

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Exenatide.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.

Pulver: steriles, weißes bis cremefarbenes Pulver.

Lösungsmittel: sterile, klare, farblose bis leicht gelbliche bzw. leicht bräunliche Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Bydureon ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit

- Metformin
- Sulfonylharnstoff
- Thiazolidindionen
- Metformin und Sulfonylharnstoff
- Metformin und Thiazolidindionen

bei erwachsenen Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg Exenatide 1 × wöchentlich.

Bei Patienten, die von Exenatide 2 × täglich (BYETTA) auf Bydureon wechseln, können vorübergehende Blutzuckererhöhungen auftreten, die sich üblicherweise innerhalb von zwei Wochen nach Therapiebeginn normalisieren.

Wenn Bydureon zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder einem Thiazolidindion angewendet wird, kann die Dosis von Metformin und/oder dem Thiazolidindion unverändert bleiben. Wird Bydureon zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff gegeben, sollte eine Verringerung der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Bydureon sollte 1 × wöchentlich am gleichen Wochentag gegeben werden. Wenn nötig, kann der Tag der wöchentlichen Gabe gewechselt werden, sofern die nächste Dosis mindestens einen Tag (24 Stunden) später gegeben wird. Bydureon kann zu jeder Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden.

Falls eine Injektion versäumt wurde, sollte sie sobald wie möglich nachgeholt werden. Die nächste Injektion kann der Patient am gewohnten Injektionstag vornehmen. Es darf jedoch nur eine Injektion in einem Zeitraum von 24 Stunden gespritzt werden.

Die Anwendung von Bydureon erfordert keine zusätzliche Blutzuckermessung durch den Patienten. Allerdings kann eine Kontrolle des Blutzuckers durch den Patienten notwendig werden, um die Sulfonylharnstoff-Dosis anzupassen.

Wenn nach dem Absetzen von Bydureon eine andere Diabetes-Therapie begonnen wird, so ist die verlängerte Freisetzung von Bydureon zu beachten (siehe Abschnitt 5.2).

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich. Da sich allerdings die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter verschlechtert, muss auf die Nierenfunktion des Patienten geachtet werden (siehe Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion). Bei Patienten > 75 Jahren ist die klinische Erfahrung sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.2).

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) ist die klinische Erfahrung sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Bydureon wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Bydureon wird bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bydureon bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

#### Art der Anwendung

Bydureon wird vom Patienten selbst appliziert. Jedes Einzeldosis-Set darf nur von einer Person benutzt werden und ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Eine angemessene Übung wird allen Personen dringend empfohlen, die keinen Heilberuf ausüben und das Arzneimittel anwenden sollen. Die „Bedienungsanleitung für den Anwender“, die dem Umkarton beiliegt, muss vom Patienten sorgfältig befolgt werden.

Unmittelbar nachdem das Pulver im Lösungsmittel suspendiert wurde, ist jede Dosis als subkutane Injektion in Abdomen, Oberschenkel oder die Rückseite des Oberarms zu geben.

Die Anweisungen zum Suspendieren des Arzneimittels vor der Anwendung finden sich im Abschnitt 6.6 und in der „Bedienungsanleitung für den Anwender“.

## 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bydureon darf nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose eingesetzt werden.

Bydureon darf nicht als intravenöse oder intramuskuläre Injektion angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### Nierenfunktionsstörung

Bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vergrößerten Einzeldosen von Exenatide 2 × täglich Häufigkeit und Schweregrad gastrointestinaler Nebenwirkungen. Bydureon wird bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht empfohlen. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion ist sehr begrenzt, und die Anwendung von Bydureon wird ebenfalls nicht empfohlen.

Es gibt für Exenatide gelegentliche Ereignisse mit Veränderungen der Nierenfunktion. Diese beinhalten eine Erhöhung der Serumkreatininwerte, eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion, eine Verschlechterung eines chronischen Nierenversagens sowie ein akutes Nierenversagen, das in manchen Fällen eine Hämodialyse erforderlich machte. Einige dieser Ereignisse traten bei Patienten auf, die gleichzeitig andere Vorkommnisse mit Auswirkung auf den Flüssigkeitshaushalt erlitten; dazu zählten Übelkeit, Erbrechen, und/oder Diarrhö und/oder die Gabe von Pharmaka, die bekanntermaßen die Nierenfunktion/den Flüssigkeitshaushalt beeinflussen. Die gleichzeitig gegebenen Substanzen beinhalteten ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorenblocker, nichtsteroidale Antiphlogistika und Diuretika. Die beobachteten Änderungen der Nierenfunktion waren unter einer symptomatischen Behandlung und nach Absetzen der potenziell das Ereignis auslösenden Substanzen, einschließlich Exenatide, reversibel.

#### Schwere gastrointestinale Erkrankungen

Bydureon wurde bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen, wie Gastroparese, nicht untersucht. Die Behandlung ist häufig mit gastrointestinalen Nebenwirkungen, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Durchfall, verbunden. Deshalb wird die Anwendung von Bydureon bei Patienten mit schweren gastrointestinalen Erkrankungen nicht empfohlen.

#### Akute Pankreatitis

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. Während der Behandlung mit Bydureon gab es Spontanberichte über eine akute Pankreatitis. Ein Abklingen der Pankreatitis bei einer symptomatischen

# Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Behandlung wurde beobachtet, in sehr seltenen Fällen wurden jedoch nekrotisierende oder hämorrhagische Pankreatitiden und/oder Todesfälle berichtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis (andauernde, starke abdominale Schmerzen) informiert werden. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, muss Bydureon abgesetzt werden. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit Bydureon nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

## Begleitmedikation

Die gleichzeitige Gabe von Bydureon mit Insulin, D-Phenylalanin-Derivaten (Glinide), alpha-Glucosidasehemmern, Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren oder anderen GLP-1-Rezeptoragonisten wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Gabe von Bydureon und Exenatide 2 x täglich (BYETTA) wurde nicht untersucht und kann nicht empfohlen werden.

