

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BYETTA® 5 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen  
BYETTA® 10 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

BYETTA® 5 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen

Jede Dosis enthält 5 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) Exenatide in 20 Mikrolitern ( $\mu\text{l}$ ) (0,25 mg Exenatide pro ml).

Sonstige Bestandteile:

Jede Dosis enthält 44  $\mu\text{g}$  Metacresol.

BYETTA® 10 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen

Jede Dosis enthält 10 Mikrogramm ( $\mu\text{g}$ ) Exenatide in 40 Mikrolitern ( $\mu\text{l}$ ) (0,25 mg Exenatide pro ml).

Sonstige Bestandteile:

Jede Dosis enthält 88  $\mu\text{g}$  Metacresol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion), Fertigpen

Klare, farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

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

- Metformin
- Sulfonylharnstoffen
- Thiazolidindionen
- Metformin und einem Sulfonylharnstoff-Präparat
- Metformin und einem Thiazolidindion-Präparat

bei Erwachsenen, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die BYETTA-Behandlung sollte mit einer Dosis von 5  $\mu\text{g}$  Exenatide zweimal täglich begonnen und mindestens einen Monat beibehalten werden, um die Verträglichkeit zu verbessern. Danach kann die Exenatide-Dosis auf 10  $\mu\text{g}$  zweimal täglich erhöht werden, um die Blutzuckerkontrolle weiter zu verbessern. Eine Erhöhung der Dosis auf über 10  $\mu\text{g}$  zweimal täglich wird nicht empfohlen.

BYETTA ist als Fertigpen erhältlich, der entweder 5  $\mu\text{g}$  oder 10  $\mu\text{g}$  Exenatide pro Dosis abgibt.

BYETTA wird vor der Morgen- und der Abendmahlzeit (oder vor zwei Hauptmahlzeiten während des Tages, die mindestens 6 Stunden auseinander liegen) gegeben

und zwar zu einem beliebigen Zeitpunkt innerhalb von 60 min vor der Mahlzeit. BYETTA **darf nicht** nach einer Mahlzeit angewendet werden. Falls eine Injektion versäumt wurde, ist die Behandlung mit der nächsten vorgesehenen Dosis fortzusetzen.

BYETTA wird für Patienten mit Typ-2-Diabetes empfohlen, die bereits mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, Pioglitazon und/oder einem Basalinsulin behandelt werden. Die BYETTA-Therapie kann auch bei zusätzlicher Gabe eines Basalinsulins fortgesetzt werden. Wenn BYETTA zusätzlich zu einer bestehenden Metformin- und/oder Pioglitazon-Therapie angewendet wird, kann die Metformin- und/oder Pioglitazon-Dosis unverändert bleiben, da im Vergleich zu einer alleinigen Metformin- und/oder Pioglitazon-Gabe kein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko zu erwarten ist. Wird BYETTA zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff-Präparat gegeben, muss eine Verringerung der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Wird BYETTA in Kombination mit einem Basalinsulin gegeben, ist die Basalinsulin-Dosis zu überprüfen. Bei Patienten mit einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko, sollte eine Reduktion der Basalinsulin-Dosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Eine tägliche Anpassung der BYETTA-Dosis an den vom Patienten selbst gemessenen Blutzuckerspiegel ist nicht erforderlich. Allerdings kann eine Kontrolle des Blutzuckers durch den Patienten notwendig werden, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Basalinsulins anzupassen.

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

BYETTA sollte bei Patienten > 70 Jahren mit Vorsicht angewendet werden und die Dosis-escalation von 5  $\mu\text{g}$  auf 10  $\mu\text{g}$  sollte konservativ erfolgen. Bei Patienten > 75 Jahren ist die klinische Erfahrung sehr begrenzt.

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 50–80 ml/min) ist keine Dosisanpassung von BYETTA erforderlich.

Bei Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30–50 ml/min) sollte die Dosis-escalation von 5  $\mu\text{g}$  auf 10  $\mu\text{g}$  konservativ erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

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

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### Kinder und Jugendliche

Für Patienten unter 18 Jahren wurde die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Exenatide nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2).

Zurzeit verfügbare Daten werden in Abschnitt 5.2 vorgestellt, eine Empfehlung zur Dosierung kann allerdings nicht gemacht werden.

#### Art der Anwendung

Jede Dosis ist als eine subkutane Injektion in Oberschenkel, Abdomen oder Oberarm zu geben. BYETTA und Basalinsulin müssen getrennt in 2 Injektionen verabreicht werden.

Informationen zur Bedienung des Pens entnehmen Sie bitte Abschnitt 6.6 und der Bedienungsanleitung, die der Gebrauchsinformation beiliegt.

### 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

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

BYETTA darf nicht intravenös oder intramuskulär gegeben werden.

#### Einschränkung der Nierenfunktion

Bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vergrößerten Einzeldosen von 5  $\mu\text{g}$  BYETTA Häufigkeit und Schweregrad gastrointestinaler Nebenwirkungen. BYETTA wird bei Patienten mit terminaler 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 (siehe Abschnitt 4.2).

