksne patienter, der også fik metformin. Alle behandlingsgrupper havde en signifikant reduktion i HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med *baseline*. Exenatid depotformulering viste superioritet i forhold til både sitagliptin og pioglitazon hvad angår ændring i HbA<sub>1c</sub> fra *baseline*.

Exenatid depotformulering viste signifikant større vægtreduktion sammenlignet med sitagliptin. Patienter på pioglitazon steg i vægt (tabel 6).

**Tabel 6: Resultat af et 26-ugers studie med exenatid depotformulering versus sitagliptin og versus pioglitazon i kombination med metformin (*intent-to-treat*-patienter)**

	Exenatid depotformulering 2 mg	Sitagliptin 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
<i>Baseline</i>	8,6	8,5	8,5
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlinger (95 % CI) versus sitagliptin</b>	-0,63 (-0,89, -0,37)**		

<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlinger (95 % CI) versus pioglitazon</b>	<b>-0,32 (-0,57, -0,06)*</b>		
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 %</b>	62	36	49
<b>Ændring i fastende plasmagluose (mmol/l) (± SE)</b>	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
<b>Gennemsnitlig kropsvægt (kg)</b>			
<i>Baseline</i>	89	87	88
Ændring fra <i>baseline</i> (± SE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlinger (95 % CI) versus sitagliptin</b>	<b>-1,54 (-2,35, -0,72)*</b>		
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlinger (95 % CI) versus pioglitazon</b>	<b>-5,10 (-5,91, -4,28)**</b>		

SE = standardafvigelse, CI = konfidensinterval, \*p < 0,05, \*\*p < 0,0001

I et 28-ugers dobbeltblindet studie med voksne blev kombinationen af exenatid depotformulering og dapagliflozin sammenlignet med exenatid depotformulering alene og dapagliflozin alene hos patienter, der også fik metformin. Alle behandlingsgrupper havde en reduktion i HbA<sub>1c</sub> sammenlignet med *baseline*. Gruppen, der blev behandlet med exenatid depotformulering og dapagliflozin, viste overlegen reduktion i HbA<sub>1c</sub> fra *baseline* sammenlignet med exenatid depotformulering alene og dapagliflozin alene (tabel 7).

Kombinationen af exenatid depotformulering og dapagliflozin viste signifikant større vægtreduktion sammenlignet med de individuelle lægemidler alene (tabel 7).

**Tabel 7: Resultat af et 28-ugers studie af exenatid depotformulering og dapagliflozin versus exenatid depotformulering alene og dapagliflozin alene, i kombination med metformin (*intent-to-treat*-patienter)**

	<b>Exenatid depotformulering 2 mg QW + Dapagliflozin 10 mg QD</b>	<b>Exenatid depotformulering 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>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
<i>Baseline</i>	9,3	9,3	9,3
Ændring fra <i>baseline</i> (±SE) <sup>a</sup>	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem kombination og ét aktivt lægemiddel (95 % CI)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	45	27	19
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i fastende plasmagluose (mmol/l) (±SE)<sup>a</sup></b>	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem kombination og ét aktivt lægemiddel (95 % CI)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
<b>Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> i 2-timers</b>	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)

	<b>Exenatid depotformulering 2 mg QW + Dapagliflozin 10 mg QD</b>	<b>Exenatid depotformulering 2 mg QW + Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW</b>
<b>postprandial plasmagluose (mmol/l) (<math>\pm</math>SE)<sup>a</sup></b>			
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem kombination og ét aktivt lægemiddel (95 % CI)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>			
<i>Baseline</i>	92	89	91
Ændring fra <i>baseline</i> ( $\pm$ SE) <sup>a</sup>	-3,6 ( $\pm$ 0,3)	-1,6 ( $\pm$ 0,3)	-2,2 ( $\pm$ 0,3)
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem kombination og ét aktivt lægemiddel (95 % CI)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=en gang ugentlig, QD=en gang daglig, SE = standardafvigelse, CI= konfidensinterval, N=antal af patienter.

<sup>a</sup> Justeret mindste kvadraters metode (LA Means) og behandlingsgrupperes forskel(le) i ændringer fra *baseline*værdier ved uge 28 er fastsat ved anvendelse af blandet model med gentagne målinger (MMRM), inklusive behandling, region, baseline HbA<sub>1c</sub> strata (<0,9 % eller  $\geq$ 0,9 %), uge og behandling per ugentlig interaktion som faste faktorer samt *baseline*værdi som kovariat.

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

p-værdier er alle justerede p-værdier for multiplicitet.

Analysen udelukker målinger efter redningsterapi og efter for tidlig seponering af studielægemiddel.

I et 28-ugers dobbeltblindet studie med voksne blev exenatid depotformulering tilføjet til insulin glargin alene eller med metformin sammenlignet med placebo tilføjet til insulin glargin alene eller med metformin. Insulin glargin blev doseret rettet mod en fastende plasmagluose på 4,0 til 5,5 mmol/l (72 til 99 mg/dl). Exenatid depotformulering viste superioritet overfor placebo i reduktion af HbA<sub>1c</sub> fra *baseline* til uge 28 (tabel 8).

Exenatid depotformulering var overlegen overfor placebo i reduktion af legemsvægt ved uge 28 (tabel 8).

**Tabel 8: Resultat af et 28-ugers studie af exenatid depotformulering *versus* placebo i kombination med insulin glargin alene eller med metformin (*intent-to-treat*-patienter)**

	<b>Exenatid i depotformulering 2 mg + Insulin glargin<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + Insulin glargin<sup>a</sup></b>
N	230	228
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<i>Baseline</i>	8,5	8,5
Ændring fra <i>baseline</i> ( $\pm$ SE) <sup>b</sup>	-1,0 ( $\pm$ 0,1)	-0,2 ( $\pm$ 0,1)
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95% CI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
<b>Patienter (%), der opnåede HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %<sup>c</sup></b>	33*	7
<b>Gennemsnitlig legemsvægt (kg)</b>		
<i>Baseline</i>	94	94
Ændring fra <i>baseline</i> ( $\pm$ SE) <sup>b</sup>	-1,0 ( $\pm$ 0,3)	0,5 ( $\pm$ 0,3)

Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95% CI)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
<b>Ændring fra <i>baseline</i> i 2-timers postprandial plasmagluose (mmol/l) (<math>\pm</math> SE)<sup>b,d</sup></b>	-1,6 ( $\pm$ 0,3)	-0,1 ( $\pm$ 0,3)
Gennemsnitlig ændring fra <i>baseline</i> mellem behandlingerne (95% CI)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=antal patienter i hver behandlingsgruppe, SE = standardafvigelse, CI= konfidensinterval, \*p-værdi < 0,001 (justeret for multiplicitet).

<sup>a</sup>. Ændringen i LS metode i gennemsnitlig daglig insulindosis var 1,6 enheder i gruppen med exenatid depotformulering og 3,5 enheder i placebogruppen.

<sup>b</sup>. Justeret LS metode og behandlingsgruppedifference(r) i ændring fra *baseline*værdier i uge 28 er fastsat ved anvendelse af blandet model med gentagne målinger (MMRM) inklusive behandling, region, baseline HbA<sub>1c</sub> strata (< 0,9 % eller  $\geq$  9,0 %), *baseline* SU-anvendt strata (ja vs. nej), uge og behandling per ugentlig interaktion som faste faktorer samt *baseline*værdi som kovariat. Den absolutte ændring i 2-timers postprandial plasmagluose i uge 28 er fastsat ved anvendelse af ANCOVA.

<sup>c</sup>. Alle patienter uden end-point data er indregnet som ikke-responderter.

<sup>d</sup>. Efter en standard måltidstolerance-test.

Analyser udelukker målinger efter redningsterapi og efter for tidlig seponering af studielægemiddel.

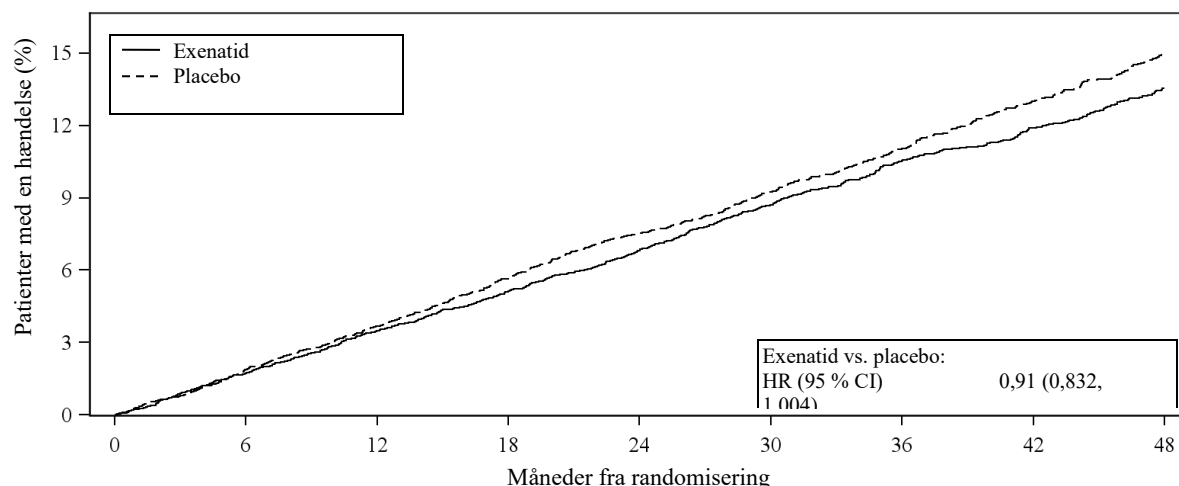
### Kardiovaskulær evaluering

EXSCEL var et pragmatisk kardiovaskulære (CV) outcome studie med fokus på kardiovaskulære (CV) hændelser hos voksne patienter med type 2 diabetes og ethvert niveau af CV risiko. I alt 14.752 patienter blev randomiseret 1:1 til enten depotformulering af exenatid 2 mg én gang ugentligt eller placebo, som blev tilføjet til deres sædvanlige behandling, der kunne omfatte SGLT2-hæmmere. Patienterne blev fulgt som i klinisk rutinepraksis i median 38,7 måneder med en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 27,8 måneder. Vitalstatus var ved afslutning af studiet kendt for henholdsvis 98,9 % og 98,8 % af patienterne i gruppen med depotformulering af exenatid og placebo. Den gennemsnitlige alder ved studiets start var 62 år (hvor 8,5 % af patienterne var  $\geq$  75 år). Ca. 62 % af patienterne var af hankøn. Det gennemsnitlige BMI var 32,7 kg/m<sup>2</sup>, og den gennemsnitlige varighed af diabetes var 13,1 år. Det gennemsnitlige HbA<sub>1c</sub> var 8,1 %. Ca. 49,3 % havde let nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR]  $\geq$  60 til  $\leq$  89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) og 21,6 % havde moderat nedsat nyrefunktion (eGFR  $\geq$  30 til  $\leq$  59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Samlet set havde 26,9 % af patienterne ikke haft nogen tidligere CV-hændelser, 73,1 % havde haft mindst én tidligere CV-hændelse.

Det primære sikkerhedsendepunkt (noninferioritet) og effekt endepunkt (superioritet) i EXSCEL var tiden til første bekræftede alvorlige hjerte-kar-relaterede hændelse (MACE (Major Adverse Cardiac Event)); kardiovaskulær (CV)-relateret dødsfald, ikke-letal myokardieinfarkt (MI) eller ikke-letal slagtilfælde. Dødelighed af alle årsager var det første sekundære endepunkt, der blev vurderet.

Depotformulering af exenatid forøgede ikke den kardiovaskulære risiko hos patienter med type 2-diabetes mellitus sammenlignet med placebo, når det blev tilføjet til den nuværende sædvanlige behandling (HR: 0,91; 95 % CI: 0,832, 1,004; P < 0,001 for noninferioritet) se figur 1. I en præ-specificeret undergruppeanalyse i EXSCEL var HR for MACE 0,86 (95 % CI: 0,77-0,97) hos patienter med *baseline* eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> og 1,01 (95 % CI: 0,86–1,19) hos patienter med *baseline* eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Resultaterne af det primære sammensatte og sekundære kardiovaskulære endepunkt er vist i figur 2.

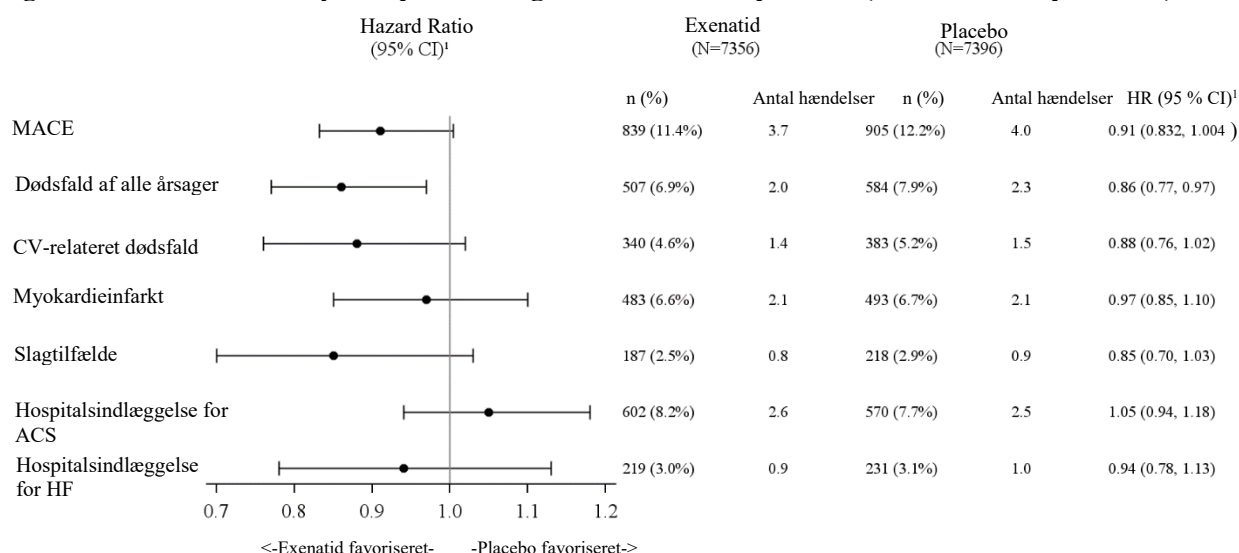
**Figur 1: Tid til første vurderede MACE (*intent-to-treat-patienter*)**



		Antal i risiko								Månader fra randomisering									
Exenatid	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281										
Placebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209										

HR=hazard ratio, CI=konfidensinterval

**Figur 2: Forest Plot: Analyse af primære og sekundære endepunkter (*intent-to-treat-patienter*)**



ACS=akut koronar syndrom; CI=konfidensinterval; CV=kardiovaskulær; HF=hjertesvigt; HR=hazard ratio; MACE=alvorlig hjerte-kar-relateret hændelse; MI=myokardieinfarkt; n=antal patienter med en hændelse; N=antal patienter i behandlingsgruppen.

<sup>1</sup> HR (aktiv/placebo) og CI er baseret på Cox proportional hazards-regressionsmodel, stratificeret af tidligere CV-hændelse kun med behandlingsgruppen som forklarende variabel.

Behovet for yderligere antihyperglykæmisk medicin blev reduceret med 33 % i gruppen med depotformulering af exenatid (eksponeringsjusteret incidens på 10,5 pr. 100 patientår) sammenlignet med placebogruppen (eksponeringsjusteret incidens på 15,7 pr. 100 patientår). Der blev observeret en reduktion i HbA<sub>1c</sub> i løbet af studiet med en samlet behandlingsforskel på -0,53 % (depotformulering af exenatid vs. placebo).

### Legemsvægt

En reduktion i legemsvægt sammenlignet med *baseline* er blevet observeret i studier med exenatid depotformuleringer. Reduktionen i legemsvægt blev set uanset tilstedeværelsen af kvalme, selvom reduktionen var større i gruppen med kvalme (gennemsnitlig reduktion på -1,9 kg til -5,2 kg med kvalme *versus* -1,0 kg til -2,9 kg uden kvalme).