## Hypoglykämie

Wenn Bydureon in Kombination mit einem Sulfonharnstoff gegeben wurde, war in klinischen Studien das Risiko einer Hypoglykämie erhöht. In klinischen Studien hatten Patienten mit einer leichten Einschränkung der Nierenfunktion, die in Kombination mit Sulfonharnstoff behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion eine erhöhte Hypoglykämie-Inzidenz. Um das mit der gleichzeitigen Gabe von Sulfonharnstoff verbundene Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, muss eine Reduktion der Sulfonharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden.

## Rascher Gewichtsverlust

Rascher Gewichtsverlust von mehr als 1,5 kg wöchentlich wurde von mit Exenatide behandelten Patienten berichtet. Ein derartig rascher Gewichtsverlust kann schädliche Folgen haben, z. B. Cholelithiasis.

## Wechselwirkung mit Warfarin

Es gibt Spontanberichte über eine Verlängerung der Thromboplastinzeit (erhöhter INR Wert), teilweise mit erhöhter Blutungsneigung, die bei gleichzeitiger Gabe von Warfarin und Exenatide auftraten (siehe Abschnitt 4.5).

## Absetzen der Behandlung

Nach Ende der Behandlung kann die Wirkung von Bydureon andauern, da die abnehmenden Exenatide-Plasmaspiegel 10 Wochen lang nachweisbar sind. Dies muss bei Gabe und Dosierung anderer Arzneimittel berücksichtigt werden, da Nebenwirkungen bestehen bleiben können, und die Wirksamkeit zumindest teilweise andauern kann, bis die Exenatide-Spiegel zurückgegangen sind.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Ergebnisse einer Studie mit Paracetamol als Marker für die Magenentleerung deuten darauf hin, dass der Effekt von Bydureon, die Magenentleerung zu verzögern, gering ist. Zudem ist nicht zu erwarten, dass sich Rate und Ausmaß der Absorption von oral gegebener Begleitmedikation klinisch signi-

fikant verringern. Daher ist keine Dosisanpassung bei Arzneimitteln erforderlich, die von einer verzögerten Magenentleerung beeinflusst werden.

Wenn nach 14-wöchiger Bydureon-Therapie 1.000 mg Paracetamol nüchtern oder zusammen mit einer Mahlzeit gegeben wurden, war keine signifikante Änderung der Bioverfügbarkeit (AUC) von Paracetamol zu beobachten.  $C_{max}$  von Paracetamol war um 16 % (nüchtern) bzw. 5 % (nicht nüchtern) verringert;  $t_{max}$  erhöhte sich im Kontrollzeitraum von 1 Stunde auf 1,4 Stunde (nüchtern) bzw. 1,3 Stunde (nicht nüchtern).

## Sulfonharnstoffe

Da eine Therapie mit Sulfonharnstoffen das Risiko von Hypoglykämien erhöht, kann eine Dosisanpassung des Sulfonharnstoffs erforderlich sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die folgenden Wechselwirkungsstudien wurden mit 10 µg Exenatide 2 x täglich und nicht mit Exenatide 1 x wöchentlich durchgeführt.

## 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A (HMG-CoA)-Reduktase-Hemmer

Wenn Exenatide 2 x täglich zusammen mit einer Einzeldosis Lovastatin (40 mg) gegeben wurde, waren im Vergleich zu alleiniger Lovastatin-Gabe AUC und  $C_{max}$  für Lovastatin um etwa 40 % bzw. 28 % verringert und  $t_{max}$  um 4 Stunden verzögert. Während 30-wöchiger placebokontrollierter klinischer Prüfungen mit Exenatide 2 x täglich war die gleichzeitige Gabe von Exenatide und HMG-CoA-Reduktase-Hemmern nicht mit einheitlichen Veränderungen der Blutfettwerte verbunden (siehe Abschnitt 5.1). Eine automatische Dosisanpassung ist nicht erforderlich, aber die Blutfettwerte sollten in geeigneten Abständen kontrolliert werden.

## Warfarin

Wenn Warfarin etwa 35 min nach Exenatide 2 x täglich gegeben wurde, war eine  $t_{max}$ -Verschiebung von etwa 2 h zu beobachten. Es wurde keine klinisch relevante Veränderung von  $C_{max}$  oder AUC beobachtet. Es wurden allerdings Spontanfälle von verlängerter Thromboplastinzeit (erhöhter INR Wert) bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Bydureon berichtet. Bei Patienten, die mit Warfarin und/oder Cumarin-Derivaten behandelt werden, sollte daher während des Beginns der Bydureon-Therapie die Thromboplastinzeit überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

## Digoxin, Lisinopril

In Interaktionsstudien von Exenatide 2 x täglich mit Digoxin und Lisinopril wurden keine klinisch relevanten Veränderungen von  $C_{max}$  oder AUC beobachtet, aber eine  $t_{max}$ -Verschiebung von etwa 2 h wurde beobachtet.