Es gibt gelegentliche Spontanberichte über 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 Diarrhoe und/oder die Gabe von Pharmaka, die bekanntermaßen die Nierenfunktion/den Flüssigkeitshaushalt beeinflussen. Die gleichzeitig gegebenen Arzneimittel beinhalteten ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorenblocker, nichtsteroidale Antiphlogistika und Diuretika. Die beobachteten Änderungen der Nierenfunktion waren unter einer symptomatischen Behandlung und einem Absetzen der potentiell das Ereignis auslösenden Arzneimittel, einschließlich BYETTA, reversibel.

#### Schwere gastrointestinale Erkrankungen

BYETTA 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 BYETTA 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 BYETTA gab es Spontanberichte über eine akute Pankreatitis. Ein Abklingen der Pankreatitis bei einer symptomatischen 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, schwere abdominale Schmerzen) informiert werden. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, muss BYETTA abgesetzt werden. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit BYETTA nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

#### Co-Medikation

Die Wirkung von BYETTA, die Magenentleerung zu verlangsamen, kann Ausmaß und Geschwindigkeit der Absorption oral gegebener Arzneimittel verringern. Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die eine schnelle gastrointestinale Resorption erfordern oder eine enge therapeutische Breite haben, muss BYETTA mit Vorsicht eingesetzt werden. Genaue Empfehlungen bezüglich der Einnahme solcher Arzneimittel während einer BYETTA-Behandlung finden sich im Abschnitt 4.5.

Die gleichzeitige Gabe von BYETTA mit D-Phenylalanin-Derivaten (Meglitiniden),  $\alpha$ -Glucosidasehemmern, Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren oder anderer GLP-1-Rezeptoragonisten wurde nicht untersucht und kann nicht empfohlen werden.

#### Patienten mit einem BMI $\leq 25$

Die Erfahrung bei Patienten mit einem BMI  $\leq 25$  ist begrenzt.

#### Schneller Gewichtsverlust

Bei etwa 5 % der Patienten in klinischen Studien, die mit Exenatide behandelt wurden, wurde ein Gewichtsverlust von mehr als 1,5 kg wöchentlich beobachtet. Ein Gewichtsverlust in dieser Höhe kann schädliche Folgen haben, z. B. Cholelithiasis.

#### Hypoglykämie

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

#### Sonstige Bestandteile

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

Das Arzneimittel enthält Metacresol, das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Wirkung von BYETTA, die Magenentleerung zu verlangsamen, kann Ausmaß und Geschwindigkeit der Absorption oral angewendeter Arzneimittel verringern. Patienten, die Arzneimittel erhalten, die eine geringe therapeutische Breite haben oder eine enge klinische Überwachung erfordern, müssen sorgfältig kontrolliert werden. Solche Arzneimittel sollten bezüglich der BYETTA-Injektion auf standardisierte Weise gegeben werden. Sollen solche Arzneimittel zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen werden, sind Patienten anzuweisen, diese wenn möglich mit einer Mahlzeit einzunehmen, zu der BYETTA nicht gegeben wird.

Bei oral anzuwendenden Arzneimitteln, deren Wirkung im besonderen Maße von einer Mindestkonzentration abhängt, z. B. Antibiotika, sind Patienten anzuweisen, diese Arzneimittel mindestens 1 Stunde vor der BYETTA-Injektion einzunehmen.

Magensaftresistente Zubereitungen, die Substanzen enthalten, die im Magen leicht abgebaut werden können, z. B. Protonenpumpenhemmer, sollten mindestens 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach einer BYETTA-Injektion eingenommen werden.

#### Digoxin, Lisinopril und Warfarin

Wenn Digoxin, Lisinopril oder Warfarin 30 min nach Exenatide gegeben wurden, wurde eine  $t_{\max}$ -Verschiebung von etwa 2 h beobachtet. Es wurde keine klinisch relevante Veränderung von  $C_{\max}$  oder AUC beobachtet. Nach Markteinführung wurden allerdings Spontanfälle von verlängerter Thromboplastinzeit (erhöhter INR Wert) berichtet, die bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und BYETTA auftraten. Bei Patienten, die mit Warfarin und/oder Cumarinderivaten behandelt werden, sollte daher während des Beginns der Therapie sowie während der Erhöhung der BYETTA-Dosis die Thromboplastinzeit engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Metformin oder Sulfonylharnstoffe

Es ist nicht zu erwarten, dass BYETTA eine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin oder Sulfonylharnstoffen ausübt. Dementsprechend hängt der Zeitpunkt der Einnahme dieser Arzneimittel nicht von der BYETTA-Injektion ab.

#### Paracetamol

Paracetamol wurde beispielhaft als Arzneimittel benutzt, um die Wirkung von Exenatide auf die Magenentleerung zu messen. Wurden 1000 mg Paracetamol zusammen mit 10  $\mu$ g BYETTA (0 h) sowie 1, 2 und 4 h nach der BYETTA-Injektion gegeben, wurden die Bioverfügbarkeit (AUC) von Paracetamol um 21 %, 23 %, 24 % bzw. 14 % verringert.  $C_{\max}$  war um 37 %, 56 %, 54 % bzw. 41 % verringert;  $t_{\max}$  erhöhte sich im Kontrollzeitraum von 0,6 h auf 0,9 h, 4,2 h, 3,3 h bzw. 1,6 h. Die Werte für AUC,  $C_{\max}$  und  $t_{\max}$  änderten sich nicht signifikant, wenn Paracetamol 1 Stunde vor der BYETTA-Injektion gegeben wurde. Aufgrund dieser Studienergebnisse ist eine Anpassung der Paracetamoldosis nicht erforderlich.