### Plasma/serumglucose

Behandling med exenatid depotformulering resulterede i signifikant reduktion i fastende plasma/serumglucosekoncentrationerne; disse reduktioner blev set allerede efter 4 uger. I det placebokontrollerede studie med insulin glargin var ændringen fra *baseline* til uge 28 i fastende plasmaglutose -0,7 mmol/l for den exenatid depotformulering-behandlede gruppe og -0,1 mmol for placebogruppen. Yderligere reduktioner af postprandiale koncentrationer blev også observeret. For begge exenatid depotformuleringerne blev forbedringen i fastende plasmaglutosekoncentrationer opretholdt gennem 52 uger.

### Beta-cellefunktionen

Kliniske studier med exenatid depotformuleringer har ved brug af Homeostasis Model Assessment (HOMA-B) indikeret forbedret beta-cellefunktion. Virkningen på beta-cellefunktionen var vedvarende gennem 52 uger.

### Blodtryk

En reduktion i det systoliske blodtryk blev observeret i studierne med exenatid depotformuleringer (0,8 mmHg til 4,7 mmHg). I 30-ugers sammenligningsstudiet med exenatid opløsning til injektion reducerede både exenatid depotformulering og exenatid opløsning til injektion det systoliske blodtryk signifikant fra *baseline* (henholdsvis  $4,7 \pm 1,1$  mmHg og  $3,4 \pm 1,1$  mmHg), og forskellen mellem behandlingerne var ikke signifikant. Forbedringerne i blodtrykket blev opretholdt gennem 52 uger.

I det placebo-kontrollerede studie med insulin glargin var ændringen fra *baseline* til uge 28 i det systoliske blodtryk -2,6 mmHg for exenatid depotformuleringsgruppen og -0,7 mmHg for placebogruppen.

Behandling med kombination af exenatid depotformulering og dapagliflozin resulterede ved uge 28 i en signifikant gennemsnitlig reduktion på  $-4,3 \pm 0,8$  mmHg i det systoliske blodtryk sammenlignet med exenatid depotformulering alene på  $-1,2 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,01$ ) eller for dapagliflozin alene på  $-1,8 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,05$ ).

### Fastende lipider

Exenatid depotformuleringerne har ikke vist uønskede virkninger på lipidparametre.

### Pædiatrisk population

Virkning og sikkerhed af depotformulering af exenatid 2 mg én gang ugentligt eller placebo blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret parallelgruppestudie med unge og børn i alderen 10 år og derover med type 2-diabetes, som blev behandlet med diæt og motion alene og motion alene eller i kombination med en stabil dosis af orale antidiabetika og/eller insulin. Depotformuleringen af exenatid var overlegen i forhold til placebo til at reducere HbA<sub>1c</sub> efter 24 uger (tabel 9).

**Tabel 9: Resultater af et 24-ugers studie med depotformulering af exenatid versus placebo til unge og pædiatriske patienter i alderen 10 år og derover (*intent-to-treat*-patienter)**

	Depotformulering af exenatid 2 mg 1x ugentligt	Placebo 1x ugentligt
<b><i>Intent-to-Treat</i>-population (N)</b>	58	24
<b>Gennemsnitlig HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
<i>Baseline</i>	8,11	8,22
Ændring fra <i>baseline</i> ( $\pm$ SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Gennemsnitlig forskel i ændring fra <i>baseline</i> vs. placebo (95 % CI) <sup>a</sup>	-0,85 (-1,51, -0,19)*	



	Depotformulering af exenatid 2 mg 1x ugentligt	Placebo 1x ugentligt
Gennemsnitlig fastende plasmaglukose (mmol/l)		
Baseline	9,24	9,08
Ændring fra baseline (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Gennemsnitlig ændring fra baseline vs. placebo (95 % CI) <sup>b</sup>	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Gennemsnitlig legemsvægt (kg)		
Baseline	100,33	96,96
Ændring fra baseline (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Gennemsnitlig forskel i ændring fra baseline vs. placebo (95 % CI) <sup>b</sup>	-1,22 (-3,59, 1,15)	
Andel, der opnår HbA <sub>1c</sub> < 7,0 %	31,0 %	8,3 %
Andel, der opnår HbA <sub>1c</sub> ≤ 6,5 %	19,0 %	4,2 %
Andel, der opnår HbA <sub>1c</sub> < 6,5 %	19,0 %	4,2 %

\*p=0,012

<sup>a</sup> Korrigeret LS mean og forskellen mellem behandlingsgrupperne i ændringen fra *baseline*værdierne ved hvert besøg er beskrevet ved MMRM, herunder behandlingsgruppe, region, besøg, behandlingsgruppe efter besøgsinteraktion, *baseline* HbA<sub>1c</sub> og *baseline* HbA<sub>1c</sub> efter besøgsinteraktion som faste effekter ved anvendelse af en ustruktureret kovariatmatrix.

<sup>b</sup> Korrigeret LS mean og forskellen mellem behandlingsgrupperne i ændringen fra *baseline*værdier ved hvert besøg er beskrevet ved MMRM, herunder behandlingsgruppe, region, besøg, behandlingsgruppe efter besøgsinteraktion, *baseline*værdi, screenings af HbA<sub>1c</sub> (< 9,0 % eller ≥ 9,0 %) og *baseline*værdi efter besøgsinteraktion som faste effekter ved anvendelse af en ustruktureret kovariatmatrix.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorptionen af exenatid afspejler egenskaberne ved den forlængede frigivelse fra depotformuleringen af exenatid. Når exenatid er absorberet i kredsløbet, distribueres og elimineres det i overensstemmelse med dets kendte farmakokinetiske egenskaber (som beskrevet i dette afsnit).

### Absorption

Efter ugentlig administration af 2 mg Bydureon BCise oversteg de gennemsnitlige koncentrationer af exenatid de effektive minimumskoncentrationer (~ 50 pg/ml) på 2 uger med en gradvis stigning i den gennemsnitlige plasmakoncentration af exenatid op til uge 8. Efterfølgende blev koncentrationer af exenatid på cirka 153-208 pg/ml opretholdt, hvilket tyder på, at steady state blev opnået. Steady state-koncentrationerne af exenatid opretholdes i intervallet på 1 uge mellem doserne med et minimalt udsving fra maksimum til minimum i forhold til denne gennemsnitlige terapeutiske koncentration.

### Fordeling

Det gennemsnitlige tilsyneladende distributionsvolumen for exenatid efter subkutan administration af en enkelt dosis exenatid er 28 l.

### Biotransformation og elimination

Ikke-kliniske studier har vist, at exenatid fortrinsvis elimineres ved glomerulær filtration med efterfølgende proteolytisk nedbrydning. Den gennemsnitlige tilsyneladende clearance af exenatid er 9 l/t. Disse farmakokinetiske karakteristika for exenatid er uafhængige af dosis. Cirka 10 uger efter seponering af behandling med depotformulering af exenatid faldt de gennemsnitlige plasmakoncentrationer af exenatid til under de målbare minimumskoncentrationer.

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante forskelle i steady state-exenatidkoncentrationer eller tolerabilitet hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion (eGFR 30 til 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), der modtog Bydureon BCise, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

#### *Leverinsufficiens*

Der er ikke udført noget farmakokinetisk studie af patienter med leverinsufficiens. Exenatid elimineres primært via nyrerne, og en leverdysfunktion forventes derfor ikke at påvirke koncentrationerne af exenatid i blodet.

#### *Køn, race og legemsvægt*

Køn, race og legemsvægt har ingen klinisk relevant betydning for farmakokinetikken for exenatid.

#### *Ældre*

Data vedrørende anvendelse til ældre patienter er begrænsede, men tyder på, at der ikke er nogen udtalte ændringer i eksponeringen for exenatid i takt med en stigende alder og op til cirka 75 år.

I et farmakokinetisk studie med exenatid opløsning til injektion til patienter med type 2-diabetes resulterede administration af exenatid (10 mikrog) i en gennemsnitlig stigning i AUC for exenatid på 36 % hos 15 ældre forsøgsparticipanter i alderen 75-85 år sammenlignet med 15 forsøgsparticipanter i alderen 45-65 år. Stigningen i den ældre aldersgruppe var sandsynligvis forbundet med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

#### *Pædiatrisk population*

Den farmakokinetiske populationsanalyse hos unge og børn med lavt ADA-titer i alderen 10 år og derover med type 2-diabetes mellitus viste, at administration af depotformulering af exenatid (2 mg) resulterede i en eksponering, der svarede til den, der blev observeret hos voksne.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet, der er udført med exenatid opløsning til injektion eller depotformulering af exenatid.

Hos rotter og mus er der observeret tumorer i thyroidea med langtidsvirkende GLP-1-receptoragonister. I et 2-årigt carcinogenicitetsstudie med rotter, som fik exenatid som depotformulering blev der observeret en øget forekomst af C-celleadenomer og C-cellecarcinomer ved doser  $\geq 2$  gange den humane systemiske eksponering baseret på AUC. Den kliniske relevans af disse fund er på nuværende tidspunkt ukendt.

Dyrestudier med exenatid viste ingen skadelige virkninger for så vidt angår fertilitet. Høje exenatiddoser påvirkede skelettet og medførte nedsat fostervækst og neonatal vækst.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Pulver

poly (D,L-laktid-coglycolid)  
saccharose

#### Vehikel

Triglycerider, middelkædelængde

## **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Pennen kan opbevares i op til 4 uger ved temperaturer under 30 °C før ibrugtagning.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Pennen skal opbevares liggende.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Suspensionen er pakket i et 2 ml Type I glashætteglas, forseglet i den ene ende med en (bromobutyl) gummitætning/prop (kombineret) og i den anden ende med et (bromobutyl) gummistempel. Det færdige lægemiddel består af det fyldte hætteglas, der er samlet i penanordningen. Pennen indeholder en integreret nål.

Pakningsstørrelse på 4 fyldte penne med enkeltdosis (BCise) og en multipakning indeholdende 12 (3 pakninger a 4) fyldte penne med enkeltdosis (BCise).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Den fyldte pen er kun til engangsbrug.

Patienter og omsorgspersoner skal trænes af sundhedspersonale eller lægen.

BCise-pennen skal tages ud af køleskabet og ligge vandret i mindst 15 minutter før injektionen. Suspensionen skal blandes ved at ryste kraftigt i mindst 15 sekunder. Suspensionen skal inspiceres visuelt inden brug. Suspensionen bør kun anvendes, hvis den er helt blandet, hvid til offwhite og uklar, uden synlige hvide partikler langs siden, bunden eller toppen af penvinduet. Når suspensionen er helt blandet, skal forberedelsestrinene straks udføres, og suspensionen injiceres subkutant. Se indlægssedlen og "Brugervejledning" for yderligere oplysninger om suspension og administration.

Patienten skal instrueres i at kassere pennen sikkert efter hver injektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/696/005-006

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FØRNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. juni 2011

Dato for seneste fornyelse: 18. februar 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

### **BILAG III**

#### **ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**



## **MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Karton med 4 enkeltdosissæt**

### **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bydureon 2 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension  
exenatid

### **2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 2 mg exenatid.

### **3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer:

Pulver

poly (D,L-laktid-coglycolid)

saccharose

Solvens:

carmellosenatrium

natriumchlorid

polysorbat 20

natriumdihydrogenphosphat, monohydrat

dinatriumphosphat, heptahydrat

vand til injektionsvæsker

### **4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

**Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension.**

Hver karton indeholder 4 enkeltdosissæt:

1 enkeltdosissæt indeholder:

1 hætteglas med 2 mg exenatid

1 fyldt injektionssprøjte med 0,65 ml solvens

1 forbindingsled til hætteglasset

2 injektionskanyler

### **5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Følg brugervejledningen til at fremstille og indsprøjte din dosis.

Subkutan anvendelse.

Bydureon skal indsprøjtes umiddelbart efter blanding af pulver og solvens.

Én gang ugentligt

### **6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Sættet kan opbevares ved temperaturer under 30 °C i op til 4 uger før brug.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/696/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

bydureon

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****INDRE KARTON, multipakning med 3 x (4 enkeltdosissæt) – uden blå boks****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bydureon 2 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension  
exenatid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 2 mg exenatid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer:

Pulver

poly (D,L-laktid-coglycolid)

saccharose

Solvens:

carmelloseatrium

natriumchlorid

polysorbat 20

natriumdihydrogenphosphat, monohydrat

dinatriumphosphat, heptahydrat

vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension.

Del af en multipakning med 3 x (4 enkeltdosissæt). Må ikke sælges separat.

Hver karton indeholder 4 enkeltdosissæt:

1 enkeltdosissæt indeholder:

1 hætteglas med 2 mg exenatid

1 fyldt injektionssprøjte med 0,65 ml solvens

1 forbindingsled til hætteglasset

2 injektionskanyler

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Følg brugervejledningen til forberedelse og til indsprøjtning af dosis.

Subkutan anvendelse.

Bydureon skal indsprøjtes umiddelbart efter suspension af pulveret i solvensen.

En gang ugentligt

<b>6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN</b>
---

Opbevares utilgængeligt for børn.

<b>7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER</b>
--

<b>8. UDLØBSDATO</b>
----------------------

EXP

<b>9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER</b>
--

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Sættet kan opbevares ved temperaturer under 30 °C i op til 4 uger før brug.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/11/696/002

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

bydureon

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre karton, multipakning med 3 x (4 enkeltdosissæt) – inklusive blå box**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bydureon 2 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension  
exenatid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 2 mg exenatid.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer:

Pulver

poly (D,L-laktid-coglycolid)

saccharose

Solvens:

carmellosenatrium

natriumchlorid

polysorbat 20

natriumdihydrogenphosphat, monohydrat

dinatriumphosphat, heptahydrat

vand til injektionsvæsker

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension.

Multipakning med 3 x (4 enkeltdosissæt). Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Følg brugervejledningen til forberedelse og til indsprøjtning af dosis.

Subkutan anvendelse.

Bydureon skal indsprøjtes umiddelbart efter suspension af pulveret i solvensen.

En gang ugentligt

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Sættet kan opbevares ved temperaturer under 30 °C i op til 4 uger før brug.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/696/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

bydureon

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**



PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Bydureon 2 mg pulver til injektion  
exenatid  
s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

2 mg

**6. ANDET**

AstraZeneca AB

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL SOLVENS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til Bydureon

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

0,65 ml

**6. ANDET**

AstraZeneca AB

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****Karton (pakning med 4 fyldte penne med enkeltdosis)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bydureon 2 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension i fyldt pen  
exenatid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fyldt pen indeholder 2 mg exenatid. Efter blanding er den afgivne dosis 2 mg / 0,65 ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer:

Pulver

poly (D,L-laktid-coglycolid)

saccharose

Solvens:

carmelloseatrium

natriumchlorid

polysorbat 20

natriumdihydrogenphosphat, monohydrat

dinatriumphosphat, heptahydrat

vand til injektionsvæsker

natriumhydroxid

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension.

4 fyldte penne med enkeltdosis

1 ekstra injektionskanyle

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Følg brugervejledningen til forberedelse og til indsprøjtning af dosis.

Subkutan anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Bydureon skal indsprøjtes umiddelbart efter blanding.

Én gang ugentligt

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Fyldt pen kan opbevares ved temperaturer under 30 °C i op til 4 uger før brug.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/696/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

bydureon

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****INDRE KARTON multipakning med 3 x (4 fyldte penne med enkeltdosis) – uden blå boks****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bydureon 2 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension i fyldt pen  
exenatid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fyldt pen indeholder 2 mg exenatid. Efter blanding er den afgivne dosis 2 mg / 0,65 ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer:

Pulver

poly (D,L-laktid-coglycolid)

saccharose

Solvens:

carmelloseatrium

natriumchlorid

polysorbat 20

natriumdihydrogenphosphat, monohydrat

dinatriumphosphat, heptahydrat

vand til injektionsvæsker

natriumhydroxid

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension.

4 fyldte penne med enkeltdosis. Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

1 ekstra injektionskanyle

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Følg brugervejledningen til forberedelse og til indsprøjtning af dosis.

Subkutan anvendelse.

Kun til engangsbrug

Bydureon skal indsprøjtes umiddelbart efter blanding.

Én gang ugentligt

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Fyldt pen kan opbevares ved temperaturer under 30 °C i op til 4 uger før brug.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/696/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

bydureon

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**



<b>18.    ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
---

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Ydre karton multipakning med 3 x (4 fyldte penne med enkeltdosis) – inklusive blå box**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bydureon 2 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension i fyldt pen  
exenatid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert fyldt pen indeholder 2 mg exenatid. Efter blanding er den afgivne dosis 2 mg / 0,65 ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer:

Pulver

poly (D,L-laktid-coglycolid)

saccharose

Solvens:

carmellosenatrium

natriumchlorid

polysorbat 20

natriumdihydrogenphosphat, monohydrat

dinatriumphosphat, heptahydrat

vand til injektionsvæsker

natriumhydroxid

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension.

Multipakning: 12 (3 x 4) fyldte penne med enkeltdosis.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Følg brugervejledningen til forberedelse og til indsprøjtning af dosis.

Subkutan anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Bydureon skal indsprøjtes umiddelbart efter blanding.

En gang ugentligt

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Fylt pen kan opbevares ved temperaturer under 30 °C i op til 4 uger før brug.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/696/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

bydureon

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL FYLDT PEN**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Bydureon 2 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension  
exenatid  
s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

2 mg

**6. ANDET**

AstraZeneca AB

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON (pakning med 4 fyldte penne med enkeltdosis)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bydureon 2 mg depotinjektionsvæske, suspension i fyldt pen  
exenatid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fyldt pen afgiver en dosis exenatid på 2 mg/0,85 ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer:

Pulver

poly (D,L-laktid-coglycolid)

saccharose

Vehikel

Mellemkædede triglycerider (MCT)

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Depotinjektionsvæske, suspension

4 fyldte penne med enkeltdosis (BCise)

BCise

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Følg brugervejledningen til forberedelse og til indsprøjtning af dosis.

Kun til engangsbrug

Én gang ugentligt

Omrystes kraftigt før brug

Bydureon skal indsprøjtes umiddelbart efter blanding og klargøring.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Den fyldte pen kan opbevares i op til 4 uger under 30 °C før brug.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Den fyldte pen skal opbevares liggende.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/696/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

bydureon bcise

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**INDRE KARTON FOR MULTIPAKNING MED 3 X (4 FYLDTE PENNE MED ENKELTDOSIS) – UDEN BLUE BOX**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bydureon 2 mg depotinjektionsvæske, suspension i fyldt pen  
exenatid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fyldt pen afgiver en dosis exenatid på 2 mg/0,85 ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer:

Pulver

poly (D,L-laktid-coglycolid)

saccharose

Vehikel

Mellemkædede triglycerider (MCT)

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Depotinjektionsvæske, suspension

4 fyldte penne med enkeltdosis (BCise). Del af en multipakning – må ikke sælges separat.  
BCise

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Følg brugervejledningen til forberedelse og til indsprøjtning af dosis.

Kun til engangsbrug

Én gang ugentligt

Omrystes kraftigt før brug

Bydureon skal indsprøjtes umiddelbart efter blanding og klargøring.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Den fyldte pen kan opbevares i op til 4 uger under 30 °C før brug.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Den fyldte pen skal opbevares liggende.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/696/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

bydureon bcise

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON FOR MULTIPAKNING MED 3 X (4 FYLDTE PENNE MED ENKELTDOSIS) – MED BLUE BOX****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bydureon 2 mg depotinjektionsvæske, suspension i fyldt pen  
exenatid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fyldt pen afgiver en dosis exenatid på 2 mg/0,85 ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpestoffer:

Pulver

poly (D,L-laktid-coglycolid)

saccharose

Vehikel

Mellemkædede triglycerider (MCT)

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Depotinjektionsvæske, suspension

Multipakning: 12 (3 pakninger a 4) fyldte penne med enkeltdosis (BCise)

BCise

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Følg brugervejledningen til forberedelse og til indsprøjtning af dosis.

Kun til engangsbrug

Én gang ugentligt

Omrystes kraftigt før brug

Bydureon skal indsprøjtes umiddelbart efter blanding og klargøring.

Læs indlægssedlen inden brug.

Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Den fyldte pen kan opbevares i op til 4 uger under 30 °C før brug.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Den fyldte pen skal opbevares liggende.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/11/696/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

bydureon bcise

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**FYLDT PEN ETIKET**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Bydureon 2 mg depotinjektionsvæske, suspension  
exenatid  
s.c.  
BCise

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

2 mg

**6. ANDET**

AstraZeneca AB

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Bydureon 2 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension exenatid**

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Bydureon
3. Sådan skal du bruge Bydureon
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Bydureon indeholder det aktive stof exenatid. Det er et lægemiddel til indsprøjtning og bruges til at forbedre blodsukkerkontrollen hos voksne, unge og børn i alderen 10 år og derover med type 2-diabetes mellitus.

Dette lægemiddel bruges sammen med følgende typer diabetesmedicin: metformin, sulfonylurinstoffer, thiazolidindioner (kombinationsbehandling med thiazolidindion er kun undersøgt hos voksne patienter), SGLT2-hæmmere og/eller en langtidsvirkende insulin. Din læge har ordineret dette lægemiddel som et ekstra lægemiddel til kontrol af dit blodsukker. Du skal fortsætte med at følge din diæt og motionsplan.

Du har diabetes, fordi din krop ikke producerer tilstrækkelig insulin til at kontrollere niveauet af sukker i blodet, eller fordi din krop ikke kan bruge insulinet ordentligt. Dette lægemiddel hjælper kroppen med at lave mere insulin, når dit blodsukker bliver for højt.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Bydureon**

##### **Brug ikke Bydureon**

- Hvis du er allergisk over for exenatid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken om følgende, før du bruger Bydureon:

- Hvis du bruger dette lægemiddel i kombination med et sulfonylurea-produkt, da der kan opstå for lavt blodsukker (hypoglykæmi). Kontrollér jævnligt dine blodsukkerniveauer. Spørg lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken, hvis du er i tvivl om, hvorvidt andre af dine lægemidler indeholder et sulfonylurea-produkt.



- Hvis du har type 1-diabetes eller diabetisk ketoacidose, da dette lægemiddel ikke må anvendes.
- Hvordan lægemidlet skal injiceres. Det skal injiceres ind i huden og ikke ind i en vene eller muskel.
- Hvis du har alvorlige problemer med tømning af din mave (herunder også gastroparese) eller med at fordøje maden, da anvendelse af dette lægemiddel frarådes. Det aktive stof i dette lægemiddel nedsætter hastigheden af mavetømning, så maden passerer langsommere gennem maven.
- Hvis du nogensinde har haft betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis) (se punkt 4).
- Du skal tale med din læge, hvis du taber dig for hurtigt (mere end 1,5 kg om ugen), da dette kan give dig problemer, såsom galdesten.
- Hvis du har en alvorlig nyresygdom eller er i dialyse, da anvendelse af dette lægemiddel frarådes.
- Hvis du ved, at du skal have en operation, hvor du vil blive bedøvet, bedes du fortælle din læge, at du tager Bydureon.

Bydureon er ikke et insulinpræparat og bør derfor ikke anvendes som erstatning for insulin.

### **Børn og unge**

Bydureon kan anvendes af unge og børn i alderen 10 år og derover. Der findes ingen tilgængelig information om brug af dette lægemiddel til børn under 10 år.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Bydureon**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, især:

- andre lægemidler mod type 2-diabetes, såsom lægemidler, der virker ligesom Bydureon (f.eks. liraglutid eller andre produkter, der indeholder exenatid), da det frarådes at tage disse lægemidler sammen med Bydureon.
- blodfortyndende lægemidler (antikoagulantia), f.eks. warfarin, da du vil have brug for ekstra overvågning af ændringerne i INR (måling af blodfortynding) under behandlingsstarten med dette lægemiddel.
- et lægemiddel, der indeholder et sulfonfylurinstof, da du kan få for lavt blodsukker (hypoglykæmi), når det kombineres med Bydureon.
- hvis du anvender insulin, vil din læge fortælle dig, hvordan du skal reducere insulin dosen, og vil anbefale, at du overvåger dit blodsukkerniveau hyppigere med henblik på at undgå hyperglykæmi (for højt blodsukkerniveau) og diabetisk ketoacidose (en komplikation til diabetes, der forekommer, når kroppen ikke er i stand til at nedbryde glukose, fordi der ikke er nok insulin).

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Det vides ikke, om dette lægemiddel kan skade dit ufødte barn, og derfor må du ikke anvende det under graviditeten og i mindst 3 måneder før en planlagt graviditet.

Det vides ikke, om exenatid udskilles i modermælken. Du må ikke tage dette lægemiddel mens du ammer.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du skal bruge prævention, hvis det er muligt, at du kunne blive gravid under behandlingen med dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Hvis du bruger dette lægemiddel i kombination med et sulfonfylurea-produkt, kan der opstå for lavt blodsukker (hypoglykæmi). Hypoglykæmi kan nedsætte din koncentrationsevne. Husk det i alle situationer, hvor du kan udsætte dig selv og andre for risiko (for eksempel i forbindelse med bilkørsel eller brug af maskiner).

**Bydureon indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

**Bydureon indeholder polysorbater**

Dette lægemiddel indeholder 0,67 mg polysorbat 20 (E432), som indgives til patienten pr. dosis. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

**3. Sådan skal du bruge Bydureon**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller diabetessygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken.

Du skal indsprøjte dette lægemiddel én gang om ugen på et vilkårligt tidspunkt af dagen med eller uden et måltid.

Du skal sprøjte dette lægemiddel ind under huden (subkutan injektion) på maveområdet, øverst på benene (lårerne) eller på bagsiden af overarmen. Du må ikke sprøjte lægemidlet ind i en blodårer eller en muskel.

Du kan bruge samme område på kroppen hver uge. Du skal sørge for at vælge et andet sted til indsprøjtningen i området.

Du må aldrig blande insulin og Bydureon sammen i den samme injektion. Hvis du skal tage begge dele samtidig, skal du bruge to forskellige injektioner. Du kan tage begge injektioner i samme område på kroppen (for eksempel maveområdet), men du må ikke tage injektionerne direkte ved siden af hinanden. Kontrollér jævnligt dine blodsukkerniveauer. Det er især vigtigt, hvis du også bruger et sulfonylurea-produkt.

**Følg den “Brugervejledning”, som er vedlagt i æsken, når Bydureon skal indsprøjtes**

Din læge eller diabetessygeplejerske skal vise dig, hvordan du indsprøjter dette lægemiddel, inden du bruger det den første gang.

Kontrollér, at væsken i sprøjten er klar og fri for partikler, inden du går i gang. Efter opblanding må suspensionen kun bruges, hvis blandingen er hvid til offwhite og uklar. Hvis du kan se klumper af tørt pulver på siderne eller bunden af hætteglasset, betyder det, at lægemidlet IKKE er blandet godt nok. Ryst kraftigt igen, indtil suspensionen er blandet godt.

Du skal indsprøjte dette lægemiddel straks efter blanding af pulveret og opløsningsmidlet.

Brug en ny kanyle til hver indsprøjtning og kassér hver gang kanylen sikkert efter brug, som din læge eller diabetessygeplejerske har fortalt dig.

**Hvis du har brugt for meget Bydureon**

Hvis du har brugt for meget af dette lægemiddel, skal du først kontakte lægen, da du kan have brug for medicinsk behandling. For meget af dette lægemiddel kan medføre kvalme, opkastning, svimmelhed eller symptomer på lavt blodsukker (se punkt 4).

**Hvis du har glemt at bruge Bydureon**

Det er en god idé at vælge en bestemt ugedag, hvor du altid giver dig selv indsprøjtningen med Bydureon.

Hvis du glemmer en dosis, og der er 3 dage eller mere indtil næste dosis, skal du tage den glemte dosis så snart, det er muligt. Den næste indsprøjtning kan du tage på den ugedag, som du plejer. Hvis du

glemmer en dosis, og der kun er 1 eller 2 dage indtil næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste som normalt på den planlagte dag. Du kan også ændre den valgte indsprøjtningssdag, så længe det er 3 dage eller mere siden sidste dosis.

Du må ikke tage to doser Bydureon inden for 3 dage.

#### **Hvis du er i tvivl om, du har fået hele din dosis Bydureon**

Hvis du er i tvivl om, hvorvidt du har fået hele din dosis, må du ikke indsprøjte en ny dosis af dette lægemiddel. Du skal blot tage næste dosis ugen efter som planlagt.

#### **Hvis du holder op med at bruge Bydureon**

Spørg først din læge til råds, hvis du mener, at du bør holde op med at bruge dette lægemiddel. Det kan påvirke dine blodsukkerniveauer, hvis du holder op med at bruge dette lægemiddel.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Alvorlige allergiske reaktioner** (anafylaksi) er blevet indberettet i sjældne tilfælde (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 patienter).

Du skal straks søge læge, hvis du får symptomer såsom

- Hævelse af ansigt, tunge eller hals (angioødem)
- Overfølsomhed (udslæt, kløe og hurtig hævelse af huden i hals, ansigt, mund eller svælg)
- Synkebesvær
- Nældefeber og åndedrætsbesvær

**Tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen** (pancreatitis) er indberettet for patienter, der fik dette lægemiddel med hyppigheden ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 bruger ud af 100).

Pancreatitis kan være en alvorlig og potentielt livstruende tilstand.

- Fortæl det til din læge, hvis du har lidt af pancreatitis, galdesten eller alkoholisme eller har haft et meget højt niveau af triglycerider. Disse sygdomstilstande kan forhøje risikoen for at få pancreatitis eller for at få det igen, uanset om du får dette lægemiddel eller ej.
- STOP med at tage dette lægemiddel og kontakt din læge omgående, hvis du får **kraftige og vedvarende** mavesmerter med eller uden opkastning, da det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis).

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 bruger ud af 10)

- kvalme (kvalme opstår oftest, når behandling med dette lægemiddel lige er begyndt, men svinder med tiden hos de fleste patienter)
- diaré
- hypoglykæmi (lavt blodsukker) ved indtagelse sammen med et lægemiddel, der indeholder et **sulfonylurinstof**

Hvis dette lægemiddel bruges samtidig med lægemidler, som indeholder et **sulfonylurea**, kan der opstå episoder med lavt blodsukker (hypoglykæmi, som oftest er let til moderat). Dosis af sulfonylurea-lægemidlet skal muligvis nedsættes, mens du bruger dette lægemiddel. Tegnene og symptomerne på lavt blodsukker kan være hovedpine, døsighed, svækkelse, svimmelhed, forvirring, irritabilitet, sult, hurtig hjerterytme, øget svedafsondring og en følelse af nervøsitet. Din læge bør fortælle dig, hvordan et lavt blodsukkerniveau skal behandles.

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos 1 bruger ud af 10)

- hypoglykæmi (lavt blodsukker) ved indtagelse sammen med insulin
- svimmelhed
- hovedpine
- opkastning
- manglende energi og styrke
- træthed
- forstoppelse
- mavepine
- oppustethed
- fordøjelsesbesvær
- luft i maven (luftafgang fra tarmen)
- halsbrand
- nedsat appetit

Dette lægemiddel kan nedsætte din appetit og dermed den mængde mad, som du spiser, og din vægt. Tal med din læge, hvis du taber dig for hurtigt (mere end 1,5 kg pr. uge), da det kan give dig problemer, såsom galdesten.

- reaktioner på indstiksstedet

Hvis du får en reaktion på indstiksstedet (rødme, udslæt eller kløe) kan du spørge lægen, om du kan få noget til at afhjælpe symptomerne. Du kan se eller føle en lille bule under huden efter din injektion; den burde gå væk efter 4 til 8 uger. Det bør ikke være nødvendigt at stoppe behandlingen.

#### **Ikke almindelige bivirkninger**

- nedsat nyrefunktion
- dehydrering, sommetider med nedsat nyrefunktion
- forstoppelse i tarmen (tarmobstruktion)
- øget tendens til at bøvse
- usædvanlig smag i munden
- øget svedtendens
- hårtab
- søvnighed
- forsinket mavetømning
- betændelse i galdeblæren
- galdesten

#### **Sjældne bivirkninger**

- nervøsitet

**Ikke kendt** (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Derudover er der indberettet **andre bivirkninger**:

- blødninger eller blå mærker der opstår lettere end normalt på grund af lavt niveau af blodplader.
- der er indberettet ændringer i INR (måling af blodfortynding) i forbindelse med anvendelse samtidig med warfarin.
- hudreaktioner på indstiksstedet efter injektion af exenatid. De omfatter: pus i hulrum (bylder) og hævede eller røde områder på huden, der føles varme og ømme (cellulitis).

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.