## Ethinylestradiol und Levonorgestrel

Bei Gabe eines oralen Kombinationskontrazeptivums (30 µg Ethinylestradiol plus 150 µg Levonorgestrel) eine Stunde vor der Gabe von Exenatide 2 x täglich änderte sich weder für Ethinylestradiol noch für Levonorgestrel die Bioverfügbarkeit (AUC),  $C_{max}$  oder  $C_{min}$ . Wurde das orale Kontrazeptivum 35 Minuten nach Exenatide gegeben, änderte sich die Bioverfügbarkeit nicht, aber  $C_{max}$  von Ethinylestradiol wurde um 45 %,  $C_{max}$  von Levonorgestrel um 27–41 % verringert. Durch die verzögerte Magenentleerung

kommt es zu einer Verschiebung von  $t_{max}$  um 2–4 Stunden. Der Rückgang von  $C_{max}$  hat nur begrenzte klinische Relevanz. Eine Dosisanpassung bei oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich.

## Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Exenatide wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund der langen Washout-Phase von Bydureon müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Bydureon-Behandlung Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergreifen. Bydureon ist mindestens 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abzusetzen.

### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Bydureon während der Schwangerschaft vor. In Tierstudien zeigte sich eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Bydureon sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, hier ist die Anwendung von Insulin zu empfehlen.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Exenatide in die Muttermilch ausgeschieden wird. Bydureon darf von stillenden Müttern nicht angewendet werden.

### Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien beim Menschen durchgeführt.

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Wird Bydureon in Kombination mit Sulfonharnstoff angewendet, müssen Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind überwiegend gastrointestinaler Natur (Übelkeit, die häufigste Nebenwirkung, die zu Behandlungsbeginn auftrat und im Laufe der Behandlung abnahm, und Durchfall). Außerdem kam es zu Reaktionen an der Injektionsstelle (Juckreiz, Knötchen, Rötung), Hypoglykämie (bei Kombination mit einem Sulfonharnstoff) und Kopfschmerzen. Die Nebenwirkungen von Bydureon waren meist leicht bis mäßig im Schweregrad.

Nach der Markteinführung von Exenatide 2 x täglich wurden akute Pankreatitis mit unbekannter Häufigkeit und akutes Nierenversagen gelegentlich berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle 1 auf Seite 4 enthält eine Zusammenfassung von Nebenwirkungen mit Bydureon, die in klinischen Studien und Spontanberichten (nicht beobachtet in klinischen Studien, Häufigkeit nicht bekannt) identifiziert wurden.

Die Datenquelle klinischer Studien mit Exenatide umfasst 18 placebokontrollierte Studien, 21 aktive Vergleichsstudien und 2 unverblindete Studien. Die begleitende Behandlung umfasste Diät und Bewegung, Metformin, einen Sulfonylharnstoff, ein Thiazolidindion oder eine Kombination oraler Antidiabetika.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend in MedDRA Terminologie nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Patienten-Häufigkeit ist definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### **Hypoglykämie**

Die Häufigkeit von Hypoglykämien war erhöht, wenn Bydureon in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff verwendet wurde (24,0 % versus 5,4 %) (siehe Abschnitt 4.4). Um das Risiko des Auftretens einer Hypoglykämie im Zusammenhang mit der Anwendung eines Sulfonylharnstoffs zu reduzieren, kann eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffs erwogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei Patienten, die zusätzlich Metformin erhielten, wurden signifikant weniger Hypoglykämien unter Bydureon als unter Basalinsulin beobachtet (3 % gegenüber 19 %). Dies galt ebenso bei Patienten, die Metformin und einen Sulfonylharnstoff erhielten (20 % gegenüber 42 %).

In 11 Studien waren die meisten Hypoglykämien leicht (99,9 %,  $n = 649$ ) und konnten durch orale Gabe von Kohlenhydraten behandelt werden. Es wurde von einem Patienten berichtet, der eine schwere Hypoglykämie mit einem niedrigen Blutzuckerwert von 2,2 mmol/l zeigte. Der Patient verlangte Hilfe in Form einer oralen Gabe von Kohlenhydraten, wodurch die Stoffwechselentgleisung behoben werden konnte.

##### **Übelkeit**

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Übelkeit. Bei Patienten, die Bydureon erhielten, berichteten im Allgemeinen 20 % über mindestens ein Auftreten von Übelkeit verglichen mit 34 % der Patienten, die Exenatide 2 x täglich erhielten. Das Auftreten von Übelkeit war meist leicht bis mäßig. Bei den meisten Patienten, bei denen anfangs Übelkeit auftrat, nahmen Häufigkeit und Schweregrad unter fortgesetzter Behandlung ab.

Die Häufigkeit eines Studienabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen während der 30-wöchigen kontrollierten Studie lag bei 6 % der mit Bydureon behandelten Patienten und bei 5 % der mit Exenatide 2 x täglich

behandelten Patienten. Die unerwünschten Ereignisse, die am häufigsten zu einem Studienabbruch führten, waren in beiden Studienarmen Übelkeit und Erbrechen. Wegen Übelkeit oder Erbrechen brachen  $< 1$  % der mit Bydureon behandelten Teilnehmer und 1 % der mit Exenatide 2 x täglich behandelten Teilnehmer die Studie ab.

##### **Reaktionen an der Injektionsstelle**

Reaktionen an der Injektionsstelle traten während der 6-monatigen Kontrollphase der Studien bei Bydureon-Patienten häufiger auf (16 % im Vergleich zu einem Bereich von 2 – 7 %) als bei mit Vergleichsprodukt behandelten Patienten. Diese Reaktionen waren üblicherweise gering ausgeprägt und führten normalerweise nicht zu einem Studienabbruch. Patienten können behandelt werden, um die Symptome zu lindern, während die Bydureon-Behandlung fortgesetzt wird. Weitere Injektionen sollten dann jede Woche an anderen Injektionsstellen verabreicht werden. Erfahrungen nach Markteinführung beinhalten berichtete Fälle von Abszessen und bakteriellen Entzündungen an der Injektionsstelle.