#### Hydroxymethylglutaryl-Coenzym-A (HMG CoA) Reduktase Inhibitoren

Wenn BYETTA (10  $\mu$ g zweimal 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 der 30-wöchigen placebokontrollierten klinischen Studien war die gleichzeitige Gabe von BYETTA und HMG-CoA-Inhibitoren nicht mit einheitlichen Veränderungen der Blutfettwerte verbunden (siehe Abschnitt 5.1). Obwohl eine Dosisanpassung nicht unbedingt erforderlich ist, sind möglicherweise Veränderungen der LDL- oder Gesamtcholesterolwerte zu erwarten. Daher müssen die Blutfettwerte in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

#### Ethinylestradiol und Levonorgestrel

Bei Gabe eines oralen Kombinationskontrazeptivums (30  $\mu$ g Ethinylestradiol plus 150  $\mu$ g Levonorgestrel) eine Stunde vor einer von zwei täglichen BYETTA 10  $\mu$ g Injektionen änderte sich weder für Ethinylestradiol noch für Levonorgestrel die Bioverfügbarkeit (AUC),  $C_{\max}$  oder  $C_{\min}$ . Wird das orale Kontrazeptivum 30 Minuten nach der BYETTA-Injektion gegeben, ändert sich die Bioverfügbarkeit nicht, aber  $C_{\max}$  von Ethinylestradiol wird 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 wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Möchte eine Patientin schwanger werden, oder tritt eine Schwangerschaft ein, ist die BYETTA-Behandlung abzubrechen.

#### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von BYETTA während der Schwangerschaft vor. In Tierstudien zeigte sich eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. BYETTA 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. BYETTA sollte 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 BYETTA in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder einem Basalinsulin 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, Erbrechen und Durchfall). Die am häufigsten berichtete einzelne Nebenwirkung war Übelkeit, die zu Behandlungsbeginn auftrat und im Laufe der Behandlung abnahm. Es kann zu einer Hypoglykämie kommen, wenn BYETTA zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet wird. Die Nebenwirkungen von BYETTA waren meist leicht bis mäßig im Schweregrad.

Nach der Markteinführung von Exenatide 2 × täglich wurden akute Pankreatitis mit

unbekannter Häufigkeit und akutes Nierenversagen gelegentlich berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind Nebenwirkungen von BYETTA aus klinischen Studien und Spontanberichten (nicht beobachtet in klinischen Studien, Häufigkeit nicht bekannt) aufgeführt.

Die Datenquelle klinischer Studien mit Exenatide umfasst 18 placebokontrollierte Studien, 21 aktive Vergleichsstudien und 2 unverblindete Studien. Hintergrundtherapien schlossen Metformin, einen Sulfonylharnstoff, ein Thiazolidindion oder eine Kombination oraler Antidiabetika ein.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend in MedDRA Terminologie nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Patienten-Häufigkeit ist definiert als: sehr häufig (≥ 1/10), häufig

(≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar), einschließlich Einzelberichte.

Wenn BYETTA in Kombination mit einer Basalinsulin-Therapie eingesetzt wurde, waren Inzidenz und Art anderer beobachteter Nebenwirkungen ähnlich zu denen, die in den kontrollierten Studien mit Exenatide-Monotherapie, mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff oder einem Thiazolidindion bzw. mit oder ohne Metformin auftraten.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen Hypoglykämie

In Studien, bei denen Patienten mit BYETTA und einem Sulfonylharnstoff (mit oder ohne Metformin) behandelt wurden, stieg die Inzidenz einer Hypoglykämie im Vergleich zu Placebo an (23,5 % und 25,2 % gegen 12,6 % und 3,3 %), anscheinend in Abhängigkeit

**Tabelle 1: Nebenwirkungen von BYETTA, identifiziert durch klinische Studien und Spontanberichte**

Systemorganklasse/ Bezeichnung der Nebenwirkung	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 Metformin und einem Sulfonylharnstoff) <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>					
Hypoglykämie (mit einem Sulfonylharnstoff)	X <sup>1</sup>					
Verminderter Appetit		X <sup>1</sup>				
Dehydration, üblicherweise zusammen mit Übelkeit, Erbrechen und/oder Durchfall			X <sup>1</sup>			
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>						
Kopfschmerzen <sup>2</sup>		X <sup>1</sup>				
Schwindel		X <sup>1</sup>				
Geschmacksstörung			X <sup>1</sup>			
Schläfrigkeit			X <sup>1</sup>			
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>						
Intestinale Obstruktion				X <sup>1</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>				
Akute Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4)						X <sup>3</sup>
Aufstoßen			X <sup>1</sup>			
Verstopfung		X <sup>1</sup>				
Blähungen		X <sup>1</sup>				
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>						
Vermehrtes Schwitzen <sup>2</sup>		X <sup>1</sup>				
Haarausfall			X <sup>1</sup>			
Makulöses und papulöses Exanthem						X <sup>3</sup>
Juckreiz und/oder Urtikaria		X <sup>1</sup>				
Angioneurotisches Ödem						X <sup>3</sup>