Sættet kan opbevares i op til 4 uger ved temperaturer under 30 °C før brug.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Kasser alle Bydureon-sæt, som har været nedfrosset.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Bydureon indeholder:

- Aktivt stof: exenatid. Hvert hætteglas indeholder 2 mg exenatid.
- Øvrige indholdsstoffer:
- I pulveret: poly (D,L-laktid-coglycolid) og saccharose.
- I opløsningsmidlet: carmellosenatrium, natriumchlorid, polysorbat 20, natriumdihydrogenphosphat monohydrat, dinatriumphosphat-heptahydrat og vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

Pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension.

Pulveret er hvidt til offwhite. Opløsningsmidlet er en klar, farveløs til svagt gul til svagt brun opløsning.

Hvert enkeltdosissæt indeholder ét hætteglas med 2 mg exenatidpulver, én fyldt injektionssprøjte med 0,65 ml solvens, ét forbindelsesled til hætteglasset og to kanyler. Den ene kanyle er en reservekanyle.

Produktet fås i pakningsstørrelser med 4 enkeltdosissæt og pakninger med 3 gange 4 enkeltdosissæt. Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

**Sverige**

AstraZeneca AB

Tηλ: +357 22490305

Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Bydureon 2 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension i fyldt pen exenatid**

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Bydureon
3. Sådan skal du bruge Bydureon
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Bydureon indeholder det aktive stof exenatid. Det er et lægemiddel til indsprøjtning, og bruges til at forbedre blodsukkerkontrollen hos voksne, unge og børn i alderen 10 år og derover med type 2-diabetes mellitus.

Dette lægemiddel bruges sammen med følgende typer diabetesmedicin: metformin, sulfonylurinstoffer, thiazolidindioner (kombinationsbehandling med thiazolidindion er kun undersøgt hos voksne patienter), SGLT2-hæmmere og/eller en langtidsvirkende insulin. Din læge har ordineret dette lægemiddel som et ekstra lægemiddel til kontrol af dit blodsukker. Du skal fortsætte med at følge din diæt og motionsplan.

Du har diabetes, fordi din krop ikke producerer tilstrækkelig insulin til at kontrollere niveauet af sukker i blodet, eller fordi din krop ikke kan bruge insulinet ordentligt. Dette lægemiddel hjælper kroppen med at lave mere insulin, når dit blodsukker bliver for højt.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Bydureon**

##### **Brug ikke Bydureon**

- Hvis du er allergisk over for exenatid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken om følgende, før du bruger Bydureon:

- Hvis du bruger dette lægemiddel i kombination med et sulfonylurea-produkt, da der kan opstå for lavt blodsukker (hypoglykæmi). Kontrollér jævnligt dine blodsukkerniveauer. Spørg lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken, hvis du er i tvivl om, hvorvidt andre af dine lægemidler indeholder et sulfonylurea-produkt.



- Hvis du har type 1-diabetes eller diabetisk ketoacidose, da dette lægemiddel ikke må anvendes.
- Hvordan lægemidlet skal injiceres. Det skal injiceres ind i huden og ikke ind i en vene eller muskel.
- Hvis du har alvorlige problemer med tømning af din mave (herunder også gastroparese) eller med at fordøje maden, da anvendelse af dette lægemiddel frarådes. Det aktive stof i dette lægemiddel nedsætter hastigheden af mave-tømning, så maden passerer langsommere gennem maven.
- Hvis du nogensinde har haft betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis) (se punkt 4).
- Du skal tale med din læge, hvis du taber dig for hurtigt (mere end 1,5 kg om ugen), da dette kan give dig problemer, såsom galdesten.
- Hvis du har en alvorlig nyresygdom eller er i dialyse, da anvendelse af dette lægemiddel frarådes.
- Hvis du ved, at du skal have en operation, hvor du vil blive bedøvet, bedes du fortælle din læge, at du tager Bydureon.

Bydureon er ikke et insulinpræparat og bør derfor ikke anvendes som erstatning for insulin.

### **Børn og unge**

Bydureon kan anvendes af unge og børn i alderen 10 år og derover. Der findes ingen tilgængelig information om brug af dette lægemiddel til børn under 10 år.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Bydureon**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, især:

- andre lægemidler mod type 2-diabetes, såsom lægemidler, der virker ligesom Bydureon (f.eks. liraglutid eller andre produkter, der indeholder exenatid), da det frarådes at tage disse lægemidler sammen med Bydureon.
- blodfortyndende lægemidler (antikoagulantia), f.eks. warfarin, da du vil have brug for ekstra overvågning af ændringerne i INR (måling af blodfortynding) under behandlingsstarten med dette lægemiddel.
- et lægemiddel, der indeholder et sulfonfylurinstof, da du kan få for lavt blodsukker (hypoglykæmi), når det kombineres med Bydureon.
- hvis du anvender insulin, vil din læge fortælle dig, hvordan du skal reducere insulindosen, og vil anbefale, at du overvåger dit blodsukkerniveau hyppigere med henblik på at undgå hyperglykæmi (for højt blodsukkerniveau) og diabetisk ketoacidose (en komplikation til diabetes, der forekommer, når kroppen ikke er i stand til at nedbryde glukose, fordi der ikke er nok insulin).

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Det vides ikke, om dette lægemiddel kan skade dit ufødte barn, og derfor må du ikke anvende det under graviditeten og i mindst 3 måneder før en planlagt graviditet.

Det vides ikke, om exenatid udskilles i modermælken. Du må ikke tage dette lægemiddel mens du ammer.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du skal bruge prævention, hvis det er muligt, at du kunne blive gravid under behandlingen med dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Hvis du bruger dette lægemiddel i kombination med et sulfonfylurea-produkt, kan der opstå for lavt blodsukker (hypoglykæmi). Hypoglykæmi kan nedsætte din koncentrationsevne. Husk det i alle situationer, hvor du kan udsætte dig selv og andre for risiko (for eksempel i forbindelse med bilkørsel eller brug af maskiner).

**Bydureon indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

**Bydureon indeholder polysorbater**

Dette lægemiddel indeholder 0,63 mg polysorbat 20 (E432), som indgives til patienten pr. dosis. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

**3. Sådan skal du bruge Bydureon**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller diabetessygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken.

Du skal indsprøjte dette lægemiddel én gang om ugen på et vilkårligt tidspunkt af dagen med eller uden et måltid.

Du skal sprøjte dette lægemiddel ind under huden (subkutan injektion) på maveområdet, øverst på benene (lårerne) eller på bagsiden af overarmen. Du må ikke sprøjte lægemidlet ind i en blodåre eller en muskel.

Du kan bruge samme område på kroppen hver uge. Du skal sørge for at vælge et andet sted til indsprøjtningen i området.

Du må aldrig blande insulin og Bydureon sammen i den samme injektion. Hvis du skal tage begge dele samtidig, skal du bruge to forskellige injektioner. Du kan tage begge injektioner i samme område på kroppen (for eksempel maveområdet), men du må ikke tage injektionerne direkte ved siden af hinanden.

Kontrollér jævnligt dine blodsukkerniveauer. Det er især vigtigt, hvis du også bruger et sulfonylurea-produkt.

**Følg den “Brugervejledning”, som er vedlagt i æsken, når Bydureon skal indsprøjtes**

Tag en pen ud af køleskabet, og lad den stå ved stuetemperatur i mindst 15 minutter. Det anbefales, at din læge eller diabetessygeplejerske viser dig, hvordan du indsprøjter dette lægemiddel, inden du bruger det første gang. Du skal følge brugervejledningen, som er vedlagt i pakningen, omhyggeligt.

Kontrollér, at væsken i pennen er klar og fri for partikler, inden du går i gang. Efter blanding af pulver og opløsningsmiddel må suspensionen kun bruges, hvis blandingen er hvid til offwhite og uklar. Hvis du kan se klumper af tørt pulver på siderne af pennen, betyder det, at lægemidlet IKKE er blandet godt nok. Slå pennen hårdt mod din håndflade, indtil suspensionen er blandet godt.

Du skal indsprøjte dette lægemiddel straks efter blanding af pulver og opløsningsmiddel.

Brug en ny kanyle til hver indsprøjtning og kassér kanylen sikkert efter hver brug, som din læge eller diabetessygeplejerske har fortalt dig.

**Hvis du har brugt for meget Bydureon**

Hvis du har brugt for meget af dette lægemiddel, skal du først kontakte lægen, da du kan have brug for medicinsk behandling. For meget af dette lægemiddel kan medføre kvalme, opkastning, svimmelhed eller symptomer på lavt blodsukker (se punkt 4).

### Hvis du har glemt at bruge Bydureon

Det er en god idé at vælge en bestemt ugedag, hvor du altid giver dig selv indsprøjtningen med Bydureon.

Hvis du glemmer en dosis, og der er 3 dage eller mere indtil næste dosis, skal du tage den glemte dosis så snart, det er muligt. Den næste indsprøjtning kan du tage på den ugedag, som du plejer. Hvis du glemmer en dosis, og der kun er 1 eller 2 dage indtil næste dosis, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste som normalt på den planlagte dag. Du kan også ændre den valgte indsprøjtningssdag, så længe der er 3 dage eller mere siden sidste dosis.

Du må ikke tage to doser Bydureon inden for 3 dage.

### Hvis du er i tvivl om, du har fået hele din dosis Bydureon

Hvis du er i tvivl om, hvorvidt du har fået hele din dosis, må du ikke indsprøjtte en ny dosis af dette lægemiddel. Du skal blot tage næste dosis ugen efter som planlagt.

### Hvis du holder op med at bruge Bydureon

Spørg først din læge til råds, hvis du mener, at du bør holde op med at bruge dette lægemiddel. Det kan påvirke dine blodsukkerniveauer, hvis du holder op med at bruge dette lægemiddel.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Alvorlige allergiske reaktioner** (anafylaksi) er blevet indberettet i sjældne tilfælde (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 patienter).

Du skal straks søge læge, hvis du får symptomer såsom

- Hævelse af ansigt, tunge eller hals (angioødem)
- Overfølsomhed (udslæt, kløe og hurtig hævelse af huden i hals, ansigt, mund eller svælg)
- Synkebesvær
- Nældefeber og åndedrætsbesvær

**Tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen** (pancreatitis) er indberettet for patienter, der fik dette lægemiddel med hyppigheden ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 bruger ud af 100). Pancreatitis kan være en alvorlig og potentielt livstruende tilstand.

- Fortæl det til din læge, hvis du har lidt af pancreatitis, galdesten eller alkoholisme eller har haft et meget højt niveau af triglycerider. Disse sygdomstilstande kan forhøje risikoen for at få pancreatitis eller for at få det igen, uanset om du får dette lægemiddel eller ej.
- STOP med at tage dette lægemiddel og kontakt din læge omgående, hvis du får **kraftige og vedvarende** mavesmerter med eller uden opkastning, da det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis).

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 bruger ud af 10)

- kvalme (kvalme opstår oftest, når behandling med dette lægemiddel lige er begyndt, men svinder med tiden hos de fleste patienter)
- diaré
- hypoglykæmi (lavt blodsukker) ved indtagelse sammen med et lægemiddel, der indeholder et **sulfonylurinstof**

Hvis dette lægemiddel bruges samtidig med lægemidler, som indeholder et **sulfonylurea**, kan der opstå episoder med lavt blodsukker (hypoglykæmi, som oftest er let til moderat). Dosis af sulfonylurea-lægemidlet skal muligvis nedsættes, mens du bruger dette lægemiddel. Tegnene og symptomerne på lavt blodsukker kan være hovedpine, døsighed, svækkelse, svimmelhed, forvirring,

irritabilitet, sult, hurtig hjerterytme, øget svedafsondring og en følelse af nervøsitet. Din læge bør fortælle dig, hvordan et lavt blodsukkerniveau skal behandles.

#### **Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos 1 bruger ud af 10)

- hypoglykæmi (lavt blodsukker) ved indtagelse sammen med insulin
- svimmelhed
- hovedpine
- opkastning
- manglende energi og styrke
- træthed
- forstoppelse
- mavepine
- oppustethed
- fordøjelsesbesvær
- luft i maven (luftafgang fra tarmen)
- halsbrand
- nedsat appetit

Dette lægemiddel kan nedsætte din appetit og dermed den mængde mad, som du spiser, og din vægt. Tal med din læge, hvis du taber dig for hurtigt (mere end 1,5 kg pr. uge), da det kan give dig problemer, såsom galdesten.

- reaktioner på indstiksstedet

Hvis du får en reaktion på indstiksstedet (rødme, udslæt eller kløe) kan du spørge lægen, om du kan få noget til at afhjælpe symptomerne. Du kan se eller føle en lille bule under huden efter din injektion; den burde gå væk efter 4 til 8 uger. Det bør ikke være nødvendigt at stoppe behandlingen.

#### **Ikke almindelige bivirkninger**

- nedsat nyrefunktion
- dehydrering, sommetider med nedsat nyrefunktion
- forstoppelse i tarmen (tarmobstruktion)
- øget tendens til at bøvse
- usædvanlig smag i munden
- øget svedtendens
- hårtab
- søvnighed
- forsinket mavetømning
- betændelse i galdeblæren
- galdesten

#### **Sjældne bivirkninger**

- nervøsitet

#### **Ikke kendt** (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Derudover er der indberettet **andre bivirkninger**:

- blødninger eller blå mærker der opstår lettere end normalt på grund af lavt niveau af blodplader.
- der er indberettet ændringer i INR (måling af blodfortynding) i forbindelse med anvendelse samtidig med warfarin.
- hudreaktioner på indstiksstedet efter injektion af exenatid. De omfatter: pus i hulrum (bylder) og hævede eller røde områder på huden, der føles varme og ømme (cellulitis).

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.

Pennen kan opbevares i op til 4 uger ved temperaturer under 30 °C før brug.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Kasser alle Bydureon-penne, som har været nedfrosset.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Bydureon indeholder:

- Aktivt stof: exenatid. Hver fyldt pen indeholder 2 mg exenatid. Efter suspension er den afgivne dosis 2 mg/0,65 ml.
- Øvrige indholdsstoffer:
- I pulveret: poly (D,L-laktid-coglycolid) og saccharose.
- I opløsningsmidlet: carmellosenatrium, natriumchlorid, polysorbat 20, natriumdihydrogenphosphat monohydrat, dinatriumphosphat-heptahydrat, vand til injektionsvæsker og natriumhydroxid (til justering af pH-værdien (surhed)).

### Udseende og pakningsstørrelser

Dette lægemiddel udleveres som pulver og opløsningsmiddel (væske) til suspension til injektion i en fyldt pen. I pennen er der 2 kamre, hvor der i det ene kammer er et hvidt til offwhite pulver (2 mg), og i det andet kammer er der 0,65 ml opløsningsmiddel, som er en klar, farveløs til svagt gullig til svagt brunlig opløsning. Hver fyldt pen med enkeltdosis er forsynet med en egnet kanyle. Hver pakning indeholder også en ekstra kanyle i tillæg.

Dette lægemiddel fås i pakningsstørrelser med 4 fyldte penne med enkeltdosis og en multipakning med 12 (3 pakninger a 4) fyldte penne med enkeltdosis. Alle pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### Fremstiller

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  
Ireland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

AstraZeneca S.A./N.V.

Tel: +32 2 370 48 11

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 (2) 44 55 000

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

AstraZeneca A/S

Tlf.: +45 43 66 64 62

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV

Tel: +31 85 808 9900

**Eesti**

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

**France**

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

**România**

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Bydureon 2 mg depotinjektionsvæske, suspension i fyldt pen exenatid**

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Bydureon
3. Sådan skal du bruge Bydureon
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Bydureon indeholder det aktive stof exenatid. Det er et lægemiddel til indsprøjtning, og bruges til at forbedre blodsukkerkontrollen hos voksne, unge og børn i alderen 10 år og derover med type 2-diabetes mellitus.

Dette lægemiddel bruges sammen med følgende typer diabetesmedicin: metformin, sulfonylurinstoffer, thiazolidindioner (kombinationsbehandling med thiazolidindion er kun undersøgt hos voksne patienter), SGLT2-hæmmere og/eller en langtidsvirkende insulin. Din læge har ordineret dette lægemiddel som et ekstra lægemiddel til kontrol af dit blodsukker. Du skal fortsætte med at følge din diæt og motionsplan.

Du har diabetes, fordi din krop ikke producerer tilstrækkelig insulin til at kontrollere niveauet af sukker i blodet, eller fordi din krop ikke kan bruge insulinet ordentligt. Dette lægemiddel hjælper kroppen med at lave mere insulin, når dit blodsukker bliver for højt.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Bydureon**

##### **Brug ikke Bydureon**

- Hvis du er allergisk over for exenatid eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken om følgende, før du bruger Bydureon:

- Hvis du bruger dette lægemiddel i kombination med et sulfonylurea-produkt, da der kan opstå for lavt blodsukker (hypoglykæmi). Kontrollér jævnligt dit blodsukkerniveau. Spørg lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken, hvis du er i tvivl om, hvorvidt andre af dine lægemidler indeholder et sulfonylurea-produkt.



- Hvis du har type 1-diabetes eller diabetisk ketoacidose, da dette lægemiddel ikke må anvendes.
- Hvordan lægemidlet skal injiceres. Det skal injiceres ind i huden og ikke ind i en blodåre eller muskel.
- Hvis du har alvorlige problemer med tømning af din mave (herunder også gastroparese) eller med at fordøje maden, da anvendelse af dette lægemiddel frarådes. Det aktive stof i dette lægemiddel nedsætter hastigheden af mavetømning, så maden passerer langsommere gennem maven.
- Hvis du nogensinde har haft betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis) (se punkt 4).
- Du skal tale med din læge, hvis du taber dig for hurtigt (mere end 1,5 kg om ugen), da dette kan give dig problemer, såsom galdesten.
- Hvis du har en alvorlig nyresygdom eller er i dialyse, da anvendelse af dette lægemiddel frarådes.
- Hvis du ved, at du skal have en operation, hvor du vil blive bedøvet, bedes du fortælle din læge, at du tager Bydureon.

Bydureon er ikke et insulinpræparat og bør derfor ikke anvendes som erstatning for insulin.

### **Børn og unge**

Bydureon kan anvendes af unge og børn i alderen 10 år og derover. Der findes ingen tilgængelig information om brug af dette lægemiddel til børn under 10 år

### **Brug af andre lægemidler sammen med Bydureon**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler, især:

- andre lægemidler mod type 2-diabetes, såsom lægemidler, der virker ligesom Bydureon (f.eks. liraglutid eller andre produkter, der indeholder exenatid), da det frarådes at tage disse lægemidler sammen med Bydureon.
- blodfortyndende lægemidler (antikoagulantia), f.eks. warfarin, da du vil have brug for ekstra overvågning af ændringerne i INR (måling af blodfortynding) under behandlingsstarten med dette lægemiddel.
- et lægemiddel, der indeholder en sulfonfylurinstof, da lavt blodsukker (hypoglykæmi) kan opstå, når det kombineres med Bydureon.
- hvis du anvender insulin, vil din læge fortælle dig, hvordan du skal reducere insulindosen, og vil anbefale, at du overvåger dit blodsukkerniveau hyppigere med henblik på at undgå hyperglykæmi (for højt blodsukkerniveau) og diabetisk ketoacidose (en komplikation til diabetes, der forekommer, når kroppen ikke er i stand til at nedbryde glukose, fordi der ikke er nok insulin).

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Det vides ikke, om dette lægemiddel kan skade dit ufødte barn, og derfor må du ikke anvende det under graviditeten og i mindst 3 måneder før en planlagt graviditet.

Det vides ikke, om exenatid udskilles i modermælken. Du må ikke tage dette lægemiddel mens du ammer.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Du skal bruge prævention, hvis det er muligt, at du kunne blive gravid under behandlingen med dette lægemiddel.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Hvis du bruger dette lægemiddel i kombination med et sulfonfylurinstof-produkt, kan der opstå for lavt blodsukker (hypoglykæmi). Hypoglykæmi kan nedsætte din koncentrationsevne. Husk det i alle situationer, hvor du kan udsætte dig selv og andre for risiko (for eksempel i forbindelse med bilkørsel eller brug af maskiner).

### **3. Sådan skal du bruge Bydureon**

**BCise er navnet på den fyldte penenhed, som bruges til injektion af dit Bydureon-lægemiddel.**

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens, apotekspersonalets eller diabetessygeplejerskens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken.

Du skal indsprøjte dette lægemiddel én gang om ugen på et vilkårligt tidspunkt af dagen med eller uden et måltid.

Du skal sprøjte dette lægemiddel ind under huden (subkutan injektion) på maveområdet, øverst på benene (lårerne) eller på bagsiden af overarmen. Du må ikke sprøjte det ind i en blodårer eller en muskel.

Du kan bruge samme område på kroppen hver uge. Du skal sørge for at vælge et andet sted til indsprøjtningen i området.

Kontrollér jævnligt dine blodsukkerniveauer. Det er især vigtigt, hvis du også bruger et sulfonylurin-produkt.

#### **Følg “Brugervejledning”, som er vedlagt i æsken til Bydureon BCise**

Det anbefales, at din læge eller diabetessygeplejerske viser dig, hvordan du indsprøjter dette lægemiddel, inden du bruger det første gang.

Tag en pen ud af køleskabet og lad den ligge vandret i mindst 15 minutter før injektionen. Suspensionen skal blandes ved at ryste kraftigt i mindst 15 sekunder. Suspensionen bør kun anvendes, hvis den er helt blandet, hvid til offwhite og uklar. Hvis du kan se hvide partikler langs siden, bunden eller toppen af penvinduet, er lægemidlet IKKE blandet godt nok. Ryst den kraftigt igen indtil den er helt blandet.

Du skal indsprøjte dette lægemiddel straks efter at du har blandet det.

Brug en ny pen for hver injektion. Du skal kassere pennen sikkert efter hver injektion, som anvist af lægen eller diabetessygeplejersken.

#### **Hvis du har brugt for meget Bydureon**

Hvis du har brugt for meget af dette lægemiddel, kontakt først din læge, da du kan have brug for medicinsk behandling. For meget af dette lægemiddel kan medføre kvalme, opkastning, svimmelhed eller symptomer på lavt blodsukker (se punkt 4).

#### **Hvis du har glemt at bruge Bydureon**

Det er en god idé at vælge en bestemt ugedag, hvor du altid giver dig selv indsprøjtningen med Bydureon.

Hvis du glemmer en dosis og der er 3 dage eller mere til næste planlagte dosis, så skal du tage den så snart, det er muligt. Derefter tager du den næste dosis på den sædvanlige ugedag.

Hvis en dosis glemmes, og der kun er 1 eller 2 dage til næste planlagte dosis, skal du springe den glemte dosis over og i stedet for tage næste dosis på den planlagte dag. Du kan også skifte til en anden ugedag, så længe det er mindst 3 dage siden, du fik den sidste dosis.

Tag ikke to doser af Bydureon indenfor 3 dage.

#### **Hvis du er i tvivl om, du har fået hele din dosis Bydureon**

Hvis du er i tvivl om, hvorvidt du har fået hele din dosis, må du ikke indsprøjte en ny dosis af dette lægemiddel. Du skal blot tage næste dosis ugen efter som planlagt.

#### **Hvis du holder op med at bruge Bydureon**

Spørg først din læge til råds, hvis du mener, at du bør holde op med at bruge dette lægemiddel. Det kan påvirke dit blodsukkerniveau, hvis du holder op med at bruge dette lægemiddel.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

**Alvorlige allergiske reaktioner** (anafylaksi) er blevet indberettet i sjældne tilfælde (kan påvirke op til 1 ud af 1.000 patienter).

Du skal straks søge læge, hvis du får symptomer såsom

- Hævelse af ansigt, tunge eller hals (angioødem)
- Overfølsomhed (udslæt, kløe og hurtig hævelse af huden i hals, ansigt, mund eller svælg)
- Synkebesvær
- Nældefeber og åndedrætsbesvær

**Tilfælde af betændelse i bugspytkirtlen** (pancreatitis) er indberettet for patienter, der fik dette lægemiddel med hyppigheden ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 bruger ud af 100). Pancreatitis kan være en alvorlig og potentielt livstruende tilstand.

- Fortæl det til din læge, hvis du har lidt af pancreatitis, galdesten eller alkoholisme eller har haft et meget højt niveau af triglycerider. Disse sygdomstilstande kan forhøje risikoen for at få pancreatitis eller for at få det igen, uanset om du får dette lægemiddel eller ej.
- STOP med at tage dette lægemiddel og kontakt din læge omgående, hvis du får **kraftige og vedvarende** mavesmerter med eller uden opkastning, da det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis).

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos flere end 1 bruger ud af 10)

- Hypoglykæmi (lavt blodsukker) når det tages med lægemidler, som indeholder et **sulfonylurinstof**

Hvis dette lægemiddel bruges samtidig med lægemidler, som indeholder et **sulfonylurinstof**, kan der opstå episoder med lavt blodsukker (hypoglykæmi, som oftest er let til moderat). Dosis af sulfonylurinstof-lægemidlet skal muligvis nedsættes, mens du bruger dette lægemiddel. Tegnene og symptomerne på lavt blodsukker kan være hovedpine, døsighed, svækkelse, svimmelhed, forvirring, irritabilitet, sult, hurtig hjerterytme, øget svedafsondring og en følelse af nervøsitet. Din læge bør fortælle dig, hvordan et lavt blodsukkerniveau skal behandles.

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 bruger ud af 10)

- hypoglykæmi (lavt blodsukker) når det tages med insulin
- hovedpine
- svimmelhed
- kvalme (kvalme opstår oftest, når behandling med dette lægemiddel lige er begyndt, men svinder med tiden hos de fleste patienter)
- diarré
- opkastning
- forstoppelse
- fordøjelsesbesvær
- halsbrand

- oppustethed
- mavepine
- kløe eller rødme på indstiksstedet
- træthed

#### **Ikke almindelige bivirkninger**

- hypoglykæmi (lavt blodsukker) når det tages med lægemidler, som ikke indeholder **sulfonylurinstof**
- nedsat appetit

Dette lægemiddel kan nedsætte din appetit og dermed den mængde mad, som du spiser, og din vægt. Tal med din læge, hvis du taber dig for hurtigt (mere end 1,5 kg pr. uge), da det kan give dig problemer, såsom galdesten.

- dehydrering
- usædvanlig smag i munden
- søvnløshed
- luft i maven (luftafgang fra tarmen)
- øget tendens til at bøvse
- forstoppelse i tarmen (tarmobstruktion)
- nældefeber
- øget svedtendens
- udslæt og kløe
- hårtab
- nedsat nyrefunktion
- reaktioner på indstiksstedet

Hvis du får en reaktion på indstiksstedet (rødme, udslæt eller kløe) kan du spørge lægen, om du kan få noget til at afhjælpe symptomerne. Du kan se eller føle en lille bule under huden efter din injektion; den burde gå væk efter 4 til 8 uger. Det bør ikke være nødvendigt at stoppe behandlingen.

- manglende energi og styrke
- forsinket mavetømning
- galdesten
- betændelse i galdeblæren

#### **Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 bruger ud af 1.000)

- nervøsitet

#### **Ikke kendt** (hyppighed kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Derudover er der indberettet **andre bivirkninger**:

- blødninger eller blå mærker der opstår lettere end normalt på grund af lavt niveau af blodplader.
- hudreaktioner på indstiksstedet efter injektion af exenatid. De omfatter: pus i hulrum (bylder) og hævede eller røde områder på huden, der føles varme og ømme (cellulitis).
- der er indberettet ændringer i INR (måling af blodfortynding) i forbindelse med anvendelse samtidig med warfarin.

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Bydureon BCise pen skal opbevares som følger:

- Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C).
- Pennen kan opbevares i op til 4 uger ved temperaturer under 30 °C før brug.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
- Pennen skal opbevares liggende.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Bydureon BCise pen indeholder:**

- Aktivt stof: exenatid. Hver fyldt pen indeholder 2 mg exenatid.
- Øvrige indholdsstoffer: poly (D,L-laktid-coglycolid), saccharose og triglycerider af middelkædelængde.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Depotinjektionsvæske, suspension i fyldt pen (BCise).

Hvid til offwhite uklar suspension.

Hver fyldt pen giver 2 mg exenatid i et volumen på 0,85 ml.

Dette lægemiddel fås i pakningsstørrelser med 4 fyldte penne med enkeltdosis (BCise) og en multipakning indeholdende 12 (3 pakninger a 4) fyldte penne med enkeltdosis (BCise). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Sverige

### **Fremstiller**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Sverige

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

### **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

**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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## BRUGERVEJLEDNING

### Din trin for trin vejledning

#### Bydureon 2 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension

#### Hvis du har spørgsmål vedrørende brug af Bydureon

- Læs Almindelige spørgsmål og svar

#### Gode råd:

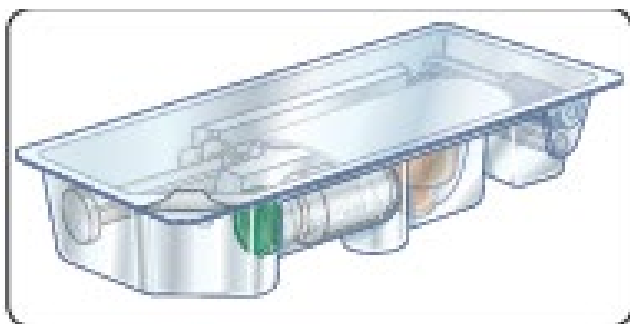
- Giv dig god tid.
- Følg disse instruktioner trin for trin.
- Du skal have tid nok til at færdiggøre alle trin uden at stoppe.
- Efterhånden som du bliver vant til at give dig selv indsprøjtningerne, vil du sikkert ikke skulle bruge nær så meget tid.

#### VIGTIGT:

Læs og følg hvert trin i denne vejledning omhyggeligt, *hver gang* du tager din dosis af Bydureon. Spring ikke trin over. Læs også *indlægssedlen* i pakningen.

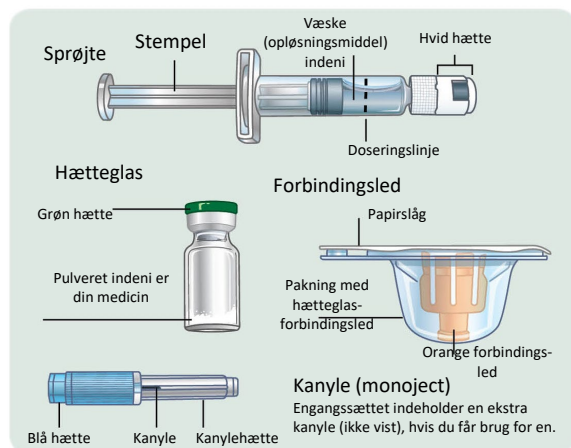
#### Sættets dele

#### Enkeltdosissæt



*Løft her for at se nærmere på sættets dele*

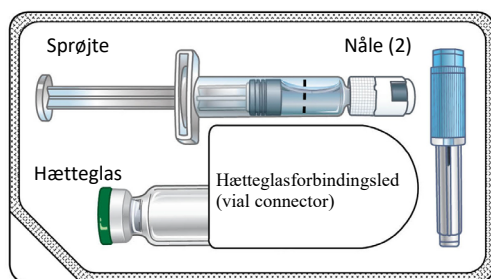
*Hold denne flap åben, så du kan se på sættets dele, efterhånden som du når gennem proceduren*





## Sættets dele

### Enkeltdosisæt



### Indhold

For at få den korrekte dosis skal du læse alle afsnit, så du udfører hvert enkelt trin i rækkefølge.

Denne vejledning er inddelt i afsnit:

- 1 Kom godt i gang
- 2 Samling af delene
- 3 Blanding af medicinen og påfyldning af sprøjten
- 4 Indsprøjtning af medicinen

### Almindelige spørgsmål og svar

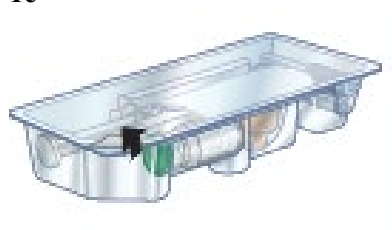
#### 1. Kom godt i gang

1a Tag et enkeltdosisæt ud af køleskabet.

**Gør klar til at kassere brugte kanyler og sprøjter på en forsvarlig måde.** Hav de nødvendige ting klar til at kassere brugte kanyler og sprøjter på en forsvarlig måde.

1b Vask dine hænder.

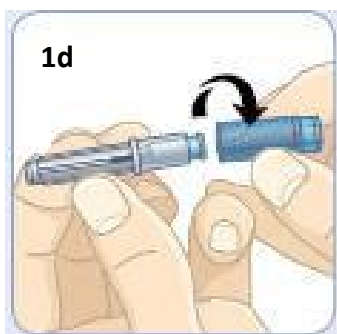
1c



**Træk låget tilbage for at åbne.**

Tag sprøjten ud. Væsken i sprøjten skal være klar og fri for partikler. Det gør ikke noget, at der er luftbobler i væsken.

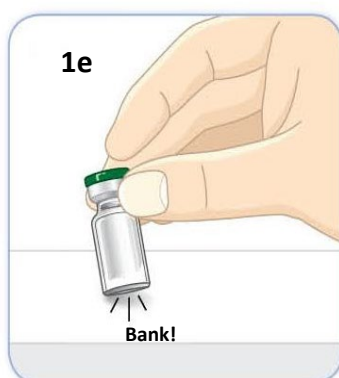
Anbring kanylen, pakningen med forbindingsleddet til hætteglasset og sprøjten på en ren og plan overflade.



**Tag fat i kanylen og drej den blå hætte af.**

Sæt den tildækkede kanyle fra dig. Kanylen er nu klar. Du skal bruge den senere.

Der er også en ekstra kanyle, hvis du får brug for det.



**Tag hætteglasset op.**

**Bank hætteglasset flere gange mod en hård overflade for at løsne pulveret.**



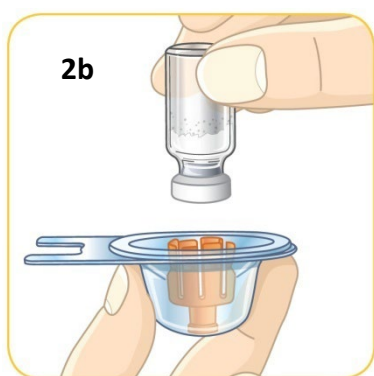
**Brug tommelfingeren til at fjerne den grønne hætte.**

Sæt hætteglasset fra dig.

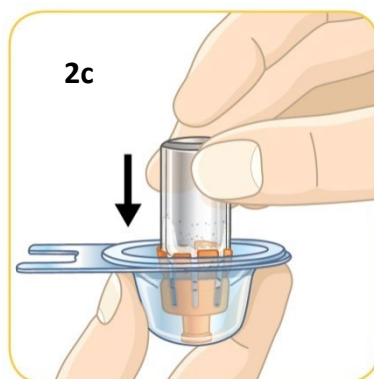
## 2. Samling af delene



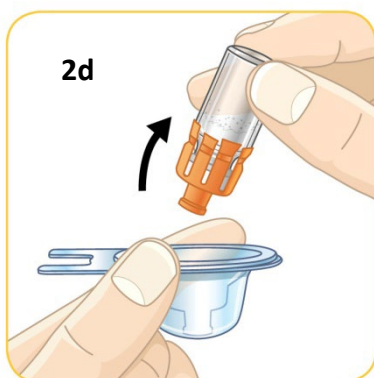
**Tag pakningen med forbindingsleddet ud og træk papirslåget af. Rør ikke ved det orange forbindingsled indeni.**



**Hold på pakningen med forbindingsleddet.  
Hold hætteglasset med den anden hånd.**



**Tryk toppen af hætteglasset godt fast ind i det orange forbindingsled.**



**Tag hætteglasset med det orange forbindingsled påsat ud af dets indpakning.**



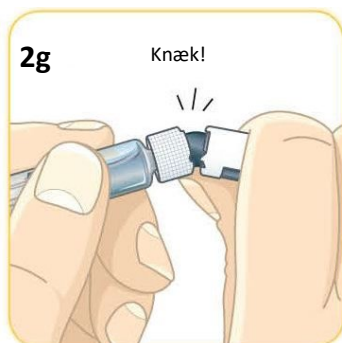
**Sådan skal hætteglasset nu se ud.**

Stil det til side til senere brug.



**Tag fat i sprøjten.**

Hold med din anden hånd godt fast i de to grå firkanter på den hvide hætte.



**Bræk hættten af.**

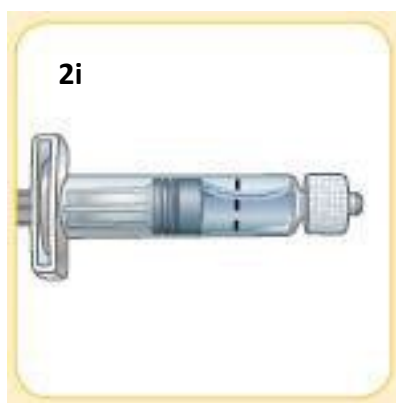
Pas på ikke at skubbe stemplet ind.

Bræk hættten af på samme måde, som hvis du ville knække en gren.

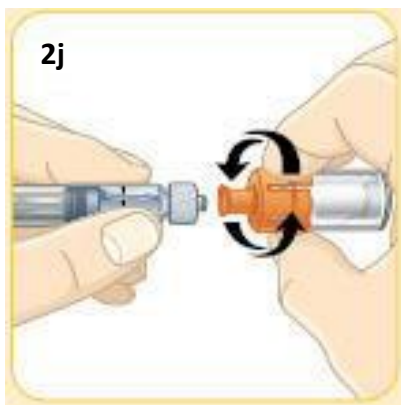


Sådan ser den afbrækkede hætte ud.

Du skal ikke bruge hættten og kan derfor smide den ud.

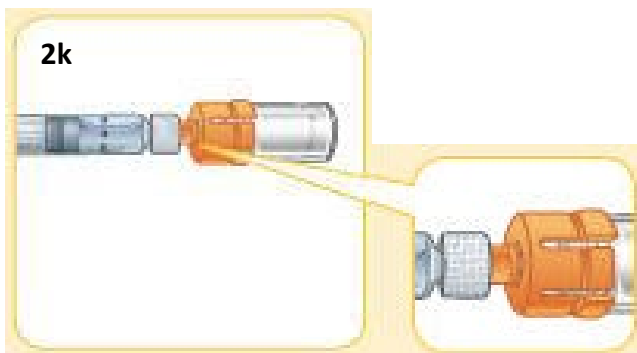


Sådan skal sprøjten nu se ud.



Tag nu fat i hætteglasset med det orange forbindingsled påsat.

**Drej det orange forbindingsled fast på sprøjten, indtil den sidder helt tæt.** Sørg for at holde på det orange forbindingsled, mens du drejer. Pas på ikke at stramme for meget. Vær forsigtig med ikke at skubbe stemplet ind.



Sådan skal delene se ud, når de er forbundet.

### 3. Blanding af medicinen og påfyldning af sprøjten

#### VIGTIGT:

De næste trin i proceduren handler om at blande medicinen og fylde sprøjten. Når du har blandet medicinen, skal den straks indsprøjtes. **Du må ikke gemme den blandede medicin til indsprøjtning på et senere tidspunkt.**



Brug tommelfingeren til at trykke stemplet ned, indtil det standser. Flyt ikke tommelfingeren.

Det kan føles, som om stemplet springer lidt tilbage.



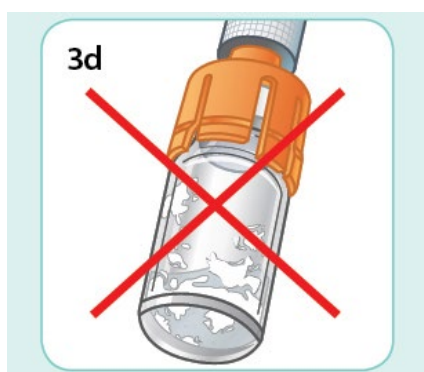
**Bliv ved med at trykke stemplet ned med tommelfingeren og ryst kraftigt. Bliv ved med at ryste, indtil væsken og pulveret er blandet grundigt.**

Du skal ikke være bekymret for, om hætteglasset kan falde af. Det orange forbindingsled sørger for, at det bliver siddende på sprøjten.

**Ryst kraftigt, som du for eksempel ryster en flaske med olie-eddike-dressing.**



**Når medicinen er blandet godt, skal den se uklar ud.**



Hvis du kan se klumper af tørt pulver på siderne eller bunden af hætteglasset, betyder det, at medicinen IKKE er blandet godt nok.

Ryst kraftigt igen, indtil det er blandet godt nok.

Bliv ved med at trykke stemplet ned med tommelfingeren, mens du ryster.

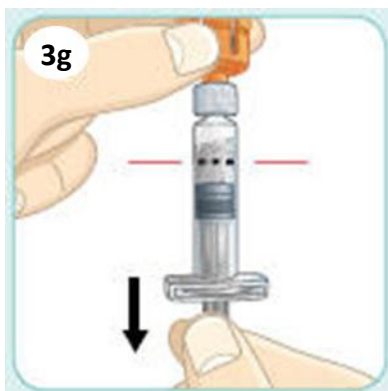


Hold derefter på hætteglasset, så sprøjten peger opad. Bliv ved med at trykke på stemplet med tommelfingeren, indtil det standser, og hold det på plads.



Bank forsigtigt på hætteglasset med den anden hånd. Bliv ved med at trykke på stemplet med tommelfingeren for at holde det på plads.

Når du banker på hætteglasset, begynder medicinen at dryppe ned langs siden af hætteglasset. Det gør ikke noget, hvis der er luftbobler i.



Træk stemplet tilbage forbi den sorte stiplede doseringslinje.

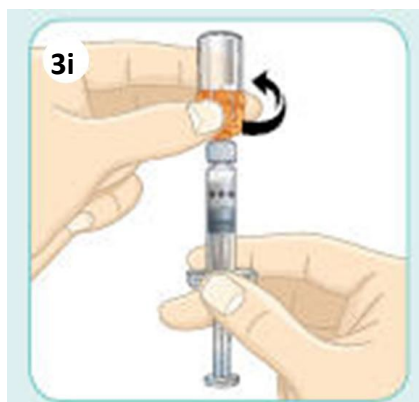
Hermed trækkes medicinen fra hætteglasset og ind i sprøjten. Du vil muligvis kunne se luftbobler. Det er normalt.



Der kan være en lille smule væske, der klæber til hætteglassets sider. Det er også normalt.



Hold stemplet på plads med den ene hånd, så det ikke flytter sig.



**Drej det orange forbindingsled** med den anden hånd for at fjerne forbindingsleddet.

Pas på, at du ikke trykker stemplet ind, når du har fjernet forbindingsleddet.

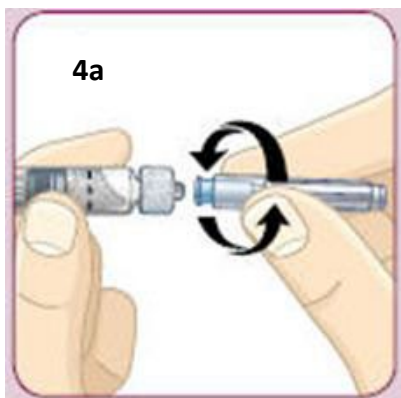


Sådan skal sprøjten nu se ud.

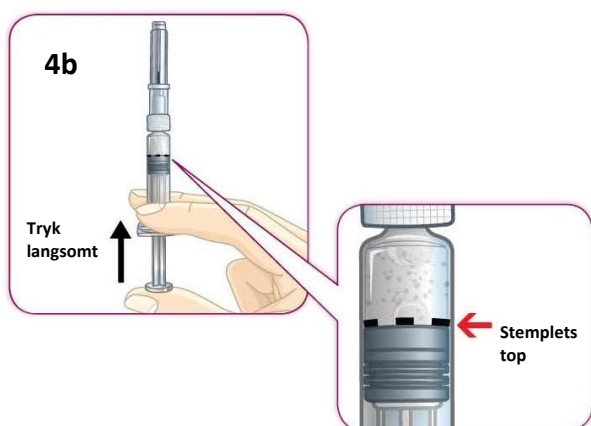
#### 4. Indsprøjtning af medicinen

**VIGTIGT:**

Gennemlæs de næste trin omhyggeligt og se nøje på billederne.  
Det er med til at sikre, at du får den rigtige dosis af medicinen.



**Drej kanylen fast på sprøjten, indtil den sidder helt tæt.** Tag ikke kanylehætten af endnu. Vær forsigtig med ikke at presse stemplet ned.



**Tryk langsomt stemplet ind, så toppen af stemplet er på linje med den sorte stiplede doseringslinje.**

Fjern derefter tommelfingeren fra stemplet.

Det er vigtigt, at du holder op med at trykke nu, da du ellers vil spille medicin og ikke få den korrekte dosis.

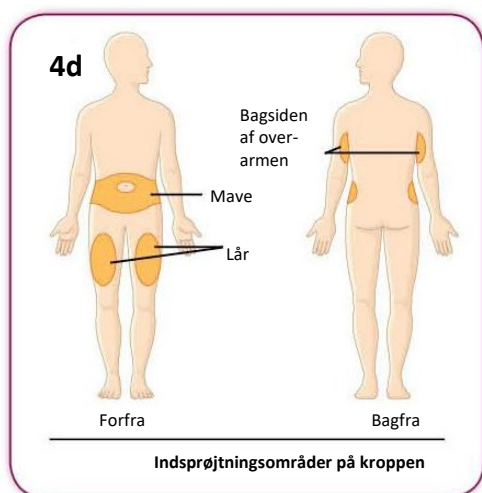


**Toppen af stemplet skal forblive på linje med den sorte stiplede doseringslinje, når du gennemfører de næste trin i proceduren.** Det er med til at sikre, at du får den rigtige dosis af medicinen.

**VIGTIGT:**

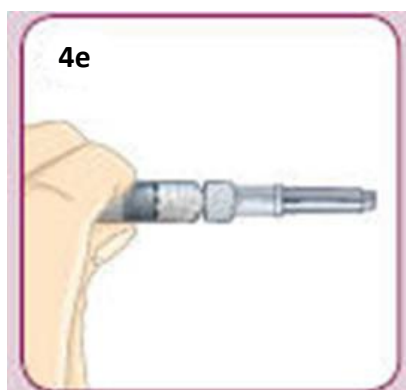
**Det er normalt, at der er nogle få luftbobler i blandingen.**

**Luftboblerne er ikke skadelige for dig og har ingen betydning for din dosis.**

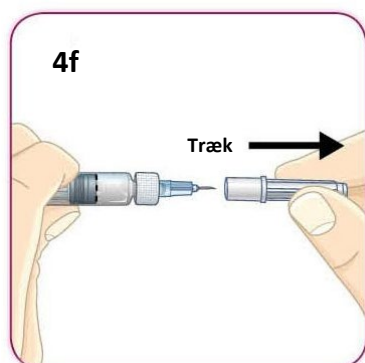


**Du kan indsprøjtte hver dosis af medicinen i din mave, et lår eller bagsiden af overarmen.**

Du kan bruge det samme område af kroppen hver uge. Men husk at vælge et nyt indsprøjtningsssted i det pågældende område.



**Hold på sprøjten tæt på den sorte stiplede doseringslinje.**



**Træk kanylehætten lige af.**  
**Drej ikke.**

Pas på ikke at skubbe stemplet ind.

Når du fjerner hætten, vil du muligvis kunne se 1 eller 2 dråber væske. Det er normalt.



Sørg for at bruge den indsprøjtningsteknik, som din læge eller diabetessygeplejerske har anbefalet. Husk at du skal tage Bydureon-indsprøjtningen straks efter blanding.

**Før kanylen ind i huden (subkutant). Tryk stemplet ind med tommelfingeren, indtil stemplet standser, for at indsprøjte hele din dosis.**

Træk kanylen ud igen.

Læs indlægssedlen (pkt. 3) med information om, hvad du skal gøre, hvis du er usikker på, om du har fået en hel dosis.

**4h. Kassér sprøjten, mens kanylen endnu er påsat, som din læge eller diabetessygeplejerske har fortalt dig. Du MÅ IKKE prøve på at sætte hættten på kanylen igen eller genbruge kanylen.** Du skal ikke gemme nogen af delene. Hvert enkelt dosissæt har alt det, du skal bruge til din ugentlige dosis af Bydureon.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

**Start forfra med trin 1, når det er tid til din næste ugentlige dosis.**

#### Almindelige spørgsmål og svar

*Hvis dit spørgsmål handler om:*

**Hvor hurtigt skal man indsprøjte efter blanding**

**Blanding af medicinen**

**Luftbobler i sprøjten**

**Påsætning af kanylen**

**Aftagning af kanylehætten**

**Stempel ikke på linje med den sorte stiplede doseringslinje**

**Kan ikke trykke stemplet ned ved indsprøjtning**

*Se spørgsmål nr.:*

**1**

**2**

**3**

**4**

**5**

**6**

**7**

#### Almindelige spørgsmål og svar

##### **1. Hvor længe kan jeg vente med at tage indsprøjtningen, efter at medicinen er blandet?**

Du skal tage din indsprøjtning med Bydureon straks efter blanding. Hvis du ikke indsprøjter Bydureon med det samme, vil medicinen begynde at danne små klumper i sprøjten. Disse klumper kan tilstoppe kanylen, når du tager indsprøjtningen (se spørgsmål nr. 7).

##### **2. Hvordan ved jeg, at medicinen er blandet godt nok?**

Når medicinen er blandet godt nok, skal den se uklar ud. Der må ikke være noget tørt pulver tilbage på siderne eller bunden af hætteglasset. Hvis du kan se noget tørt pulver, skal du ryste kraftigt, mens du

bliver ved med at trykke stemplet ind med tommelfingeren. (Dette spørgsmål vedrører trinene, der vises i afsnit 3a til 3d).

### **3. Jeg er klar til at tage indsprøjtningen. Hvad skal jeg gøre, hvis der er luftbobler i sprøjten?**

Det er normalt, at der er luftbobler i sprøjten. Luftboblerne er ikke skadelige for dig og har ingen betydning for din dosis. Bydureon indsprøjtes i huden (subkutant). Luftbobler giver ingen problemer med denne form for indsprøjtning.

### **4. Hvad skal jeg gøre, hvis jeg har svært ved at sætte kanylen på?**

Kontrollér først, at du har taget den blå hætte af. Drej derefter kanylen over på sprøjten, indtil den sidder helt tæt. Tryk ikke på stemplet, når du sætter kanylen på, da du kan spilde noget af medicinen. Tal med din læge eller sygeplejersken, hvis du har brug for mere information om indsprøjtningsteknikkerne.  
(Dette spørgsmål vedrører trin 4a.)

### **5. Hvad skal jeg gøre, hvis jeg har svært ved at fjerne kanylehætten?**

Hold sprøjten med den ene hånd tæt på den sorte stiplede doseringslinje. Hold på kanylehætten med den anden hånd. Træk kanylehætten lige af. Drej ikke på den. (Dette spørgsmål vedrører trin 4f.)

### **6. Jeg er ved trin 4c. Hvad skal jeg gøre, hvis toppen af stemplet er trykket ned forbi den sorte stiplede doseringslinje?**

Den sorte stiplede doseringslinje viser den korrekte dosis. Hvis toppen af stemplet er trykket ned forbi linjen, skal du fortsætte fra trin 4d og tage indsprøjtningen. Læs omhyggeligt instruktionerne i trin 3a til 4h igen, inden din næste indsprøjtning den efterfølgende uge.

### **7. Hvad skal jeg gøre, hvis jeg ikke kan trykke stemplet helt i bund, når jeg skal indsprøjte?**

Det betyder, at kanylen er blevet tilstoppet. Tag kanylen ud og brug i stedet reservekanylen fra sættet. Vælg derefter et andet injektionssted og fortsæt med at tage indsprøjtningen.

For at repetere, hvordan du

- Tager den blå hætte af kanylen – se trin 1d
- Sætter kanylen på – se trin 4a
- Tager kanylehætten af og tager indsprøjtningen – se trin 4e til 4g

Træk kanylen ud, hvis du stadig ikke kan få stemplet helt i bund. Læs indlægssedlen (pkt. 3) med information om, hvad du skal gøre, hvis du er usikker på, om du har fået en hel dosis.

Bland altid medicinen rigtig grundigt for at forhindre tilstopning af kanylen, og tag indsprøjtningen umiddelbart efter blanding.

### **Bydureon skal kun tages én gang om ugen.**

Skriv ned, at du har taget din dosis af Bydureon i dag og markér datoen for næste indsprøjtning i din kalender.

### **Her kan du få mere at vide om Bydureon**

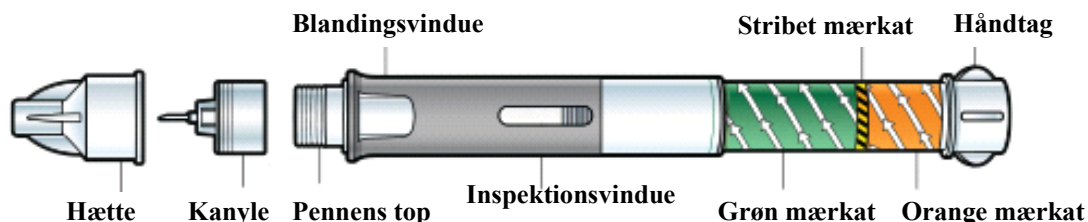
- Spørg din læge, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken
- Læs indlægssedlen grundigt

## BRUGERVEJLEDNING

Læs disse instruktioner omhyggeligt inden brug

Bydureon 2 mg pulver og solvens til depotinjektionsvæske, suspension, i fyldt pen

Sådan bruger du Bydureon fyldt pen



Det anbefales, at du trænes af en læge eller diabetesygeplejerske i korrekt brug inden brug af pennen.

Patienter, der er blinde eller har nedsat syn, anbefales kun at bruge pennen, hvis en trænet person kan hjælpe med at indsprøjte medicinen.

### Trin 1: Klargør pennen

#### A. Lad pennen varme op.

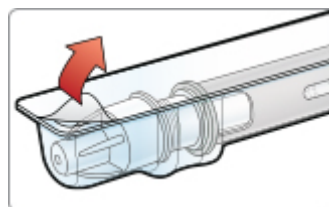
Tag en pen ud af køleskabet og lad den stå ved stuetemperatur i mindst 15 minutter. Brug **IKKE** en pen, der har overskredet holdbarhedsdatoen.



Vask dine hænder, mens pennen varmer op.

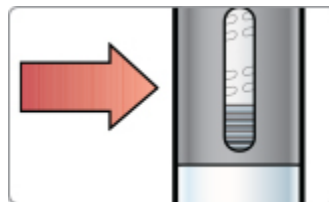
#### B. Åbn indpakningen,

ved at hive i hjørnefligen. Tag derefter pen og kanyle ud. Brug **IKKE** pennen eller kanylen, hvis nogle dele mangler eller er gået i stykker.



#### C. Kontroller væsken,

i inspektionsvinduet. Den skal være klar og fri for partikler. Det er normalt, at du kan se luftbobler i væsken.



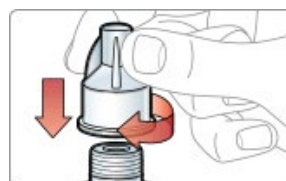
#### D. Træk papirfligen,

af kanylehætten.



#### E. Sæt kanylen fast på pennen,

ved at skubbe og skrue den på pennens top, indtil den sidder stramt på. Fjern **IKKE** kanylehætten endnu.



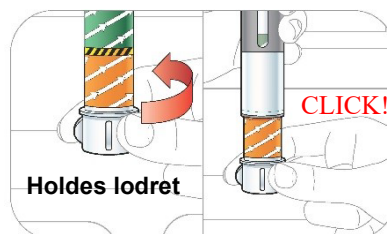


**FORTSÆT IKKE, med mindre nålen er fastgjort**

## Trin 2: Bland din dosis

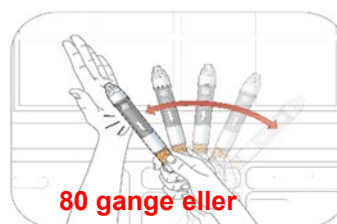
### A. Kombiner din medicin.

Mens du holder **pennen lodret** med kanylehætten øverst, skal du dreje håndtaget **langsomt** mod uret. **STOP**, når du hører et klik, og den grønne mærkat forsvinder.



### B. Slå hårdt på pennen for at blande medicinen.

- Hold pennen i den ende, hvor der er en orange mærkat, og **slå pennen hårdt mod din håndflade**.
- **UDEN** at dreje på håndtaget skal pennen **DREJES**, hver gang du har slået nogle få gange.
- Slå hårdt på den fyldte pen, indtil der opnås en ensartet uklar suspension uden klumper.
- Det kan være nødvendigt at slå 80 gange eller mere.



### C. Kontroller suspensionen.

Hold pennen **op mod lyset** og se gennem begge sider af blandingsvinduet. Der må **IKKE VÆRE KLUMPER** i injektionsvæsken, og den skal være ensartet uklar.



**For at du får hele din dosis, skal medicinen blandes godt.**

**Hvis den ikke er blandet tilstrækkeligt, skal du slå hårdere og i længere tid.**

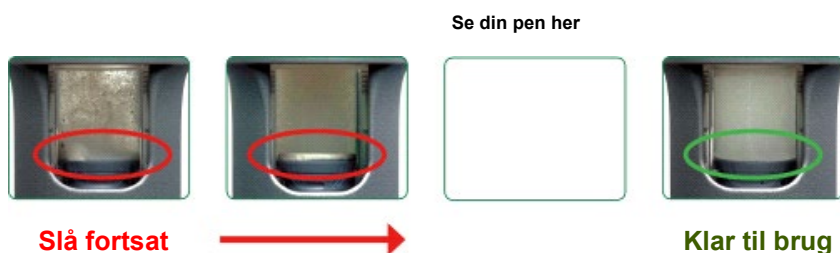


**FORTSÆT IKKE, med mindre din medicin er blandet godt.**

For at få din fulde dosis, skal medicinen blandes tilstrækkeligt. Hvis den ikke er blandet godt, skal du slå hårdere og i længere tid. Det er normalt at kunne se luftbobler i væsken, og de er uskadelige.

**D. Sammenlign begge sider af blandingsvinduet med billederne nedenfor,**

ved at holde pennen op mod papiret. Læg mærke til **bundens overflade**. Hvis du **ikke kan se klumper**, er du klar til indsprøjtning.

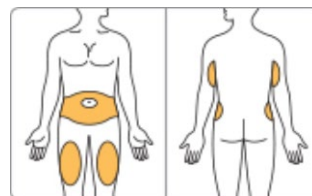


**Trin 3: Indsprøjt dosen**

**VIGTIGT** Når medicinen er blandet godt, skal du straks indsprøjte din dosis. Du må ikke gemme den til senere brug.

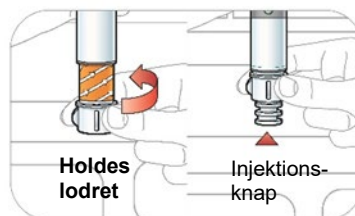
**A. Vælg injektionssted,**

i enten maven, låret eller på bagsiden af armen. Du kan bruge samme område på kroppen hver uge, men vælg forskellige injektionssteder i det pågældende område. **Vask området forsigtigt** med sæbe og vand eller med en alkoholserviet.



**B. Drej håndtaget for at frigive injektionsknappen.**

Mens pennen holdes lodret med **kanylehætten øverst**, drejes håndtaget mod uret, indtil den orange mærkat forsvinder, og injektionsknappen frigives. Tryk **IKKE** injektionsknappen ind endnu.



**C. Fjern kanylehætten,**

ved at hive den lige af. Drej **IKKE**. Det kan ske, at der er nogle få dråber væske på kanylen eller i hættten.





#### D. Indsprøjt medicinen.

Stik kanylen ind i huden (subkutan). Tryk på injektionsknappen med din tommelfinger, indtil du hører et klik. **Hold den sådan i 10 sekunder** for at være sikker på, at du får hele dosis.



#### E. Kasser pennen korrekt,

med kanylen påsat i en beholder til spidse genstande. Forsøg **IKKE** at sætte hættten på igen eller at genbruge kanylen.



#### Ofte stillede spørgsmål og svar

##### 1. Hvordan ved jeg, hvornår medicinen er blandet tilstrækkeligt?

Medicinen er blandet tilstrækkeligt, når væsken ser uklar ud fra begge sider af vinduet. Der må ikke være nogen klumper i væsken. Det kan hjælpe at holde pennen op mod lyset, når du kigger i vinduet. Hvis du ser klumper, uanset størrelse, skal du slå pennen hårdt mod din håndflade, indtil medicinen er blandet.

##### 2. Jeg har problemer med at blande min dosis. Hvad skal jeg gøre?

Husk, at pennen skal være ude af køleskabet i mindst 15 minutter, inden du blander din dosis. På denne måde kan pennen varme op til stuetemperatur. Det er lettere at blande medicinen, hvis pennen har stuetemperatur.

Vær sikker på, at du holder pennen i enden med håndtaget og den orange mærkat. På den måde kan du holde bedre fast i pennen og slå den hårdere mod din håndflade.

Det kan også hjælpe at slå blandingsvinduet på begge sider mod din håndflade. Hvis du ser nogen klumper, skal du blive ved med at slå.

##### 3. Hvor længe kan jeg vente med at tage min indsprøjtning, efter jeg har blandet medicinen?

Du skal indsprøjte dosen med det samme, når du har blandet den. Hvis du ikke indsprøjter dosen med det samme, kan der dannes små klumper af medicin i pennen, hvilket betyder, at du måske ikke får den fulde dosis.

##### 4. Jeg er klar til at tage min dosis. Hvad skal jeg gøre, hvis jeg ser luftbobler i pennen?

Det er normalt, at der er luftbobler i pennen. Medicinen indsprøjtes i huden (subkutan). Luftbobler vil ikke skade dig eller påvirke din dosis ved denne type indsprøjtning.

##### 5. Hvad skal jeg gøre, hvis jeg ikke kan trykke injektionsknappen helt ind, når jeg prøver at indsprøjte min dosis?

Tjek, at du har skruet kanylen helt på. Kontroller også, at du har drejet håndtaget, indtil det stoppede, at den orange mærkat er forsvundet, og at injektionsknappen er kommet frem.

Hvis du stadig ikke kan trykke knappen ind, kan det betyde, at kanylen er tilstoppet. Tag kanylen ud af huden og erstat den med reservekanylen fra æsken. Læs igen, hvordan man sætter kanylen på. Vælg derefter et nyt injektionssted og tag indsprøjtningen.

Hvis du stadig ikke kan trykke knappen helt ind, skal du tage kanylen ud af huden. Kasser pennen med kanylen på i en beholder til skarpe genstande.

#### **6. Hvordan ved jeg, om jeg har indsprøjtet hele dosis?**

For at være sikker på at du får hele din dosis, skal du trykke på injektionsknappen med din tommelfinger, indtil du hører et klik. Efter klikket skal du stadig holde kanylen inde i huden i 10 sekunder. Dette vil give medicinen tid nok til at komme fra pennen og ind under din hud.

#### **7. Hvordan kasserer jeg min Bydureon pen?**

Du har brug for en beholder til spidse genstande, som er stor nok til at rumme hele pennen med den brugte kanyle påsat. Sørg for, at beholderen har låg på. Du kan bruge en beholder til miljøfarligt affald, en anden beholder af hård plastik eller en metalbeholder. Der følger ikke en beholder med i æsken.

Spørg apotekspersonalet, hvordan beholderen med brugte penne og kanyler skal bortskaffes. Beholderen må ikke smides i skraldespanden.

## BRUGERVEJLEDNING

Læs denne vejledning omhyggeligt før brug.

Læs også indlægssedlen, som du finder i kartonen.

### Bydureon 2 mg depotinjektionsvæske, suspension i fyldt pen

Til brug én gang om ugen

Kun til subkutan brug

Enkeltdosis fyldt pen

BCise er navnet på den fyldte penenhed, som bruges til injektion af din Bydureon-medicin.



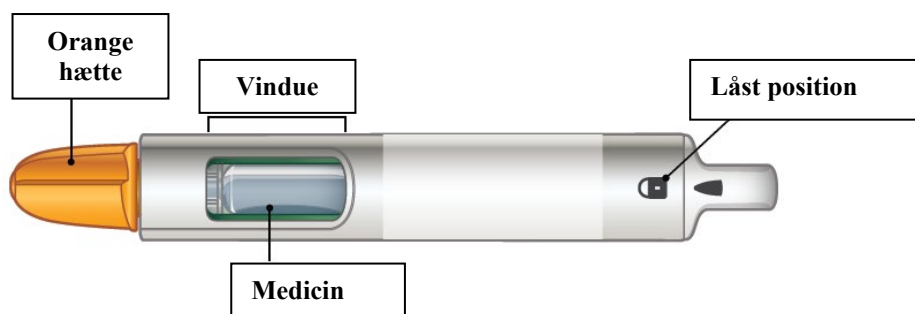
Før du går i gang

Bydureon BCise pennen:

- Er en fast-doserende pen til engangsbrug, som automatisk indsprøjter din medicin.
- Leveres i en låst position før du bruger den. Du må ikke låse pennen op, før du er klar til at indsprøjte medicinen.
- Nålen er skjult. Du kan ikke se den før, under eller efter brug af pennen.
- **Brug ikke** pennen, hvis nogen af delene ser ud til at være i stykker eller beskadiget.
- Opbevares liggende i køleskab (2 °C til 8 °C).
- Bydureon BCise pen må **ikke** bruges af blinde eller svagtseende personer, med mindre en anden person, som er trænet i brugen af dette hjælpemiddel, kan hjælpe.
- Opbevar pennen og al medicin utilgængeligt for børn.