An der Injektionsstelle wurden in klinischen Studien sehr häufig kleine subkutane Knötchen beobachtet; dies ist eine bekannte Eigenschaft von Darreichungsformen mit Poly(glycolsäure-co-milchsäure) Polymermikrosphären. Die meisten Knötchen waren asymptomatisch, hatten keinen Einfluss auf die Studienteilnahme und verschwanden nach 4 bis 8 Wochen.

##### **Immunogenität**

Entsprechend der potenziell immunogenen Eigenschaften von protein- und peptidhaltigen Arzneimitteln können Patienten aufgrund der Behandlung mit Bydureon gegen Exenatide gerichtete Antikörper bilden. Bei den meisten Patienten, die Antikörper entwickelten, gingen die Antikörpertiter im Laufe der Zeit zurück.

Der Nachweis von Antikörpern (hohe oder niedrige Titer) ist beim einzelnen Patienten nicht prädiktiv für die glykämische Stoffwechselkontrolle.

In klinischen Studien mit Bydureon zeigten etwa 45 % der Patienten bei Studienende einen niedrigen Titer von gegen Exenatide gerichteten Antikörpern. Der Prozentsatz von Antikörper-positiven Patienten war in allen Studien in etwa gleich. Das Ausmaß der glykämischen Stoffwechselkontrolle ( $HbA_{1c}$ ) war im Allgemeinen vergleichbar zu der bei Patienten ohne Antikörpertiter. Durchschnittlich 12 % der Patienten in den Phase-3-Studien hatten höhere Antikörpertiter. Bei einem Teil dieser Patienten war eine glykämische Reaktion auf Bydureon am Ende des kontrollierten Studienzeitraums nicht mehr gegeben. 2,6 % der Patienten mit höherem Antikörpertiter und 1,6 % der Patienten ohne Antikörpertiter zeigten keine Verbesserung der glykämischen Kontrolle.

Bei Patienten, die gegen Exenatide gerichtete Antikörper entwickelten, traten tendenziell mehr Reaktionen an der Injektionsstelle auf (z.B. Hautrötung und Jucken), aber sonst traten unerwünschte Ereignisse in vergleichbarer Art und Häufigkeit auf wie bei Patienten ohne gegen Exenatide gerichtete Antikörper.

Bei mit Bydureon behandelten Patienten betrug die Häufigkeit von möglicherweise immunogen-bedingten Reaktionen an der Injektionsstelle (meist Juckreiz mit oder ohne Exanthem) während der 30-wöchigen und zwei 26-wöchigen Studien 9 %. Diese Reaktionen wurden bei Antikörper-negativen Patienten seltener beobachtet (4 %) als bei Antikörper-positiven Patienten (13 %); die Häufigkeit war bei Patienten mit höheren Antikörpertitern erhöht.

Die Untersuchung antikörperpositiver Proben ergab keine signifikante Kreuzreaktivität mit ähnlichen endogenen Peptiden (Glukagon oder GLP-1).

##### **Rascher Gewichtsverlust**

In einer 30-wöchigen Studie zeigten etwa 3 % ( $n = 4/148$ ) der Bydureon-behandelten Patienten zumindest eine Periode eines raschen Gewichtsverlusts (dokumentierter Gewichtsverlust zwischen zwei aufeinanderfolgenden Studienvisiten von mehr als 1,5 kg wöchentlich).

##### **Erhöhte Herzfrequenz**

Eine mittlere Erhöhung der Herzfrequenz (HF) um 2,6 Schläge pro Minute gegenüber dem Ausgangswert (74/min) wurde in gepoolten klinischen Studien mit Bydureon beobachtet. Fünfzehn Prozent der mit Bydureon behandelten Patienten wiesen mittlere Erhöhungen der HF um  $\geq 10$  Schläge pro Minute auf; ungefähr 5 % bis 10 % der Personen in der anderen Behandlungsgruppe wiesen mittlere Anstiege der HF um  $\geq 10$  Schläge pro Minute auf.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

#### **4.9 Überdosierung**

Zu den Anzeichen und Symptomen einer Überdosierung mit Exenatide (basierend auf klinischen Studien mit Exenatide 2 x täglich) können schwere Übelkeit, schweres Erbrechen und schnell sinkende Blutzuckerwerte gehören. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene, unterstützende Behandlung einzuleiten, die sich an der klinischen Symptomatik des Patienten orientiert.

#### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

##### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, andere Antidiabetika, exkl. Insuline, ATC-Code: A10BX04.

##### Wirkmechanismus

Exenatide ist ein Glukagon-like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonist und zeigt ver-

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Bydureon identifiziert in klinischen Studien und Spontanberichten