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse/ Bezeichnung der Nebenwirkung	Häufigkeit des Auftretens					
	sehr häufig	häufig	gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>						
Veränderte Nierenfunktion, einschließlich akutem Nierenversagen, Verschlechterung eines chronischen Nierenversagens, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, erhöhtes Serumkreatinin			X <sup>1</sup>			
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>						
Gefühl der inneren Unruhe		X <sup>1</sup>				
Schwäche <sup>2</sup>		X <sup>1</sup>				
Reaktionen an der Injektionsstelle			X <sup>1</sup>			
<b>Untersuchungen</b>						
Gewichtsverlust			X <sup>1</sup>			
Verlängerte Thromboplastinzeit bei gleichzeitiger Warfarin-Gabe, teilweise Berichte über Blutungen						X <sup>3</sup>

1 Häufigkeitsangabe basierend auf abgeschlossenen Langzeitstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von BYETTA mit insgesamt n = 5.763 (Patienten in Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonharnstoff n = 2.971).

2 In kontrollierenden Studien gegen Insulin, in denen gleichzeitig Metformin und Sulfonharnstoff gegeben wurden, war die Inzidenz dieser Nebenwirkungen ähnlich für Insulin- und BYETTA behandelte Patienten.

3 Daten von Spontanberichten (unbekannter Nenner)

sowohl von der BYETTA- als auch von der Sulfonharnstoffdosis.

Im Vergleich zu Placebo gab es keine klinisch relevanten Unterschiede in Inzidenz oder Schwere der Hypoglykämien unter Exenatide, wenn es zusammen mit einem Thiazolidindion-Präparat mit oder ohne Metformin gegeben wurde. Hypoglykämien wurde bei 11 % der Exenatide und 7 % der Placebo-Patienten berichtet.

Die meisten Hypoglykämien waren leicht bis mäßig und alle konnten durch orale Gabe von Kohlenhydraten behoben werden.

In einer 30-wöchigen Studie, bei der BYETTA oder Placebo zusätzlich zu einer bestehenden Basalinsulin-Therapie (Insulin glargin) gegeben wurde, wurde gemäß Prüfplan bei Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub> ≤ 8,0 % die Basalinsulin-Dosis um 20 % reduziert, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren. In beiden Behandlungsarmen wurde titriert, um die angestrebten Nüchternblutzuckerwerte zu erreichen (siehe Abschnitt 5.1). Vergleicht man die BYETTA- mit der Placebogruppe, ergibt sich kein klinisch signifikanter Unterschied in der Hypoglykämie-Inzidenz (25 % bzw. 29 %). Es gab keine schwere Hypoglykämie in der BYETTA-Gruppe.

In einer 24-wöchigen Studie, bei der entweder Insulin lispro Protaminsuspension oder Insulin glargin zusätzlich zu einer bestehenden BYETTA/Metformin oder BYETTA/Metformin/Thiazolidindion-Therapie gegeben wurde, betrug die Inzidenz von Patienten mit mindestens einer leichten Hypoglykämie 18 % bzw. 9 % und von einem Patienten wurde eine schwere Hypoglykämie berichtet. Bei Patienten, bei denen die bestehende Therapie auch einen Sulfonharnstoff beinhaltete, betrug die Inzidenz von Patienten mit mindestens einer leichten Hypoglykämie 48 % bzw. 54 %, von einem Patienten wurde eine schwere Hypoglykämie berichtet.

#### Übelkeit

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Übelkeit. 36 % der Patienten, die mit 5 µg oder 10 µg BYETTA behandelt wurden, berichteten über ein mindestens einmaliges Auftreten von Übelkeit. Das Auftreten von Übelkeit war meist leicht bis mäßig sowie dosisabhängig. Unter fortgesetzter Behandlung nahmen Häufigkeit und Schweregrad bei den meisten Patienten, bei denen zunächst Übelkeit auftrat, ab.

In kontrollierten Langzeitstudien über mindestens 16 Wochen lag die Häufigkeit eines Studienabbruchs aufgrund von unerwünschten Ereignissen bei 8 % bei BYETTA behandelten, 3 % bei placebobehandelten und 1 % bei insulinbehandelten Patienten. Die unerwünschten Ereignisse, die am häufigsten zu einem Studienabbruch führten, waren bei den mit BYETTA behandelten Patienten Übelkeit (4 % der Patienten) und Erbrechen (1 %). Bei placebobehandelten oder insulinbehandelten Patienten brachen < 1 % wegen Übelkeit oder Erbrechens ab.

In offenen Verlängerungsstudien berichteten mit BYETTA behandelte Patienten nach 82 Wochen über ähnliche unerwünschte Ereignisse, wie sie in kontrollierten Studien beobachtet worden waren.

#### Reaktionen an der Injektionsstelle

In kontrollierten Langzeitstudien (über mindestens 16 Wochen) berichteten etwa 5,1 % der mit BYETTA behandelten Patienten über Reaktionen an der Injektionsstelle. Diese Reaktionen waren üblicherweise gering ausgeprägt und führten normalerweise nicht zu einem Absetzen von BYETTA.

#### Immunogenität

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

der Zeit zurück und blieben innerhalb des Beobachtungszeitraums von 82 Wochen niedrig.

Der Prozentsatz von antikörperpositiven Patienten war in allen Studien etwa gleich. Bei Patienten, die gegen Exenatide gerichtete Antikörper entwickelten, traten tendenziell mehr Reaktionen an der Injektionsstelle auf (z. B. Hautrötung und Jucken), andererseits aber traten unerwünschte Ereignisse in vergleichbarer Art und Häufigkeit auf wie bei Patienten ohne gegen Exenatide gerichtete Antikörper. In den drei placebokontrollierten Studien (n = 963) hatten 38 % der Patienten nach 30 Wochen einen niedrigen Titer von gegen Exenatide gerichteten Antikörpern. Bei diesen Patienten war das Ausmaß der Blutzuckerkontrolle (HbA<sub>1c</sub>) im Allgemeinen vergleichbar zu der bei Patienten ohne Antikörpertiter. Zusätzlich hatten etwa 6 % der Patienten nach 30 Wochen höhere Antikörpertiter. Etwa die Hälfte dieser 6 % (3 % aller mit BYETTA behandelten Patienten in den kontrollierten Studien) zeigte keine offensichtliche Verbesserung der glykämischen Antwort durch BYETTA. In drei kontrollierten Vergleichsstudien (n = 790) gegen Insulin waren Wirksamkeit und beobachtete unerwünschte Ereignisse bei mit BYETTA behandelten Patienten unabhängig von den Antikörpertitern vergleichbar.

Die Untersuchung antikörperpositiver Proben aus einer unkontrollierten Langzeitstudie ergab keine signifikante Kreuzreaktivität mit ähnlichen endogenen Peptiden (Glucagon oder GLP-1).

#### 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 können schwere Übelkeit, schweres Erbrechen und schnell sinkende Blutzuckerwerte gehören. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene, unterstützende Behandlung (unter Umständen mit parenteraler Gabe) einzuleiten, die sich an der klinischen Symptomatik des Patienten orientiert.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin, ATC-Code: A10BX04.

##### Wirkmechanismus

Exenatide ist ein Glucagon-like-Peptide-(GLP-1)-Rezeptoragonist, das verschiedene antihyperglykämische Wirkungen des Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) zeigt.

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 glucoseabhängig die Sekretion von Insulin durch die Betazellen des Pankreas. Bei sinkender Blutzuckerkonzentration geht dadurch die Insulinsekretion zurück. Wenn Exenatide allein in Kombination mit Metformin gegeben wird, wurde im Vergleich zu Metformin plus Placebo kein Anstieg der Hypoglykämieinzidenz beobachtet. Dies kann auf einen Glucose-abhängigen insulinotropen Mechanismus zurückgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Exenatide unterdrückt die Glucagonsekretion, die beim Typ-2-Diabetes bekanntermaßen unangemessen erhöht ist. Geringere Glucagonkonzentrationen führen zu einer erniedrigten Glucoseabgabe der Leber. Exenatide beeinträchtigt jedoch nicht die normale Glucagonwirkung und die Wirkung anderer Hormone als Reaktion auf eine Hypoglykämie.

Exenatide verlangsamt die Entleerung des Magens und reduziert dadurch die Geschwindigkeit, in der mit der Nahrung aufgenommene Glucose in die Blutbahn gelangt.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

BYETTA verbessert bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die Blutzuckerkontrolle mittels eines Sofort- und Langzeiteffekts durch Senkung sowohl des postprandialen als auch des Nüchternblutzuckers.

**Tabelle 2: Kombinierte Ergebnisse der 30-wöchigen placebokontrollierten Studien („intent to treat“-Patienten)**

	Placebo	BYETTA 5 µg zweimal täglich	BYETTA 10 µg zweimal täglich
N	483	480	483
HbA <sub>1c</sub> (%), Ausgangswert	8,48	8,42	8,45
HbA <sub>1c</sub> (%), Veränderung gegenüber Ausgangswert	-0,08	-0,59	-0,89
Anteil der Patienten (%), die HbA <sub>1c</sub> ≤ 7 % erreichen	7,9	25,3	33,6
Anteil der Patienten (%), die HbA <sub>1c</sub> ≤ 7 % erreichen (Patienten, die das jeweilige Studienprotokoll vollständig durchliefen)	10,0	29,6	38,5
Körpergewicht (kg), Ausgangswert	99,26	97,10	98,11
Veränderung des Körpergewichts gegen- über Ausgangswert (kg)	-0,65	-1,41	-1,91

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

BYETTA-Studien mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder beiden als Ausgangstherapie

In die klinischen Studien waren 3945 Personen eingeschlossen (davon wurden 2997 mit Exenatide behandelt), 56 % waren männlich und 44 % weiblich. 319 Personen waren älter als 70 Jahre (davon wurden 230 mit Exenatide behandelt). 34 Personen waren älter als 75 Jahre (davon wurden 27 mit Exenatide behandelt).

BYETTA reduzierte HbA<sub>1c</sub> und Körpergewicht in drei placebokontrollierten Studien bei 30 Wochen lang behandelten Patienten, unabhängig davon, ob BYETTA in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder einer Kombination von beiden angewendet wurde. Diese Verringerung der HbA<sub>1c</sub>-Werte wurden im Allgemeinen 12 Wochen nach Behandlungsbeginn beobachtet. Siehe Tabelle 2. Die Verringerung der HbA<sub>1c</sub>-Werte sowie des Körpergewichts hielten in der Untergruppe der Patienten, die zweimal täglich mit 10 µg BYETTA behandelt wurden, für mindestens 82 Wochen an. Dies gilt für Patienten, die an der Verlängerung der placebokontrollierten und nicht-kontrollierten Studien teilgenommen haben (n = 137).

In Studien gegen Insulin verbesserte BYETTA (5 µg zweimal täglich über 4 Wochen, anschließend 10 µg zweimal täglich) in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff statistisch und klinisch signifikant die Blutzuckerkontrolle, was durch eine Abnahme des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gemessen wurde. Die Wirkung der Behandlung war in einer 26-wöchigen Studie der einer Insulin-glargin-Behandlung vergleichbar (mittlere Insulindosis bei Studienende 24,9 IE/Tag bei einem Bereich von 4–95 IE/Tag) sowie in einer 52-wöchigen Studie der einer Behandlung mit biphasischen Insulin aspart (mittlere Insulindosis bei Studienende 24,4 IE/Tag bei einem Bereich von 3–78 IE/Tag). BYETTA reduzierte den HbA<sub>1c</sub>-Wert von 8,21 % (n = 228) und 8,6 % (n = 222) um 1,13 und 1,01 %, während Insulin glargin diesen von 8,24 % (n = 227) um 1,10 % und biphasisches Insulin aspart diesen von 8,67 % (n = 224) um 0,86 reduzierte. In der 26-wöchigen Studie wurde mit BYETTA ein Gewichtsverlust

von 2,3 kg (2,6 %) und in der 52-wöchigen Studie ein Gewichtsverlust von 2,5 kg (2,7 %) erreicht, während die Insulinbehandlung mit einer Gewichtszunahme verbunden war. Die Unterschiede bei der Behandlung (BYETTA minus Vergleichspräparat) betrugen -4,1 kg in der 26-wöchigen Studie und -5,4 kg in der 52-wöchigen Studie. Von Patienten selbstgemessene 7-Punkt Blutzuckerprofile (vor und nach den Mahlzeiten und um 3 Uhr morgens) zeigten postprandial nach einer BYETTA-Injektion im Vergleich zu Insulin signifikant reduzierte Glucosewerte. Im Allgemeinen waren die Blutzuckerkonzentrationen vor den Mahlzeiten bei den Insulinpatienten niedriger als bei den BYETTA-Patienten. Die mittleren täglichen Blutzuckerkonzentrationen waren bei Insulin und BYETTA ähnlich. In diesen Studien war die Hypoglykämieinzidenz bei BYETTA- und Insulin-Behandlung ähnlich.

BYETTA-Studien mit Metformin, einem Thiazolidindion oder beiden als Ausgangstherapie

Zwei placebokontrollierte Studien wurden durchgeführt: BYETTA (n = 121 bzw. 111) oder Placebo (n = 112 bzw. 54) wurden in einer 16-wöchigen und in einer 26-wöchigen Studie zusätzlich zu einer bestehenden Thiazolidindion-Behandlung mit oder ohne Metformin gegeben. Von den BYETTA-Patienten wurden 12 % mit einem Thiazolidindion und BYETTA und 82 % mit einem Thiazolidindion, Metformin und BYETTA behandelt. BYETTA (5 µg zweimal täglich über 4 Wochen, anschließend 10 µg zweimal täglich) bewirkte im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerts (-0,7 % gegen + 0,1 %) sowie eine statistisch signifikante Abnahme des Körpergewichts (-1,5 kg gegen 0 kg) in der 16-wöchigen Studie. Die 26-wöchige Studie ergab ähnliche Ergebnisse mit einer im Vergleich zu Placebo statistisch signifikanten Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerts (-0,8 % gegen -0,1 %). Ein signifikanter Unterschied bei der Änderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungsgruppen war nicht gegeben (-1,4 gegen -0,8 kg). Wenn BYETTA in Kombination mit einem Thiazolidindion gegeben wurde, war die Hypoglykämieinzidenz ähnlich zu der von Placebo in Kombination mit einem

Thiazolidindion. Bei Patienten > 65 Jahren sowie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Erfahrung begrenzt. Die Inzidenz und Art anderer beobachteter Nebenwirkungen ähnelten denen, die in den 30-wöchigen kontrollierten Studien mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Metformin beobachtet wurden.

#### BYETTA-Studien in Kombination mit Basalinsulin

In einer 30-wöchigen Studie wurde entweder BYETTA (5 µg zweimal täglich über 4 Wochen, anschließend 10 µg zweimal täglich) oder Placebo zusätzlich zu Insulin glargin (mit oder ohne Metformin oder Pioglitazon oder mit beiden Substanzen zusammen) gegeben. Während der Studie wurde Insulin glargin innerhalb beider Behandlungsarme mit einem gängigen Algorithmus auf einen Nüchternblutzucker von etwa 5,6 mmol/l titriert. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 59 Jahre, die mittlere Diabetesdauer 12,3 Jahre.

Am Ende der Studie zeigten die BYETTA-Patienten (n = 137) im Vergleich zu den Placebo-Patienten (n = 122) eine statistisch signifikante Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes sowie des Gewichtes. BYETTA senkte den HbA<sub>1c</sub> um 1,7 % bei einem Ausgangswert von 8,3 %, während Placebo den HbA<sub>1c</sub> um 1,0 % bei einem Ausgangswert von 8,5 % senkte. Der Anteil der Patienten, die einen HbA<sub>1c</sub> < 7 % sowie einen HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 % erreichten betrug 56 % bzw. 42 % mit BYETTA und 29 % bzw. 13 % mit Placebo. Unter BYETTA wurde bei einem Ausgangsgewicht von 95 kg ein Gewichtsverlust von 1,8 kg beobachtet, dem eine Gewichtszunahme bei Placebo in Höhe von 1,0 kg bei einem Ausgangsgewicht von 94 kg gegenübersteht.

In der BYETTA-Gruppe nahm die Insulindosis um 13 Einheiten täglich zu, im Vergleich zu 20 Einheiten täglich in der Placebo-Gruppe. BYETTA reduzierte den Nüchternblutzucker um 1,3 mmol/l, Placebo um 0,9 mmol/l. In der BYETTA-Gruppe gab es im Vergleich zu Placebo einen signifikant geringeren postprandialen Blutzuckeranstieg nach dem Frühstück (-2,0 versus -0,2 mmol/l) und nach dem Abendessen (-1,6 versus +0,1 mmol/l), es gab keine Unterschiede nach dem Mittagessen.

In einer 24-wöchigen Studie, bei der entweder Insulin lispro Protaminsuspension oder Insulin glargin zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit BYETTA in Kombination mit Metformin, Metformin und Sulfonylharnstoff oder Metformin und Thiazolidindion gegeben wurde, wurde der HbA<sub>1c</sub> bei einem Ausgangswert von 8,2 % um 1,2 % (n = 170) bzw. um 1,4 % (n = 167) gesenkt. Eine Gewichtszunahme von 0,2 kg wurde bei mit Insulin lispro Protaminsuspension behandelten Patienten beobachtet (Ausgangsgewicht 102 kg) gegenüber einer Gewichtszunahme von 0,6 kg bei Insulin glargin Patienten (Ausgangsgewicht 103 kg).

In einer 30-wöchigen, offenen, aktiv kontrollierten vergleichenden Nicht-Unterlegenheitsstudie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von BYETTA (n = 315) gegenüber titriertem Insulin lispro dreimal täglich (n = 312) mit der Hintergrundtherapie von

optimiertem Basalinsulin glargin und Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes bewertet.

Nach einer Phase zur Optimierung von Basalinsulin (basal insulin optimization, BIO) wurden Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub> > 7,0 % randomisiert, entweder BYETTA oder Insulin lispro zusätzlich zu ihrer bestehenden Therapie von Insulin glargin und Metformin anzuwenden. In beiden Behandlungsgruppen titrierten die Patienten ihre Insulin-glargin-Dosis gemäß einem Algorithmus, der die aktuelle klinische Praxis widerspiegelt. Alle Patienten des BYETTA-Arms erhielten zunächst für vier Wochen 5 µg zweimal täglich. Nach 4 Wochen wurde ihre Dosis auf 10 µg zweimal täglich erhöht. Patienten in der mit BYETTA behandelten Gruppe mit einem HbA<sub>1c</sub> ≤ 8,0 % zum Ende der BIO-Phase reduzierten ihre Insulin-glargin-Dosis um mindestens 10 %.

BYETTA senkte den HbA<sub>1c</sub> vom Ausgangswert 8,3 % um 1,1 % und Insulin lispro senkte den HbA<sub>1c</sub> vom Ausgangswert 8,2 % um 1,1 %. Es wurde die Nicht-Unterlegenheit von BYETTA gegenüber titriertem Insulin lispro gezeigt. Der Patientenanteil, der einen HbA<sub>1c</sub> < 7 % erreichte, betrug bei BYETTA 47,9 % und bei Insulin lispro 42,8 %. Mit BYETTA wurde ein Gewichtsverlust um 2,6 kg vom Ausgangswert von 89,9 kg beobachtet, während mit Insulin lispro eine Gewichtszunahme um 1,9 kg vom Ausgangswert von 89,3 kg beobachtet wurde.

#### Nüchternblutfette

BYETTA zeigte keine unerwünschten Effekte auf Lipidparameter. Ein Trend zur Abnahme von Triglyceriden in Verbindung mit Gewichtsverlust wurde beobachtet.

#### Betazell-Funktion

Klinische Studien mit BYETTA weisen auf eine verbesserte Betazellen-Funktion hin. Dabei wurden Messungen wie das *homeostasis model assessment for beta-cell function* (HOMA-B) und das Verhältnis von Proinsulin zu Insulin verwendet.

Eine pharmakodynamische Studie zeigte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (n = 13) eine Wiederherstellung der ersten Phase der Insulinsekretion und eine verbesserte zweite Phase der Insulinsekretion nach einem intravenösen Glucosebolus.

#### Körpergewicht

Mit BYETTA behandelte Patienten zeigten eine vergleichbare Reduktion des Körpergewichts, unabhängig vom Auftreten von Übelkeit, allerdings nahm die Gruppe, bei der Übelkeit auftrat, in den kontrollierten Langzeitstudien von bis zu 52 Wochen stärker ab (mittlere Abnahme 2,4 kg im Vergleich zu 1,7 kg).

Es wurde gezeigt, dass die Gabe von Exenatide die Nahrungsaufnahme über einen verringerten Appetit und ein erhöhtes Sättigungsgefühl reduziert.

#### Kinder und Jugendliche

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Absorption

Nach subkutaner Gabe an Typ-2-Diabetiker erreicht Exenatide eine mediane Spitzenplasmakonzentration nach 2 h. Die mittlere Spitzenkonzentration von Exenatide (C<sub>max</sub>) betrug 211 pg/ml und die mittlere Bioverfügbarkeit (AUC<sub>0-∞</sub>) betrug 1036 pg·h/ml nach einer subkutanen Gabe von 10 µg Exenatide. Die Bioverfügbarkeit von Exenatide erhöhte sich proportional über die therapeutischen Dosisbereich von 5 µg bis 10 µg. Mit einer subkutanen Gabe von Exenatide in Abdomen, Oberschenkel oder Arm erreicht man eine vergleichbare Bioverfügbarkeit.

### Verteilung

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

### Biotransformation und Ausscheidung

Nichtklinische Studien haben gezeigt, dass Exenatide hauptsächlich durch glomeruläre Filtration mit sich anschließender Proteolyse ausgeschieden wird. In klinischen Studien beträgt die mittlere scheinbare Clearance von Exenatide 9 l/h und die mittlere terminale Halbwertszeit 2,4 h. Diese pharmakokinetischen Eigenschaften von Exenatide sind dosisunabhängig.

### Besondere Patientengruppen

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance 50 bis 80 ml/min) bis mäßiger (Kreatinin-Clearance 30 bis 50 ml/min) Einschränkung der Nierenfunktion war die Exenatide-Clearance im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion nur leicht reduziert (13 %ige Reduktion bei leichter und 36 %ige Reduktion bei mäßiger Nierenfunktionseinschränkung). Bei Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz war die Clearance signifikant um 84 % reduziert (siehe Abschnitt 4.2).

#### 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 und ethnische Zugehörigkeit

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

#### Ältere Patienten

Langzeitdaten 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 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 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.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei weiblichen Ratten, denen Exenatide 2 Jahre lang gegeben wurde, kam es in der Gruppe mit der höchsten Dosis, 250 µg/kg/Tag, zu einer erhöhten Inzidenz von benignen C-Zelladenomen der Schilddrüse. Diese Dosis führte zu einer Exenatideexposition, die 130-fach über der humanen Exposition während Behandlung liegt. Adjustiert an das Überleben war diese Inzidenz statistisch nicht signifikant. Es gab keine tumor erzeugende Antwort bei männlichen Ratten oder bei Mäusen beider Geschlechter.

Tierstudien geben keine Hinweise auf direkte schädigende Wirkungen bezüglich Fruchtbarkeit oder Schwangerschaft. Hohen Exenatidedosen während des mittleren Abschnitts der Tragzeit hatte bei Mäusen Auswirkungen auf das Skelett und verringerte das Wachstum der Feten. Auch bei Kaninchen verringerte sich das Wachstum der Feten. Hohe Exenatide-Dosen im letzten Abschnitt der Tragzeit und während der Stillzeit reduzierten das neonatale Wachstum.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Metacresol  
Mannitol  
Essigsäure 99 %  
Natriumacetat-Trihydrat  
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.  
Dauer der Haltbarkeit der Pens nach erstmaligem Gebrauch: 30 Tage

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).  
Nicht einfrieren.

#### Nach Anbruch

Nicht über 25 °C lagern.  
Der Pen soll nicht mit aufgeschraubter Nadel aufbewahrt werden.  
Die Schutzkappe sollte dem Pen wieder aufgesetzt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-I-Glaspatrone mit einem (Bromobutyl-) Gummikolben, einer Gummischeibe und einer Aluminiumkappe. Die Patronen sind in einen Fertigpen eingebaut.

BYETTA® 5 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen

Jeder Pen enthält 60 Dosen der sterilen, konservierten Lösung (etwa 1,2 ml).

BYETTA® 10 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen

Jeder Pen enthält 60 Dosen der sterilen, konservierten Lösung (etwa 2,4 ml).

Packungsgrößen zu 1 und 3 Pens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Injektionsnadeln sind nicht enthalten.

Für den BYETTA-Pen eignen sich Nadeln der Firma Becton-Dickinson.

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

Der Patient ist anzuweisen, die Nadel nach jeder Injektion zu entsorgen.

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

#### Bedienungsanleitung

Der BYETTA-Pen darf nur von einer Person angewendet werden.

Die der Gebrauchsinformation beiliegende Bedienungsanleitung für den Pen muss sorgfältig befolgt werden. Der Pen wird ohne Nadel aufbewahrt.

BYETTA darf nicht verwendet werden, wenn Partikel zu erkennen sind, oder die Lösung trüb und/oder farbig ist.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Schweden

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

BYETTA® 5 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen

EU/1/06/362/001–2

BYETTA® 10 Mikrogramm Injektionslösung, Fertigpen

EU/1/06/362/003–4

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20. Nov. 2006

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
20. Nov. 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

BYETTA® 5 Mikrogramm Injektionslösung

1 Fertigpen mit 60 Einzeldosen [N 2].

1 Fertigpen mit 60 Einzeldosen (Klinikpackung).

BYETTA® 10 Mikrogramm Injektionslösung

1 Fertigpen mit 60 Einzeldosen [N 2].

3 × 1 Fertigpen mit 60 Einzeldosen [N 3].

1 Fertigpen mit 60 Einzeldosen (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