

BYETTA

M R (F)

AstraZeneca

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 10 mikrog/dos
(Tillhandahålls ej) (klar, färglös lösning)

Glukagonlikpeptid-1-receptor (GLP-1) analoger.

Aktiv substans:

Exenatid

ATC-kod:

A10BJ01

Läkemedel från AstraZeneca omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

BYETTA injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 5 mikrog/dos och 10 mikrog/dos

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Subventioneras endast för patienter med typ 2-diabetes som först provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller där dessa inte är lämpliga.

Texten är baserad på produktresumé: 22 juni 2023

Indikationer

Byetta är indicerat för behandling av typ 2-diabetes mellitus i kombination med:

- metformin
- sulfonureider
- tiazolidindion
- metformin och en sulfonureid
- metformin och en tiazolidindion

hos vuxna som inte erhållit tillräcklig glykemisk kontroll vid behandling med högsta tolererbara dos av dessa orala läkemedel.

Byetta är även indicerat som tilläggsbehandling till basinsulin med eller utan metformin och/eller pioglitazon hos vuxna som inte erhållit tillräcklig glykemisk kontroll med dessa läkemedel.

Kontraindikationer

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

Dosering

Dosering

Behandlingen med exenatid med omedelbar frisättning (Byetta) ska inledas med 5 mikrogram exenatid per dos två gånger dagligen i minst en månad för att förbättra tolerabiliteten. Exenatiddosen kan därefter ökas till 10 mikrogram två gånger dagligen för att ytterligare förbättra den glykemiska kontrollen. Högre doser än 10 mikrogram två gånger dagligen rekommenderas inte.

Exenatid med omedelbar frisättning tillhandahålls som en förfylld injektionspenna, som ger antingen 5 mikrogram eller 10 mikrogram exenatid per dos.

Exenatid med omedelbar frisättning kan administreras när som helst inom en 60-minutersperiod före morgon- och kvällsmålet (eller före dagens två huvudmål, med minst 6 timmars mellanrum). Exenatid med omedelbar frisättning ska inte administreras efter en måltid. Om en injektion glöms bort ska behandlingen fortsätta med nästa planerade dos.

Exenatid med omedelbar frisättning rekommenderas till patienter med typ 2-diabetes mellitus, som redan erhåller metformin, en sulfonureid, pioglitazon och/eller basinsulin. Man kan fortsätta använda exenatid med omedelbar frisättning när basinsulin läggs till befintlig terapi. När exenatid med omedelbar frisättning läggs till befintlig metformin- och/eller pioglitazonterapi kan den aktuella dosen av metformin och/eller pioglitazon behållas eftersom ingen ökad risk för hypoglykemi förväntas jämfört med enbart metformin eller pioglitazon. När exenatid med omedelbar frisättning läggs till en sulfonureid bör en minskning av sulfonureiddosen övervägas för att reducera risken för hypoglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet). När exenatid med omedelbar frisättning används i kombination med basinsulin bör dosen av basinsulin utvärderas. Man bör överväga att reducera insulindosen hos patienter som har en ökad risk för hypoglykemi (se avsnitt Biverkningar).

Dosen exenatid med omedelbar frisättning behöver inte justeras dagligen efter självkontrollerat blodglukosvärde. Egenkontroll av blodglukos krävs för att justera dosen av sulfonureid eller insulin, särskilt när behandling med Byetta inleds och insulinet sänks. Det rekommenderas att insulindosen sänks stegvis.

Speciella populationer

Äldre

Exenatid med omedelbar frisättning ska användas med försiktighet och upptrappning av dosen från 5 mikrogram till 10 mikrogram bör ske försiktigt hos patienter över 70 år. Klinisk erfarenhet från patienter äldre än 75 år är mycket begränsad.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min).

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min) bör upptrappning av dos en från 5 mikrogram till 10 mikrogram ske försiktigt (se avsnitt Farmakokinetik).

Exenatid rekommenderas inte till patienter med njursjukdom i slutstadiet eller med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Effekt för exenatid hos barn och ungdomar under 18 år har inte visats. Tillgänglig information finns i avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Dosen ska ges som subkutan injektion i låret, buken eller överarmen. Exenatid med omedelbar frisättning och basinsulin ska administreras som två separata injektioner.

För anvisningar om hur pennan ska användas, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering, och bruksanvisningen som finns tillsammans med bipacksedeln.

Varningar och försiktighet

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

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

Exenatid med omedelbar frisättning får inte administreras via intravenös eller intramuskulär injektion.

Nedsatt njurfunktion

Hos dialyspatienter med njursjukdom i slutstadiet ökade de gastrointestinala biverkningarna i frekvens och allvarlighetsgrad efter enstaka doser av exenatid med omedelbar frisättning 5 mikrogram. Exenatid rekommenderas inte till patienter med njursjukdom i slutstadiet eller med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min). Den kliniska erfarenheten från patienter med måttligt nedsatt njurfunktion är mycket begränsad (se avsnitt Dosering).

Det har förekommit mindre vanliga, spontant rapporterade fall av förändringar i njurfunktionen, som förhöjt serumkreatinin, försämrad njurfunktion, försämrad kronisk njursvikt och akut njursvikt, som ibland kräver hemodialys. En del av detta har inträffat i samband med tillstånd som påverkar vätskebalansen, såsom illamående, kräkning och/eller diarré och/eller läkemedel som man vet påverkar njurfunktionen/vätskeomsättningen. Läkemedel som gavs samtidigt var ACE-hämmare, angiotensin II-antagonister, NSAID-läkemedel och diuretika. Förändringarna i njurfunktionen är reversibla med understödjande behandling och utsättning av de läkemedel, inklusive exenatid, som kan ha orsakat förändringarna.

Akut pankreatit

Användning av GLP-1-receptoragonister har associerats med en risk för att utveckla akut pankreatit. Det har förekommit spontana rapporter om händelser med akut pankreatit vid användning av exenatid. Resolution av pankreatit med understödjande behandling har observerats men mycket sällsynta fall av nekrotiserande eller hemorragisk pankreatit och/eller dödsfall har rapporterats. Patienterna bör informeras

om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit: ihållande, svår buksmärta. Om pankreatit misstänks bör behandlingen med exenatid utsättas. Om akut pankreatit kan bekräftas ska behandlingen med exenatid inte återinsättas. Försiktighet bör iakttas hos patienter med pankreatit i anamnesen.

Svår gastrointestinal sjukdom

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

Hypoglykemi

När exenatid med omedelbar frisättning administrerats i kombination med en sulfonureid har incidensen av hypoglykemi varit högre än vid administrering av placebo i kombination med en sulfonureid. I kliniska studier har patienter med lätt nedsatt njurfunktion, som fått kombinationsbehandling med en sulfonureid, haft förhöjd förekomst av hypoglykemi, jämfört med patienter med normal njurfunktion. För att minska risken för hypoglykemi i samband med användning av en sulfonureid, bör en reduktion av sulfonureiddosen övervägas.

Snabb viktninskning

En minskning av vikten med mer än 1,5 kg per vecka har förekommit hos ca 5 % av patienter som behandlats med exenatid i kliniska studier. Viktninskning av denna omfattning kan få skadliga konsekvenser. Patienter med snabb viktninskning bör övervakas för tecken och symptom på kolelitis.

Samtidig användning av andra läkemedel

Förmågan hos exenatid med omedelbar frisättning att fördröja magtömningen kan minska absorptionsgraden och absorptionshastigheten av oralt administrerade läkemedel. Försiktighet ska iakttas vid användning av exenatid med omedelbar frisättning till patienter som får orala läkemedel som kräver snabb gastrointestinal absorption eller läkemedel med snävt terapeutiskt index. Närmare rekommendationer beträffande administrering av sådana läkemedel i kombination med exenatid med omedelbar frisättning ges i avsnitt Interaktioner.

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

Hjälpämnen

Läkemedlet innehåller metakresol vilket kan ge allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium per dos, dvs. är nästintill "natriumfritt".

Interaktioner

Förmågan hos exenatid med omedelbar frisättning att fördröja magtömningen kan minska absorptionsgraden och absorptionshastigheten av oralt administrerade läkemedel. Patienter som får läkemedel med antingen snävt terapeutiskt index eller får läkemedel som kräver noggrann klinisk övervakning ska övervakas noggrant. Dessa läkemedel ska tas på ett standardiserat sätt i förhållande till injektionen av exenatid med omedelbar frisättning. Om sådana läkemedel ska administreras tillsammans med mat, ska patienterna rådats att om möjligt ta dem vid måltid då exenatid med omedelbar frisättning inte administreras.

Patienter som tar orala läkemedel som är särskilt beroende av tröskelkoncentrationer för att få effekt, som t.ex. antibiotika, ska rådas att ta dessa läkemedel minst 1 timme före injektionen av exenatid med omedelbar frisättning.

Magsaftsresistenta beredningar, som innehåller substanser som är känsliga för nedbrytning i magen, t.ex. protonpumpshämmare, ska tas minst 1 timme före eller mer än 4 timmar efter injektionen av exenatid med omedelbar frisättning.

Digoxin, lisinopril och warfarin

En fördröjning av $t_{\max}$ med cirka 2 timmar observerades när digoxin, lisinopril eller warfarin administrerades 30 minuter efter exenatid. Inga kliniskt relevanta effekter på $C_{\max}$ - eller AUC-värdena observerades. Efter marknadsföring har emellertid förhöjt INR rapporterats spontant vid samtidig användning av warfarin och exenatid. INR bör följas noga hos patienter som får warfarin och/eller kumarinderivat, då behandlingen med exenatid med omedelbar frisättning inleds och vid dosökning (se avsnitt Biverkningar).

Metformin eller sulfonureider

Exenatid med omedelbar frisättning förväntas inte ha några kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken av metformin eller sulfonureider. Det behövs därför inga restriktioner vad avser tidpunkt för intag av dessa läkemedel i förhållande till injektionen av exenatid med omedelbar frisättning.

Paracetamol

Paracetamol har använts som modellläkemedel för att utvärdera effekten av exenatid på magtömningen. När 1 000 mg paracetamol gavs tillsammans med 10 mikrogram exenatid med omedelbar frisättning (0 timmar) samt 1, 2 och 4 timmar efter injektion med exenatid med omedelbar frisättning, minskade paracetamols AUC-värden med 21 %, 23 %, 24 % respektive 14 %; $C_{\max}$ -värdena minskade med 37 %, 56 %, 54 % respektive 41 %; $t_{\max}$ -värdena ökade under kontrollperioden från 0,6 timmar till 0,9 timmar, 4,2 timmar, 3,3 timmar respektive 1,6 timmar. Paracetamols AUC-, $C_{\max}$ - och $t_{\max}$ -värden förändrades inte signifikant när paracetamol gavs 1 timme före injektionen av exenatid med omedelbar frisättning. Ingen dosjustering av paracetamol krävs med anledning av dessa studieresultat.

Hydroxymetylglutaryl koenzym A (HMG CoA)-reduktashämmare

Lovastatins AUC- och $C_{\max}$ -värden minskade med cirka 40 % respektive 28 % och $t_{\max}$ fördröjdes med cirka 4 timmar när exenatid med omedelbar frisättning (10 mikrogram två gånger dagligen) administrerades samtidigt med en engångsdos av lovastatin (40 mg), jämfört med administrering av enbart lovastatin. I de kliniska placebokontrollerade, 30-veckorsstudierna observerades inga konsekvent förändrade lipidprofiler vid samtidig administrering av exenatid med omedelbar frisättning och HMG CoA-reduktashämmare (se avsnitt Farmakodynamik). Förändrade värden av LDL-kolesterol eller total kolesterol är möjliga men dosjusteringar i förväg krävs emellertid inte. Lipidprofilerna bör kontrolleras regelbundet.

Etinylestradiol och levonorgestrel

Administrering av ett oralt antikonceptionsmedel av kombinationstyp (30 mikrogram etinylestradiol plus 150 mikrogram levonorgestrel) en timme före exenatid med omedelbar frisättning (10 mikrogram två gånger dagligen) förändrade inte AUC, $C_{\max}$ eller $C_{\min}$ för varken etinylestradiol eller levonorgestrel.

Administrering av det orala antikonceptionsmedlet 30 minuter efter exenatid med omedelbar frisättning förändrade inte AUC men resulterade i reduktion av $C_{\max}$ med 45 % för etinylestradiol och med 27-41 % för levonorgestrel samt en fördröjning av $t_{\max}$ med 2-4 timmar på grund av fördröjd magtömning. Reduktionen

av $C_{\max}$ har begränsad klinisk relevans och det krävs ingen justering i doseringen för orala antikonceptionsmedel.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

Fertila kvinnor

Om en patient önskar bli gravid, eller blir gravid, ska behandlingen med exenatid avbrytas.

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med exenatid saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Risken för människa är okänd. Exenatid ska inte användas under graviditet. Användning av insulin rekommenderas.

Amning

Det är okänt om exenatid utsöndras i bröstmjölks. Exenatid ska inte användas vid amning.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts på människa.

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var huvudsakligen kopplade till magtarmkanalen (illamående, kräkningar och diarré). Den vanligaste enskilda biverkningen var illamående när behandlingen inleddes. Denna biverkning avtog sedan med tiden. Patienter kan drabbas av hypoglykemi när exenatid med omedelbar frisättning används i kombination med en sulfonureid. De flesta biverkningar vid behandling med exenatid med omedelbar frisättning var lätta till måttliga i intensitet.

Sedan exenatid med omedelbar frisättning lanserats på marknaden har akut pankreatit rapporterats med okänd frekvens och akut njursvikt har rapporterats med mindre vanlig frekvens (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Tabellsammanfattning av biverkningar

Tabell 1 redovisar biverkningar av exenatid med omedelbar frisättning som rapporterats från kliniska prövningar och spontanrapporter (inte observerade i kliniska prövningar, ingen känd frekvens).

I kliniska prövningar omfattade bakgrundsbehandlingarna metformin, en sulfonureid, en tiazolidindion eller en kombination av orala glukossänkande läkemedel.

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

Tabell 1: Biverkningar av exenatid med omedelbar frisättning identifierade från kliniska prövningar och spontanrapporter

Organsystem/ Biverkningstermer	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet						
Läkemedelsinducerad trombocytopeni						χ^3
Lever och gallvägar						
Kolecystit			χ^1			
Kolelithiasis			χ^1			
Immunsystemet						
Anafylaktisk reaktion				χ^1		
Metabolism och nutrition						
Hypoglykemi (med metformin och en sulfonureid) ²	χ^1					
Hypoglykemi (med en sulfonureid)	χ^1					
Minskad aptit		χ^1				
Dehydrering, vanligen i samband med illamående, kräkningar och/eller diarré			χ^1			
Centrala och perifera nervsystemet						
Huvudvärk ²		χ^1				
Yrsel		χ^1				
Dysgeusi			χ^1			
Somnolens			χ^1			
Magtarmkanalen						

Organsystem/ Biverkningar	Frekvens					
Tarmobstruktion				X ¹		
Illamående	X ¹					
Kräkningar	X ¹					
Diarré	X ¹					
Dyspepsi		X ¹				
Buksmärtor		X ¹				
Gastrofageal refluxsjukdom		X ¹				
Utspänd buk		X ¹				
Akut pankreatit (se avsnitt Varningar och försiktighet)						X ³
Rapningar			X ¹			
Förstoppning		X ¹				
Flatulens		X ¹				
Fördröjd magtömning			X ¹			
Hud och subkutan vävnad						
Hyperhidros ²		X ¹				
Alopeci			X ¹			
Makulöst exantem och papulöst utslag						X ³
Klåda och/eller urtikaria		X ¹				
Angioödem						X ³
Njurar och urinvägar						
Förändringar i njurfunktionen, inklusive akut njursvikt, försämrad kronisk njursvikt, nedsatt njurfunktion, förhöjt serumkreatinin			X ¹			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället						

Organsystem/ Biverkningar	Frekvens					
Darrighet/Pirrighet		χ^1				
Asteni ²		χ^1				
Reaktioner på injektionsstället			χ^1			
Undersökningar						
Viktminskning			χ^1			
Ökat INR-värde (International Normalised Ratio) vid samtidig behandling med warfarin, i några fall förenat med blödning						χ^3

¹ Frekvens baserad på avslutade långtidsstudier av effekt och säkerhet med exenatid med omedelbar frisättning, totalt n=5 763 (patienter som fick sulfonureid n=2 971).

² I kontrollerade studier med insulin som jämförelseläkemedel, där metformin och en sulfonureid administrerades samtidigt, var frekvensen av dessa biverkningar likartad hos dem som fick insulin och dem som fick exenatid med omedelbar frisättning.

³ Data från spontanrapporter (okänd nämnare)

När exenatid med omedelbar frisättning användes i kombination med basinsulin, var incidensen och typen av biverkningar likvärdiga med de biverkningar som observerats i kontrollerade kliniska prövningar med exenatid som monoterapi, med metformin och/eller sulfonureider eller en tiazolidindion, med eller utan metformin.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Läkemedelsinducerad trombocytopeni

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

Hypoglykemi

I studier på patienter som behandlades med exenatid med omedelbar frisättning och en sulfonureid (med eller utan metformin) var incidensen hypoglykemi ökad jämfört med placebo (23,5 % och 25,2 % mot 12,6 % och 3,3 %) samt visade sig vara beroende av dosen av såväl exenatid med omedelbar frisättning som sulfonureiden.

Man såg ingen kliniskt relevant skillnad i incidens eller hypoglykemins allvarlighetsgrad för exenatid jämfört med placebo, i kombination med en tiazolidindion, med eller utan metformin. Hypoglykemi rapporterades hos 11 % och 7 % av patienterna som behandlades med exenatid respektive placebo.

Hypoglykemin var i de flesta fall lätt till måttlig i intensitet och kunde avhjälpas med oral administrering av kolhydrat.

I en 30-veckors studie lades exenatid med omedelbar frisättning eller placebo till befintlig basinsulinbehandling (insulin glargin) och basinsulindosen reducerades med 20 % hos patienter med ett $HbA_{1c} \leq 8,0$ %, per protokoll, för att minska risken för hypoglykemi. Båda behandlingsarmarna var titrerade att uppnå målnivåerna för fasteglukos (se avsnitt Farmakodynamik). Det var ingen kliniskt signifikant skillnad i incidensen av hypoglykemiska episoder för exenatid med omedelbar frisättning jämfört med placebogrupperna (25 % respektive 29 %). Armen med exenatid med omedelbar frisättning hade inga episoder med allvarlig hypoglykemi.

I en 24-veckors studie lades antingen insulin lispro protaminsuspension eller insulin glargin till befintlig behandling med exenatid med omedelbar frisättning och metformin eller metformin plus tiazolidindion. Incidensen av patienter med minst en mindre hypoglykemisk episod var 18 % respektive 9 % och en patient rapporterade allvarlig hypoglykemi. Hos patienter som även hade en sulfonureid i sin befintliga behandling var incidensen för patienter med minst en hypoglykemisk episod 48 % respektive 54 % och en patient rapporterade allvarlig hypoglykemi.

Illamående

Illamående var den biverkning som rapporterades i högst frekvens. Av de patienter som fick 5 mikrogram eller 10 mikrogram exenatid med omedelbar frisättning rapporterade 36 % minst en episod av illamående. I de flesta fall var illamåendet lätt till måttligt till sin natur och uppträdde på ett dosberoende sätt. Vid fortsatt behandling avtog frekvensen och svårighetsgraden hos de flesta av de patienter som initialt fått illamående.

Utsättning av behandlingen, på grund av biverkningar, förekom hos 8 % av de patienter som fick exenatid med omedelbar frisättning, hos 3 % av dem som fick placebo och hos 1 % av dem som fick insulin i de kontrollerade långtidsstudierna (16 veckor eller längre). De vanligaste biverkningarna som ledde till utsättande av behandlingen med exenatid med omedelbar frisättning var illamående (4 % av patienterna) och kräkningar (1 %). Av de patienter som fick placebo eller insulin avslutade <1 % behandlingen på grund av illamående eller kräkningar.

De patienter som fick exenatid med omedelbar frisättning i de förlängda, öppna studierna fick vid 82 veckor liknande typ av biverkningar som dem som observerats i de kontrollerade studierna.

Reaktioner på injektionsstället

Reaktioner på injektionsstället har rapporterats hos cirka 5,1 % av patienterna som fick exenatid med omedelbar frisättning i de kontrollerade långtidsstudierna (16 veckor eller längre). Dessa reaktioner var vanligen lätta och resulterade i allmänhet inte i avbrott av behandlingen med exenatid med omedelbar frisättning.

Immunogenicitet

Som följd av de potentiellt immunogena egenskaperna hos protein- och peptidläkemedel kan patienterna utveckla anti-exenatidantikroppar efter behandling med exenatid med omedelbar frisättning. Hos de flesta patienter som utvecklar antikroppar försvagas antikroppstitrarna över tiden och förblir låga upp till 82 veckor.

Totalt sett var andelen antikroppspositiva patienter oförändrad i alla de kliniska studierna. Patienter som utvecklade antikroppar mot exenatid uppvisade oftare reaktioner vid injektionsstället (till exempel: hudrodnad och klåda), men hade i övrigt liknande frekvens och typ av biverkningar som de utan anti-exenatidantikroppar. I de tre placebokontrollerade studierna (n = 963) hade 38 % av patienterna låg titer av anti-exenatidantikroppar vid 30 veckor. Hos denna grupp var den glykemiska kontrollnivån (HbA_{1c}) i allmänhet jämförbar med den som observerades hos patienter utan antikroppstitrar. Ytterligare 6 % av patienterna hade högre titer av antikroppar vid 30 veckor. Omkring hälften av dessa 6 % (3 % av det totala antalet patienter som fick exenatid med omedelbar frisättning i de kontrollerade studierna) visade inget märkbart glykemiskt svar på exenatid med omedelbar frisättning. I tre kontrollerade studier med insulin som jämförelse (n = 790) var effekten och biverkningarna av exenatid med omedelbar frisättning likvärdiga, oavsett antikroppstitrer.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom på överdosering kan inkludera svårt illamående, svåra kräkningar och snabbt fallande blodglukos. Vid överdosering bör lämplig understödjande behandling (eventuellt givet parenteralt) insättas, baserat på patientens kliniska tecken och symtom.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Exenatid ökar insulinsekretionen från betacellerna i pankreas och denna effekt är glukosberoende. När blodglukoskoncentrationen sjunker, avtar insulinsekretionen. Då exenatid gavs i kombination med enbart metformin observerades ingen ökad hypoglykemiincidens jämfört med placebo och metformin, vilket kan bero på den glukosberoende insulinotropa mekanismen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Exenatid förlångsammare ventrikeltömningen och reducerar därigenom hastigheten med vilken glukos från måltiden uppträder i cirkulationen.

Farmakodynamisk effekt

Exenatid med omedelbar frisättning förbättrar den glykemiska kontrollen genom en omedelbar och fördröjd effekt som reducerar både det postprandiala och fastande glukosvärdet hos patienter med typ 2-diabetes.

Klinisk effekt och säkerhet

Studier av exenatid med omedelbar frisättning med metformin, en sulfonureid eller båda som bakgrundsbehandling

De kliniska studierna omfattade 3 945 försökspersoner (2 997 fick exenatid), 56 % män och 44 % kvinnor; 319 försökspersoner (230 fick exenatid) var 70 år eller äldre och 34 försökspersoner (27 fick exenatid) var 75 år eller äldre.

I tre placebokontrollerade studier minskade exenatid med omedelbar frisättning HbA_{1c} och kroppsvikt hos patienter som behandlats i 30 veckor, oavsett om exenatid med omedelbar frisättning kombinerats med metformin eller med en sulfonureid, eller med båda. De reducerade HbA_{1c}-värdena observerades vanligen 12 veckor efter behandlingens början, se tabell 2. Reduktionen av HbA_{1c} var bestående, och viktnedgången fortsatte i minst 82 veckor i den undergrupp av patienter som fick 10 mikrogram två gånger dagligen och fullföljde både de placebokontrollerade studierna och de icke-kontrollerade, förlängningsstudierna (n =137).

Tabell 2: Kombinerade resultat från de placebokontrollerade 30-veckorsstudierna (intent to treat-patienter)

	Placebo	Exenatid med omedelbar frisättning 5 mikrogram 2 ggr/dag	Exenatid med omedelbar frisättning 10 mikrogram 2 ggr/dag
N	483	480	483
HbA _{1c} (%) vid studiestart	8,48	8,42	8,45
HbA _{1c} (%) förändring från studiestart	0,08	-0,59	-0,89
Andel patienter (%) som uppnådde HbA _{1c} ≤7 %	7,9	25,3	33,6
Andel patienter (%) som uppnådde HbA _{1c} ≤7 % (patienter som fullföljde studierna)	10,0	29,6	38,5
Kroppsvikt (kg) vid studiestart	99,26	97,10	98,11
Viktförändring (kg) från studiestart	-0,65	-1,41	-1,91

I jämförande studier med insulin förbättrade exenatid med omedelbar frisättning (5 mikrogram två gånger dagligen i 4 veckor, följt av 10 mikrogram två gånger dagligen) i kombination med metformin och sulfonureid signifikant (statistiskt och kliniskt) den glykemiska kontrollen, mätt som reduktion av HbA_{1c}.

Denna behandlingseffekt var jämförbar med den hos insulin glargin i en 26-veckorsstudie (genomsnittlig dos av insulin 24,9 E/dag, intervall 4-95 E/dag, i slutet av studien) och bifasiskt insulin aspart i en 52-veckorsstudie (genomsnittlig dos av insulin 24,4 E/dag, intervall 3-78 E/dag, i slutet av studien). Exenatid med omedelbar frisättning sänkte HbA_{1c}-värdet från 8,21 % (n =228) och 8,6 % (n =222) med

1,13 % och 1,01%, medan insulin glargin sänkte värdet från 8,24 % (n =227) med 1,10 % och bifasiskt insulin aspart från 8,67 % (n =224) med 0,86 %. En viktnedgång med 2,3 kg (2,6 %) erhöles med exenatid med omedelbar frisättning i 26-veckorsstudien, och i en 52-veckorsstudie erhöles en nedgång med 2,5 kg (2,7 %). Behandling med insulin var däremot förenat med viktuppgång. Behandlingsskillnaderna (exenatid med omedelbar frisättning minus jämförelseläkemedel) var -4,1 kg i 26-veckorsstudien och -5,4 kg i 52-veckorsstudien. Självtest av blodglukos på en 7-gradig skala (före och efter måltiderna och kl 3 på natten) visade signifikant reducerade glukosvärden postprandialt efter injektion med exenatid med omedelbar frisättning, jämfört med insulin. Glukosvärdet före måltid var i allmänhet lägre hos patienter som behandlades med insulin än hos dem som behandlades med exenatid med omedelbar frisättning. De genomsnittliga dagliga blodglukosvärdena var lika för exenatid med omedelbar frisättning och insulin. Hypoglykemiincidensen i dessa studier var också densamma för exenatid med omedelbar frisättning och insulin.

Studier av exenatid med omedelbar frisättning med metformin, en tiazolidinedion eller båda som bakgrundsbehandling

Två placebokontrollerade studier har utförts: en på 16 och en på 26 veckor, då exenatid med omedelbar frisättning gavs till 121 respektive 111 patienter, eller placebo till 112 respektive 54 patienter, som tillägg till befintlig behandling med tiazolidindion, med eller utan metformin. Av patienterna som fick behandling med exenatid med omedelbar frisättning hade 12 % behandlats med en tiazolidindion och exenatid med omedelbar frisättning och 82 % hade behandlats med en tiazolidindion, metformin och exenatid med omedelbar frisättning. Exenatid med omedelbar frisättning (5 mikrogram två gånger dagligen i 4 veckor, följt av 10 mikrogram två gånger dagligen) gav en statistiskt signifikant reduktion av HbA_{1c}-värdet i förhållande till studiestart, jämfört med placebo (-0,7 % mot +0,1 %) samt en signifikant reduktion av kroppsvikten (-1,5 mot 0 kg) i 16-veckorsstudien. 26-veckorsstudien visade liknande resultat med statistiskt signifikant reduktion av HbA_{1c}-värdet i förhållande till studiestart, jämfört med placebo (-0,8 % mot -0,1 %). Det var ingen signifikant skillnad i kroppsvikt mellan behandlingsgrupperna när det gäller förändring från start till studiens slut (-1,4 mot -0,8 kg).

Då exenatid med omedelbar frisättning användes i kombination med en tiazolidindion var hypoglykemiincidensen liknande den som erhöles med placebo kombinerad med en tiazolidindion. Det finns endast begränsad erfarenhet från behandling av patienter äldre än 65 år och patienter med försämrad njurfunktion. Incidensen och typ av andra observerade biverkningar var liknande de som setts i de 30-veckors kontrollerade kliniska prövningar som genomförts med sulfonureid, metformin eller båda.

Studier av exenatid med omedelbar frisättning i kombination med basinsulin

I en 30-veckors studie las exenatid med omedelbar frisättning (5 mikrogram två gånger dagligen i 4 veckor, följt av 10 mikrogram två gånger dagligen) eller placebo till insulin glargin (med eller utan metformin, pioglitazon eller båda). Under studien titrerade båda behandlingsarmarna insulin glargin genom ett flödesschema som speglar nuvarande klinisk praxis där man har ett målvärde på 5,6 mmol/l för fasteglukos. Patienternas medelålder var 59 år och de hade haft diabetes i 12,3 år (medelvärde).

Vid studiens slut visade exenatid med omedelbar frisättning (n=137) statistiskt signifikant reduktion av HbA_{1c} och vikt jämfört med placebo (n=122). Exenatid med omedelbar frisättning sänkte HbA_{1c} med 1,7 % som vid studiens start var 8,3 % medan placebo sänkte HbA_{1c} med 1,0 % som var 8,5 % vid studiens start.

Andelen patienter som uppnådde HbA_{1c} <7 % och HbA_{1c} ≤6,5 % var 56 % och 42 % med exenatid med omedelbar frisättning och 29 % och 13 % med placebo. Viktminskning på 1,8 kg från 95 kg vid studiens start observerades med exenatid med omedelbar frisättning medan en viktökning på 1,0 kg från 94 kg vid studiens start observerades med placebo.

I armen med exenatid med omedelbar frisättning ökade insulindosen med 13 enheter/dag jämfört med 20 enheter/dag i placeboarmen. Exenatid med omedelbar frisättning reducerade fasteglukos med 1,3 mmol/l och placebo med 0,9 mmol/l. Armen med exenatid med omedelbar frisättning hade i jämförelse med placebo signifikant minskade postprandiella blodglukosvariationer vid frukosten (- 2,0 jämfört med - 0,2 mmol/l) och kvällsmålet (- 1,6 mot + 0,1 mmol/l), det var ingen skillnad mellan behandlingarna vid målet mitt på dagen.

I en 24-veckors studie lades insulin lispro protaminsuspension eller insulin glargin till befintlig behandling med exenatid med omedelbar frisättning och metformin, metformin och sulfonureid eller metformin och pioglitazon. HbA_{1c} sänktes med 1,2 % (n=170) och med 1,4 % (n=167) respektive från 8,2 % vid studiestart. Viktökning på 0,2 kg observerades för patienter som fick insulin lispro protaminsuspension och 0,6 kg för insulin glargin-behandlade patienter från 102 kg respektive 103 kg vid studiestart.

I en 30-veckors, öppen "non-inferiority studie" kontrollerad med aktivt jämförelseläkemedel utvärderades säkerhet och effekt hos exenatid med omedelbar frisättning (n=315) gentemot titrerat insulin lispro tre gånger dagligen (n=312) som tillägg till en bakgrundsbehandling i form av optimerat basalt insulin glargin och metformin, till patienter med typ 2-diabetes.

Efter en basinsulinoptimeringsfas (BIO-fas) randomiserades patienter med HbA_{1c} > 7,0 % till tillägg med antingen exenatid med omedelbar frisättning eller insulin lispro till deras befintliga regim med insulin glargin och metformin. I båda behandlingsgrupperna fortsatte patienterna att titrera sina doser av insulin glargin enligt en algoritm som återspeglade gängse klinisk praxis.

Alla patienter som randomiserats till exenatid med omedelbar frisättning fick initialt 5 mikrogram två gånger dagligen i fyra veckor. Efter fyra veckor ökades dosen till 10 mikrogram två gånger dagligen. Patienter i gruppen som behandlades med exenatid med omedelbar frisättning, med HbA_{1c} ≤ 8,0 % vid slutet av BIO-fasen sänkte sin dos av insulin glargin med minst 10 %.

Exenatid med omedelbar frisättning sänkte HbA_{1c} med 1,1% från baselinevärdet 8,3 %, och insulin lispro sänkte HbA_{1c} med 1,1% från baselinevärdet 8,2 %, och icke-underlägsenhet för exenatid med omedelbar frisättning gentemot titrerat lispro påvisades. Andelen patienter som uppnådde HbA_{1c} <7 % var 47,9 % med exenatid med omedelbar frisättning och 42,8 % med insulin lispro. En viktminskning på 2,6 kg från baselinevärdet 89,9 kg observerades med exenatid med omedelbar frisättning medan en viktökning på 1,9 kg från baselinevärdet 89,3 kg observerades med insulin lispro.

Fastelipider

Exenatid med omedelbar frisättning har inte visat några negativa effekter på lipidparametrarna. En trend till reducerade triglyceridvärden har observerats vid viktnedgång.

Betacellfunktion

Kliniska studier med exenatid med omedelbar frisättning tyder på förbättrad betacellfunktion, mätt med homeostasmodellen för bedömning av betacellfunktionen (HOMA-B) och proinsulin/insulin-förhållandet.

En farmakodynamisk studie på patienter med typ 2-diabetes (n = 13) visade ett återställande av insulinsekretionens första fas och en förbättrad andra fas som svar på en intravenös bolusdos av glukos.

Kroppsvikt

En reduktion av kroppsvikten observerades hos de patienter som fick exenatid med omedelbar frisättning i de kontrollerade långtidsstudierna på upp till 52 veckor, oavsett förekomst av illamående, men reduktionen var större i gruppen med illamående (genomsnittlig reduktion 2,4 kg mot 1,7 kg).

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

Pediatrisk population

Effekt och säkerhet hos exenatid med omedelbar frisättning utvärderades i en 28-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie utförd på 120 patienter i åldern 10 till 17 år med typ 2-diabetes, som hade HbA_{1c} 6,5 % till 10,5 % och som antingen var naiva för diabetesläkemedel eller som behandlades med enbart metformin, enbart en sulfonureid, eller metformin i kombination med en sulfonureid. Patienterna fick behandling två gånger dagligen med exenatid 5 µg med omedelbar frisättning, exenatid 10 µg med omedelbar frisättning eller motsvarande dos med placebo i 28 veckor. Primärt effektmått var förändring i HbA_{1c} från baslinje fram till 28 veckors behandling; skillnaden i behandling (poolade doser) jämfört med placebo var inte statistiskt signifikant [-0,28 % (95 % KI: -1,01, 0,45)]. Inga nya säkerhetsfynd identifierades i denna pediatrika studie.

Farmakokinetik

Absorption

Efter subkutan administrering av exenatid till patienter med typ 2-diabetes, uppnås maximal plasmakoncentration inom 2 timmar (median). Den maximala genomsnittliga koncentrationen av exenatid (C_{max}) var 211 pg/ml och den totala genomsnittliga ytan under kurvan ($AUC_{0-\infty}$) var 1 036 pg•tim/ml efter subkutan administrering av 10 mikrogram exenatid. Exenatidexponeringen ökade proportionellt i det terapeutiska dosområdet 5-10 mikrogram. Exponeringen är densamma efter subkutan administrering i buk, lår eller arm.

Distribution

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

Metabolism och eliminering

Prekliniska studier har visat att exenatid huvudsakligen elimineras genom glomerulär filtration med efterföljande proteolytisk nedbrytning. I kliniska studier är skenbart clearance för exenatid i genomsnitt 9 l/tim och terminal halveringstid i genomsnitt 2,4 timmar. Dessa farmakokinetiska egenskaper hos exenatid är oberoende av dos.

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt nedsatt (kreatininclearance 50-80 ml/min) eller måttligt nedsatt (kreatininclearance 30-50 ml/min) njurfunktion reducerades clearance för exenatid något, jämfört med clearance hos personer med normal njurfunktion (13 % minskning vid lätt nedsatt och 36 % minskning vid måttligt nedsatt njurfunktion). Clearance reducerades signifikant med 84 % hos dialyspatienter med njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt Dosering).

Leverinsufficiens

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

Kön och ras

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

Äldre

Långtidsdata från äldre patienter är begränsade, men de tyder inte på några markanta förändringar i exenatidexponeringen med stigande ålder upp till cirka 75 år. I en farmakokinetikstudie av patienter med typ 2-diabetes, resulterade administrering av exenatid (10 µg) i en medelvärdesökning av exenatid AUC med 36 % hos 15 patienter i åldern 75-85 år jämfört med 15 patienter i åldern 45-65 år troligen orsakad av nedsatt njurfunktion i den övre åldergruppen (se avsnitt Dosering).

Pediatrisk population

I en farmakokinetikstudie på 13 patienter i åldern 12-16 år med typ 2-diabetes, resulterade administrering av en engångsdos exenatid (5 mikrogram) i något lägre medel-AUC (16 % lägre) och C_{max} (25 % lägre) jämfört med de värden som observerats för vuxna.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Hos honråttor som fick exenatid i 2 år observerades en ökad förekomst av benignt adenom i tyreoideas C-celler vid den högsta dosen 250 mikrogram/kg/dag. Denna dos gav en 130 gånger större exponering av exenatid i plasma, jämfört med klinisk exponering hos människa. Denna incidens var inte statistiskt signifikant efter justering för överlevnad. Hos varken hanråttor eller något kön av möss gav exenatid upphov till tumörer.

Djurstudier har inte visat några direkt skadliga effekter vad avser fertilitet eller dräktighet. Höga doser exenatid administrerade mitt i dräktigheten påverkade skelettet och reducerade fostertillväxten hos möss och reducerade fostertillväxten hos kanin. Den neonatala tillväxten var reducerad hos möss som exponerats för höga doser sent i dräktigheten och under digivningen.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En dos innehåller 5 mikrogram (µg) exenatid i 20 mikroliter (µl) (0,25 mg exenatid per ml).

En dos innehåller 10 mikrogram (µg) exenatid i 40 mikroliter (µl) (0,25 mg exenatid per ml).

Hjälpämne med känd effekt:

Byetta 5 µg: En dos innehåller 44 mikrogram metakresol.

Byetta 10 µg: En dos innehåller 88 mikrogram metakresol

Förteckning över hjälpämnen

Metakresol

Mannitol

Ättiksyra, koncentrerad

Natriumacetattrihydrat

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

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

Miljöpåverkan

Exenatid

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Exenatide is a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist that acts as an 'incretin mimetic'. It exhibits many of the same glucoregulatory or glucose-lowering actions as GLP-1 (a naturally occurring incretin hormone) and helps to control blood glucose levels.

According to the European Medicines Agency guideline (Ref. 1) on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

This justifies the phrase:

Use of peptides has been considered to result in insignificant environmental impact.
In Swedish: Användning av peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

References

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. EMEA/CPMP/SWP/4447/00 corr². 1 June 2006

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Injektionspenna som används:

30 dagar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Injektionspenna i bruk:

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara inte injektionspennan med kanylen påsatt.

Sätt tillbaka hatten på injektionspennan. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Patienten ska instrueras att kassera kanylen efter varje injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bruksanvisning

Byetta ska bara användas av 1 person.

Bruksanvisningen som finns i bipacksedeln måste följas noggrant.

Injektionspennan får inte förvaras med kanyl påsatt.

Byetta ska inte användas om det finns partiklar i lösningen eller om den är grumlig och/eller färgad.

Använd inte Byetta om den har varit frusen.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar, färglös lösning.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 5 mikrog/dos (klar, färglös lösning)

60 dos(er) förfylld injektionspenna, *tillhandahålls ej*

3 x 60 dos(er) förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 10 mikrog/dos (klar, färglös lösning)

60 dos(er) förfylld injektionspenna, *tillhandahålls ej*

3 x 60 dos(er) förfylld injektionspenna (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 5 mikrog/dos

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 10 mikrog/dos