Systemorganklasse/ Nebenwirkungsbezeichnungen	Häufigkeit des Auftretens					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>						
Anaphylaktische Reaktion				X <sup>1</sup>		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>						
Hypoglykämie (mit einem Sulfonylharnstoff)	X <sup>1</sup>					
Verminderter Appetit		X <sup>1</sup>				
Dehydratation			X <sup>1</sup>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Kopfschmerzen		X <sup>1</sup>				
Schwindel		X <sup>1</sup>				
Dysgeusie			X <sup>1</sup>			
Schläfrigkeit			X <sup>1</sup>			
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Intestinale Obstruktion			X <sup>1</sup>			
Akute Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4)						X <sup>2</sup>
Übelkeit	X <sup>1</sup>					
Erbrechen		X <sup>1</sup>				
Durchfall	X <sup>1</sup>					
Dyspepsie		X <sup>1</sup>				
Abdominale Beschwerden		X <sup>1</sup>				
Gastroösophagealer Reflux		X <sup>1</sup>				
Meteorismus		X <sup>1</sup>				
Aufstoßen			X <sup>1</sup>			
Verstopfung		X <sup>1</sup>				
Blähungen		X <sup>1</sup>				
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>						
Makulöser oder papulöser Ausschlag						X <sup>2</sup>
Juckreiz und/oder Urtikaria		X <sup>1</sup>				
Angioneurotisches Ödem						X <sup>2</sup>
Abszesse und bakterielle Entzündungen an der Injektionsstelle						X <sup>2</sup>
Hyperhidrose			X <sup>1</sup>			
Alopezie			X <sup>1</sup>			
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>						
Veränderte Nierenfunktion, einschließlich akutem Nierenversagen, Verschlechterung eines chronischen Nierenversagens, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, erhöhtem Serumkreatinin (siehe Abschnitt 4.4).			X <sup>1</sup>			
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Juckreiz an der Injektionsstelle		X <sup>1</sup>				
Erschöpfung		X <sup>1</sup>				
Rötung an der Injektionsstelle		X <sup>1</sup>				
Ausschlag an der Injektionsstelle			X <sup>1</sup>			
Asthenie		X <sup>1</sup>				
Gefühl der inneren Unruhe				X <sup>1</sup>		
<b>Untersuchungen</b>						
Verlängerte Thromboplastinzeit (siehe Abschnitt 4.4).						X <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Häufigkeitsangabe basierend auf abgeschlossenen Langzeitstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Bydureon mit insgesamt n = 2.868, (Patienten in Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff n = 1.002).

<sup>2</sup> Häufigkeitsangabe beruht auf Daten von Spontanberichten mit Bydureon (unbekannter Nenner).



schiedene antihyperglykämische Wirkungen des Glukagon-like-Peptide-1 (GLP-1). Die Aminosäuresequenz von Exenatide ist teilweise mit der von humanem GLP-1 identisch. In *in vitro* Untersuchungen wurde für Exenatide gezeigt, dass es an den bekannten humanen GLP-1-Rezeptor bindet und ihn aktiviert. Zyklisches AMP und/oder andere intrazelluläre Signalbahnen vermitteln die Wirkung.

Exenatide erhöht glukoseabhängig die Sekretion von Insulin durch die Betazellen des Pankreas. Da die Blutzuckerkonzentration sinkt, geht die Insulinsekretion zurück. Wenn Exenatide in Kombination mit Metformin und/oder Thiazolidindion gegeben wird, wurde im Vergleich zu Metformin und/oder Thiazolidindion plus Placebo kein Anstieg der Hypoglykämie-Inzidenz beobachtet. Dies kann auf einen Glukose-abhängigen insulinotropen Mechanismus zurückgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Exenatide unterdrückt die Glukagon-Sekretion, die beim Typ-2-Diabetes bekanntermaßen unangemessen erhöht ist. Geringere Glukagon-Konzentrationen führen zu einer verminderten Glukoseabgabe der Leber. Exenatide beeinträchtigt jedoch nicht die normale Glukagon-Wirkung und die Wirkung anderer Hormone als Reaktion auf eine Hypoglykämie.

Exenatide verlangsamt die Magenentleerung und reduziert dadurch die Geschwindigkeit, mit der über die Nahrung aufgenommene Glukose in die Blutbahn gelangt.

Es wurde nachgewiesen, dass die Gabe von Exenatide die Nahrungsausnahme aufgrund eines verminderten Appetits und erhöhten Sättigungsgefühls reduziert.

**Pharmakodynamische Wirkungen**  
Exenatide verbessert bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die glykämische Kontrolle mittels eines Langzeiteffekts durch Senkung sowohl des postprandialen als auch des Nüchternblutzuckers.

Anders als natürliches GLP-1 verfügt Bydureon beim Menschen über ein pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil, das eine 1 × wöchentliche Gabe ermöglicht.

In einer pharmakodynamischen Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (n = 13) wurde eine Wiederherstellung der ersten Phase der Insulinsekretion und eine Verbesserung der zweiten Phase der Insulinsekretion als Antwort auf eine intravenöse Glukosebolusgabe nachgewiesen.

**Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**  
Im Folgenden werden die Ergebnisse von klinischen Langzeitstudien mit Bydureon beschrieben; in diese Studien waren 1628 Personen eingeschlossen (davon wurden 804 mit Bydureon behandelt), 54 % Männer und 46 % Frauen, 281 Personen (davon 141 mit Bydureon behandelt) waren ≥ 65 Jahre alt.

#### Glykämische Kontrolle

In zwei Studien wurde Bydureon 2 mg 1 × wöchentlich verglichen mit Exenatide 2 × täglich 5 µg über 4 Wochen, gefolgt von Exenatide 2 × täglich 10 µg. Eine Studie dauerte 24 Wochen (n = 252) und die andere 30 Wochen (n = 295), gefolgt von einer offenen Verlängerung, in der alle Patienten

Bydureon 2 mg 1 × wöchentlich für weitere 22 Wochen erhielten (n = 243). In beiden Studien waren Reduktionen des HbA<sub>1c</sub> in beiden Behandlungsgruppen bereits bei der ersten HbA<sub>1c</sub>-Messung nach Behandlungsbeginn feststellbar (in Woche 4 oder 6).

Bydureon führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA<sub>1c</sub> verglichen mit Patienten, die Exenatide 2 × täglich erhielten (Tabelle 2 auf Seite 6).

Eine klinisch relevante Wirkung der Behandlung mit Bydureon und Exenatide 2 × täglich bezüglich des HbA<sub>1c</sub> wurde unabhängig von der sonstigen antidiabetischen Therapie in beiden Studien beobachtet.