### Før brug

Din læge eller diabetessygeplejerske skal vise dig, hvordan du indsprøjter dette lægemiddel, inden du bruger det første gang.



Figur A

### Hjælpemidler, som er nødvendige for at give dig indsprøjtning:

- Bydureon BCise pen • Spritserviet • En ren, flad overflade • Punkteringsfri beholder (se Bortskaffelsesinstruktioner i slutningen af denne vejledning)

## TRIN 1: Forberedelse til injektion

### A. Lad din pen varme op til stuetemperatur.

Tag en pen ud af køleskabet og lad den ligge vandret i 15 minutter. Bydureon BCise pen kan opbevares ved stuetemperatur i op til 4 uger.



Figur B

### B. Tjek udløbsdatoen (EXP), som er trykt på pennens etiket. Brug ikke pennen efter udløbsdatoen.



Figur C

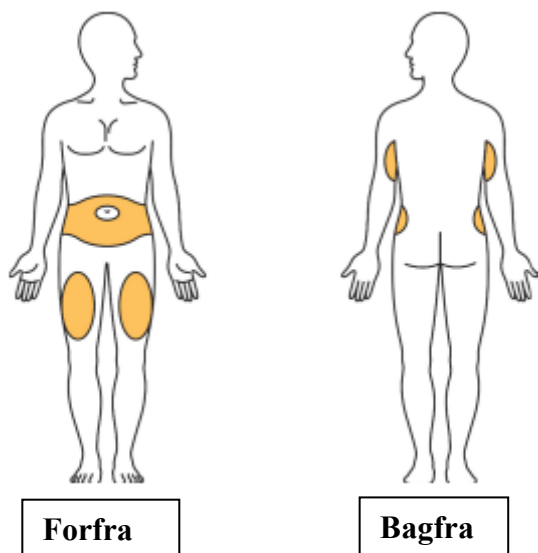
### C. Vask dine hænder.

### D. Vælg et indsprøjtningområde.

I maven, låret eller bagsiden af overarmen, se Figur D.

Du kan bruge det samme område af kroppen hver uge. Men husk at vælge et nyt indsprøjtningssted i det pågældende område.

Rens området med en spritserviet.

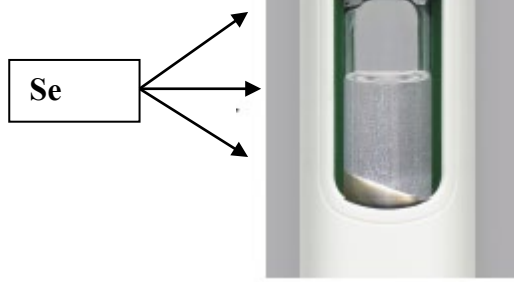


Figur D

## TRIN 2: Bland medicinen

### A. Se på vinduet.

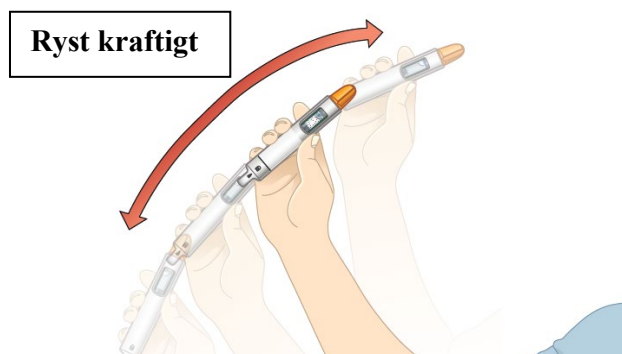
Du kan måske se hvide partikler langs siderne, bunden eller toppen. Dette betyder, at medicinen ikke er helt blandet



Figur E

### B. Ryst pennen kraftigt

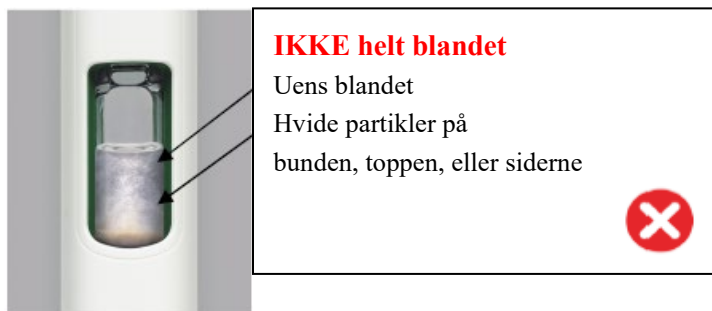
i en op og nedad-gående bevægelse, indtil medicinen er helt blandet og du ikke ser flere hvide partikler langs siderne, bunden eller toppen. Ryst i mindst 15 sekunder.



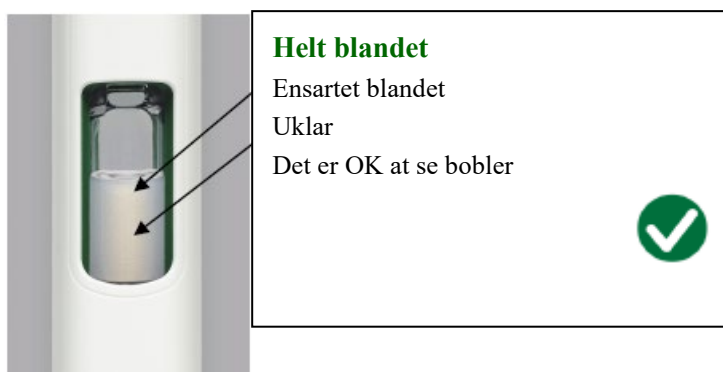
Figur F

### C. Tjek blandingen.

Hold pennen op mod lyset og se fra begge sider og bunden af vinduet. Hvis det ikke er helt blandet, gentag trin 2 og tjek igen.



Figur G



Figur H



**Gå ikke** videre til næste trin, hvis medicinen ikke er helt blandet. For at få en fuld dosis, skal medicinen blandes godt og se uklar ud.

Hvis den ikke er helt blandet, så fortsæt med at ryste kraftigt.

### TRIN 3: Klargør pennen

**Vigtigt:** Når medicinen er helt blandet, skal du **straks** fuldføre alle trin af indsprøjtningen for at få den fulde dosis. Den må ikke gemmes til senere brug.

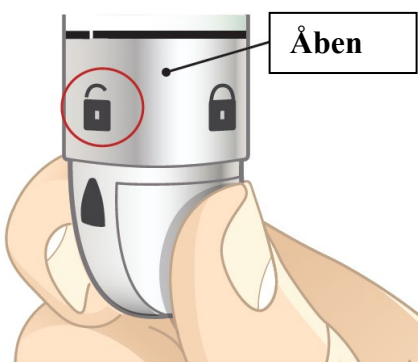
Du må først låse pennen op, når du er klar til indsprøjtning.

#### A. Lås pennen op.

Hold pennen lodret med den orange hætte op mod loftet. Drej knappen fra låst til åben, indtil du hører et klik.



Figur I



Figur J

#### B. Mens du stadig holder pennen lodret, løs den orange hætte med et fast greb.

- Det kan være, at du skal dreje hættens et par gange før den løsner sig (hvis du hører, at den klikker, drejer du den forkerte vej).
  - Fortsæt med at holde pennen lodret for at undgå at medicinen løber ud.
  - Et grønt skjold kommer op, når hættens er fjernet. Det grønne skjold skjuler nålen.
- Det er normalt at se et par dråber væske inde i hættens. **Sæt ikke** hættens på pennen igen.

Smid hættens væk.

Hold lodret og åbn med fast greb



**Figur K**



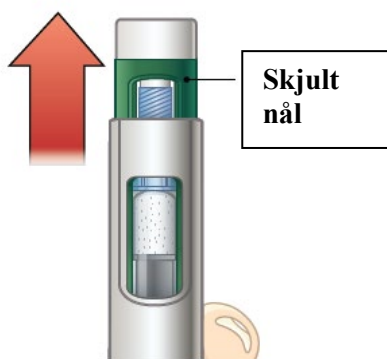
**Figur L**

**Fjernet hætte**



**Figur M**

**Grønt skjold skyder op**

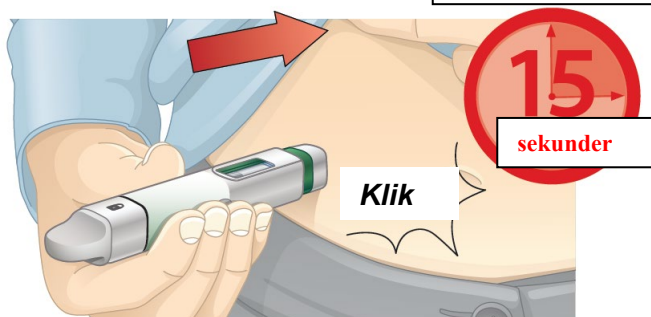


**Figur N**

#### **Trin 4: Indsprøjt dosis**

##### **A. Indsprøjt og hold:**

- Pres pennen mod huden. Du vil høre et "klik", når injektionen begynder.
- Hold pennen fast mod huden i 15 sekunder, sikre, at du får den fulde dosis.

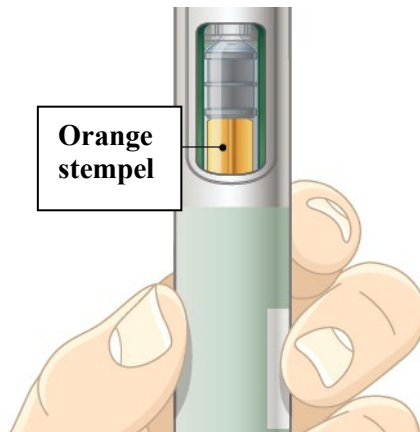


**Figur O**

##### **B. Vær sikker på, at du får den fulde dosis.**

Når du har fået din injektion, vil du se et orange stempel i vinduet. Når du flytter pennen fra din hud, vil det grønne skjold bevæge sig tilbage for at låse over nålen. Se de generelle spørgsmål og svar for hvad du skal gøre, hvis du ikke ser den orange stempel i vinduet efter injektion.





**Figur P**

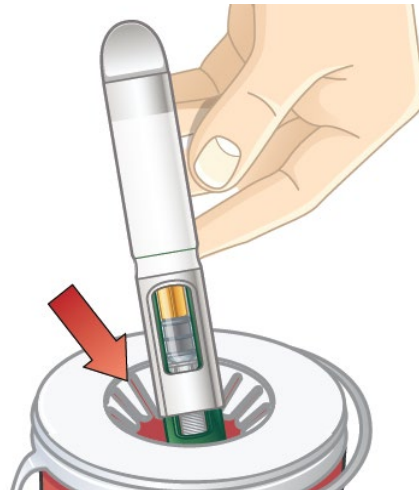
### **C. Bortskaffelse.**

**Rigtig bortskaffelse af pennen lige efter brug,** som din læge, apotekspersonalet eller diabetessygeplejerske har fortalt dig.

Du har brug for en punkteringsfri beholder som:

- er stor nok til at kunne opbevare hele pennen
- har et låg
- holder tæt
- er mærket korrekt for at advare om farligt affald inde i beholderen.

Du kan bruge en beholder til farligt affald, en anden hård plastikbeholder eller en metalbeholder.



**Figur Q**

### **Generelle spørgsmål og svar**

#### **1. Hvor er nålen?**

Nålen er fastgjort til pennen og dækket af den orange hætte.

Når du skruer den orange hætte af, holder det grønne skjold nålen dækket, indtil du indsprøjter.

For mere information, se Figur N i Trin 3B i brugervejledningen.

#### **2. Hvordan ved jeg om medicinen er helt blandet?**

Efter at have rystet pennen skal du kigge gennem begge sider af vinduet. Du må ikke kunne se nogen hvide partikler langs bund, top eller sider. Hvis du ser hvide partikler, er den ikke blandet. For at blande, ryst pennen kraftigt, indtil de hvide partikler ikke længere er på bunden, toppen eller siderne. Lægemidlet skal se ensartet ud (se billeder i figur G og figur H, trin 2C).

#### **3. Hvorfor skal jeg holde pennen lodret, mens jeg fjerner den orange hætte?**

Ved at holde pennen med den orange hætte lodret, forhindres medicinen i at løbe ud. Det er normalt at se et par dråber medicin inde i den orange hætte, når du har skruet den af.

#### **4. Hvorfor skal jeg indsprøjte min medicin straks efter blanding?**

Hvis du ikke indsprøjter din medicin straks efter blanding, kan medicinen skille, og du får ikke din fulde dosis. Du kan blande din medicin igen, hvis din pen er i låst stilling. Men efter at du har låst den op, skal du færdiggøre forberedelsestrinene med det samme og indsprøjte for at få den fulde dosis. Du kan ikke gemme den til senere brug.

### **5. Hvordan ved jeg, at jeg har fået den fulde dosis medicin?**

For at være sikker på at du har fået den fulde dosis, skal du trykke og holde pennen mod din hud. Du vil føle nålen komme ind i din hud. Hold nålen mod huden i 15 sekunder. Dette vil give tilstrækkelig tid til, at hele medicinen kan passere fra pennen til under huden. Når du har fjernet nålen, skal du kigge efter det orange stempel i vinduet, som er en måde at vise, at dosis er blevet givet. Hvis det orange stempel ikke vises, skal du kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen (se afsnit 6 i indlægssedlen for en liste over kontaktinformation for hvert land).

### **6. Hvorfor skal jeg opbevare min pen liggende i køleskabet?**

Autoinjektorer opbevaret lodret (med nålen op eller ned) er vanskeligere at blande. Lægemidlet kan stadig blive helt blandet, men det vil tage mere omrystning og mere tid.

### **7. Hvordan bortskaffer jeg Bydureon BCise pen?**

Smid ikke pennen i dit husholdningsaffald. Du skal bruge en punkteringsfri beholder, der er stor nok til at rumme hele pennen. Sørg for, at beholderen har låg. Du kan bruge en beholder til farligt affald, en anden hård plastikbeholder eller en metalbeholder. Der medfølger ikke nogen beholder i kartonen. Genbrug ikke beholderen med brugte penne. Spørg dit apotek, hvordan du sikkert bortskaffer den. Smid ikke beholderen i husholdningsaffaldet.

### **8. Hvad hvis pennen ikke fungerer, og jeg kan ikke låse den op?**

Gennemgå brugervejledningens trin 3 for at bekræfte rækkefølgen af trinene, og kontakt venligst den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen (se afsnit 6 i indlægssedlen for en liste over kontaktinformation for hvert land). Forsøg ikke at låse op med overdreven kraft eller værktøj.

### **9. Hvad hvis pennen ikke fungerer, og jeg kan ikke fjerne den orange hætte?**

Gennemgå brugervejledningens trin 3 for at bekræfte rækkefølgen af trin, og bekræft også, at knappen er helt i ulåst position, og kontakt derefter den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen (se afsnit 6 i indlægssedlen for en liste over kontaktinformation for hvert land). Brug ikke værktøj eller forsøg at tvinge hætten af.

### **10. Hvis du vil vide mere om Bydureon BCise pen**

- **Spørg din læge, apotekspersonalet eller diabetessygeplejersken**
- **Læs indlægssedlen omhyggeligt.**

#### **Hvordan opbevares Bydureon BCise pen**

- Opbevares liggende i køleskab mellem 2 °C og 8 °C.
- Pennen kan opbevares ved temperaturer under 30 °C i op til 4 uger om nødvendigt.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys indtil du er klar til at forberede og tage din dosis.
- Brug ikke lægemidlet efter udløbsdatoen. Den står på pakningen efter EXP.
- Hold pennen ren, og læg den på et rent sted.