In den zwei Studien erreichten klinisch und statistisch signifikant mehr mit Bydureon behandelte als mit Exenatide 2 × täglich behandelte Patienten eine Reduktion des HbA<sub>1c</sub> auf ≤ 7 % oder < 7 % (p < 0,05 bzw. p < 0,0001).

Sowohl mit Bydureon als auch mit Exenatide 2 × täglich behandelte Patienten erzielten eine Reduktion des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert, der Unterschied in den beiden Behandlungsarmen war nicht signifikant.

Eine weitere Reduktion des HbA<sub>1c</sub> und ein anhaltender Gewichtsverlust wurden über mindestens 52 Wochen bei Patienten beobachtet, die sowohl die kontrollierte 30-wöchige Studie als auch die unkontrollierte Nachbeobachtungsperiode beendeten. Die auswertbaren Patienten, die von Exenatide 2 × täglich auf Bydureon wechselten (n = 121), erreichten am Ende der 22-wöchigen Nachbeobachtungsperiode die gleiche Verbesserung des HbA<sub>1c</sub> von -2,0 % gegenüber dem initialen Ausgangswert wie die Patienten, die über 52 Wochen mit Bydureon behandelt wurden.

Es wurde eine 26-wöchige Studie durchgeführt, in der Bydureon 2 mg mit Insulin glargin einmal täglich verglichen wurde. Die Behandlung mit Bydureon zeigte eine überlegene Senkung des HbA<sub>1c</sub> verglichen mit Insulin glargin. Im Vergleich zu der Behandlung mit Insulin glargin verringerte die Behandlung mit Bydureon das Körpergewicht signifikant und war mit weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden (Tabelle 3 auf Seite 7).

Die 156-Wochen-Ergebnisse standen im Einklang mit jenen, die zuvor im 26-Wochen-Interimsreport berichtet worden waren. Die Behandlung mit Bydureon verbesserte die glykämische Kontrolle und die Gewichtskontrolle anhaltend signifikant im Vergleich zu der Behandlung mit Insulin glargin. Die Ergebnisse zur Sicherheit nach 156 Wochen stimmten mit jenen überein, die nach 26 Wochen berichtet worden waren.

In einer 26-wöchigen doppelblinden Studie wurde Bydureon mit täglichen Höchstdosen von Sitagliptin und Pioglitazon verglichen, die Patienten nahmen begleitend Metformin ein. Alle Behandlungsgruppen zeigten eine signifikante Reduktion des HbA<sub>1c</sub> gegenüber dem Ausgangswert. Bezüglich der HbA<sub>1c</sub>-Änderung gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich Bydureon sowohl gegenüber

Sitagliptin als auch gegenüber Pioglitazon überlegen.

Mit Bydureon wurde das Körpergewicht signifikant stärker reduziert als mit Sitagliptin. Bei mit Pioglitazon behandelten Patienten nahm das Körpergewicht zu (Tabelle 4 auf Seite 7).

#### Körpergewicht

In allen Studien mit Bydureon wurde eine Reduktion des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Diese Verringerung des Körpergewichts wurde bei mit Bydureon behandelten Patienten unabhängig vom Auftreten von Übelkeit beobachtet; allerdings nahmen die Patienten, bei denen Übelkeit auftrat, stärker ab (mittlere Abnahme -2,9 kg bis -5,2 kg mit Übelkeit gegenüber -2,2 kg bis -2,9 kg ohne Übelkeit).

Der Anteil der Patienten, bei denen sowohl eine Reduktion des Körpergewichts als auch des HbA<sub>1c</sub>-Werts auftrat, lag bei 70 bis 79 % (der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Werts lag bei 88 bis 96 %).

#### Plasma-/Serumglukose

Die Behandlung mit Bydureon führte zu einer signifikanten Abnahme der Plasma-/Serumglukosekonzentrationen in nüchternem Zustand; diese Reduktionen wurden bereits nach 4 Wochen beobachtet. Zusätzlich wurde eine Abnahme der postprandialen Konzentrationen beobachtet. Die Verbesserungen der Nüchternplasmaglukosekonzentrationen hielten über 52 Wochen an.

#### Betazellfunktion

Klinische Studien, in denen Messmethoden wie HOMA-B (*homeostasis model assessment for beta-cell function*) zum Einsatz kamen, lassen erkennen, dass Bydureon die Funktion der Betazellen verbessert. Die Wirkung auf die Betazellfunktion hielt über 52 Wochen an.

#### Blutdruck

In Bydureon-Studien wurde eine Reduktion des systolischen Blutdrucks beobachtet (2,9 mmHg bis 4,7 mmHg). In der 30-wöchigen Studie im Vergleich zu Exenatide 2 × täglich kam es sowohl bei Bydureon als auch bei Exenatide 2 × täglich zu einer signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zum Ausgangswert (4,7 ± 1,1 mmHg bzw. 3,4 ± 1,1 mmHg), die Unterschiede zwischen den Behandlungen waren nicht signifikant. Die Verbesserung des Blutdrucks hielt über 52 Wochen an.

#### Nüchternblutfette

Bydureon zeigt keine unerwünschten Wirkungen auf die Blutfettwerte.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Bydureon von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Absorptionscharakteristik von Exenatide spiegelt die Eigenschaften der retardierten Formulierung von Bydureon wider. Sobald

**Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel  
zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension**

**Tabelle 2: Ergebnisse zweier Studien mit Bydureon versus Exenatide 2 x täglich in Kombination allein mit Diät und Bewegung, Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Metformin und/oder Thiazolidindion („intent to treat“-Analyse)**

24-wöchige Studie	Bydureon 2 mg	Exenatide 10 µg 2 x täglich
N	129	123
<b>Mittlerer HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Ausgangswert	8,5	8,4
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SA)	-1,6 (± 0,1)**	-0,9 (± 0,1)
<b>Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)</b>	-0,67 (-0,94, -0,39)**	
<b>Patienten (%), die HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 % erreichten</b>	58	30
<b>Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SA)</b>	-1,4 (± 0,2)	-0,3 (± 0,2)
<b>Mittleres Körpergewicht (kg)</b>		
Ausgangswert	97	94
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SA)	-2,3 (± 0,4)	-1,4 (± 0,4)
<b>Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)</b>	-0,95 (-1,91, 0,01)	
<b>30-wöchige Studie</b>		
N	148	147
<b>Mittlerer HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Ausgangswert	8,3	8,3
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SA)	-1,9 (± 0,1)*	-1,5 (± 0,1)
<b>Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)</b>	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
<b>Patienten (%) die HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 % erreichten</b>	73	57
<b>Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SA)</b>	-2,3 (± 0,2)	-1,4 (± 0,2)
<b>Mittleres Körpergewicht (kg)</b>		
Ausgangswert	102	102
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SA)	-3,7 (± 0,5)	-3,6 (± 0,5)
<b>Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)</b>	-0,08 (-1,29, 1,12)	

SA = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, \*p < 0,05, \*\*p < 0,0001

es im Kreislauf aufgenommen ist, wird Exenatide entsprechend seiner bekannten systemischen pharmakokinetischen Eigenschaften verteilt und ausgeschieden (wie in diesem Abschnitt beschrieben).

#### Absorption

Nach wöchentlichen Gaben von 2 mg Bydureon lagen die mittleren Wirkstoffkonzentrationen innerhalb von 2 Wochen oberhalb der minimal wirksamen Konzentrationen (~ 50 pg/ml) und die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen stiegen über 6 bis 7 Wochen langsam an. Im Folgenden wurden Exenatide-Konzentrationen von etwa 300 pg/ml erreicht, die das Erreichen des Steady-state anzeigten. Steady-state-Wirkstoffkonzentrationen werden während des einwöchigen Dosierungsintervalls zwischen den Einzelgaben aufrecht erhalten, und es zeigen sich minimale Abweichungen (Spitzen- und Tiefstwerte) von dieser durchschnittlichen therapeutischen Konzentration.

#### Verteilung

Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Exenatide nach subkutaner Gabe einer Einzeldosis beträgt 28 l.

#### Biotransformation und Elimination

Nichtklinische Studien haben gezeigt, dass Exenatide hauptsächlich durch glomeruläre Filtration mit sich anschließender Proteolyse ausgeschieden wird. Die mittlere scheinbare Clearance von Exenatide beträgt 9 l/h. Diese pharmakokinetischen Eigenschaften von Exenatide sind dosisunabhängig. Etwa 10 Wochen nach dem Absetzen von Bydureon fielen die mittleren Plasmakonzentrationen von Exenatide unter die Nachweisgrenze.

#### Besondere Patientengruppen

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine pharmakokinetische Analyse bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die 2 mg Bydureon erhielten, deutet darauf hin, dass es im Vergleich zu Patienten mit

normaler Nierenfunktion (N = 84) bei mäßiger Nierenfunktionsstörung (N = 10) zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit von etwa 74 % und bei leichter Nierenfunktionsstörung (N = 56) zu einem Anstieg von bis zu 23 % kommen kann (mediane Prädiktion in jeder Gruppe).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurden nicht durchgeführt. Exenatide wird hauptsächlich durch die Niere ausgeschieden, daher ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Blutkonzentration von Exenatide beeinflusst.

##### Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Exenatide.

##### Ältere Patienten

Daten zu älteren Patienten liegen nur begrenzt vor, sie lassen allerdings auch bei einem fortgeschrittenen Alter bis zu etwa 75 Jahren keine markanten Veränderungen der Exenatide-Bioverfügbarkeit vermuten.

In einer Pharmakokinetik-Studie mit Exenatide 2 x täglich bei Typ-2-Diabetikern führte die Gabe von 10 µg Exenatide bei 15 älteren Personen zwischen 75 und 85 Jahren im Vergleich zu 15 Personen zwischen 45 und 65 Jahren zu einem mittleren Anstieg der Bioverfügbarkeit (AUC) um 36 %. Dies ist wahrscheinlich auf die reduzierte Nierenfunktion im höheren Alter zurückzuführen (siehe Abschnitt 4.2).

##### Kinder und Jugendliche

In einer Pharmakokinetik-Studie mit Exenatide 2 x täglich wurde 13 Typ-2-Diabetikern zwischen 12 und 16 Jahren eine Einzeldosis von 5 µg Exenatide verabreicht. Es zeigte sich eine leichte Verringerung der mittleren AUC (16 % niedriger) und C<sub>max</sub> (25 % niedriger) im Vergleich zu den bei Erwachsenen ermittelten Werten. Mit Bydureon wurden keine pharmakokinetischen Studien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die mit Exenatide 2 x täglich oder Bydureon erhobenen präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer Karzinogenitätsstudie mit Bydureon über 104 Wochen kam es bei Ratten zu einer statistisch signifikant erhöhten Inzidenz von C-Zelltumoren der Schilddrüse (Adenome und/oder Karzinome) in allen Dosierungen (das 1,4- bis 26-fache der klinischen Exposition mit Bydureon beim Menschen). Die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist derzeit unbekannt.

Tierstudien mit Exenatide ergaben keine Hinweise auf schädigende Wirkungen in Bezug auf die Fruchtbarkeit. Hohe Dosen von Exenatide hatten Auswirkungen auf das Skelett und verringerten das fötale und neonatale Wachstum.

**Tabelle 3: Ergebnisse einer 26-wöchigen Studie mit Bydureon versus Insulin glargin in Kombination mit Metformin allein oder Metformin und Sulfonylharnstoff („intent to treat“ Analyse)**

	<b>Bydureon 2 mg</b>	<b>Insulin glargin<sup>1</sup></b>
N	233	223
<b>Mittlerer HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Ausgangswert	8,3	8,3
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SA)	-1,5 (± 0,1)*	-1,3 (± 0,1)*
<b>Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)</b>	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
<b>Patienten (%), die HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 % erreichten</b>	62	54
<b>Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SA)</b>	-2,1 (± 0,2)	-2,8 (± 0,2)
<b>Mittleres Körpergewicht (kg)</b>		
Ausgangswert	91	91
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SA)	-2,6 (± 0,2)	+ 1,4 (± 0,2)
<b>Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)</b>	-4,05 (-4,57, -3,52)*	

SA = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, \*p < 0,05

<sup>1</sup> Insulin glargin wurde entsprechend einer Glukosezielkonzentration von 4,0–5,5 mmol/l (72–100 mg/dl) dosiert. Zu Behandlungsbeginn betrug die mittlere Dosis von Insulin glargin 10,1 IE/Tag und stieg bei mit Insulin glargin behandelten Patienten auf 31,1 IE/Tag an.

**Tabelle 4: Ergebnisse einer 26-wöchigen Studie mit Bydureon versus Sitagliptin und versus Pioglitazon in Kombination mit Metformin („intent to treat“ Analyse)**

	<b>Bydureon 2 mg</b>	<b>Sitagliptin 100 mg</b>	<b>Pioglitazon 45 mg</b>
N	160	166	165
<b>Mittlerer HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Ausgangswert	8,6	8,5	8,5
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SA)	-1,6 (± 0,1)*	-0,9 (± 0,1)*	-1,2 (± 0,1)*
<b>Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen gegen Sitagliptin (95 % CI)</b>	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
<b>Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen gegen Pioglitazon (95 % CI)</b>	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
<b>Patienten (%) die HbA<sub>1c</sub> ≤ 7 % erreichten</b>	62	36	49
<b>Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SA)</b>	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
<b>Mittleres Körpergewicht (kg)</b>			
Ausgangswert	89	87	88
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SA)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+ 2,8 (± 0,3)
<b>Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen gegen Sitagliptin (95 % CI)</b>	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
<b>Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen gegen Pioglitazon (95 % CI)</b>	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

SA = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, \*p < 0,05, \*\*p < 0,0001

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### *Pulver*

Poly(glycolsäure-co-milchsäure) (48:52)  
Sucrose

#### *Lösungsmittel*

Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)  
Natriumchlorid  
Polysorbat 20  
Natriumdihydrogenphosphat 1 H<sub>2</sub>O  
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### Nach der Zubereitung

Die Suspension muss nach Mischung von Pulver und Lösungsmittel unmittelbar injiziert werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Packung kann vor Anbruch bis zu 4 Wochen bei unter 30 °C gelagert werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver ist in eine 3 ml Durchstechflasche aus Typ-I-Glas abgefüllt, die mit einem Chlorobutyl-Gummistopfen und einem Aluminiumsiegel mit abnehmbarem Schnappdeckel aus Kunststoff verschlossen ist.

Das Lösungsmittel ist in eine 1,5 ml Fertigspritze aus Typ-I-Glas abgefüllt, die mit einer Bromobutyl-Gummikappe und einem Gummistopfen verschlossen ist.

Jedes Einzeldosis-Set enthält eine Durchstechflasche mit 2 mg Exenatide, eine Fertigspritze mit 0,65 ml Lösungsmittel, ein Verbindungsstück für die Durchstechflasche und zwei Injektionsnadeln (davon eine als Ersatznadel).

Packungsgrößen zu 4 Einzeldosis-Sets und Mehrfachpackungen zu 3 × 4 Einzeldosis-Sets. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Patient muss angewiesen werden, die Spritze nach Gebrauch auf sichere Art zu entsorgen, wobei die Nadel nach jeder Injektion auf der Spritze verbleibt. Der Patient muss die Schutzkappe wieder auf die Nadel setzen. Der Patient muss keine Teile der Packung aufbewahren.

**Bydureon® 2 mg Pulver und Lösungsmittel  
zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension**

Das Lösungsmittel ist vor Gebrauch visuell zu prüfen. Das Lösungsmittel darf nur verwendet werden, wenn es klar und partikel-frei ist. Nach der Herstellung der Suspension darf Bydureon nur angewendet werden, wenn die Mischung weiß bis cremefarben und getrübt ist.

Bydureon muss unmittelbar nach Suspension des Pulvers im Lösungsmittel injiziert werden.

Bydureon, das eingefroren war, darf nicht mehr verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/11/696/001 – 002

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG  
DER ZULASSUNG**

17. Juni 2011

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

**12. PACKUNGSGRÖSSEN**

4 × 1 Einzeldosis-Set N 2  
3 × (4 × 1) Einzeldosis-Sets (Mehrfachpackung) N 3  
4 × 1 Einzeldosis-Set (Klinikpackung)

**13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

AstraZeneca GmbH  
22876 Wedel  
Telefon: 0 41 03/70 80  
Produktanfragen: 0800 22 88 660  
Telefax: 0 41 03/708 32 93  
E-Mail: [azinfo@astrazeneca.com](mailto:azinfo@astrazeneca.com)  
[www.astrazeneca.de](http://www.astrazeneca.de)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt