

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bydureon 2 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 2 mg exenatide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie.

Poeder: wit tot gebroken wit poeder.

Oplosmiddel: heldere, kleurloze tot lichtgele of lichtbruine oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bydureon is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder met diabetes mellitus type 2 ter verbetering van glykemische controle in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen, basale insuline inbegrepen, wanneer de huidige behandeling, samen met dieet en lichaamsbeweging, geen adequate glykemische controle geeft.

Voor studieresultaten met betrekking tot combinaties, effecten op de glykemische controle en cardiovasculaire voorvallen, en de onderzochte populaties, zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 2 mg exenatide eenmaal per week.

Patiënten die omschakelen van exenatide met onmiddellijke afgifte (Byetta) op exenatide met verlengde afgifte (Bydureon of Bydureon BCise) kunnen voorbijgaande verhogingen in bloedglucoseconcentraties ervaren, die gewoonlijk verbeteren binnen de eerste twee weken na aanvang van de therapie. Patiënten die wisselen tussen de exenatide producten met verlengde afgifte (Bydureon of Bydureon BCise), kunnen dit doen zonder dat relevante effecten op de bloedglucoseconcentraties te verwachten zijn.

Als exenatide met verlengde afgifte wordt toegevoegd aan een lopende behandeling met metformine en/of een thiazolidinedion, kan de bestaande dosering metformine en/of thiazolidinedion worden voortgezet. Wanneer het wordt toegevoegd aan een behandeling met een sulfonylureumderivaat, moet een verlaging van de dosis sulfonylureumderivaat worden overwogen om het risico van hypoglykemie te verlagen (zie rubriek 4.4). Combinatietherapie met thiazolidinedion werd alleen onderzocht bij volwassenen patiënten.

Exenatide met verlengde afgifte moet eenmaal per week op dezelfde dag van de week worden toegediend. De dag van de wekelijkse toediening kan indien nodig worden gewijzigd zolang de laatste dosis tenminste drie dagen eerder werd toegediend. Exenatide met verlengde afgifte kan op ieder moment van de dag worden toegediend, met of zonder maaltijden.

Als er een dosis wordt gemist, moet die worden toegediend zodra dit praktisch mogelijk is, op voorwaarde dat de volgende reguliere dosis over 3 dagen of later is gepland. Daarna kunnen de patiënten hun gebruikelijk doseringsschema van één keer per week hervatten.

Als er een dosis wordt gemist en de volgende reguliere dosis 1 of 2 dagen later is gepland, dan mag de patiënt de gemiste dosis niet toedienen, maar dient exenatide met verlengde afgifte op de volgende reguliere doseringsdag te worden hervat.

Het gebruik van exenatide met verlengde afgifte vereist geen extra zelfcontrole. Zelfcontrole van de bloedglucose is nodig om de dosis van het sulfonyleureumderivaat en van de insuline aan te passen, met name wanneer de behandeling met exenatide met verlengde afgifte is gestart en de dosis insuline is verlaagd. Een stapsgewijze benadering van de verlaging van de insulinedosis wordt aanbevolen.

Als na discontinuering van exenatide met verlengde afgifte wordt begonnen met een andere glucoseverlagende behandeling, moet met de verlengde werking van het geneesmiddel rekening gehouden worden (zie rubriek 5.2).

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig gebaseerd op leeftijd. Omdat de nierfunctie echter in het algemeen afneemt met de leeftijd, dient met de nierfunctie van de patiënt rekening gehouden te worden (zie *Nierinsufficiëntie*) (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig.

Exenatide met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met terminale nierziekte of ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] < 30 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 10 jaar (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik

Exenatide met verlengde afgifte is bedoeld voor toediening door de patiënt zelf. Elke kit mag maar door één persoon gebruikt worden en is voor eenmalig gebruik.

Het wordt sterk aanbevolen dat patiënten en zorgverleners voor aanvang van de behandeling met exenatide met verlengde afgifte worden getraind door hun arts of diabetesverpleegkundige. De “Instructies voor de gebruiker” in de verpakking moeten nauwkeurig worden gevolgd.

Elke dosis moet direct na suspenderen van het poeder in het oplosmiddel in de buik, dij of de achterkant van de bovenarm worden toegediend als een subcutane injectie.

Bij gebruik met insuline moeten exenatide met verlengde afgifte en insuline als twee afzonderlijke injecties worden toegediend.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en de “instructies voor de gebruiker”.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Exenatide met verlengde afgifte mag niet worden gebruikt door patiënten met diabetes mellitus type 1 of voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

Exenatide met verlengde afgifte is geen vervanger voor insuline. Diabetische ketoacidose is gemeld bij insuline-afhankelijke patiënten na snelle stopzetting of dosisverlaging van insuline (zie rubriek 4.2).

Exenatide met verlengde afgifte dient niet als intraveneuze of intramusculaire injectie te worden toegediend.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met terminale nierziekte die worden gedialyseerd, namen bij toediening van enkelvoudige doses exenatide met onmiddellijke afgifte de frequentie en ernst van gastro-intestinale bijwerkingen toe. Exenatide met verlengde afgifte wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met terminale nierziekte of ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min).

Er zijn met exenatide soms voorvallen van een veranderde nierfunctie geweest, waaronder een toegenomen serumcreatinine, nierinsufficiëntie, verslechterd chronisch nierfalen en acuut nierfalen, waarbij soms hemodialyse nodig was. Soms betrof dit patiënten die voorvallen ondervonden die invloed kunnen hebben op de hydratatie, waaronder misselijkheid, braken en/of diarree en/of die geneesmiddelen gebruikten waarvan bekend is dat deze de nierfunctie/hydratatiestatus beïnvloeden. Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen waren angiotensineconverterendzylremmers, angiotensine-II-antagonisten, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen en diuretica. Omkeerbaarheid van de veranderde nierfunctie is waargenomen bij ondersteunende behandeling en bij het staken van het gebruik van geneesmiddelen, waaronder exenatide, die mogelijk de oorzaak waren.

Ernstige gastro-intestinale aandoeningen

Exenatide met verlengde afgifte is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige gastro-intestinale ziekte, waaronder gastroparese. Het gebruik ervan gaat vaak gepaard met gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder misselijkheid, braken en diarree. Daarom wordt het gebruik van exenatide met verlengde afgifte niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige gastro-intestinale ziekte.

Acute pancreatitis

Het gebruik van GLP-1-receptoragonisten wordt in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. In klinische studies met exenatide met verlengde afgifte, deed acute pancreatitis zich voor bij 0,3% van de patiënten. Er zijn spontaan gemelde voorvallen van acute pancreatitis geweest met exenatide met verlengde afgifte. Genezing van pancreatitis is waargenomen bij ondersteunende behandeling, maar zeer zelden voorkomende gevallen van necrotiserende of hemorragische pancreatitis en/of overlijden zijn gerapporteerd. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over het kenmerkende symptoom van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige abdominale pijn. Als er een vermoeden van pancreatitis is, dient het gebruik van exenatide met verlengde afgifte gestaakt te worden. Als een acute pancreatitis wordt vastgesteld, dient de behandeling met exenatide met verlengde afgifte niet hervat te worden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een geschiedenis van pancreatitis.

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen

Het gelijktijdige gebruik van exenatide met verlengde afgifte en derivaten van D-fenylalanine (meglitiniden), alfa-glucosidaseremmers, dipeptidylpeptidase-4-remmers of andere

GLP-1-receptoragonisten is niet onderzocht. Het gelijktijdig gebruik van exenatide met verlengde afgifte en met onmiddellijke afgifte is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen.

Gebrek aan werkzaamheid door anti-drug-antilichamen (ADA) bij pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten zijn mogelijk vatbaarder voor het ontwikkelen van hoge ADA-titers dan volwassenen (zie rubriek 4.8). Patiënten met antilichamen met een hogere titer kunnen een verzwakte HbA_{1c}-respons hebben.

Er zijn geen commerciële tests van anti-drug-antilichamen beschikbaar, maar als gerichte glykemische controle niet wordt bereikt ondanks bevestigde therapietrouw van de patiënt, dienen artsen, ongeacht de reden voor het gebrek aan werkzaamheid, alternatieve antidiabetische therapie te overwegen.

Interactie met warfarine

Bij gelijktijdig gebruik van warfarine en exenatide zijn er gevallen van verhoogd INR (International Normalised Ratio) spontaan gerapporteerd, soms gepaard gaand met bloedingen (zie rubriek 4.5).

Hypoglykemie

Tijdens klinische studies is gebleken dat de kans op hypoglykemie verhoogd was bij gebruik van exenatide met verlengde afgifte in combinatie met een sulfonylureumderivaat. In klinische studies was de incidentie van hypoglykemie bovendien verhoogd bij patiënten met milde nierinsufficiëntie die een combinatie met een sulfonylureumderivaat kregen. Om het risico van hypoglykemie bij gebruik van een sulfonylureumderivaat te verlagen, dient verlaging van de dosis van het sulfonylureumderivaat te worden overwogen.

Snel gewichtsverlies

Snel gewichtsverlies (> 1,5 kg per week) is gerapporteerd bij patiënten die met exenatide zijn behandeld. Gewichtsverlies in deze mate kan ernstige consequenties hebben. Patiënten die een snel gewichtsverlies vertonen, dienen onderzocht te worden op verschijnselen en symptomen van cholelithiasis.

Discontinueren van de behandeling

Na discontinuering kan het effect van exenatide met verlengde afgifte voortduren omdat de plasmaspiegels van exenatide afnemen over een periode van 10 weken. De keuze van andere geneesmiddelen en de bepaling van de dosis dienen in overeenstemming hiermee overwogen te worden: bijwerkingen kunnen voortduren en de werking kan, op zijn minst gedeeltelijk, voortduren tot de exenatidespiegels afnemen.

Aspiratie in verband met algemene anesthesie of diepe sedatie

Er zijn gevallen van pulmonale aspiratie gemeld bij patiënten die GLP-1-receptoragonisten toegediend kregen tijdens algehele anesthesie of diepe sedatie. Daarom moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op residuale maaginhoud als gevolg van vertraagde maaglediging (zie rubriek 4.8) alvorens over te gaan tot procedures met algemene anesthesie of diepe sedatie.

Hulpstoffen

Natriumgehalte: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sulfonylureumderivaten

De dosering van een sulfonylureumderivaat kan om een aanpassing vragen vanwege de verhoogde kans op hypoglykemie gerelateerd aan behandeling met sulfonylureumderivaten (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Maaglediging

De resultaten van een studie waarin paracetamol werd gebruikt als een marker van maaglediging wijzen er op dat het effect van exenatide met verlengde afgifte om de maaglediging te vertragen gering is en naar verwachting geen klinisch significante reductie veroorzaakt in de snelheid en omvang van de absorptie van gelijktijdig toegediende orale geneesmiddelen. Daarom zijn geen dosisaanpassingen van geneesmiddelen, die gevoelig zijn voor een vertraagde maaglediging, noodzakelijk.

Wanneer na 14 weken behandeling met exenatide met verlengde afgifte paracetamoltabletten van 1000 mg met of zonder maaltijd werden toegediend, werden er geen significante veranderingen in de AUC van paracetamol waargenomen vergeleken met de controleperiode. De C_{max} van paracetamol nam af met 16% (na vasten) en 5% (na eten) en de t_{max} was toegenomen van ongeveer 1 uur in de controleperiode tot respectievelijk 1,4 uur (na vasten) en 1,3 uur (na eten).

De volgende interactiestudies zijn uitgevoerd met 10 mcg exenatide met onmiddellijke afgifte maar niet met exenatide met verlengde afgifte.

Warfarine

Een vertraging in de t_{max} van ongeveer 2 uur werd waargenomen wanneer warfarine 35 min. na exenatide met onmiddellijke afgifte werd toegediend. Er werden geen klinisch relevante effecten op de C_{max} of de AUC waargenomen. Er is spontane rapportage van een verhoogd INR bij gelijktijdig gebruik van warfarine en exenatide met verlengde afgifte. De INR dient gecontroleerd te worden bij aanvang van de behandeling met exenatide met verlengde afgifte bij patiënten die warfarine en/of cumarinederivaten krijgen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Hydroxymethylglutarylcoënzym-A (HMG-CoA)-reductaseremmers

De AUC en C_{max} van lovastatine werden met respectievelijk ongeveer 40% en 28% verlaagd, en de t_{max} werd met ongeveer 4 uur vertraagd wanneer exenatide met onmiddellijke afgifte gelijktijdig met een enkelvoudige dosis lovastatine (40 mg) werd toegediend in vergelijking met toediening van lovastatine alleen. In de 30 weken durende placebogecontroleerde klinische studies met exenatide met onmiddellijke afgifte ging gelijktijdig gebruik van exenatide en HMG-CoA-reductaseremmers niet gepaard met consistente veranderingen in lipidenprofielen (zie rubriek 5.1). Hoewel er geen vooraf vastgestelde aanpassing van de dosis nodig is, dienen de lipidenprofielen op een geschikte wijze gecontroleerd te worden.

Digoxine en lisinopril

In interactiestudies naar het effect van exenatide met onmiddellijke afgifte op digoxine en lisinopril werden geen klinisch relevante effecten op de C_{max} of de AUC waargenomen, hoewel er wel een vertraging in de t_{max} van ongeveer 2 uur werd waargenomen.

Ethinylestradiol en levonorgestrel

De toediening van een oraal combinatie-anticonceptivum (30 µg ethinylestradiol plus 150 µg levonorgestrel) één uur voor exenatide met onmiddellijke afgifte gaf geen veranderingen in de AUC, de C_{max} of de C_{min} van zowel ethinylestradiol als levonorgestrel. Toediening van het orale anticonceptivum 35 minuten na exenatide had geen effect op de AUC, maar resulteerde in een vermindering van de C_{max} van ethinylestradiol met 45% en de C_{max} van levonorgestrel met 27-41%, en een vertraging van de t_{max} van 2-4 uur door een vertraagde maaglediging. De vermindering van de C_{max} is van beperkte klinische relevantie en een dosisaanpassing van orale anticonceptiva is niet nodig.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties met exenatide is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vanwege de lange eliminatietijd van exenatide met verlengde afgifte moeten vruchtbare vrouwen gedurende de behandeling met exenatide met verlengde afgifte anticonceptie toepassen. Het gebruik van dit geneesmiddel dient minstens 3 maanden vóór een geplande zwangerschap gestaakt te worden.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van exenatide met verlengde afgifte bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Exenatide met verlengde afgifte mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt en het gebruik van insuline wordt aanbevolen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of exenatide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Exenatide met verlengde afgifte mag niet worden gebruikt in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies bij mensen uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Exenatide met verlengde afgifte heeft een lichte invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Wanneer exenatide met verlengde afgifte wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat moet patiënten worden geadviseerd voorzorgen te nemen om hypoglykemie tijdens het besturen van voertuigen en het gebruik van machines te voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij volwassenen waren hoofdzakelijk gastro-intestinaal gerelateerd (misselijkheid was de meest voorkomende bijwerking en hield verband met het begin van de behandeling en nam af met de tijd; en diarree). Daarnaast kwamen reacties op de injectieplaats (jeuk, nodules, erytheem), hypoglykemie (met een sulfonylureumderivaat) en hoofdpijn voor. De meeste bijwerkingen van exenatide met verlengde afgifte waren licht tot matig in intensiteit.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen van exenatide met verlengde afgifte gevonden bij klinische studies en spontane meldingen bij volwassenen (niet waargenomen bij klinische studies, frequentie niet bekend) zijn in tabel 1 hieronder samengevat.

In de klinische studies met exenatide met verlengde afgifte bij volwassenen omvatten achtergrondbehandelingen dieet en lichaamsbeweging, metformine, een sulfonylureumderivaat, een thiazolidinedion, een combinatie van orale glucoseverlagende geneesmiddelen of een basale insuline.

De reacties zijn hieronder weergegeven als MedDRA-voorkeursterm per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen van exenatide met verlengde afgifte, waargenomen tijdens klinische studies en spontane meldingen bij volwassenenSysteem/orgaanklasse / bijwerking	Frequentie van voorkomen					
	Zeerv vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeerv zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen						
Door geneesmiddelen geïnduceerde trombocytopenie						X ⁴
Lever- en galaandoeningen						
Cholecystitis			X ⁶			
Cholelithiase			X ⁶			
Immuunsysteem-aandoeningen						
Anafylactische reactie				X ¹		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						
Hypoglykemie (met een sulfonyleureumderivaat)	X ¹					
Hypoglykemie (met insuline)		X ^{2,3}				
Verminderde eetlust		X ¹				
Dehydratie			X ¹			
Zenuwstelselaandoeningen						
Hoofdpijn		X ¹				
Duizeligheid		X ¹				
Dysgeusie			X ¹			
Somnolentie			X ¹			
Maagdarmstelselaandoeningen						
Intestinale obstructie			X ¹			
Acute pancreatitis (zie rubriek 4.4)			X ¹			
Misselijkheid	X ¹					
Braken		X ¹				
Diarree	X ¹					
Dyspepsie		X ¹				
Abdominale pijn		X ¹				
Gastro-oesofageale refluxziekte		X ¹				
Abdominale distensie		X ¹				
Eructatie			X ¹			
Obstipatie		X ¹				
Flatulentie		X ¹				
Vertraagde maaglediging			X ⁵			
Huid- en onderhuidaandoeningen						
Maculaire en papulaire uitslag						X ⁴

Tabel 1: Bijwerkingen van exenatide met verlengde afgifte, waargenomen tijdens klinische studies en spontane meldingen bij volwassenen	Frequentie van voorkomen					
	Systeem/orgaanklasse / bijwerking					
Pruritus, en/of urticaria		X ¹				
Angioneurotisch oedeem						X ⁴
Abcessen en cellulitis op de injectieplaats						X ⁴
Hyperhidrosis			X ¹			
Alopecia			X ¹			
Nier- en urinewegaandoeningen						
Veranderde nierfunctie, inclusief acuut nierfalen, verslechterd chronisch nierfalen, nierfunctiestoornis, toegenomen serumcreatinine (zie rubriek 4.4)			X ¹			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen						
Injectieplaats pruritus		X ¹				
Vermoeidheid		X ¹				
Injectieplaats erytheem		X ¹				
Injectieplaats uitslag			X ¹			
Asthenie		X ¹				
Zich zenuwachtig voelen				X ¹		
Onderzoeken						
Internationale genormaliseerde ratio verhoogd (zie rubriek 4.4)						X ⁴

¹ Mate van voorkomen gebaseerd op twaalf afgeronde langetermijnstudies naar werkzaamheid en veiligheid van exenatide met verlengde afgifte met totaal n=2868, (patiënten op sulfonylureumderivaat n=1002).

² Gebaseerd op hypoglykemische gebeurtenissen die 1. resulteren in verlies van bewustzijn, epileptische aanval of coma, die na toediening van glucagon of glucose zijn opgelost OF 2. waarbij hulp van een derde partij nodig is om het op te lossen vanwege verslechtering van bewustzijn of gedrag en een glucosewaarde van < 54 mg/dl (3 mmol/l) OF 3. resulteren in symptomen vergelijkbaar met hypoglykemie met gelijktijdig een glucose < 54 mg/dl (3 mmol/l) voor behandeling.

³ Frequentie gemeld in de 28 weken durende gecontroleerde behandelperiode met exenatide met verlengde afgifte toegevoegd aan insuline glargine (N=231).

⁴ Mate van voorkomen gebaseerd op spontaan gemelde gegevens met exenatide met verlengde afgifte (onbekende noemer).

⁵ Mate van voorkomen gebaseerd op zestien afgeronde langetermijnstudies naar werkzaamheid en veiligheid van exenatide met verlengde afgifte met totaal n = 4086.

⁶ Mate van voorkomen gebaseerd op afgeronde BYDUREON-studies naar werkzaamheid en veiligheid (totaal n=3560); inclusief DURATION 7- en DURATION 8-studies.

Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen
Door geneesmiddelen geïnduceerde trombocytopenie

Door geneesmiddelen geïnduceerde trombocytopenie (DITP) met exenatide-afhankelijke anti-bloedplaatjesantilichamen is gerapporteerd bij volwassenen in de periode nadat het geneesmiddel op de markt is gebracht. DITP is een immuun-gemedieerde reactie die veroorzaakt wordt door geneesmiddelafhankelijke bloedplaatjes-reactieve antilichamen. Deze antilichamen vernietigen de bloedplaatjes in aanwezigheid van het sensibiliserend geneesmiddel.

Hypoglykemie

De incidentie van hypoglykemie was verhoogd als exenatide met verlengde afgifte werd gebruikt bij volwassenen samen met een sulfonylureumderivaat (24,0% versus 5,4%) (zie rubriek 4.4). Om het risico van hypoglykemie geassocieerd met het gebruik van een sulfonylureumderivaat te reduceren, kan een verlaging van de dosering sulfonylureumderivaat in overweging genomen worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Exenatide met verlengde afgifte werd in verband gebracht met een significant lagere incidentie van episoden van hypoglykemie dan basaal insuline bij patiënten die ook metforminetherapie kregen (3% versus 19%) en bij patiënten die ook metformine plus een sulfonylureumderivaat kregen (20% versus 42%).

In 12 studies met exenatide met verlengde afgifte waren de meeste episoden van hypoglykemie (99,9%; n=649) mild en verdwenen na orale toediening van koolhydraten. Er is een rapport van één patiënt met ernstige hypoglykemie omdat hij een lage bloedglucosewaarde had (2,2 mmol/l) en hulp nodig had met orale behandeling met koolhydraten, hetgeen het voorval oploste.

Indien exenatide met verlengde afgifte toegevoegd werd aan basale insuline, was er geen initiële aanpassing van de insulinedosis nodig. Er waren geen klinisch significante verschillen in de incidentie van hypoglykemische episoden met exenatide met verlengde afgifte in combinatie met basale insuline vergeleken met insuline. Er waren geen ernstige hypoglykemische episoden in de groep die exenatide met verlengde afgifte en insuline kreeg.

Misselijkheid

De meest gemelde bijwerking bij volwassenen was misselijkheid. Van de patiënten behandeld met exenatide met verlengde afgifte maakte over het algemeen 20% melding van ten minste één episode van misselijkheid vergeleken met 34% bij patiënten die exenatide met onmiddellijke afgifte ontvingen. De meeste episoden van misselijkheid waren licht tot matig van aard. Bij voortzetting van de behandeling nam bij de meeste patiënten die in eerste instantie last hadden van misselijkheid de frequentie hiervan af.

De incidentie van terugtrekking vanwege bijwerkingen uit de 30 weken durende gecontroleerde studie was 6% voor patiënten behandeld met exenatide met verlengde afgifte en 5% voor patiënten behandeld met exenatide met onmiddellijke afgifte. Misselijkheid en braken waren de meest voorkomende bijwerkingen in beide behandelgroepen die leidden tot terugtrekking. Terugtrekking vanwege misselijkheid of braken afzonderlijk kwam voor bij < 1% van de patiënten behandeld met exenatide met verlengde afgifte en bij 1% van de patiënten behandeld met exenatide met onmiddellijke afgifte.

Reacties op de injectieplaats

Gedurende de 6 maanden gecontroleerde fase van de studies werden reacties op de injectieplaats bij volwassenen vaker gemeld bij patiënten die exenatide met verlengde afgifte kregen dan bij patiënten die werden behandeld met het vergelijkingsgeneesmiddel (16% versus een spreiding van 2-7%). Deze reacties waren doorgaans mild van aard en leidden gewoonlijk niet tot terugtrekking uit de studies. Patiënten kunnen bij continuering van de therapie behandeld worden om de symptomen te verlichten. Volgende injecties moeten iedere week op een andere injectieplaats gezet worden. In de periode sinds het geneesmiddel op de markt is gebracht, zijn er gevallen van abscessen en cellulitis op de injectieplaats gerapporteerd.

Kleine subcutane knobbeltjes op de injectieplaats werden in klinische studies frequent waargenomen, in overeenstemming met de bekende eigenschappen van preparaten met poly-(D,L-lactide-co-glycolide)-polymere microsferen. De meeste individuele knobbeltjes waren asymptomatisch, interfereerden niet met deelname aan de studie en verdwenen in 4 tot 8 weken.

Immunogeniciteit

Geneesmiddelen op basis van eiwitten en peptiden hebben potentieel immunogene eigenschappen; in overeenstemming hiermee kunnen patiënten na behandeling met exenatide met verlengde afgifte antilichamen tegen exenatide ontwikkelen. Bij de meeste patiënten die antilichamen ontwikkelen, dalen de antilichaamtiter na verloop van tijd.

De aanwezigheid van antilichamen (hoge of lage titers) heeft geen voorspellende waarde voor de glykemische controle van een individuele patiënt.

In klinische studies met exenatide met verlengde afgifte bij volwassenen had ongeveer 45% van de patiënten lage titers antilichamen tegen exenatide op het eindpunt van de studie. Over het geheel genomen was het percentage antilichaampositieve patiënten consistent in alle klinische studies. Over het geheel genomen was de mate van glykemische controle (HbA_{1c}) vergelijkbaar met die waargenomen bij degenen zonder antilichaamtiter. Gemiddeld had in de fase 3-studies 12% van de patiënten hoge antilichaamtiter. Bij een deel hiervan was de glykemische respons op exenatide met verlengde afgifte afwezig aan het einde van de gecontroleerde periode van de studies; 2,6% van de patiënten liet met hoge antilichaamtiter geen glucoseverbetering zien, terwijl 1,6% geen verbetering liet zien terwijl ze antilichaamnegatief waren.

Patiënten die antilichamen tegen exenatide ontwikkelden hadden de neiging meer toedieningsplaatsstoornissen (bijvoorbeeld roodheid van de huid en jeuk) te krijgen. Voor het overige waren de mate van voorkomen en soorten bijwerkingen gelijk aan die bij patiënten zonder antilichamen tegen exenatide.

Voor volwassen patiënten behandeld met exenatide met verlengde afgifte was in de studie van 30 weken en in de twee studies van 26 weken de incidentie van mogelijk immunogene toedieningsplaatsreacties 9% (meestal pruritus met of zonder erytheem). Deze reacties werden minder vaak waargenomen bij antilichaamnegatieve patiënten (4%) vergeleken met antilichaampositieve patiënten (13%), met een hogere incidentie bij diegenen met een hogere antilichaamtiter.

Onderzoek van antilichaampositieve monsters liet geen significante kruisreactiviteit zien met soortgelijke endogene peptiden (glucagon of GLP-1).

Snel gewichtsverlies

In een studie van 30 weken bij volwassenen ondervond ongeveer 3% ($n=4/148$) van de met exenatide met verlengde afgifte behandelde patiënten ten minste één tijdsperiode van snel gewichtsverlies (gedocumenteerd gewichtsverlies van meer dan 1,5 kg per week tussen twee opeenvolgende bezoeken in het kader van de studie).

Versnelde hartslag

In gepoolde klinische studies met exenatide met verlengde afgifte bij volwassenen werd een gemiddelde hartslagverhoging van 2,6 slagen per minuut (bpm) waargenomen ten opzichte van baseline (74 bpm). Vijftien procent van de met exenatide met verlengde afgifte behandelde patiënten had een gemiddelde hartslagverhoging van ≥ 10 bpm; circa 5% tot 10% van de proefpersonen in de andere behandelgroepen had een gemiddelde hartslagverhoging van ≥ 10 bpm.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van exenatide in een klinische studie met adolescenten en kinderen van 10 jaar of ouder (zie rubriek 5.1) was vergelijkbaar met dat waargenomen in de studies bij volwassenen.

In het pediatrische onderzoek waren er geen ernstige hypoglykemievoorvallen.

In de dubbelblinde studie van 24 weken had één patiënt (1,7%) in de groep met exenatide met verlengde afgifte en één patiënt (4,3%) in de placebogroep milde hypoglykemie (gedefinieerd als een niet-ernstige hypoglykemie-gebeurtenis met symptomen die overeenkwamen met hypoglykemie en

een glucosewaarde minder dan 3 mmol/l [54 mg/dl] voorafgaand aan de behandeling van de episode). Beide patiënten kregen insuline als achtergrondbehandeling.

Andere hypoglykemische gebeurtenissen, episoden die niet voldeden aan belangrijke of minder belangrijke criteria, werden door de onderzoeker gemeld bij respectievelijk 8 patiënten (13,6%) en 1 patiënt (4,3%) in de groep die exenatide met verlengde afgifte ontving en de placebogroep. Hiervan kregen 6 patiënten in de groep die exenatide met verlengde afgifte ontving en 1 patiënt in de placebogroep insuline als achtergrondbehandeling.

In het pediatrisch onderzoek was de maximale antilichaamtiter die op enig moment tijdens het onderzoek werd verkregen bij ongeveer 29,3% van de patiënten laag (< 625) en bij ongeveer 63,8% van de patiënten hoog (≥ 625). Het percentage patiënten met positieve antilichaamtitsers bereikte een piek rond week 12. Naarmate het onderzoek voortduurde tot week 52 was het percentage patiënten met hoge titers gedaald (30,4%) en het percentage patiënten met lage titers (41,3%) gestegen. Patiënten met antilichamen met een hogere titer kunnen een verzwakte HbA_{1c}-respons hebben (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Verschijnselen van overdosering met exenatide (gebaseerd op studies met exenatide met onmiddellijke afgifte) waren onder meer: ernstige misselijkheid, ernstig braken en snel dalende bloedglucoseconcentraties. In geval van overdosering moet een geschikte ondersteunende behandeling worden gestart in overeenstemming met de klinische klachten en verschijnselen van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, glucagonachtig peptide-1 (GLP-1) analogen, ATC-code: A10BJ01.

Werkingsmechanisme

Exenatide is een receptoragonist van glucagonachtig peptide-1 (GLP-1) die een aantal antihyperglykemische werkingen vertoont van glucagonachtig peptide-1 (GLP-1). De aminozuurvolgorde van exenatide overlapt gedeeltelijk die van humaan GLP-1. Het is aangetoond dat exenatide *in vitro* bindt aan de bekende humane GLP-1-receptor en deze activeert; het werkingsmechanisme ervan wordt gemedieerd door cyclisch AMP en/of andere intracellulaire signaleringsroutes.

Exenatide verhoogt de secretie van insuline door pancreatische bètacellen op glucoseafhankelijke wijze. Als bloedglucoseconcentraties dalen, neemt de insulineafgifte af. Wanneer exenatide werd gebruikt in combinatie met metformine en/of een thiazolidinedion, werd geen toename in het optreden van hypoglykemie gezien in vergelijking tot placebo in combinatie met metformine en/of een thiazolidinedion. Dit zou veroorzaakt kunnen worden door dit glucoseafhankelijke insulintrope mechanisme (zie rubriek 4.4).

Exenatide onderdrukt de glucagonafgifte, waarvan bekend is dat deze veel te hoog is bij patiënten met diabetes type 2. Lagere glucagonconcentraties leiden tot verminderde hepatische glucoseafgifte.

Echter, exenatide vermindert de normale glucagonrespons en andere hormonale reacties op hypoglykemie niet.

Exenatide vertraagt de maaglediging waardoor de snelheid van opname van de uit maaltijden afkomstige glucose in het bloed afneemt.

Gebleken is dat toediening van exenatide de voedselinname vermindert, dankzij afgenomen eetlust en toegenomen verzadigingsgevoel.

Farmacodynamische effecten

Exenatide verbetert de glykemische controle door middel van de langdurige effecten van afname van zowel de postprandiale als nuchtere glucoseconcentraties bij patiënten met diabetes type 2. In tegenstelling tot natuurlijk GLP-1, heeft exenatide met verlengde afgifte bij mensen een farmacokinetisch en farmacodynamisch profiel dat het geschikt maakt voor toediening eenmaal per week.

Een farmacodynamische studie met exenatide toonde bij patiënten met diabetes type 2 (n=13) een herstel aan van de eerste fase van insulinesecretie en verbeterde de tweede fase van insulinesecretie in respons op een intraveneuze bolusinjectie met glucose.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De resultaten van klinische langetermijnonderzoeken van exenatide met verlengde afgifte worden hieronder gepresenteerd. Deze onderzoeken bestonden uit 1356 volwassen proefpersonen behandeld met exenatide met verlengde afgifte, 52% mannen en 48% vrouwen; 230 proefpersonen (17%) waren ≥ 65 jaar oud.

Daarnaast werden in een dubbelblinde, placebogecontroleerde, cardiovasculaire uitkomststudie (EXSCCEL) 14.752 volwassen patiënten met type 2-diabetes en enigerlei CV-risico ingesloten, door het middel toe te voegen aan de bestaande gebruikelijke behandeling.

Glykemische controle

In twee studies bij volwassenen is exenatide met verlengde afgifte 2 mg eenmaal per week vergeleken met exenatide met onmiddellijke afgifte 5 μ g tweemaal daags gegeven gedurende 4 weken gevolgd door exenatide met onmiddellijke afgifte 10 μ g tweemaal daags gegeven. Eén studie duurde 24 weken (n=252) en de andere 30 weken (n=295), gevolgd door een open-labelverlenging waarin alle patiënten werden behandeld met exenatide met verlengde afgifte 2 mg eenmaal per week gedurende nog eens 7 jaar (n=258). In beide studies was de afname in HbA_{1c} in beide behandelgroepen al duidelijk bij de eerste HbA_{1c}-meting na behandeling (week 4 of 6).

Exenatide met verlengde afgifte resulteerde in een statistisch significante afname in HbA_{1c} vergeleken met patiënten die exenatide met onmiddellijke afgifte kregen (tabel 2).

Er werd een klinisch relevant effect waargenomen op het HbA_{1c} in de met exenatide met verlengde afgifte en exenatide met onmiddellijke afgifte behandelde patiënten, onafhankelijk van de antidiabetische achtergrondbehandeling in beide studies.

Klinisch en statistisch significant meer individuen op exenatide met verlengde afgifte bereikten een afname in HbA_{1c} van $\leq 7\%$ of $< 7\%$ in de twee studies (respectievelijk $p < 0,05$ en $p \leq 0,0001$), vergeleken met patiënten op exenatide met onmiddellijke afgifte.

Zowel patiënten op exenatide met verlengde afgifte als op exenatide met onmiddellijke afgifte bereikten een afname in gewicht vergeleken met de uitgangswaarde, hoewel het verschil tussen de twee behandelarmen niet significant was.

In de ongecontroleerde studieverlenging bereikten evalueerbare patiënten, die wisselden van exenatide met onmiddellijke afgifte naar exenatide met verlengde afgifte in week 30 (n=121), dezelfde verbetering in HbA_{1c} van -2,0% in week 52, ten opzichte van de baseline, als patiënten die behandeld werden met exenatide met verlengde afgifte.

In alle patiënten die de ongecontroleerde studieverlenging van 7 jaar hebben afgerond (n=122 van de 258 patiënten geïnccludeerd in de verlengingsfase), nam het HbA_{1c} geleidelijk toe vanaf week 52, maar was dit na 7 jaar nog steeds lager dan de uitgangswaarden (-1,5%). Gewichtsverlies hield aan gedurende 7 jaar in deze patiënten.

Tabel 2: Resultaten van twee studies met exenatide met verlengde afgifte versus exenatide met onmiddellijke afgifte in combinatie met dieet en lichaamsbeweging alleen, metformine en/of sulfonylureumderivaat en metformine en/of thiazolidinedion ('intention-to-treat'-patiënten)

Studie van 24 weken	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg	Exenatide met onmiddellijke afgifte 10 µg tweemaal daags
N	129	123
Gemiddeld HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,5	8,4
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
Patiënten (%) die HbA_{1c} < 7% bereikten	58	30
Verandering in nuchtere plasmaglucoze (mmol/l) (± SF)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	97	94
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
Studie van 30 weken		
N	148	147
Gemiddeld HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,3	8,3
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Patiënten (%) die HbA_{1c} ≤ 7% bereikten	73	57
Verandering in nuchtere plasmaglucoze (mmol/l) (± SF)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	102	102
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SF = standaardfout, BI = betrouwbaarheidsinterval, *p < 0,05; **p < 0,0001

Er is een studie van 26 weken gedaan bij volwassenen, waarin exenatide met verlengde afgifte 2 mg is vergeleken met insuline glargine eenmaal daags. Vergeleken met behandeling met insuline glargine liet exenatide met verlengde afgifte een superieure verandering in HbA_{1c} zien, een significante afname

in gemiddeld lichaamsgewicht en werd het met minder hypoglykemische gebeurtenissen in verband gebracht (tabel 3).

Tabel 3: Resultaten van een studie van 26 weken met exenatide met verlengde afgifte versus insuline glargine in combinatie met alleen metformine of metformine en sulfonyleureumderivaten ('intention-to-treat'-patiënten)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg	Insuline glargine¹
N	233	223
Gemiddeld HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,3	8,3
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Patiënten (%) die HbA_{1c} ≤ 7% bereikten	62	54
Verandering in nuchtere serumglucose (mmol/l) (± SF)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	91	91
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

SF = standaardfout, BI = betrouwbaarheidsinterval, *p < 0,05

¹ Insuline glargine werd gedoseerd tot een target glucoseconcentratie van 4,0 tot 5,5 mmol/l (72 tot 100 mg/dl). De gemiddelde dosering van insuline glargine aan het begin van de behandeling was 10,1 IE/dag oplopend tot 31,1 IE/dag voor de patiënten behandeld met insuline glargine.

De resultaten na 156 weken kwamen overeen met de eerder gerapporteerde resultaten uit het tussentijdse rapport na 26 weken. Behandeling met exenatide met verlengde afgifte resulteerde in een aanhoudende significante verbetering van de glykemische controle en van het lichaamsgewicht, ten opzichte van een behandeling met insuline glargine. De bevindingen na 156 weken met betrekking tot de veiligheid kwamen overeen met de gerapporteerde gegevens na 26 weken.

In een dubbelblinde studie van 26 weken werd exenatide met verlengde afgifte vergeleken met maximale dagelijkse doses sitagliptine en pioglitazon bij volwassenen die ook metformine gebruikten. Alle behandelgroepen hadden een significante afname van HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde. Exenatide met verlengde afgifte toonde superioriteit zowel ten opzichte van sitagliptine als van pioglitazon met betrekking tot verandering van HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde.

Exenatide met verlengde afgifte vertoonde significant grotere reducties in lichaamsgewicht vergeleken met sitagliptine. Patiënten op pioglitazon werden zwaarder (tabel 4).

Tabel 4: Resultaten van een studie van 26 weken met exenatide met verlengde afgifte versus sitagliptine en versus pioglitazon in combinatie met metformine ('intention-to-treat'-patiënten)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg	Sitagliptine 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
Gemiddeld HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde	8,6	8,5	8,5
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI) versus sitagliptine	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI) versus pioglitazon	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Patiënten (%) die HbA_{1c} ≤ 7% bereikten	62	36	49
Verandering in nuchtere serumglucose (mmol/l) (± SF)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde	89	87	88
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI) versus sitagliptine	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI) versus pioglitazon	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SF = standaardfout, BI = betrouwbaarheidsinterval, *p < 0,05; **p < 0,0001

In een dubbelblinde studie van 28 weken bij volwassenen werd de combinatie van exenatide met verlengde afgifte en dapagliflozine vergeleken met exenatide met verlengde afgifte alleen en dapagliflozine alleen bij individuen die ook metformine gebruikten. Alle behandelgroepen hadden een afname in HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde. De behandelgroep met exenatide met verlengde afgifte en dapagliflozine liet een superieure afname in HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde zien in vergelijking met exenatide met verlengde afgifte alleen en dapagliflozine alleen (tabel 5).

De combinatie van exenatide met verlengde afgifte en dapagliflozine vertoonde een significant grotere afname van het gewicht ten opzichte van elk geneesmiddel alleen (tabel 5).

Tabel 5: Resultaten van een studie van 28 weken met exenatide met verlengde afgifte en dapagliflozine versus exenatide met verlengde afgifte alleen en dapagliflozine alleen, in combinatie met metformine ('intention-to-treat'-patiënten)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg QW + dapagliflozine 10 mg QD	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg QW + placebo QD	Dapagliflozine 10 mg QD + placebo QW
N	228	227	230
Gemiddeld HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde	9,3	9,3	9,3
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (\pm SF) ^a	-2,0 (\pm 0,1)	-1,6 (\pm 0,1)	-1,4 (\pm 0,1)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen combinatie en het actieve geneesmiddel alleen (95% BI)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
Patiënten (%) die HbA_{1c} < 7% bereikten	45	27	19
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde in nuchtere plasmaglucoze (mmol/l) (\pmSF)^a			
Uitgangswaarde	-3,7 (\pm 0,2)	-2,5 (\pm 0,2)	-2,7 (\pm 0,2)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen combinatie en het actieve geneesmiddel alleen (95% BI)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde in 2-uurs postprandiale plasmaglucoze (mmol/l) (\pmSF)^a			
Uitgangswaarde	-4,9 (\pm 0,2)	-3,3 (\pm 0,2)	-3,4 (\pm 0,2)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen combinatie en het actieve geneesmiddel alleen (95% BI)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde	92	89	91
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (\pm SF) ^a	-3,6 (\pm 0,3)	-1,6 (\pm 0,3)	-2,2 (\pm 0,3)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen combinatie en het actieve geneesmiddel alleen (95% BI)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW=eenmaal per week, QD=eenmaal per dag, SF = standaardfout, BI = betrouwbaarheidsinterval, N = aantal patiënten.

^a Gecorrigeerde *least squares means* (LS Means) en verschil(len) tussen behandelgroepen in de verandering ten opzichte van uitgangswaarden op week 28 zijn gemodelleerd met *een mixed model with repeated measures* (MMRM) inclusief behandeling, gebied, baseline HbA_{1c}-stratum (< 9,0% of

$\geq 9,0\%$), week en behandeling per week-interactie als *fixed factors* en uitgangswaarde als een covariaat.

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

p-waarden zijn allemaal gecorrigeerde p-waarden voor multipliciteit.

Analyses zijn exclusief metingen na rescuebehandeling en na vroegtijdige discontinuering van studiemedicatie.

In een 28 weken durende dubbelblinde studie bij volwassenen, werd exenatide met verlengde afgifte toegevoegd aan insuline glargine met of zonder metformine vergeleken met placebo toegevoegd aan insuline glargine met of zonder metformine. Insuline glargine werd gedoseerd met als doel een nuchtere plasmaglucose van 4,0 tot 5,5 mmol/l (72 tot 99 mg/dl). Exenatide met verlengde afgifte toonde superioriteit aan in HbA_{1c}-reductie van de uitgangswaarde tot week 28 in vergelijking met placebo (tabel 6).

Exenatide met verlengde afgifte was superieur ten opzichte van placebo wat betreft de afname in gewicht in week 28 (tabel 6).

Tabel 6: Resultaten van een studie van 28 weken met exenatide met verlengde afgifte versus placebo in combinatie met insuline glargine alleen of met metformine ('intention-to-treat'-patiënten)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg + insuline glargine^a	Placebo + insuline glargine^a
N	230	228
Gemiddeld HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,5	8,5
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (\pm SF) ^b	-1,0 (\pm 0,1)	-0,2 (\pm 0,1)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Patiënten (%) die HbA_{1c} \leq 7% bereikten^c	33*	7
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	94	94
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (\pm SF) ^b	-1,0 (\pm 0,3)	0,5 (\pm 0,3)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
Verandering t.o.v. uitgangswaarde in 2-uurs postprandiale plasmaglucose (mmol/l) (\pmSE)^{b,d}	-1,6 (\pm 0,3)	-0,1 (\pm 0,3)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N=aantal patiënten in elke behandelgroep, SF=standaardfout, BI= betrouwbaarheidsinterval,

*p-waarden $< 0,001$ (gecorrigeerde p-waarden voor multipliciteit)

a. De *least squares means* (LS means) verandering in gemiddelde dagelijkse insulinedosis bedroeg 1,6 eenheden voor de groep met exenatide met verlengde afgifte en 3,5 eenheden voor de placebogroep.

b. Gecorrigeerde *least squares means* (LS means) en verschil(len) tussen behandelgroepen in de verandering ten opzichte van de uitgangswaarden op week 28 zijn gemodelleerd met *een mixed model with repeated measures* (MMRM) met behandeling, gebied, baseline HbA_{1c}-stratum ($< 9,0\%$ of $\geq 9,0\%$), baseline SU-gebruik stratum (ja of nee), week en behandeling per week-interactie als *fixed factors* en uitgangswaarde als een covariaat. De absolute verandering in 2-uurs postprandiale plasmaglucose op week 28 is op dezelfde manier gemodelleerd met gebruik van ANCOVA.

c. Alle patiënten zonder eindpuntdata werden beschouwd als niet-responders.

d. Na een standaard maaltijdtolerantietest

Analyses zijn exclusief metingen na rescuebehandeling en na vroegtijdige discontinuering van het geneesmiddel.

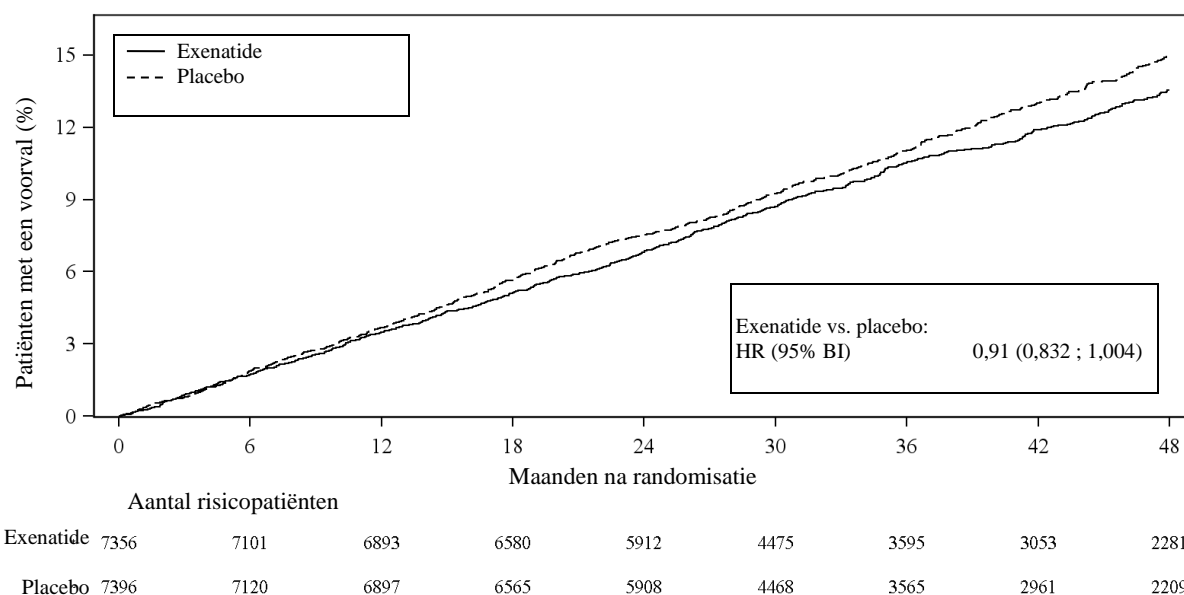
Cardiovasculaire evaluatie

EXSCEL was een pragmatische cardiovasculaire (CV-)uitkomststudie bij volwassen patiënten met type 2-diabetes en enigerlei CV-risico. In totaal werden 14.752 patiënten in een 1:1 verhouding gerandomiseerd naar ofwel exenatide 2 mg met verlengde afgifte eenmaal per week of placebo, toegevoegd aan de bestaande gebruikelijke behandeling die SGLT2-remmers kon omvatten. De patiënten werden opgevolgd volgens de gebruikelijke klinische praktijk gedurende een mediane periode van 38,7 maanden met een mediane behandelduur van 27,8 maanden. De vitale status was aan het einde van de studie bekend voor respectievelijk 98,9% van de patiënten in de groep die exenatide met verlengde afgifte kreeg en voor 98,8% van de patiënten die placebo kregen. De gemiddelde leeftijd bij start studiedeelname bedroeg 62 jaar (8,5% van de patiënten was ≥ 75 jaar). Ongeveer 62% van de patiënten was man. De gemiddelde BMI was $32,7 \text{ kg/m}^2$ en de gemiddelde diabetes-ziekteduur was 13,1 jaar. Het gemiddelde HbA_{1c} was 8,1%. Ongeveer 49,3% had een milde nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] ≥ 60 tot $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en 21,6% had een matige nierinsufficiëntie (eGFR ≥ 30 tot $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Over het geheel genomen had 26,9% van de patiënten geen enkel eerder CV-voorval, 73,1% had minstens één eerder CV-voorval.

Het primaire eindpunt voor veiligheid (non-inferioriteit) en werkzaamheid (superioriteit) in EXSCEL was de tijd tot het eerste bevestigde 'Major Adverse Cardiac Event' (MACE): cardiovasculaire (CV-) sterfte, niet-fataal myocardinfarct (MI) of niet-fatale beroerte. Het initiële secundaire eindpunt dat werd geëvalueerd was overlijden ongeacht de oorzaak.

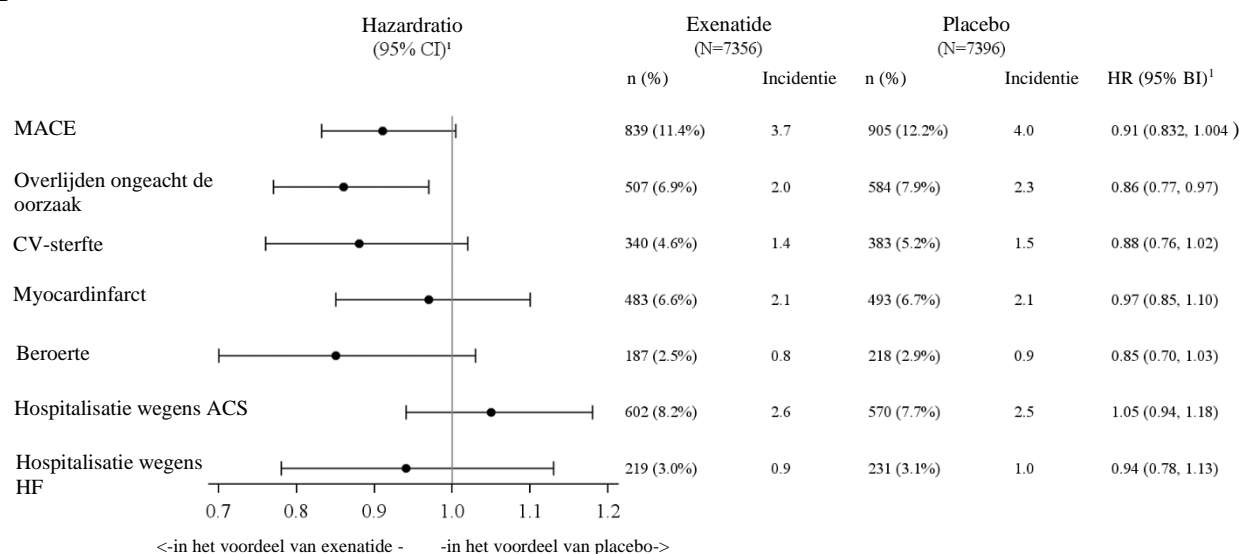
Exenatide met verlengde afgifte verhoogde het cardiovasculaire risico bij patiënten met type 2-diabetes mellitus niet in vergelijking met placebo, wanneer het werd toegevoegd aan de bestaande gebruikelijke behandeling (HR: 0,91; 95% BI: 0,832, 1,004; $p < 0,001$ voor non-inferioriteit); zie figuur 1. In een pre-gespecificeerde subgroepanalyse in EXSCEL, was de HR voor MACE 0,86 (95% BI: 0,77-0,97) bij patiënten met uitgangswaarde eGFR $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en 1,01 (95% BI: 0,86-1,19) bij patiënten met uitgangswaarde eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. De resultaten van de primaire samengestelde en secundaire cardiovasculaire eindpunten worden weergegeven in figuur 2.

Figuur 1: Tijd tot eerste bevestigde MACE ('intention-to-treat'-patiënten)



HR=hazardratio, BI=betrouwbaarheidsinterval

Figuur 2: Forest plot: analyse van de primaire en secundaire eindpunten ('intention-to-treat'-patiënten)



ACS=acuut coronair syndroom; BI=betrouwbaarheidsinterval; CV=cardiovasculair; HF=hartfalen; HR=hazardratio; MACE=major adverse cardiac event; MI=myocardinfarct; n=aantal patiënten met een voorval; N=aantal patiënten in de behandelgroep.

¹ HR (actief/placebo) en BI zijn gebaseerd op het regressiemodel van Cox, gestratificeerd op basis van een eerder CV-voorval, met alleen behandelgroep als verklarende variabele.

De noodzaak voor aanvullende antihyperglykemische medicatie was verminderd met 33% in de groep met exenatide met verlengde afgifte (de incidentie aangepast aan de duur van blootstelling was 10,5 per 100 patiëntjaren) in vergelijking met de placebogroep (de incidentie aangepast aan de duur van blootstelling was 15,7 per 100 patiëntjaren). Een afname van HbA_{1c} werd waargenomen gedurende het onderzoek met een algeheel behandelverschil van -0,53% (exenatide met verlengde afgifte vs. placebo).

Lichaamsgewicht

In alle studies met exenatide met verlengde afgifte is een vermindering van het lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen. In de 4 comparator-gecontroleerde studies werd deze vermindering van het lichaamsgewicht bij alle patiënten behandeld met exenatide met verlengde afgifte gezien, onafhankelijk van het voorkomen van misselijkheid, hoewel de vermindering groter was in de groep met misselijkheid (gemiddelde afname van -2,9 kg tot -5,2 kg met misselijkheid versus -2,2 kg tot -2,9 kg zonder misselijkheid).

In de 4 comparator-gecontroleerde studies, varieerde het aantal patiënten dat een afname van zowel lichaamsgewicht als HbA_{1c} had van 70% tot 79% (het aantal patiënten dat een afname van HbA_{1c} had varieerde van 88% tot 96%).

Plasma-/serumglucose

Behandeling met exenatide met verlengde afgifte resulteerde in significante reducties van nuchtere plasma-/serumglucoseconcentraties; deze reducties werden al na 4 weken waargenomen. In de placebo-gecontroleerde studie met insuline glargine, bedroeg de verandering van de uitgangswaarde tot week 28 van het nuchter plasmagluose -0,7 mmol/l in de groep met exenatide met verlengde afgifte en -0,1 mmol/l in de placebogroep. Er werden ook bijkomende reducties in postprandiale concentraties waargenomen. De verbetering in nuchtere plasmagluoseconcentraties was blijvend gedurende 52 weken.

Bèta-celfunctie

Bij gebruik van maten zoals beoordeling via het homeostasemodel (HOMA-B) duiden klinische studies met exenatide met verlengde afgifte op een verbeterd functioneren van bèta-cellen. Het effect op bèta-celfunctie was blijvend gedurende 52 weken.

Bloeddruk

In de 4 comparator-gecontroleerde studies met exenatide met verlengde afgifte werd er een afname van de systolische bloeddruk waargenomen (2,9 mmHg tot 4,7 mmHg). In de 30 weken durende vergelijkende studie met exenatide met onmiddellijke afgifte reduceerden zowel exenatide met verlengde afgifte als exenatide met onmiddellijke afgifte de systolische bloeddruk significant ten opzichte van de uitgangswaarde (respectievelijk $4,7 \pm 1,1$ mmHg en $3,4 \pm 1,1$ mmHg). Het verschil tussen de twee behandelingen was niet significant. De verbeteringen van de bloeddruk bleven gedurende 52 weken behouden.

In de placebo-gecontroleerde studie met insuline glargine, was de verandering van uitgangswaarde tot week 28 in de systolische bloeddruk -2,6 mmHg voor de groep met exenatide met verlengde afgifte en -0,7 mmHg voor de placebogroep.

Behandeling met de combinatie van exenatide met verlengde afgifte en dapagliflozine resulteerde na 28 weken in een significante gemiddelde afname van $-4,3 \pm 0,8$ mmHg in systolische bloeddruk in vergelijking met exenatide met verlengde afgifte alleen ($-1,2 \pm 0,8$ mmHg) ($p < 0,01$) of met dapagliflozine alleen ($-1,8 \pm 0,8$ mmHg) ($p < 0,05$).

Nuchtere lipiden

Exenatide met verlengde afgifte heeft geen negatieve effecten laten zien op lipidenparameters.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van exenatide 2 mg met verlengde afgifte eenmaal per week of placebo werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen bij adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder met type 2-diabetes die werden behandeld met dieet en lichaamsbeweging alleen of in combinatie met een stabiele dosis orale antidiabetica en/of insuline. Exenatide met verlengde afgifte was superieur ten opzichte van placebo in HbA_{1c}-reductie na 24 weken (tabel 7).

Tabel 7: Resultaten van een studie van 24 weken met exenatide met verlengde afgifte versus placebo bij adolescenten en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder ('intention-to-treat'-patiënten)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg QW	Placebo QW
‘Intention-to-Treat’-populatie (N)	58	24
Gemiddeld HbA _{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,11	8,22
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde vs. placebo (95% BI) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Gemiddeld nuchtere plasmaglucose (mmol/l)		
Uitgangswaarde	9,24	9,08
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg QW	Placebo QW
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde vs. placebo (95% BI) ^b	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	100,33	96,96
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde vs. placebo (95% BI) ^b	-1,22 (-3,59, 1,15)	
Percentage dat HbA _{1c} <7,0% bereikt	31,0%	8,3%
Percentage dat HbA _{1c} ≤6,5% bereikt	19,0%	4,2%
Percentage dat HbA _{1c} <6,5% bereikt	19,0%	4,2%

*p=0,012

^a Gecorrigeerde *least squares means* (LS means) en verschil tussen behandelgroepen in de verandering ten opzichte van de uitgangswaarden zijn bij elk bezoek gemodelleerd met *een mixed model with repeated measures* (MMRM) met behandeling, gebied, bezoek, behandelgroep per bezoekeninteractie, baseline HbA_{1c} en baseline HbA_{1c} per bezoekeninteractie als *fixed factors*, met behulp van een ongestructureerde covariantiematrix.

^b Gecorrigeerde *least squares means* (LS means) en verschil tussen behandelgroepen in de verandering ten opzichte van de uitgangswaarden zijn bij elk bezoek gemodelleerd met *een mixed model with repeated measures* (MMRM) met behandeling, gebied, bezoek, behandelgroep per bezoekeninteractie, uitgangswaarde, screening HbA_{1c} (< 9,0% of ≥ 9,0%) en uitgangswaarde per bezoekeninteractie als *fixed factors*, met behulp van een ongestructureerde covariantiematrix.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De absorptie-eigenschappen van exenatide weerspiegelen de eigenschappen van het preparaat met verlengde afgifte met exenatide met verlengde afgifte. Eenmaal geabsorbeerd in de bloedsomloop wordt exenatide gedistribueerd en uitgescheiden volgens zijn bekende systemische farmacokinetische eigenschappen (zoals in deze rubriek beschreven).

Absorptie

Na wekelijkse toediening van 2 mg exenatide met verlengde afgifte overschreden na 2 weken de gemiddelde exenatideconcentraties de minimaal werkzame concentraties (~ 50 pg/ml), met een geleidelijke toename in de gemiddelde plasma-exenatideconcentratie gedurende 6 tot 7 weken. Daarna bleven exenatideconcentraties van ongeveer 151-265 pg/ml behouden, hetgeen aangeeft dat steady-state was bereikt. Steady-state exenatideconcentraties blijven behouden gedurende het interval van 1 week tussen de doses met minimale fluctuaties van piek tot dal van deze gemiddelde therapeutische concentratie.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume van exenatide na subcutane toediening van een enkelvoudige dosis exenatide bedraagt 28 l.

Biotransformatie en eliminatie

Uit niet-klinische onderzoeken is gebleken dat exenatide hoofdzakelijk wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie met daaropvolgende proteolytische afbraak. De gemiddelde schijnbare klaring van exenatide is 9 l/uur. Deze farmacokinetische eigenschappen van exenatide zijn onafhankelijk van de dosis. Ongeveer 10 weken na stoppen van behandeling met exenatide met verlengde afgifte

kwamen de gemiddelde plasma-exenatideconcentraties beneden de minimaal detecteerbare concentraties.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Analyse van de populatiefarmacokinetische gegevens van patiënten met nierinsufficiëntie die 2 mg exenatide met verlengde afgifte kregen duidt erop dat er een toename in systemische blootstelling kan zijn van ongeveer 74% en 23% (mediane voorspelling in iedere groep) bij patiënten met respectievelijk matige (N=10) en milde (N=56) nierinsufficiëntie vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (N=84).

Leverinsufficiëntie

Er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Exenatide wordt voornamelijk geklaard door de nier; daarom heeft leverinsufficiëntie waarschijnlijk geen invloed op de exenatideconcentraties in het bloed.

Geslacht, ras en lichaamsgewicht

Geslacht, ras en lichaamsgewicht hebben geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van exenatide.

Ouderen

Gegevens bij ouderen zijn beperkt, maar duiden niet op opvallende veranderingen in blootstelling aan exenatide bij een hogere leeftijd tot ongeveer 75 jaar.

In een farmacokinetische studie met exenatide met onmiddellijke afgifte bij patiënten met diabetes type 2, resulteerde de toediening van exenatide (10 µg) bij 15 oudere individuen van 75 tot 85 jaar in een gemiddelde toename van de AUC van exenatide met 36% vergeleken met 15 individuen van 45 tot 65 jaar, waarschijnlijk gerelateerd aan een verminderde nierfunctie in de ouderengroep (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische populatieanalyse bij adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder met een lage ADA-titer met diabetes mellitus type 2 toonde aan dat toediening van exenatide met verlengde afgifte (2 mg) resulteerde in een blootstelling die vergelijkbaar was met die waargenomen bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit, uitgevoerd met exenatide met onmiddellijke afgifte of exenatide met verlengde afgifte.

Schildkliertumoren zijn waargenomen bij ratten en muizen met langwerkende GLP-1-receptoragonisten. In een 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie met exenatide met verlengde afgifte bij ratten, werd een verhoogde incidentie van C-celadenomen en C-celcarcinomen waargenomen bij doses ≥ 2 maal de menselijke systemische blootstelling op basis van de AUC. De klinische relevantie van deze bevindingen is momenteel onbekend.

Dierstudies met exenatide duiden niet op schadelijke effecten ten aanzien van vruchtbaarheid; hoge doses exenatide hadden effect op het skelet en verminderden de foetale en neonatale groei.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

poly-(D,L-lactide-co-glycolide)
sacharose

Oplosmiddel

carmellosenatrium
natriumchloride
polysorbaat 20
natriumdiwaterstoffosfaat, monohydraat
dinatriumfosfaat, heptahydraat
water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na suspensie

De suspensie moet meteen na het mengen van het poeder en oplosmiddel geïnjecteerd worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

Voorafgaand aan het gebruik mag de kit tot 4 weken beneden 30°C worden bewaard.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na het mengen, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het poeder is verpakt in een 3 ml injectieflacon van type I-glas, verzegeld met een chloorbutylrubberen stop en een aluminium verzegeling met een plastic afdekdopje.

Het oplosmiddel is verpakt in een voorgevulde 1,5 ml spuit van type I-glas, verzegeld met een broombutylrubberen stop en een rubberen zuiger.

Elke kit met één dosis bevat een injectieflacon met 2 mg exenatide, een voorgevulde spuit met 0,65 ml oplosmiddel, een injectieflaconkoppelstuk en twee injectienaalden (waarvan een reserve).

Verpakkingsgrootte van 4 kits met één dosis en een meerstuksverpakking van 12 (3 verpakkingen van 4) kits met één dosis.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De patiënt moet instructie krijgen om na elke injectie de spuit op een veilige manier weg te gooien, met de naald nog aangesloten. De patiënt hoeft niets van de kit voor eenmalig gebruik te bewaren.

Het oplosmiddel moet voor gebruik visueel onderzocht worden. Het oplosmiddel mag alleen worden gebruikt als het helder is en vrij van deeltjes. Het mengsel mag na suspenderen alleen gebruikt worden als het wit tot gebroken wit en troebel is.

Exenatide met verlengde afgifte moet onmiddellijk na suspenderen van het poeder in het oplosmiddel worden geïnjecteerd.

Exenatide met verlengde afgifte dat bevroren is geweest, mag niet gebruikt worden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-15185 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/696/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juni 2011

Datum van laatste verlenging: 18 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bydureon 2 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie in voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 2 mg exenatide. Na suspensie levert elke pen een dosis van 2 mg in 0,65 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie.

Poeder: wit tot gebroken wit poeder.

Oplosmiddel: heldere, kleurloze tot lichtgele of lichtbruine oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bydureon is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder met diabetes mellitus type 2 ter verbetering van glykemische controle in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen basale insuline inbegrepen, wanneer de huidige behandeling, samen met dieet en lichaamsbeweging, geen adequate glykemische controle geeft.

Voor studieresultaten met betrekking tot combinaties, effecten op de glykemische controle en cardiovasculaire voorvallen, en de onderzochte populaties, zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 2 mg exenatide eenmaal per week.

Patiënten die van exenatide met onmiddellijke afgifte (Byetta) omschakelen op exenatide met verlengde afgifte (Bydureon of Bydureon BCise) kunnen voorbijgaande verhogingen in bloedglucoseconcentraties ervaren, die gewoonlijk verbeteren binnen de eerste twee weken na aanvang van de therapie. Patiënten die wisselen tussen de exenatide producten met verlengde afgifte (Bydureon of Bydureon BCise), kunnen dit doen zonder dat relevante effecten op de bloedglucoseconcentraties te verwachten zijn.

Als exenatide met verlengde afgifte wordt toegevoegd aan een lopende behandeling met metformine en/of een thiazolidinedion, kan de bestaande dosering metformine en/of thiazolidinedion worden voortgezet. Wanneer het wordt toegevoegd aan een behandeling met een sulfonylureumderivaat, moet een verlaging van de dosis sulfonylureumderivaat worden overwogen om het risico van hypoglykemie te verlagen (zie rubriek 4.4). Combinatietherapie met thiazolidinedion werd alleen onderzocht bij volwassenen patiënten.

Exenatide met verlengde afgifte moet eenmaal per week op dezelfde dag van de week worden toegediend. De dag van de wekelijkse toediening kan indien nodig worden gewijzigd zolang de laatste

dosis tenminste drie dagen eerder werd toegediend. Exenatide met verlengde afgifte kan op ieder moment van de dag worden toegediend, met of zonder maaltijden.

Als er een dosis wordt gemist, moet die worden toegediend zodra dit praktisch mogelijk is, op voorwaarde dat de volgende reguliere dosis over 3 dagen of later is gepland. Daarna kunnen de patiënten hun gebruikelijk doseringsschema van één keer per week hervatten. Als er een dosis wordt gemist en de volgende reguliere dosis 1 of 2 dagen later is gepland, dan mag de patiënt de gemiste dosis niet toedienen, maar dient exenatide met verlengde afgifte op de volgende reguliere doseringsdag te worden hervat.

Het gebruik van exenatide met verlengde afgifte vereist geen extra zelfcontrole. Zelfcontrole van de bloedglucose is nodig om de dosis van het sulfonylureumderivaat en van de insuline aan te passen, met name wanneer de behandeling met exenatide met verlengde afgifte is gestart en de dosis insuline is verlaagd. Een stapsgewijze benadering van de verlaging van de insulinedosis wordt aanbevolen.

Als na discontinuering van exenatide met verlengde afgifte wordt begonnen met een andere glucoseverlagende behandeling, moet met de verlengde werking van het geneesmiddel rekening gehouden worden (zie rubriek 5.2).

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig gebaseerd op leeftijd. Omdat de nierfunctie echter in het algemeen afneemt met de leeftijd, dient met de nierfunctie van de patiënt rekening gehouden te worden (zie *Nierinsufficiëntie*). (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig.

Exenatide met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met terminale nierziekte of ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] < 30 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 10 jaar (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik

Exenatide met verlengde afgifte is bedoeld voor toediening door de patiënt zelf. Elke pen mag maar door één persoon gebruikt worden en is voor eenmalig gebruik.

Het wordt sterk aanbevolen dat patiënten voor therapieaanvang met exenatide met verlengde afgifte worden getraind door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De “Instructies voor de gebruiker” in de verpakking moeten nauwkeurig worden gevolgd.

Elke dosis moet direct na suspenderen van het poeder in het oplosmiddel in de buik, dij of de achterkant van de bovenarm worden toegediend als een subcutane injectie.

Bij gebruik met insuline moeten exenatide met verlengde afgifte en insuline als twee afzonderlijke injecties worden toegediend.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en de “instructies voor de gebruiker”.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Exenatide met verlengde afgifte mag niet worden gebruikt door patiënten met diabetes mellitus type 1 of voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

Exenatide met verlengde afgifte is geen vervanger voor insuline. Diabetische ketoacidose is gemeld bij insuline-afhankelijke patiënten na snelle stopzetting of dosisverlaging van insuline (zie rubriek 4.2).

Exenatide met verlengde afgifte dient niet als intraveneuze of intramusculaire injectie te worden toegediend.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met terminale nierziekte die worden gedialyseerd, namen bij toediening van enkelvoudige doses exenatide met onmiddellijke afgifte de frequentie en ernst van gastro-intestinale bijwerkingen toe. Exenatide met verlengde afgifte wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met terminale nierziekte of ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min).

Er zijn met exenatide soms voorvallen van een veranderde nierfunctie geweest, waaronder een toegenomen serumcreatinine, nierinsufficiëntie, verslechterd chronisch nierfalen en acuut nierfalen, waarbij soms hemodialyse nodig was. Soms betrof dit patiënten die voorvallen ondervonden die invloed kunnen hebben op de hydratatie, waaronder misselijkheid, braken en/of diarree en/of die geneesmiddelen gebruikten waarvan bekend is dat deze de nierfunctie/hydratatiestatus beïnvloeden. Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen waren angiotensineconverterendenzymremmers, angiotensine-II-antagonisten, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen en diuretica. Omkeerbaarheid van de veranderde nierfunctie is waargenomen bij ondersteunende behandeling en bij het staken van het gebruik van geneesmiddelen, waaronder exenatide, die mogelijk de oorzaak waren.

Ernstige gastro-intestinale aandoeningen

Exenatide met verlengde afgifte is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige gastro-intestinale ziekte, waaronder gastroparese. Het gebruik ervan gaat vaak gepaard met gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder misselijkheid, braken en diarree. Daarom wordt het gebruik van exenatide met verlengde afgifte niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige gastro-intestinale ziekte.

Acute pancreatitis

Het gebruik van GLP-1-receptoragonisten wordt in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. In klinische studies met exenatide met verlengde afgifte, deed acute pancreatitis zich voor bij 0,3% van de patiënten. Er zijn spontaan gemelde voorvallen van acute pancreatitis geweest met exenatide met verlengde afgifte. Genezing van pancreatitis is waargenomen bij ondersteunende behandeling, maar zeer zelden voorkomende gevallen van necrotiserende of hemorragische pancreatitis en/of overlijden zijn gerapporteerd. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over het kenmerkende symptoom van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige abdominale pijn. Als er een vermoeden van pancreatitis is, dient het gebruik van exenatide met verlengde afgifte gestaakt te worden. Als een acute pancreatitis wordt vastgesteld, dient de behandeling met exenatide met verlengde afgifte niet hervat te worden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een geschiedenis van pancreatitis.

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen

Het gelijktijdig gebruik van exenatide met verlengde afgifte met derivaten van D-fenylalanine (meglitiniden), alfa-glucosidaseremmers, dipeptidylpeptidase-4-remmers of andere GLP-1-receptoragonisten is niet onderzocht. Het gelijktijdig gebruik van exenatide met verlengde afgifte en met onmiddellijke afgifte is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen.

Gebrek aan werkzaamheid door anti-drug-antilichamen (ADA) bij pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten zijn mogelijk vatbaarder voor het ontwikkelen van hoge ADA-titers dan volwassenen (zie rubriek 4.8). Patiënten met antilichamen met een hogere titer kunnen een verzwakte HbA_{1c}-respons hebben.

Er zijn geen commerciële tests van anti-drug-antilichamen beschikbaar, maar als gerichte glykemische controle niet wordt bereikt ondanks bevestigde therapietrouw van de patiënt, dienen artsen, ongeacht de reden voor het gebrek aan werkzaamheid, alternatieve antidiabetische therapie te overwegen.

Interactie met warfarine

Bij gelijktijdig gebruik van warfarine en exenatide zijn er gevallen van verhoogd INR (International Normalised Ratio) spontaan gerapporteerd, soms gepaard gaand met bloedingen (zie rubriek 4.5).

Hypoglykemie

Tijdens klinische studies is gebleken dat de kans op hypoglykemie verhoogd was bij gebruik van exenatide met verlengde afgifte in combinatie met een sulfonylureumderivaat. In klinische studies was de incidentie van hypoglykemie bovendien verhoogd bij patiënten met milde nierinsufficiëntie die een combinatie met een sulfonylureumderivaat kregen. Om het risico van hypoglykemie bij gebruik van een sulfonylureumderivaat te verlagen, dient verlaging van de dosis van het sulfonylureumderivaat te worden overwogen.

Snel gewichtsverlies

Snel gewichtsverlies (> 1,5 kg per week) is gerapporteerd bij patiënten die met exenatide zijn behandeld. Gewichtsverlies in deze mate kan ernstige consequenties hebben. Patiënten die een snel gewichtsverlies vertonen, dienen onderzocht te worden op verschijnselen en symptomen van cholelithiasis.

Discontinueren van de behandeling

Na discontinuering kan het effect van exenatide met verlengde afgifte voortduren omdat de plasmaspiegels van exenatide afnemen over een periode van 10 weken. De keuze van andere geneesmiddelen en de bepaling van de dosis dienen in overeenstemming hiermee overwogen te worden: bijwerkingen kunnen voortduren en de werking kan, op zijn minst gedeeltelijk, voortduren tot de exenatidespiegels afnemen.

Aspiratie in verband met algemene anesthesie of diepe sedatie

Er zijn gevallen van pulmonale aspiratie gemeld bij patiënten die GLP-1-receptoragonisten toegediend kregen tijdens algehele anesthesie of diepe sedatie. Daarom moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op residuale maaginhoud als gevolg van vertraagde maaglediging (zie rubriek 4.8) alvorens over te gaan tot procedures met algemene anesthesie of diepe sedatie.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sulfonylureumderivaten

De dosering van een sulfonylureumderivaat kan om een aanpassing vragen vanwege de verhoogde kans op hypoglykemie gerelateerd aan behandeling met sulfonylureumderivaten (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Maaglediging

De resultaten van een studie waarin paracetamol werd gebruikt als een marker van maaglediging wijzen er op dat het effect van exenatide met verlengde afgifte om de maaglediging te vertragen gering is en naar verwachting geen klinisch significante reductie veroorzaakt in de snelheid en omvang van de absorptie van gelijktijdig toegediende orale geneesmiddelen. Daarom zijn geen dosisaanpassingen van geneesmiddelen, die gevoelig zijn voor een vertraagde maaglediging, noodzakelijk.

Wanneer na 14 weken behandeling met exenatide met verlengde afgifte paracetamoltabletten van 1000 mg met of zonder maaltijd werden toegediend, werden er geen significante veranderingen in de AUC van paracetamol waargenomen vergeleken met de controleperiode. De C_{\max} van paracetamol nam af met 16% (na vasten) en 5% (na eten) en de t_{\max} was toegenomen van ongeveer 1 uur in de controleperiode tot respectievelijk 1,4 uur (na vasten) en 1,3 uur (na eten).

De volgende interactiestudies zijn uitgevoerd met 10 mcg exenatide met onmiddellijke afgifte maar niet met exenatide met verlengde afgifte.

Warfarine

Een vertraging in de t_{\max} van ongeveer 2 uur werd waargenomen wanneer warfarine 35 min. na exenatide met onmiddellijke afgifte werd toegediend. Er werden geen klinisch relevante effecten op de C_{\max} of de AUC waargenomen. Er is spontane rapportage van een verhoogd INR bij gelijktijdig gebruik van warfarine en exenatide met verlengde afgifte. De INR dient gecontroleerd te worden bij aanvang van de behandeling met exenatide met verlengde afgifte bij patiënten die warfarine en/of cumarinederivaten krijgen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Hydroxymethylglutarylcoënzym-A (HMG-CoA)-reductaseremmers

De AUC en C_{\max} van lovastatine werden met respectievelijk ongeveer 40% en 28% verlaagd, en de t_{\max} werd met ongeveer 4 uur vertraagd wanneer exenatide met onmiddellijke afgifte gelijktijdig met een enkelvoudige dosis lovastatine (40 mg) werd toegediend in vergelijking met toediening van lovastatine alleen. In de 30 weken durende placebogecontroleerde klinische studies met exenatide met onmiddellijke afgifte ging gelijktijdig gebruik van exenatide en HMG-CoA-reductaseremmers niet gepaard met consistente veranderingen in lipidenprofielen (zie rubriek 5.1). Hoewel er geen vooraf vastgestelde aanpassing van de dosis nodig is, dienen de lipidenprofielen op een geschikte wijze gecontroleerd te worden.

Digoxine en lisinopril

In interactiestudies naar het effect van exenatide met onmiddellijke afgifte op digoxine en lisinopril werden geen klinisch relevante effecten op de C_{\max} of de AUC waargenomen, hoewel er wel een vertraging in de t_{\max} van ongeveer 2 uur werd waargenomen.

Ethinylestradiol en levonorgestrel

De toediening van een oraal combinatie-anticonceptivum (30 µg ethinylestradiol plus 150 µg levonorgestrel) één uur voor exenatide met onmiddellijke afgifte gaf geen veranderingen in de AUC, de C_{\max} of de C_{\min} van zowel ethinylestradiol als levonorgestrel. Toediening van het orale anticonceptivum 35 minuten na exenatide had geen effect op de AUC, maar resulteerde in een vermindering van de C_{\max} van ethinylestradiol met 45% en de C_{\max} van levonorgestrel met 27-41%, en een vertraging van de t_{\max} van 2-4 uur door een vertraagde maaglediging. De vermindering van de C_{\max} is van beperkte klinische relevantie en een dosisaanpassing van orale anticonceptiva is niet nodig.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties met exenatide is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vanwege de lange eliminatietijd van exenatide met verlengde afgifte moeten vruchtbare vrouwen gedurende de behandeling met exenatide met verlengde afgifte anticonceptie toepassen. Het gebruik van dit geneesmiddel dient minstens 3 maanden vóór een geplande zwangerschap gestaakt te worden.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van exenatide met verlengde afgifte bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Exenatide met verlengde afgifte mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt en het gebruik van insuline wordt aanbevolen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of exenatide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Exenatide met verlengde afgifte mag niet worden gebruikt in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies bij mensen uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Exenatide met verlengde afgifte heeft een lichte invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Wanneer exenatide met verlengde afgifte wordt gebruikt in combinatie met een sulfonyleureumderivaat moet patiënten worden geadviseerd voorzorgen te nemen om hypoglykemie tijdens het besturen van voertuigen en het gebruik van machines te voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij volwassenen waren hoofdzakelijk gastro-intestinaal gerelateerd (misselijkheid was de meest voorkomende bijwerking en hield verband met het begin van de behandeling en nam af na verloop van met de tijd; en diarree). Daarnaast kwamen reacties op de injectieplaats (jeuk, nodules, erytheem), hypoglykemie (met een sulfonyleureumderivaat) en hoofdpijn voor. De meeste bijwerkingen van exenatide met verlengde afgifte waren licht tot matig in intensiteit.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen van exenatide met verlengde afgifte gevonden bij klinische studies en spontane meldingen bij volwassenen (niet waargenomen bij klinische studies, frequentie niet bekend) zijn in tabel 1 hieronder samengevat.

In de klinische studies met exenatide met verlengde afgifte bij volwassenen omvatten achtergrondbehandelingen dieet en lichaamsbeweging, metformine, een sulfonyleureumderivaat, een thiazolidinedion, een combinatie van orale glucoseverlagende geneesmiddelen of een basale insuline.

De reacties zijn hieronder weergegeven als MedDRA-voorkeursterm per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen van exenatide met verlengde afgifte, waargenomen tijdens klinische studies en spontane meldingen bij volwassenen

Systeem/orgaanklasse / bijwerking	Frequentie van voorkomen					
	Zeerv vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeerv zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen						
Door geneesmiddelen geïnduceerde trombocytopenie						X ⁴
Lever- en galaandoeningen						
Cholecystitis			X ⁶			
Cholelithiasis			X ⁶			
Immuunsysteem- aandoeningen						
Anafylactische reactie				X ¹		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						
Hypoglykemie (met een sulfonylureumderivaat)	X ¹					
Hypoglykemie (met insuline)		X ^{2,3}				
Verminderde eetlust		X ¹				
Dehydratie			X ¹			
Zenuwstelsel- aandoeningen						
Hoofdpijn		X ¹				
Duizeligheid		X ¹				
Dysgeusie			X ¹			
Somnolentie			X ¹			
Maagdarmsstelsel- aandoeningen						
Intestinale obstructie			X ¹			
Acute pancreatitis (zie rubriek 4.4)			X ¹			
Misselijkheid	X ¹					
Braken		X ¹				
Diarree	X ¹					
Dyspepsie		X ¹				
Abdominale pijn		X ¹				
Gastro-oesofageale refluxziekte		X ¹				
Abdominale distensie		X ¹				
Eructatie			X ¹			
Obstipatie		X ¹				
Flatulentie		X ¹				
Vertraagde maaglediging			X ⁵			

Systeem/orgaanklasse / bijwerking	Frequentie van voorkomen					
Huid- en onderhuid-aandoeningen						
Maculaire en papulaire uitslag						X ⁴
Pruritus, en/of urticaria		X ¹				
Angioneurotisch oedeem						X ⁴
Abcessen en cellulitis op de injectieplaats						X ⁴
Hyperhidrosis			X ¹			
Alopecia			X ¹			
Nier- en urinewegaandoeningen						
Veranderde nierfunctie, inclusief acuut nierfalen, verslechterd chronisch nierfalen, nierfunctiestoornis, toegenomen serumcreatinine (zie rubriek 4.4)			X ¹			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen						
Injectieplaats pruritus		X ¹				
Vermoeidheid		X ¹				
Injectieplaats erytheem		X ¹				
Injectieplaats uitslag			X ¹			
Asthenie		X ¹				
Zich zenuwachtig voelen				X ¹		
Onderzoeken						
Internationale genormaliseerde ratio verhoogd (zie rubriek 4.4)						X ⁴

¹ Mate van voorkomen gebaseerd op twaalf afgeronde langetermijnstudies naar werkzaamheid en veiligheid van exenatide met verlengde afgifte met totaal n = 2868, (patiënten op sulfonylureumderivaat n=1002).

² Gebaseerd op hypoglykemische gebeurtenissen die 1. resulteren in verlies van bewustzijn, epileptische aanval of coma, die na toediening van glucagon of glucose zijn opgelost OF 2. waarbij hulp van een derde partij nodig is om het op te lossen vanwege verslechtering van bewustzijn of gedrag en een glucosewaarde van < 54 mg/dl (3 mmol/l) OF 3. resulteren in symptomen vergelijkbaar met hypoglykemie met gelijktijdig een glucose < 54 mg/dl (3 mmol/l) voor behandeling.

³ Frequentie gemeld in de 28 weken durende gecontroleerde behandelperiode met exenatide met verlengde afgifte toegevoegd aan insuline glargine (N=231).

⁴ Mate van voorkomen gebaseerd op spontane meldingen met exenatide met verlengde afgifte (onbekende noemer).

⁵ Mate van voorkomen gebaseerd op zestien afgeronde langetermijnstudies naar werkzaamheid en veiligheid van exenatide met verlengde afgifte met totaal n = 4086.

⁶ Mate van voorkomen gebaseerd op afgeronde BYDUREON-studies naar werkzaamheid en veiligheid (totaal n=3560); inclusief DURATION 7- en DURATION 8-studies.

Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen

Door geneesmiddelen geïnduceerde trombocytopenie

Door geneesmiddelen geïnduceerde trombocytopenie (DITP) met exenatide-afhankelijke anti-bloedplaatjesantilichamen zijn gerapporteerd bij volwassenen in de periode nadat het geneesmiddel op de markt is gebracht. DITP is een immuun-gemedieerde reactie die veroorzaakt wordt door geneesmiddelaafhankelijke bloedplaatjes-reactieve antilichamen. Deze antilichamen vernietigen de bloedplaatjes in aanwezigheid van het sensibiliserend geneesmiddel.

Hypoglykemie

De incidentie van hypoglykemie was verhoogd als exenatide met verlengde afgifte werd gebruikt bij volwassenen samen met een sulfonylureumderivaat (24,0% versus 5,4%) (zie rubriek 4.4). Om het risico van hypoglykemie geassocieerd met het gebruik van een sulfonylureumderivaat te reduceren, kan een verlaging van de dosering sulfonylureumderivaat in overweging genomen worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Exenatide met verlengde afgifte werd in verband gebracht met een significant lagere incidentie van episoden van hypoglykemie dan basaal insuline bij patiënten die ook metforminetherapie kregen (3% versus 19%) en bij patiënten die ook metformine plus een sulfonylureumderivaat kregen (20% versus 42%).

In 12 studies met exenatide met verlengde afgifte waren de meeste episodes van hypoglykemie (99,9%; n=649) mild en verdwenen na orale toediening van koolhydraten. Er is een rapport van één patiënt met ernstige hypoglykemie omdat hij een lage bloedglucosewaarde had (2,2 mmol/l) en hulp nodig had met orale behandeling met koolhydraten, hetgeen het voorval oploste.

Indien exenatide met verlengde afgifte toegevoegd werd aan basale insuline, was er geen initiële aanpassing van de insulinedosis nodig. Er waren geen klinisch significante verschillen in de incidentie van hypoglykemische episoden met exenatide met verlengde afgifte in combinatie met basale insuline vergeleken met insuline. Er waren geen ernstige hypoglykemische episodes in de groep die exenatide met verlengde afgifte en insuline kreeg.

Misselijkheid

De meest gemelde bijwerking bij volwassenen was misselijkheid. Van de patiënten behandeld met exenatide met verlengde afgifte maakte over het algemeen 20% melding van ten minste één episode van misselijkheid vergeleken met 34% bij patiënten die exenatide met onmiddellijke afgifte ontvingen. De meeste episoden van misselijkheid waren licht tot matig van aard. Bij voortzetting van de behandeling nam bij de meeste patiënten die in eerste instantie last hadden van misselijkheid de frequentie hiervan af.

De incidentie van terugtrekking vanwege bijwerkingen uit de 30 weken durende gecontroleerde studie was 6% voor patiënten behandeld met exenatide met verlengde afgifte en 5% voor patiënten behandeld met exenatide met onmiddellijke afgifte. Misselijkheid en braken waren de meest voorkomende bijwerkingen in beide behandelgroepen die leidden tot terugtrekking. Terugtrekking vanwege misselijkheid of braken afzonderlijk kwam voor bij < 1% van de patiënten behandeld met exenatide met verlengde afgifte en bij 1% van de patiënten behandeld met exenatide met onmiddellijke afgifte.

Reacties op de injectieplaats

Gedurende de 6 maanden gecontroleerde fase van de studies werden reacties op de injectieplaats bij volwassenen vaker gemeld bij patiënten die exenatide met verlengde afgifte kregen dan bij patiënten die werden behandeld met het vergelijkingsgeneesmiddel (16% versus een spreiding van 2-7%). Deze reacties waren doorgaans mild van aard en leidden gewoonlijk niet tot terugtrekking uit de studies. Patiënten kunnen bij continuering van de therapie behandeld worden om de symptomen te verlichten. Volgende injecties moeten iedere week op een andere injectieplaats gezet worden. In de periode sinds

het geneesmiddel op de markt is gebracht, zijn er gevallen van abscessen en cellulitis op de injectieplaats gerapporteerd.

Kleine subcutane knobbeltjes op de injectieplaats werden in klinische studies frequent waargenomen, in overeenstemming met de bekende eigenschappen van preparaten met poly-(D,L-lactide-co-glycolide)-polymere microsferen. De meeste individuele knobbeltjes waren asymptomatisch, interfereerden niet met deelname aan de studie en verdwenen in 4 tot 8 weken.

Immunogeniciteit

Geneesmiddelen op basis van eiwitten en peptiden hebben potentieel immunogene eigenschappen; in overeenstemming hiermee kunnen patiënten na behandeling met exenatide met verlengde afgifte antilichamen tegen exenatide ontwikkelen. Bij de meeste patiënten die antilichamen ontwikkelen, dalen de antilichaamtiteren na verloop van tijd.

De aanwezigheid van antilichamen (hoge of lage titers) heeft geen voorspellende waarde voor de glykemische controle van een individuele patiënt.

In klinische studies met exenatide met verlengde afgifte bij volwassenen had ongeveer 45% van de patiënten lage titers antilichamen tegen exenatide op het eindpunt van de studie. Over het geheel genomen was het percentage antilichaampositieve patiënten consistent in alle klinische studies. Over het geheel genomen was de mate van glykemische controle (HbA_{1c}) vergelijkbaar met die waargenomen bij degenen zonder antilichaamtiteren. Gemiddeld had in de fase 3-studies 12% van de patiënten hoge antilichaamtiteren. Bij een deel hiervan was de glykemische respons op exenatide met verlengde afgifte afwezig aan het einde van de gecontroleerde periode van de studies; 2,6% van de patiënten liet met hoge antilichaamtiteren geen glucoseverbetering zien, terwijl 1,6% geen verbetering liet zien terwijl ze antilichaamnegatief waren.

Patiënten die antilichamen tegen exenatide ontwikkelden hadden de neiging meer toedieningsplaatsstoornissen (bijvoorbeeld roodheid van de huid en jeuk) te krijgen. Voor het overige waren de mate van voorkomen en soorten bijwerkingen gelijk aan die bij patiënten zonder antilichamen tegen exenatide.

Voor volwassen patiënten behandeld met exenatide met verlengde afgifte was in de studie van 30 weken en in de twee studies van 26 weken de incidentie van mogelijk immunogene toedieningsplaatsreacties 9% (meestal pruritus met of zonder erytheem). Deze reacties werden minder vaak waargenomen bij antilichaamnegatieve patiënten (4%) vergeleken met antilichaampositieve patiënten (13%), met een hogere incidentie bij diegenen met een hogere antilichaamtiter.

Onderzoek van antilichaampositieve monsters liet geen significante kruisreactiviteit zien met soortgelijke endogene peptiden (glucagon of GLP-1).

Snel gewichtsverlies

In een studie van 30 weken bij volwassenen ondervond ongeveer 3% (n=4/148) van de met exenatide met verlengde afgifte behandelde patiënten ten minste één tijdsperiode van snel gewichtsverlies (gedocumenteerd gewichtsverlies van meer dan 1,5 kg per week tussen twee opeenvolgende bezoeken in het kader van de studie).

Versnelde hartslag

In gepoolde klinische studies met exenatide met verlengde afgifte bij volwassenen werd een gemiddelde hartslagverhoging van 2,6 slagen per minuut (bpm) waargenomen ten opzichte van baseline (74 bpm). Vijftien procent van de met exenatide met verlengde afgifte behandelde patiënten had een gemiddelde hartslagverhoging van ≥ 10 bpm; circa 5% tot 10% van de proefpersonen in de andere behandelgroepen had een gemiddelde hartslagverhoging van ≥ 10 bpm.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van exenatide in een klinische studie met adolescenten en kinderen van 10 jaar of ouder (zie rubriek 5.1) was vergelijkbaar met dat waargenomen in de studies bij volwassenen.

In het pediatrische onderzoek waren er geen ernstige hypoglykemievoorvallen.

In de dubbelblinde studie van 24 weken had één patiënt (1,7%) in de groep met exenatide met verlengde afgifte en één patiënt (4,3%) in de placebogroep milde hypoglykemie (gedefinieerd als een niet-ernstige hypoglykemie-gebeurtenis met symptomen die overeenkwamen met hypoglykemie en een glucosewaarde minder dan 3 mmol/l [54 mg/dl] voorafgaand aan de behandeling van de episode). Beide patiënten kregen insuline als achtergrondbehandeling.

Andere hypoglykemische gebeurtenissen, episoden die niet voldeden aan belangrijke of minder belangrijke criteria, werden door de onderzoeker gemeld bij respectievelijk 8 patiënten (13,6%) en 1 patiënt (4,3%) in de groep die exenatide met verlengde afgifte ontving en de placebogroep. Hiervan kregen 6 patiënten in de groep die exenatide met verlengde afgifte ontving en 1 patiënt in de placebogroep insuline als achtergrondbehandeling.

In het pediatrisch onderzoek was de maximale antilichaamtiter die op enig moment tijdens het onderzoek werd verkregen bij ongeveer 29,3% van de patiënten laag (< 625) en bij ongeveer 63,8% van de patiënten hoog (≥ 625). Het percentage patiënten met positieve antilichaamtiters bereikte een piek rond week 12. Naarmate het onderzoek voortduurde tot week 52 was het percentage patiënten met hoge titers gedaald (30,4%) en het percentage patiënten met lage titers (41,3%) gestegen. Patiënten met antilichamen met een hogere titer kunnen een verzwakte HbA_{1c}-respons hebben (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Verschijnselen van overdosering met exenatide (gebaseerd op studies met exenatide met onmiddellijke afgifte) waren onder meer: ernstige misselijkheid, ernstig braken en snel dalende bloedglucoseconcentraties. In geval van overdosering moet een geschikte ondersteunende behandeling worden gestart in overeenstemming met de klinische klachten en verschijnselen van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, glucagonachtig peptide-1 (GLP-1) analogen, met uitzondering van insulines, ATC-code: A10BJ01.

Werkingsmechanisme

Exenatide is een receptoragonist van glucagonachtig peptide-1 (GLP-1) die een aantal antihyperglykemische werkingen vertoont van glucagonachtig peptide-1 (GLP-1). De aminozuurvolgorde van exenatide overlapt gedeeltelijk die van humaan GLP-1. Het is aangetoond dat exenatide *in vitro* bindt aan de bekende humane GLP-1-receptor en deze activeert; het werkingsmechanisme ervan wordt gemedieerd door cyclisch AMP en/of andere intracellulaire signaleringsroutes.

Exenatide verhoogt de secretie van insuline door pancreatische bètacellen op glucoseafhankelijke wijze. Als bloedglucoseconcentraties dalen, neemt de insulineafgifte af. Wanneer exenatide werd gebruikt in combinatie met metformine en/of een thiazolidinedion, werd geen toename in het optreden van hypoglykemie gezien in vergelijking tot placebo in combinatie met metformine en/of een thiazolidinedion. Dit zou veroorzaakt kunnen worden door dit glucoseafhankelijke insulintrope mechanisme (zie rubriek 4.4).

Exenatide onderdrukt de glucagonafgifte, waarvan bekend is dat deze veel te hoog is bij patiënten met diabetes type 2. Lagere glucagonconcentraties leiden tot verminderde hepatische glucoseafgifte. Echter, exenatide vermindert de normale glucagonrespons en andere hormonale reacties op hypoglykemie niet.

Exenatide vertraagt de maaglediging waardoor de snelheid van opname van de uit maaltijden afkomstige glucose in het bloed afneemt.

Gebleken is dat toediening van exenatide de voedselinname vermindert, dankzij afgenomen eetlust en toegenomen verzadigingsgevoel.

Farmacodynamische effecten

Exenatide verbetert de glykemische controle door middel van de langdurige effecten van afname van zowel de postprandiale als nuchtere glucoseconcentraties bij patiënten met diabetes type 2. In tegenstelling tot natuurlijk GLP-1, heeft exenatide met verlengde afgifte bij mensen een farmacokinetisch en farmacodynamisch profiel dat het geschikt maakt voor toediening eenmaal per week.

Een farmacodynamische studie met exenatide toonde bij patiënten met diabetes type 2 (n=13) een herstel aan van de eerste fase van insulinesecretie en verbeterde de tweede fase van insulinesecretie in respons op een intraveneuze bolusinjectie met glucose.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De resultaten van klinische langetermijnonderzoeken van exenatide met verlengde afgifte worden hieronder gepresenteerd. Deze onderzoeken bestonden uit 1356 volwassen proefpersonen behandeld met exenatide met verlengde afgifte, 52% mannen en 48% vrouwen; 230 proefpersonen (17%) waren ≥ 65 jaar oud.

Daarnaast werden in een dubbelblinde, placebogecontroleerde, cardiovasculaire uitkomststudie (EXSCEL) 14.752 volwassen patiënten met diabetes type 2 en enigerlei CV-risico ingesloten, door het middel toe te voegen aan de bestaande gebruikelijke behandeling.

Glykemische controle

In twee studies bij volwassenen is exenatide met verlengde afgifte 2 mg eenmaal per week vergeleken met exenatide met onmiddellijke afgifte 5 μ g tweemaal daags gegeven gedurende 4 weken gevolgd door exenatide met onmiddellijke afgifte 10 μ g tweemaal daags gegeven. Eén studie duurde 24 weken (n=252) en de andere 30 weken (n=295), gevolgd door een open-labelverlenging waarin alle patiënten werden behandeld met exenatide met verlengde afgifte 2 mg eenmaal per week gedurende nog eens 7 jaar (n=258). In beide studies was de afname in HbA_{1c} in beide behandelgroepen al duidelijk bij de eerste HbA_{1c}-meting na behandeling (week 4 of 6).

Exenatide met verlengde afgifte resulteerde in een statistisch significante afname in HbA_{1c} vergeleken met patiënten die exenatide met onmiddellijke afgifte kregen (tabel 2).

Er werd een klinisch relevant effect waargenomen op het HbA_{1c} in de met exenatide met verlengde afgifte en exenatide met onmiddellijke afgifte behandelde patiënten, onafhankelijk van de antidiabetische achtergrondbehandeling in beide studies.

Klinisch en statistisch significant meer individuen op exenatide met verlengde afgifte bereikten een afname in HbA_{1c} van $\leq 7\%$ of $< 7\%$ in de twee studies (respectievelijk $p < 0,05$ en $p \leq 0,0001$), vergeleken met patiënten op exenatide met onmiddellijke afgifte.

Zowel patiënten op exenatide met verlengde afgifte als op exenatide met onmiddellijke afgifte bereikten een afname in gewicht vergeleken met de uitgangswaarde, hoewel het verschil tussen de twee behandelarmen niet significant was.

In de ongecontroleerde studieverlenging bereikten evalueerbare patiënten, die wisselden van exenatide met onmiddellijke afgifte naar exenatide met verlengde afgifte in week 30 ($n=121$), dezelfde verbetering in HbA_{1c} van $-2,0\%$ in week 52, ten opzichte van de baseline, als patiënten die behandeld werden met exenatide met verlengde afgifte.

In alle patiënten die de ongecontroleerde studieverlenging van 7 jaar hebben afgerond ($n=122$ van de 258 patiënten geïncludeerd in de verlengingsfase), nam het HbA_{1c} geleidelijk toe vanaf week 52, maar was dit na 7 jaar nog steeds lager dan de uitgangswaarden na $(-1,5\%)$. Gewichtsverlies hield aan gedurende 7 jaar in deze patiënten.

Tabel 2: Resultaten van twee studies met exenatide met verlengde afgifte versus exenatide met onmiddellijke afgifte in combinatie met dieet en lichaamsbeweging alleen, metformine en/of sulfonyleureumderivaat en metformine en/of thiazolidinedion ('intention-to-treat'-patiënten)

Studie van 24 weken	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg	Exenatide met onmiddellijke afgifte 10 µg tweemaal daags
N	129	123
Gemiddeld HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,5	8,4
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
Patiënten (%) die HbA_{1c} < 7% bereikten	58	30
Verandering in nuchtere plasmaglucoze (mmol/l) (± SF)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	97	94
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
Studie van 30 weken		
N	148	147
Gemiddeld HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,3	8,3
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Patiënten (%) die HbA_{1c} ≤ 7% bereikten	73	57
Verandering in nuchtere plasmaglucoze (mmol/l) (± SF)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	102	102
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SF = standaardfout, BI = betrouwbaarheidsinterval, *p<0,05; **p<0,0001

Er is een studie van 26 weken gedaan bij volwassenen, waarin exenatide met verlengde afgifte 2 mg is vergeleken met insuline glargine eenmaal daags. Vergeleken met behandeling met insuline glargine liet exenatide met verlengde afgifte een superieure verandering in HbA_{1c} zien, een significante afname in gemiddeld lichaamsgewicht en werd het met minder hypoglykemische gebeurtenissen in verband gebracht (tabel 3).

Tabel 3: Resultaten van een studie van 26 weken met exenatide met verlengde afgifte versus insuline glargine in combinatie met alleen metformine of metformine en sulfonyleureumderivaten ('intention-to-treat'-patiënten)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg	Insuline glargine¹
N	233	223
Gemiddeld HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,3	8,3
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Patiënten (%) die HbA_{1c} ≤ 7% bereikten	62	54
Verandering in nuchtere serumglucose (mmol/l) (± SF)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	91	91
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

SF = standaardfout, BI = betrouwbaarheidsinterval, *p < 0,05

¹ Insuline glargine werd gedoseerd tot een target glucoseconcentratie van 4,0 tot 5,5 mmol/l (72 tot 100 mg/dl). De gemiddelde dosering van insuline glargine aan het begin van de behandeling was 10,1 IE/dag oplopend tot 31,1 IE/dag voor de patiënten behandeld met insuline glargine.

De resultaten na 156 weken kwamen overeen met de eerder gerapporteerde resultaten uit het tussentijdse rapport na 26 weken. Behandeling met exenatide met verlengde afgifte resulteerde in een aanhoudende significante verbetering van de glykemische controle en van het lichaamsgewicht, ten opzichte van een behandeling met insuline glargine. De bevindingen na 156 weken met betrekking tot de veiligheid kwamen overeen met de gerapporteerde gegevens na 26 weken.

In een dubbelblinde studie van 26 weken werd exenatide met verlengde afgifte vergeleken met maximale dagelijkse doses sitagliptine en pioglitazon bij volwassenen die ook metformine gebruikten. Alle behandelgroepen hadden een significante afname van HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde. Exenatide met verlengde afgifte toonde superioriteit zowel ten opzichte van sitagliptine als van pioglitazon met betrekking tot verandering van HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde.

Exenatide met verlengde afgifte vertoonde significant grotere reducties in lichaamsgewicht vergeleken met sitagliptine. Patiënten op pioglitazon werden zwaarder (tabel 4).

Tabel 4: Resultaten van een studie van 26 weken met exenatide met verlengde afgifte versus sitagliptine en versus pioglitazon in combinatie met metformine ('intention-to-treat'-patiënten)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg	Sitagliptine 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
Gemiddeld HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde	8,6	8,5	8,5
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI) versus sitagliptine	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI) versus pioglitazon	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Patiënten (%) die HbA_{1c} ≤ 7% bereikten	62	36	49
Verandering in nuchtere serumglucose (mmol/l) (± SF)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde	89	87	88
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI) versus sitagliptine	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI) versus pioglitazon	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SF = standaardfout, BI = betrouwbaarheidsinterval, *p < 0,05; **p < 0,0001

In een dubbelblinde studie van 28 weken bij volwassenen werd de combinatie van exenatide met verlengde afgifte en dapagliflozine vergeleken met exenatide met verlengde afgifte alleen en dapagliflozine alleen bij individuen die ook metformine gebruikten. Alle behandelgroepen hadden een afname in HbA_{1c} ten opzichte van uitgangswaarde. De behandelgroep met exenatide met verlengde afgifte en dapagliflozine liet een superieure afname in HbA_{1c} ten opzichte van uitgangswaarde zien in vergelijking met exenatide met verlengde afgifte alleen en dapagliflozine alleen (tabel 5).

De combinatie van exenatide met verlengde afgifte en dapagliflozine vertoonde een significant grotere afname van het gewicht ten opzichte van elk geneesmiddel alleen (tabel 5).

Tabel 5: Resultaten van een studie van 28 weken met exenatide met verlengde afgifte en dapagliflozine versus exenatide met verlengde afgifte alleen en dapagliflozine alleen in combinatie met metformine ('intention-to-treat'-patiënten)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg QW + dapagliflozine 10 mg QD	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg QW + placebo QD	Dapagliflozine 10 mg QD + placebo QW
N	228	227	230
Gemiddeld HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde	9,3	9,3	9,3
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (\pm SF) ^a	-2,0 (\pm 0,1)	-1,6 (\pm 0,1)	-1,4 (\pm 0,1)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen combinatie en het actieve geneesmiddel alleen (95 % BI)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
Patiënten (%) die HbA_{1c} < 7 % bereikten	45	27	19
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde in nuchtere plasmagluucose (mmol/l) (\pmSF)^a			
Uitgangswaarde	-3,7 (\pm 0,2)	-2,5 (\pm 0,2)	-2,7 (\pm 0,2)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen combinatie en het actieve geneesmiddel alleen (95 % BI)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde in 2-uurs postprandiale plasmagluucose (mmol/l) (\pmSF)^a			
Uitgangswaarde	-4,9 (\pm 0,2)	-3,3 (\pm 0,2)	-3,4 (\pm 0,2)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen combinatie en het actieve geneesmiddel alleen (95 % BI)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde	92	89	91
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (\pm SF) ^a	-3,6 (\pm 0,3)	-1,6 (\pm 0,3)	-2,2 (\pm 0,3)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen combinatie en het actieve geneesmiddel alleen (95 % BI)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW=eenmaal per week, QD=eenmaal per dag, SF = standaardfout, BI = betrouwbaarheidsinterval, N = aantal patiënten.

^a Gecorrigeerde *least squares means* (LS Means) en verschil(len) tussen behandelgroepen in de verandering ten opzichte van uitgangswaarden op week 28 zijn gemodelleerd met *een mixed model with repeated measures* (MMRM) inclusief behandeling, gebied, baseline HbA_{1c}-stratum (< 9,0% of

$\geq 9,0\%$), week en behandeling per week-interactie als *fixed factors* en uitgangswaarde als een covariaat.

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

p-waarden zijn allemaal gecorrigeerde p-waarden voor multipliciteit.

Analyses zijn exclusief metingen na rescuebehandeling en na vroegtijdige discontinuering van studiemedicatie.

In een 28 weken durende dubbelblinde studie bij volwassenen, werd exenatide met verlengde afgifte toegevoegd aan insuline glargine met of zonder metformine vergeleken met placebo toegevoegd aan insuline glargine met of zonder metformine. Insuline glargine werd gedoseerd met als doel een nuchtere plasmaglucose van 4,0 tot 5,5 mmol/l (72 tot 99 mg/dl). Exenatide met verlengde afgifte toonde superioriteit aan in HbA_{1c}-reductie van de uitgangswaarde tot week 28 in vergelijking met placebo (tabel 6). Exenatide met verlengde afgifte was superieur ten opzichte van placebo wat betreft de afname in gewicht in week 28 (tabel 6).

Tabel 6: Resultaten van een studie van 28 weken met exenatide met verlengde afgifte versus placebo in combinatie met insuline glargine alleen of met metformine ('intention-to-treat'-patiënten)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg + insuline glargine^a	Placebo + insuline glargine^a
N	230	228
Gemiddeld HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,5	8,5
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (\pm SF) ^b	-1,0 (\pm 0,1)	-0,2 (\pm 0,1)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Patiënten (%) die HbA_{1c} \leq 7% bereikten^c	33*	7
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	94	94
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (\pm SF) ^b	-1,0 (\pm 0,3)	0,5 (\pm 0,3)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
Verandering t.o.v. uitgangswaarde in 2-uurs postprandiale plasmaglucose (mmol/l) (\pmSE)^{b,d}	-1,6 (\pm 0,3)	-0,1 (\pm 0,3)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N=aantal patiënten in elke behandelgroep, SF=standaardfout, BI= betrouwbaarheidsinterval,

*p-waarden <0,001 (gecorrigeerde p-waarden voor multipliciteit)

a. De least square means (LS means) verandering in gemiddelde dagelijkse insulinedosis bedroeg 1,6 eenheden voor de groep met exenatide met verlengde afgifte en 3,5 eenheden voor de placebogroep.

b. Gecorrigeerde least square means (LS means) en verschil(len) tussen behandelgroepen in de verandering ten opzichte van de uitgangswaarden op week 28 zijn gemodelleerd met *een mixed model with repeated measures* (MMRM) met behandeling, gebied, baseline HbA_{1c}-stratum (< 9,0% of $\geq 9,0\%$), baseline SU-gebruik stratum (ja of nee), week en behandeling per week-interactie als *fixed factors* en uitgangswaarde als een covariaat. De absolute verandering in 2-uurs postprandiale plasmaglucose in week 28 is op dezelfde manier gemodelleerd met gebruik van ANCOVA.

c. Alle patiënten zonder eindpuntdata werden beschouwd als niet-responders.

d. Na een standaard maaltijdtolerantietest

De analyses zijn exclusief metingen na rescuebehandeling en na vroegtijdige discontinuering van het geneesmiddel.

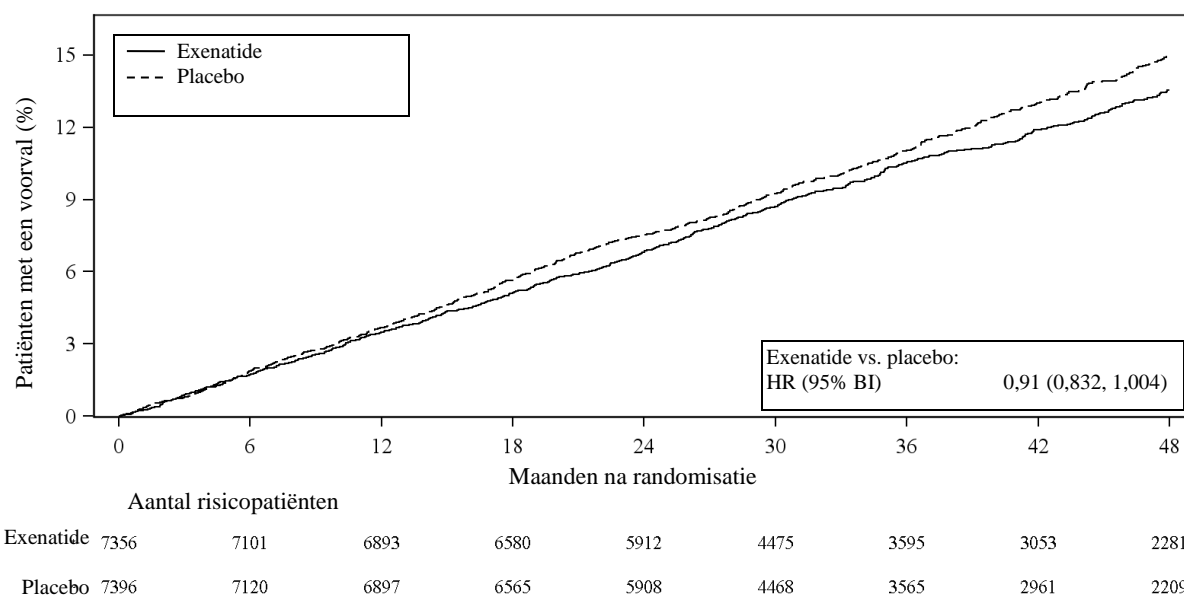
Cardiovasculaire evaluatie

EXSCEL was een pragmatische cardiovasculaire (CV-)uitkomststudie bij volwassen patiënten met type 2-diabetes en enigerlei CV-risico. In het totaal werden 14.752 patiënten in een 1:1 verhouding gerandomiseerd naar ofwel exenatide 2 mg met verlengde afgifte eenmaal per week of placebo, toegevoegd aan de bestaande gebruikelijke behandeling die SGLT2-remmers kon omvatten. De patiënten werden opgevolgd volgens de gebruikelijke klinische praktijk gedurende een mediane periode van 38,7 maanden met een mediane behandelduur van 27,8 maanden. De vitale status was aan het einde van de studie bekend voor respectievelijk 98,9% van de patiënten in de groep die exenatide met verlengde afgifte kreeg en voor 98,8% van de patiënten die placebo kregen. De gemiddelde leeftijd bij start studiedeelname bedroeg 62 jaar (8,5% van de patiënten was ≥ 75 jaar). Ongeveer 62% van de patiënten was man. De gemiddelde BMI was $32,7 \text{ kg/m}^2$ en de gemiddelde diabetes-ziekteduur was 13,1 jaar. Het gemiddelde HbA_{1c} was 8,1%. Ongeveer 49,3% had een milde nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] ≥ 60 tot $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en 21,6% had een matige nierinsufficiëntie (eGFR ≥ 30 tot $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Over het geheel genomen had 26,9% van de patiënten geen enkel eerder CV-voorval, 73,1% had minstens één eerder CV-voorval.

Het primaire eindpunt voor veiligheid (non-inferioriteit) en werkzaamheid (superioriteit) in EXSCEL was de tijd tot het eerste bevestigde 'Major Adverse Cardiac Event' (MACE): cardiovasculaire (CV-) sterfte, niet-fataal myocardinfarct (MI) of niet-fatale beroerte. Het initiële secundaire eindpunt dat werd geëvalueerd was overlijden ongeacht de oorzaak.

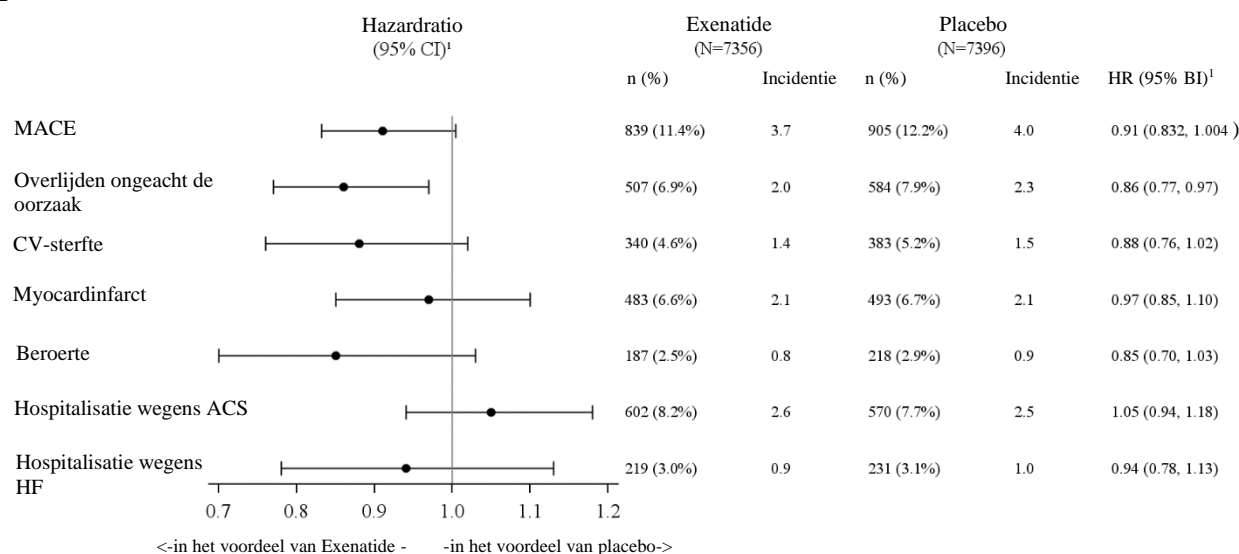
Exenatide met verlengde afgifte verhoogde het cardiovasculaire risico bij patiënten met diabetes mellitus type 2 niet in vergelijking met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de bestaande gebruikelijke behandeling (HR:0,91; 95% BI: 0,832, 1,004; $p < 0,001$ voor non-inferioriteit); zie figuur 1. In een pre-gespecificeerde subgroep analyse in EXSCEL, was de HR voor MACE 0,86 (95% BI: 0,77-0,97) bij patiënten met uitgangswaarde eGFR $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en 1,01 (95% BI: 0,86-1,19) bij patiënten met uitgangswaarde eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. De resultaten van de primaire samengestelde en secundaire cardiovasculaire eindpunten worden weergegeven in figuur 2.

Figuur 1: Tijd tot eerste bevestigde MACE ('intention-to-treat'-patiënten)



HR=hazardratio, BI=betrouwbaarheidsinterval

Figuur 2: Forest plot: analyse van de primaire en secundaire eindpunten ('intention-to-treat'-patiënten)



ACS=acuut coronair syndroom; BI=betrouwbaarheidsinterval; CV=cardiovasculair; HF=hartfalen; HR=hazardratio; MACE=major adverse cardiac event; MI=myocardinfarct; n=aantal patiënten met een voorval; N=aantal patiënten in de behandelgroep.

¹ HR (actief/placebo) en BI zijn gebaseerd op het regressiemodel van Cox, gestratificeerd op basis van een eerder CV-voorval, met alleen behandelgroep als verklarende variabele.

De noodzaak voor aanvullende antihyperglykemische medicatie was verminderd met 33% in de groep met exenatide met verlengde afgifte (de incidentie aangepast aan de duur van blootstelling was 10,5 per 100 patiëntjaren) in vergelijking met de placebogroep (de incidentie aangepast aan de duur van blootstelling was 15,7 per 100 patiëntjaren). Een afname van HbA_{1c} werd waargenomen gedurende het onderzoek met een algeheel behandelverschil van -0,53% (exenatide met verlengde afgifte vs. placebo).

Lichaamsgewicht

In alle studies met exenatide met verlengde afgifte is een vermindering van het lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen. In de 4 comparator-gecontroleerde studies, werd deze vermindering van het lichaamsgewicht bij alle patiënten behandeld met exenatide met verlengde afgifte gezien, onafhankelijk van het voorkomen van misselijkheid, hoewel de vermindering groter was in de groep met misselijkheid (gemiddelde afname van -2,9 kg tot -5,2 kg met misselijkheid versus -2,2 kg tot -2,9 kg zonder misselijkheid).

In de 4 comparator-gecontroleerde studies, varieerde het aantal patiënten dat een afname van zowel lichaamsgewicht als HbA_{1c} had van 70% tot 79% (het aantal patiënten dat een afname van HbA_{1c} had varieerde van 88% tot 96%).

Plasma-/serumglucose

Behandeling met exenatide met verlengde afgifte resulteerde in significante reducties van nuchtere plasma-/serumglucoseconcentraties; deze reducties werden al na 4 weken waargenomen. In de placebo-gecontroleerde studie met insuline glargine, bedroeg de verandering van de uitgangswaarde tot week 28 van het nuchter plasmagluose -0,7 mmol/l in de groep exenatide met verlengde afgifte en -0,1 mmol/l in de placebogroep. Er werden ook bijkomende reducties in postprandiale concentraties waargenomen. De verbetering in nuchtere plasmagluoseconcentraties was blijvend gedurende 52 weken.

Bèta-celfunctie

Bij gebruik van maten zoals beoordeling via het homeostasemodel (HOMA-B) duiden klinische studies met exenatide met verlengde afgifte op een verbeterd functioneren van bèta-cellen. Het effect op bèta-celfunctie was blijvend gedurende 52 weken.

Bloeddruk

In de 4 comparator-gecontroleerde studies met exenatide met verlengde afgifte werd er een afname van de systolische bloeddruk waargenomen (2,9 mmHg tot 4,7 mmHg). In de 30 weken durende vergelijkende studie met exenatide met onmiddellijke afgifte reduceerden zowel exenatide met verlengde afgifte als exenatide met onmiddellijke afgifte de systolische bloeddruk significant ten opzichte van de uitgangswaarde (respectievelijk $4,7 \pm 1,1$ mmHg en $3,4 \pm 1,1$ mmHg). Het verschil tussen de twee behandelingen was niet significant. De verbeteringen van de bloeddruk bleven gedurende 52 weken behouden.

In de placebo-gecontroleerde studie met insuline glargine, was de verandering van de uitgangswaarde tot week 28 in de systolische bloeddruk -2,6 mmHg voor de groep met exenatide met verlengde afgifte en -0,7 mmHg voor de placebogroep.

Behandeling met de combinatie van exenatide met verlengde afgifte en dapagliflozine resulteerde na 28 weken in een significante gemiddelde afname van $-4,3 \pm 0,8$ mmHg in systolische bloeddruk in vergelijking met exenatide met onmiddellijke afgifte alleen ($-1,2 \pm 0,8$ mmHg) ($p < 0,01$) of met dapagliflozine alleen ($-1,8 \pm 0,8$ mmHg) ($p < 0,05$).

Nuchtere lipiden

Exenatide met verlengde afgifte heeft geen negatieve effecten laten zien op lipidenparameters.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van exenatide 2 mg met verlengde afgifte eenmaal per week of placebo werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen bij adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder met diabetes type 2 die werden behandeld met dieet en lichaamsbeweging alleen of in combinatie met een stabiele dosis orale antidiabetica en/of insuline. Exenatide met verlengde afgifte was superieur ten opzichte van placebo in HbA_{1c}-reductie na 24 weken (tabel 7).

Tabel 7: Resultaten van een studie van 24 weken met exenatide met verlengde afgifte versus placebo bij adolescenten en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder ('intention-to-treat'-patiënten)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg QW	Placebo QW
‘Intention-to-Treat’ populatie (N)	58	24
Gemiddeld HbA _{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,11	8,22
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde vs. placebo (95% BI) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Gemiddeld nuchtere plasmaglucose (mmol/l)		
Uitgangswaarde	9,24	9,08
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg QW	Placebo QW
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde vs. placebo (95% BI) ^b	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	100,33	96,96
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde vs. placebo (95% BI) ^b	-1,22 (-3,59, 1,15)	
Percentage dat HbA_{1c} <7,0% bereikt	31,0%	8,3%
Percentage dat HbA_{1c} ≤6,5% bereikt	19,0%	4,2%
Percentage dat HbA_{1c} <6,5% bereikt	19,0%	4,2%

*p=0,012

^a Gecorrigeerde *least squares means* (LS means) en verschil tussen behandelgroepen in de verandering ten opzichte van de uitgangswaarden zijn bij elk bezoek gemodelleerd met *een mixed model with repeated measures* (MMRM) met behandeling, gebied, bezoek, behandelgroep per bezoekeninteractie, baseline HbA_{1c} en baseline HbA_{1c} per bezoekeninteractie als *fixed factors*, met behulp van een ongestructureerde covariantiematrix.

^b Gecorrigeerde *least squares means* (LS means) en verschil tussen behandelgroepen in de verandering ten opzichte van de uitgangswaarden zijn bij elk bezoek gemodelleerd met *een mixed model with repeated measures* (MMRM) met behandeling, gebied, bezoek, behandelgroep per bezoekeninteractie, uitgangswaarde, screening HbA_{1c} (< 9,0% of ≥ 9,0%) en uitgangswaarde per bezoekeninteractie als *fixed factors*, met behulp van een ongestructureerde covariantiematrix.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De absorptie-eigenschappen van exenatide weerspiegelen de eigenschappen van het preparaat met verlengde afgifte met exenatide met verlengde afgifte. Eenmaal geabsorbeerd in de bloedsomloop wordt exenatide gedistribueerd en uitgescheiden volgens zijn bekende systemische farmacokinetische eigenschappen (zoals in deze rubriek beschreven).

Absorptie

Na wekelijkse toediening van 2 mg exenatide met verlengde afgifte overschreden na 2 weken de gemiddelde exenatideconcentraties de minimaal werkzame concentraties (~ 50 pg/ml), met een geleidelijke toename in de gemiddelde plasma-exenatideconcentratie gedurende 6 tot 7 weken. Daarna bleven exenatideconcentraties van ongeveer 151-265 pg/ml behouden, hetgeen aangeeft dat steady-state was bereikt. Steady-state exenatideconcentraties blijven behouden gedurende het interval van 1 week tussen de doses met minimale fluctuaties van piek tot dal van deze gemiddelde therapeutische concentratie.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume van exenatide na subcutane toediening van een enkelvoudige dosis exenatide bedraagt 28 l.

Biotransformatie en eliminatie

Uit niet-klinische onderzoeken is gebleken dat exenatide hoofdzakelijk wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie met daaropvolgende proteolytische afbraak. De gemiddelde schijnbare klaring van exenatide is 9 l/uur. Deze farmacokinetische eigenschappen van exenatide zijn onafhankelijk van de dosis. Ongeveer 10 weken na stoppen van behandeling met exenatide met verlengde afgifte

kwamen de gemiddelde plasma-exenatideconcentraties beneden de minimaal detecteerbare concentraties.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Analyse van de populatiefarmacokinetische gegevens van patiënten met nierinsufficiëntie die 2 mg exenatide met verlengde afgifte kregen duidt erop dat er een toename in systemische blootstelling kan zijn van ongeveer 74% en 23% (mediane voorspelling in iedere groep) bij patiënten met respectievelijk matige (N=10) en milde (N=56) nierinsufficiëntie vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (N=84).

Leverinsufficiëntie

Er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Exenatide wordt voornamelijk geklaard door de nier; daarom heeft leverinsufficiëntie waarschijnlijk geen invloed op de exenatideconcentraties in het bloed.

Geslacht, ras en lichaamsgewicht

Geslacht, ras en lichaamsgewicht hebben geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van exenatide.

Ouderen

Gegevens bij ouderen zijn beperkt, maar duiden niet op opvallende veranderingen in blootstelling aan exenatide bij een hogere leeftijd tot ongeveer 75 jaar.

In een farmacokinetische studie met exenatide met onmiddellijke afgifte bij patiënten met diabetes type 2, resulteerde de toediening van exenatide (10 µg) bij 15 oudere individuen van 75 tot 85 jaar in een gemiddelde toename van de AUC van exenatide met 36% vergeleken met 15 individuen van 45 tot 65 jaar, waarschijnlijk gerelateerd aan een verminderde nierfunctie in de ouderengroep (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische populatieanalyse bij adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder met een lage ADA-titer met diabetes mellitus type 2 toonde aan dat toediening van exenatide met verlengde afgifte (2 mg) resulteerde in een blootstelling die vergelijkbaar was met die waargenomen bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit, uitgevoerd met exenatide met onmiddellijke afgifte of exenatide met verlengde afgifte.

Schildkliertumoren zijn waargenomen bij ratten en muizen met langwerkende GLP-1-receptoragonisten. In een 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie met exenatide met verlengde afgifte bij ratten, werd een verhoogde incidentie van C-celadenomen en C-celcarcinomen waargenomen bij doses ≥ 2 maal de menselijke systemische blootstelling op basis van de AUC. De klinische relevantie van deze bevindingen is momenteel onbekend.

Dierstudies met exenatide duiden niet op schadelijke effecten ten aanzien van vruchtbaarheid; hoge doses exenatide hadden effect op het skelet en verminderden de foetale en neonatale groei.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

poly-(D,L-lactide-co-glycolide)
sacharose

Oplosmiddel

carmellosenatrium
natriumchloride
polysorbaat 20
natriumdiwaterstoffosfaat, monohydraat
dinatriumfosfaat, heptahydraat
water voor injectie
natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na suspensie

De suspensie moet meteen na het mengen van het poeder en oplosmiddel geïnjecteerd worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.

Voorafgaand aan het gebruik mogen de pennen tot 4 weken beneden 30°C worden bewaard. Aan het einde van deze periode moeten de pennen worden gebruikt of afgevoerd.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na het mengen, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke dubbele-kamerpen bevat exenatide poeder en oplosmiddel in een type I glazen cartridge die aan een zijde is afgesloten met een chloorbutylrubberen stop en een aluminiumfolie verzegeling en aan de andere zijde met een chloorbutylrubberen zuiger. De twee kamers worden gescheiden door een tweede chloorbutylrubberen zuiger. Er wordt één naald geleverd per pen. Ieder doosje bevat bovendien één reservenaald. Gebruik de pen alleen in combinatie met de bijgeleverde naalden.

Verpakkingsgrootte van 4 voorgevulde pennen met één dosis en een meerstuksverpakking van 12 (3 verpakkingen van 4) voorgevulde pennen met één dosis.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De voorgevulde pen is voor eenmalig gebruik.

De pen moet minimaal 15 minuten voorafgaand aan de injectie uit de koelkast worden gehaald. Het poeder in de ene kamer moet worden gemengd met het oplosmiddel in de andere kamer van de voorgevulde pen. Het oplosmiddel moet voor gebruik visueel onderzocht worden. Het oplosmiddel mag alleen worden gebruikt als het helder is en vrij van deeltjes. Na suspensie mag het mengsel alleen gebruikt worden als het wit tot gebroken wit en troebel is. Zie de bijsluiters en de instructies voor de gebruiker voor aanvullende informatie over het suspenderen en toedienen.

Gebruik alleen de bijgeleverde naalden in combinatie met de pen.

Exenatide met verlengde afgifte moet onmiddellijk na het mengen van poeder en oplosmiddel onder de huid worden geïnjecteerd.

Exenatide met verlengde afgifte dat bevroren is geweest, mag niet gebruikt worden.

De patiënt dient te worden geïnstrueerd om de pen na iedere injectie veilig weg te gooien, met de naald hier nog op bevestigd.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/696/003-004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juni 2011
Datum van laatste verlenging: 18 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bydureon 2 mg suspensie met verlengde afgifte voor injectie in voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat een dosis van 2 mg exenatide in 0,85 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie met verlengde afgifte voor injectie in voorgevulde pen (BCise).

Witte tot gebroken witte ondoorzichtige suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bydureon is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder met diabetes mellitus type 2 ter verbetering van glykemische controle in combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen, basale insuline inbegrepen, wanneer de huidige behandeling, samen met dieet en lichaamsbeweging, geen adequate glykemische controle geeft.

Voor studieresultaten met betrekking tot combinaties, effecten op de glykemische controle en cardiovasculaire voorvallen, en de onderzochte populaties, zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 2 mg exenatide eenmaal per week.

Patiënten die van exenatide met onmiddellijke afgifte (Byetta) omschakelen op exenatide met verlengde afgifte (Bydureon of Bydureon BCise) kunnen voorbijgaande verhogingen in bloedglucoseconcentraties ervaren, die gewoonlijk verbeteren binnen de eerste vier weken na aanvang van de therapie. Patiënten die wisselen tussen de exenatide producten met verlengde afgifte (Bydureon of Bydureon BCise), kunnen dit doen zonder dat relevante effecten op de bloedglucoseconcentraties te verwachten zijn.

Als exenatide met verlengde afgifte wordt toegevoegd aan een lopende behandeling met metformine en/of een thiazolidinedion, kan de bestaande dosering metformine en/of thiazolidinedion worden voortgezet. Wanneer het wordt toegevoegd aan een behandeling met een sulfonyleureumderivaat, moet een verlaging van de dosis sulfonyleureumderivaat worden overwogen om het risico van hypoglykemie te verlagen (zie rubriek 4.4). Combinatietherapie met thiazolidinedion werd alleen onderzocht bij volwassenen patiënten.

Exenatide met verlengde afgifte moet eenmaal per week op dezelfde dag van de week worden toegediend. De dag van de wekelijkse toediening kan indien nodig worden gewijzigd zolang de laatste dosis tenminste drie dagen eerder werd toegediend. Exenatide met verlengde afgifte kan op ieder moment van de dag worden toegediend, met of zonder maaltijden.

Als er een dosis wordt gemist, moet die worden toegediend zodra dit praktisch mogelijk is, op voorwaarde dat de volgende reguliere dosis over 3 dagen of later is gepland. Daarna kunnen de patiënten hun gebruikelijk doseringsschema van één keer per week hervatten.

Als er een dosis wordt gemist en de volgende reguliere dosis 1 of 2 dagen later is gepland, dan mag de patiënt de gemiste dosis niet toedienen, maar dient exenatide met verlengde afgifte op de volgende reguliere doseringsdag te worden hervat.

Het gebruik van dit geneesmiddel vereist geen extra zelfcontrole. Zelfcontrole van de bloedglucose is nodig om de dosis van het sulfonylureumderivaat en van de insuline aan te passen, met name wanneer de behandeling met exenatide met verlengde afgifte is gestart en de dosis insuline is verlaagd. Een stapsgewijze benadering van de verlaging van de insulinedosis wordt aanbevolen.

Als na discontinuering van exenatide met verlengde afgifte wordt begonnen met een andere glucoseverlagende behandeling, moet met de verlengde werking van het geneesmiddel rekening gehouden worden (zie rubriek 5.2).

Bijzondere patiëntengroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig gebaseerd op leeftijd. Omdat de nierfunctie echter in het algemeen afneemt met de leeftijd, dient met de nierfunctie van de patiënt rekening gehouden te worden (zie *Nierinsufficiëntie*). (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met milde of matige nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig.

Exenatide met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met terminale nierziekte of ernstige nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] < 30 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 10 jaar (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik

Exenatide met verlengde afgifte is bedoeld voor toediening door de patiënt zelf. Elke pen mag maar door één persoon gebruikt worden en is voor eenmalig gebruik.

Het wordt sterk aanbevolen dat patiënten voor therapieaanvang met exenatide met verlengde afgifte worden getraind door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De “Instructies voor de gebruiker” in de verpakking moeten nauwkeurig worden gevolgd.

Elke dosis moet direct nadat het geneesmiddel volledig is gemengd, in de buik, dij of de achterkant van de bovenarm worden toegediend als een subcutane injectie.

Bij gebruik met insuline moeten exenatide met verlengde afgifte en insuline als twee afzonderlijke injecties worden toegediend.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en de “instructies voor de gebruiker”.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Exenatide met verlengde afgifte mag niet worden gebruikt door patiënten met diabetes mellitus type 1 of voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

Exenatide met verlengde afgifte is geen vervanger voor insuline. Diabetische ketoacidose is gemeld bij insuline-afhankelijke patiënten na snelle stopzetting of dosisverlaging van insuline (zie rubriek 4.2).

Exenatide met verlengde afgifte dient niet als intraveneuze of intramusculaire injectie te worden toegediend.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met terminale nierziekte die worden gedialyseerd, namen bij toediening van enkelvoudige doses exenatide met onmiddellijke afgifte de frequentie en ernst van gastro-intestinale bijwerkingen toe. Exenatide met verlengde afgifte wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met terminale nierziekte of ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 ml/min).

Er zijn met exenatide soms voorvallen van een veranderde nierfunctie geweest, waaronder een toegenomen serumcreatinine, nierinsufficiëntie, verslechterd chronisch nierfalen en acuut nierfalen, waarbij soms hemodialyse nodig was. Soms betrof dit patiënten die voorvallen ondervonden die invloed kunnen hebben op de hydratatie, waaronder misselijkheid, braken en/of diarree en/of die geneesmiddelen gebruikten waarvan bekend is dat deze de nierfunctie/hydratatiestatus beïnvloeden. Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen waren angiotensineconverterendenzymremmers, angiotensine-II-antagonisten, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen en diuretica. Omkeerbaarheid van de veranderde nierfunctie is waargenomen bij ondersteunende behandeling en bij het staken van het gebruik van geneesmiddelen, waaronder exenatide, die mogelijk de oorzaak waren.

Ernstige gastro-intestinale aandoeningen

Exenatide met verlengde afgifte is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige gastro-intestinale ziekte, waaronder gastroparese. Het gebruik ervan gaat vaak gepaard met gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder misselijkheid, braken en diarree. Daarom wordt het gebruik van dit geneesmiddel niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige gastro-intestinale ziekte.

Acute pancreatitis

Het gebruik van GLP-1-receptoragonisten wordt in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. In klinische studies met Bydureon BCise, deed acute pancreatitis zich voor bij 0,4% van de patiënten. Er zijn spontaan gemelde voorvallen van acute pancreatitis geweest met exenatide met verlengde afgifte. Genezing van pancreatitis is waargenomen bij ondersteunende behandeling, maar zeer zelden voorkomende gevallen van necrotiserende of hemorragische pancreatitis en/of overlijden zijn gerapporteerd. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over het kenmerkende symptoom van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige abdominale pijn. Als er een vermoeden van pancreatitis is, dient het gebruik van dit geneesmiddel gestaakt te worden. Als een acute pancreatitis wordt vastgesteld, dient de behandeling niet hervat te worden. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een geschiedenis van pancreatitis.

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen

Het gelijktijdige gebruik van exenatide met verlengde afgifte met derivaten van D-fenylalanine (meglitiniden), alfa-glucosidaseremmers, dipeptidylpeptidase-4-remmers of andere GLP-1-receptoragonisten is niet onderzocht. Het gelijktijdig gebruik van exenatide met verlengde afgifte en met onmiddellijke afgifte is niet onderzocht en wordt niet aanbevolen.

Gebrek aan werkzaamheid door anti-drug antilichamen (ADA) bij pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten zijn mogelijk vatbaarder voor het ontwikkelen van hoge ADA-titers dan volwassenen (zie rubriek 4.8). Patiënten met antilichamen met een hogere titer kunnen een verzwakte HbA_{1c}-respons hebben.

Er zijn geen commerciële tests van anti-drug-antilichamen beschikbaar, maar als gerichte glykemische controle niet wordt bereikt ondanks bevestigde therapietrouw van de patiënt, dienen artsen, ongeacht de reden voor het gebrek aan werkzaamheid, alternatieve antidiabetische therapie te overwegen.

Interactie met warfarine

Bij gelijktijdig gebruik van warfarine en exenatide zijn er gevallen van verhoogd INR (International Normalised Ratio) spontaan gerapporteerd, soms gepaard gaand met bloedingen (zie rubriek 4.5).

Hypoglykemie

Tijdens klinische onderzoeken is gebleken dat de kans op hypoglykemie verhoogd was bij gebruik van exenatide met verlengde afgifte in combinatie met een sulfonylureumderivaat. In klinische studies was de incidentie van hypoglykemie bovendien verhoogd bij patiënten met milde nierinsufficiëntie die een combinatie met een sulfonylureumderivaat kregen. Om het risico van hypoglykemie bij gebruik van een sulfonylureumderivaat te verlagen, dient verlaging van de dosis van het sulfonylureumderivaat te worden overwogen.

Snel gewichtsverlies

Snel gewichtsverlies (> 1,5 kg per week) is gerapporteerd bij patiënten die met exenatide zijn behandeld. Gewichtsverlies in deze mate kan ernstige consequenties hebben. Patiënten die een snel gewichtsverlies vertonen, dienen onderzocht te worden op verschijnselen en symptomen van cholelithiasis.

Discontinueren van de behandeling

Na discontinuering kan het effect van exenatide met verlengde afgifte voortduren omdat de plasmaspiegels van exenatide afnemen over een periode van 10 weken. De keuze van andere geneesmiddelen en de bepaling van de dosis dienen in overeenstemming hiermee overwogen te worden: bijwerkingen kunnen voortduren en de werking kan, op zijn minst gedeeltelijk, voortduren tot de exenatidespiegels afnemen.

Aspiratie in verband met algemene anesthesie of diepe sedatie

Er zijn gevallen van pulmonale aspiratie gemeld bij patiënten die GLP-1-receptoragonisten toegediend kregen tijdens algehele anesthesie of diepe sedatie. Daarom moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op residuale maaginhoud als gevolg van vertraagde maaglediging (zie rubriek 4.8) alvorens over te gaan tot procedures met algemene anesthesie of diepe sedatie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Sulfonylureumderivaten

De dosering van een sulfonylureumderivaat kan om een aanpassing vragen vanwege de verhoogde kans op hypoglykemie gerelateerd aan behandeling met sulfonylureumderivaten (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Maaglediging

De resultaten van een studie waarin paracetamol werd gebruikt als een marker van maaglediging wijzen er op dat het effect van exenatide met verlengde afgifte om de maaglediging te vertragen gering is en naar verwachting geen klinisch significante reductie veroorzaakt in de snelheid en omvang van de absorptie van gelijktijdig toegediende orale geneesmiddelen. Daarom zijn geen dosisaanpassingen van geneesmiddelen, die gevoelig zijn voor een vertraagde maaglediging, noodzakelijk.

Wanneer na 14 weken behandeling met exenatide met verlengde afgifte paracetamoltabletten van 1000 mg met of zonder maaltijd werden toegediend, werden er geen significante veranderingen in de AUC van paracetamol waargenomen vergeleken met de controleperiode. De C_{\max} van paracetamol nam af met 16% (na vasten) en 5% (na eten) en de t_{\max} was toegenomen van ongeveer 1 uur in de controleperiode tot respectievelijk 1,4 uur (na vasten) en 1,3 uur (na eten).

De volgende interactiestudies zijn uitgevoerd met 10 mcg exenatide met onmiddellijke afgifte maar niet met exenatide met verlengde afgifte.

Warfarine

Een vertraging in de t_{\max} van ongeveer 2 uur werd waargenomen wanneer warfarine 35 min. na exenatide met onmiddellijke afgifte werd toegediend. Er werden geen klinisch relevante effecten op de C_{\max} of de AUC waargenomen. Er is spontane rapportage van een verhoogd INR bij gelijktijdig gebruik van warfarine en exenatide met verlengde afgifte. De INR dient gecontroleerd te worden bij aanvang van de behandeling met exenatide met verlengde afgifte bij patiënten die warfarine en/of cumarinederivaten krijgen (zie rubriek 4.4 en 4.8).

Hydroxymethylglutarylcoënzym-A (HMG-CoA)-reductaseremmers

De AUC en C_{\max} van lovastatine werden met respectievelijk ongeveer 40% en 28% verlaagd, en de t_{\max} werd met ongeveer 4 uur vertraagd wanneer exenatide met onmiddellijke afgifte gelijktijdig met een enkelvoudige dosis lovastatine (40 mg) werd toegediend in vergelijking met toediening van lovastatine alleen. In de 30 weken durende placebogecontroleerde klinische studies met exenatide met onmiddellijke afgifte ging gelijktijdig gebruik van exenatide en HMG-CoA-reductaseremmers niet gepaard met consistente veranderingen in lipidenprofielen (zie rubriek 5.1). Hoewel er geen vooraf vastgestelde aanpassing van de dosis nodig is, dienen de lipidenprofielen op een geschikte wijze gecontroleerd te worden.

Digoxine en lisinopril

In interactiestudies naar het effect van exenatide met onmiddellijke afgifte op digoxine en lisinopril werden geen klinisch relevante effecten op de C_{\max} of de AUC waargenomen, hoewel er wel een vertraging in de t_{\max} van ongeveer 2 uur werd waargenomen.

Ethinylestradiol en levonorgestrel

De toediening van een oraal combinatie-anticonceptivum (30 µg ethinylestradiol plus 150 µg levonorgestrel) één uur voor exenatide met onmiddellijke afgifte gaf geen veranderingen in de AUC, de C_{\max} of de C_{\min} van zowel ethinylestradiol als levonorgestrel. Toediening van het orale anticonceptivum 35 minuten na exenatide had geen effect op de AUC, maar resulteerde in een vermindering van de C_{\max} van ethinylestradiol met 45% en de C_{\max} van levonorgestrel met 27-41%, en een vertraging van de t_{\max} van 2-4 uur door een vertraagde maaglediging. De vermindering van de C_{\max} is van beperkte klinische relevantie en een dosisaanpassing van orale anticonceptiva is niet nodig.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties met exenatide is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vanwege de lange eliminatietijd van exenatide met verlengde afgifte moeten vruchtbare vrouwen gedurende de behandeling met exenatide met verlengde afgifte anticonceptie toepassen. Het gebruik van dit geneesmiddel dient minstens 3 maanden vóór een geplande zwangerschap gestaakt te worden.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van exenatide met verlengde afgifte bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico

voor de mens is niet bekend. Exenatide met verlengde afgifte mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt en het gebruik van insuline wordt aanbevolen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of exenatide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Exenatide met verlengde afgifte mag niet worden gebruikt in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies bij mensen uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Exenatide met verlengde afgifte heeft een lichte invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Wanneer exenatide met verlengde afgifte wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat moet patiënten worden geadviseerd voorzorgen te nemen om hypoglykemie tijdens het besturen van voertuigen en het gebruik van machines te voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent voorkomende bijwerkingen bij volwassenen in klinische studies waren gastro-intestinaal gerelateerd (voornamelijk misselijkheid (8%) die de neiging hadden te verdwijnen gedurende voortzetting van de behandeling), hoofdpijn (4%) en reacties op de injectieplaats, zoals jeuk op de injectieplaats (3%) en erytheem op de injectieplaats (2%). Bovendien trad hypoglykemie met een sulfonylureumderivaat zeer vaak op (zie Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen, hieronder). De meeste bijwerkingen waren licht tot matig in intensiteit.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen van Bydureon BCise bij volwassenen gevonden in klinische studies, zijn in tabel 1 hieronder samengevat.

De gepoolde gegevens uit klinische studies met Bydureon BCise bij volwassenen omvatten twee fase-3 met vergelijkingsmiddel gecontroleerde studies met een duur van 6 tot 12 maanden. De follow-up- en verlengingsfasen van de studies zijn opgenomen in de pool. Achtergrondbehandelingen omvatten dieet en lichaamsbeweging alleen of met metformine, een sulfonylureumderivaat, een thiazolidinedion of een combinatie van orale glucoseverlagende geneesmiddelen. Bijwerkingen die zijn waargenomen met exenatide met verlengde afgifte maar niet in klinische studies met Bydureon BCise, zijn ook opgenomen in tabel 1.

Achtergrondbehandelingen in de klinische onderzoeken met exenatide met verlengde afgifte omvatten dieet en lichaamsbeweging, metformine, een sulfonylureumderivaat, een thiazolidinedion, een combinatie van orale glucoseverlagende middelen of een basale insuline.

De reacties zijn hieronder weergegeven als MedDRA-voorkeursterm per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen van Bydureon BCise, waargenomen tijdens klinische studies en spontane meldingen bij volwassenen

Systeem/orgaanklasse / bijwerking	Frequentie van voorkomen ¹					
	Zeerv vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeerv zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel aandoeningen						
Door geneesmiddelen geïnduceerde trombocytopenie ⁹						X
Lever- en galaandoeningen						
Cholecystitis ¹¹			X			
Cholelithiase			X			
Immuunsysteem- aandoeningen						
Anafylactische reactie ²				X		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						
Hypoglykemie (met een sulfonylureumderivaat) ^{5,6,7}	X					
Hypoglykemie (zonder een sulfonylureumderivaat) ^{5,6,7}			X			
Hypoglykemie (met insuline) ^{3,4,5}		X				
Verminderde eetlust			X			
Dehydratie			X			
Zenuwstelsel- aandoeningen						
Hoofdpijn		X				
Duizeligheid		X				
Dysgeusie			X			
Somnolentie ²			X			
Maagdarmstelsel- aandoeningen						
Misselijkheid ⁵		X				
Diarree		X				
Braken		X				
Obstipatie		X				
Dyspepsie		X				
Gastro-oesofageale refluxziekte		X				
Abdominale distensie		X				
Abdominale pijn		X				
Flatulentie			X			
Acute pancreatitis (zie rubriek 4.4)			X			
Eructatie ²			X			
Intestinale obstructie ²			X			
Vertraagde maaglediging ¹⁰			X			

Systeem/orgaanklasse / bijwerking	Frequentie van voorkomen ¹					
Huid- en onderhuid- aandoeningen						
Urticarie			X			
Hyperhidrosis			X			
Maculaire en papulaire uitslag			X			
Pruritus			X			
Alopecia ²			X			
Angio-oedeem ⁹						X
Abcessen en cellulitis op de injectieplaats ⁹						X
Nier- en urine­wegaandoeningen						
Veranderde nierfunctie ⁸			X			
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen						
Injectieplaats pruritus ⁵		X				
Injectieplaats erytheem ⁵		X				
Vermoeidheid		X				
Injectieplaats reactie ⁵			X			
Asthenie			X			
Injectieplaats uitslag ⁵			X			
Zich zenuwachtig voelen				X		
Onderzoeken						
Internationale genormaliseerde ratio verhoogd ⁹ (zie rubriek 4.4)						X

¹ Mate van voorkomen gebaseerd op afgeronde langetermijnstudies naar werkzaamheid en veiligheid (n=526), tenzij anders aangegeven.

Inclusief follow-up binnen zeventig dagen na de laatst ontvangen dosis en de verlengingsperiode.

² Mate van voorkomen gebaseerd op twaalf afgeronde langetermijnstudies naar werkzaamheid en veiligheid van exenatide met verlengde afgifte met totaal n=2868.

³ Gebaseerd op hypoglykemische gebeurtenissen die 1. resulteren in verlies van bewustzijn, epileptische aanval of coma, die na toediening van glucagon of glucose zijn opgelost OF 2. waarbij hulp van een derde partij nodig is om het op te lossen vanwege verslechtering van bewustzijn of gedrag en een glucosewaarde van < 54 mg/dl (3 mmol/l) OF 3. resulteren in symptomen vergelijkbaar met hypoglykemie met gelijktijdig een glucose < 54 mg/dl (3 mmol/l) voor behandeling.

⁴ Frequentie gemeld in de 28 weken durende gecontroleerde behandelperiode met exenatide met verlengde afgifte toegevoegd aan insuline glargine (n=231).

⁵ Zie de beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen hieronder.

⁶ Frequentie gemeld in de samengevoegde gegevens van de gecontroleerde perioden van de twee fase-3 klinische studies (n=410).

⁷ Gebaseerd op hypoglykemische gebeurtenissen met symptomen vergelijkbaar met hypoglykemie met gelijktijdig een glucosewaarde van < 54 mg/dl (3 mmol/l) voorafgaand aan de behandeling.

⁸ Omvat acuut nierfalen, verslechtering van chronisch nierfalen, verminderde nierfunctie, verhoogd serumcreatinine. Zie rubriek 4.4.

⁹ Mate van voorkomen gebaseerd op spontane meldingen met exenatide met verlengde afgifte (onbekende noemer).

¹⁰ Mate van voorkomen gebaseerd op zestien afgeronde langetermijnstudies naar werkzaamheid en veiligheid van exenatide met verlengde afgifte met totaal n = 4086.

¹¹ Mate van voorkomen gebaseerd op afgeronde BYDUREON-studies naar werkzaamheid en veiligheid (totaal n=3560); inclusief DURATION 7- en DURATION 8-studies.

Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen

Door geneesmiddelen geïnduceerde trombocytopenie

Door geneesmiddelen geïnduceerde trombocytopenie (DITP) met exenatide-afhankelijke anti-bloedplaatjesantilichamen zijn gerapporteerd bij volwassenen in de periode nadat het geneesmiddel op de markt is gebracht. DITP is een immuun-gemedieerde reactie die veroorzaakt wordt door geneesmiddelaafhankelijke bloedplaatjes-reactieve antilichamen. Deze antilichamen vernietigen de bloedplaatjes in aanwezigheid van het sensibiliserend geneesmiddel.

Hypoglykemie

Er waren geen gevallen van ernstige hypoglykemie met Bydureon BCise in klinische studies bij volwassenen. De totale incidentie van milde hypoglykemie was 6,3%. Deze incidentie was verhoogd wanneer het werd gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat (26,1%) in vergelijking met geen sulfonylureumderivaat (0,9%) (zie rubriek 4.4). Om het risico van hypoglykemie geassocieerd met het gebruik van een sulfonylureumderivaat te reduceren, kan een verlaging van de dosering sulfonylureumderivaat in overweging genomen worden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Indien exenatide met verlengde afgifte toegevoegd werd aan basale insuline, was er geen initiële aanpassing van de insulinedosis nodig. Er waren geen klinisch significante verschillen in de incidentie van hypoglykemische episoden met exenatide met verlengde afgifte in combinatie met basale insuline vergeleken met insuline. Er waren geen ernstige hypoglykemische episoden in de groep die exenatide met verlengde afgifte en insuline kreeg.

Misselijkheid

De meest gemelde gastro-intestinale bijwerking bij volwassenen was misselijkheid. Tijdens de gecontroleerde periode van de klinische studie met Bydureon BCise versus exenatide met onmiddellijke afgifte, werd misselijkheid gemeld bij 9,6% en 20,5% van de patiënten in elke groep. In totaal meldde 9,3% van de patiënten die behandeld werden met Bydureon BCise misselijkheid gedurende de gecontroleerde periode van beide klinische studies. De meeste episoden van misselijkheid waren mild tot matig, hielden verband met start van de behandeling en namen na verloop van tijd af.

Reacties op de injectieplaats

Gedurende de gecontroleerde fase van de klinische studies bij volwassenen werden reacties op de injectieplaats vaker gemeld bij patiënten die werden behandeld met Bydureon BCise dan bij patiënten die werden behandeld met het vergelijkingsgeneesmiddel (24% versus 4% met exenatide met onmiddellijke afgifte). Deze reacties op de injectieplaats waren doorgaans mild van aard en leidden gewoonlijk niet tot stopzetting van studiemedicatie. Patiënten kunnen bij continuering van de therapie behandeld worden om de symptomen te verlichten. Volgende injecties moeten iedere week op een andere injectieplaats gezet worden. In de periode sinds exenatide met verlengde afgifte op de markt is gebracht, zijn er gevallen van abscessen en cellulitis op de injectieplaats gerapporteerd.

Kleine subcutane knobbeltjes op de injectieplaats werden in klinische studies frequent waargenomen, in overeenstemming met de bekende eigenschappen van preparaten met poly-(D,L-lactide-co-glycolide)-polymere microsferen. De meeste individuele knobbeltjes interfereerden niet met deelname aan de studie en verdwenen met de tijd.

Immunogeniciteit

Geneesmiddelen op basis van eiwitten en peptiden hebben potentieel immunogene eigenschappen; in overeenstemming hiermee kunnen patiënten na behandeling met exenatide met verlengde afgifte antilichamen tegen exenatide ontwikkelen.

Ongeveer 42% van de patiënten ontwikkelde antilichamen met lage titer tegen exenatide en 32% van de patiënten ontwikkelde op enig moment tijdens de studies bij volwassenen antilichamen met hoge titer. Het percentage van deze personen met positieve antilichaamtiter, in het bijzonder hoge titers, bereikte een piek bij ongeveer 8 tot 16 weken dosering en nam vervolgens met de tijd af. Bij het eindpunt van de studie had ongeveer 43% van de patiënten een lage antilichaamtiter tegen exenatide en had 14% van de patiënten een hoge antilichaamtiter. Over het geheel genomen was de mate van glykemische controle (HbA_{1c}) bij patiënten behandeld met Bydureon BCise met lage antilichaamtiter bij het laatste bezoek (-1,1% tot -1,5%) vergelijkbaar met die waargenomen bij degenen zonder antilichaamtiter (-1,1% tot -1,4%). Hoewel patiënten met hoge antilichaamtiter bij het laatste bezoek een verzwakte HbA_{1c}-respons hadden, waren de HbA_{1c}-afnames bij deze patiënten klinisch relevant (-0,6% tot -0,7%).

Bij de volwassen patiënten behandeld met Bydureon BCise evalueerbaar voor antilichamen (n=393), was de incidentie van mogelijk immunogene reacties op de injectieplaats (meestal knobbeltje op de injectieplaats) tijdens de twee studies ongeveer 20%. Deze reacties werden minder vaak waargenomen bij antilichaamnegatieve patiënten (16%) en patiënten met lage antilichaamtiter (16%) in vergelijking met degenen met hoge antilichaamtiter (27%).

Snel gewichtsverlies

In een studie van 30 weken bij volwassenen ondervond ongeveer 3% (n=4/148) van de met exenatide met verlengde afgifte behandelde patiënten ten minste één tijdsperiode van snel gewichtsverlies (gedocumenteerd gewichtsverlies van meer dan 1,5 kg per week tussen twee opeenvolgende bezoeken in het kader van de studie).

Versnelde hartslag

In de gecontroleerde periode van de Bydureon BCise klinische studies bij volwassenen werd een gemiddelde hartslagverhoging van 2,4 slagen per minuut (bpm) waargenomen ten opzichte van de baseline (74 bpm). Vijftien procent van de met exenatide met verlengde afgifte behandelde patiënten had een gemiddelde hartslagverhoging van ≥ 10 bpm; circa 5% tot 10% van de proefpersonen in de andere behandelgroepen had een gemiddelde hartslagverhoging van ≥ 10 bpm.

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel van exenatide in een klinische studie met adolescenten en kinderen van 10 jaar of ouder (zie rubriek 5.1) was vergelijkbaar met dat waargenomen in de studies bij volwassenen.

In het pediatrische onderzoek waren er geen ernstige hypoglykemievoorvallen.

In de dubbelblinde studie van 24 weken had één patiënt (1,7%) in de groep met exenatide met verlengde afgifte en één patiënt (4,3%) in de placebogroep milde hypoglykemie (gedefinieerd als een niet-ernstige hypoglykemie-gebeurtenis met symptomen die overeenkwamen met hypoglykemie en een glucosewaarde minder dan 3 mmol/l [54 mg/dl] voorafgaand aan de behandeling van de episode). Beide patiënten kregen insuline als achtergrondbehandeling.

Andere hypoglykemische gebeurtenissen, episoden die niet voldeden aan belangrijke of minder belangrijke criteria, werden door de onderzoeker gemeld bij respectievelijk 8 patiënten (13,6%) en 1 patiënt (4,3%) in de groep die exenatide met verlengde afgifte ontving en de placebogroep. Hiervan kregen 6 patiënten in de groep die exenatide met verlengde afgifte ontving en 1 patiënt in de placebogroep insuline als achtergrondbehandeling.

In het pediatrisch onderzoek was de maximale antilichaamtiter die op enig moment tijdens het onderzoek werd verkregen bij ongeveer 29,3% van de patiënten laag (< 625) en bij ongeveer 63,8% van de patiënten hoog (≥ 625). Het percentage patiënten met positieve antilichaamtiter bereikte een piek rond week 12. Naarmate het onderzoek voortduurde tot week 52 was het percentage patiënten met hoge titers gedaald (30,4%) en het percentage patiënten met lage titers (41,3%) gestegen.

Patiënten met antilichamen met een hogere titer kunnen een verzwakte HbA_{1c}-respons hebben (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Verschijnselen van overdosering met exenatide (gebaseerd op studies met exenatide met onmiddellijke afgifte) waren onder meer: ernstige misselijkheid, ernstig braken en snel dalende bloedglucoseconcentraties. In geval van overdosering moet een geschikte ondersteunende behandeling worden gestart in overeenstemming met de klinische klachten en verschijnselen van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, glucagonachtig peptide-1 (GLP-1) analogen, ATC-code: A10BJ01.

Werkingsmechanisme

Exenatide is een receptoragonist van glucagonachtig peptide-1 (GLP-1) die een aantal antihyperglykemische werkingen vertoont van glucagonachtig peptide-1 (GLP-1). De aminozuurvolgorde van exenatide overlapt gedeeltelijk die van humaan GLP-1. Het is aangetoond dat exenatide *in vitro* bindt aan de bekende humane GLP-1-receptor en deze activeert; het werkingsmechanisme ervan wordt gemedieerd door cyclisch AMP en/of andere intracellulaire signaleringsroutes.

Exenatide verhoogt de secretie van insuline door pancreatische bètacellen op glucoseafhankelijke wijze. Als bloedglucoseconcentraties dalen, neemt de insulineafgifte af. Wanneer exenatide werd gebruikt in combinatie met metformine en/of een thiazolidinedion, werd geen toename in het optreden van hypoglykemie gezien in vergelijking tot placebo in combinatie met metformine en/of een thiazolidinedion. Dit zou veroorzaakt kunnen worden door dit glucoseafhankelijke insulintrope mechanisme (zie rubriek 4.4).

Exenatide onderdrukt de glucagonafgifte, waarvan bekend is dat deze veel te hoog is bij patiënten met diabetes type 2. Lagere glucagonconcentraties leiden tot verminderde hepatische glucoseafgifte. Echter, exenatide vermindert de normale glucagonrespons en andere hormonale reacties op hypoglykemie niet.

Exenatide vertraagt de maaglediging waardoor de snelheid van opname van de uit maaltijden afkomstige glucose in het bloed afneemt.

Gebleken is dat toediening van exenatide de voedselinname vermindert, dankzij afgenomen eetlust en toegenomen verzadigingsgevoel.

Farmacodynamische effecten

Exenatide verbetert de glykemische controle door middel van de langdurige effecten van afname van zowel de postprandiale als nuchtere glucoseconcentraties bij patiënten met diabetes type 2. In tegenstelling tot natuurlijk GLP-1, heeft exenatide met verlengde afgifte bij mensen een

farmacokinetisch en farmacodynamisch profiel dat het geschikt maakt voor toediening eenmaal per week.

Een farmacodynamische studie met exenatide toonde bij patiënten met diabetes type 2 (n=13) een herstel aan van de eerste fase van insulinesecretie en verbeterde de tweede fase van insulinesecretie in respons op een intraveneuze bolusinjectie met glucose.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De resultaten van twee klinische studies met Bydureon BCise en zes langetermijn klinische studies met exenatide met verlengde afgifte worden hieronder gepresenteerd. Aan deze studies namen 1766 volwassen proefpersonen deel (556 behandeld met Bydureon BCise), 53% mannen en 47% vrouwen; 304 proefpersonen (17%) waren ≥ 65 jaar oud.

Daarnaast werden in een dubbelblinde, placebogecontroleerde, cardiovasculaire uitkomststudie (EXSCEL) 14.752 volwassen patiënten met diabetes type 2 en enigerlei CV-risico ingesloten, door het middel toe te voegen aan de bestaande gebruikelijke behandeling.

Glykemische controle

Bydureon BCise

In een open-labelonderzoek bij volwassenen van 28 weken werd Bydureon BCise vergeleken met exenatide met onmiddellijke afgifte bij proefpersonen op een dieet- en bewegingsprogramma alleen of met een stabiel regime van orale glucoseverlagende geneesmiddelen. Beide behandelingsgroepen hadden een afname van HbA_{1c} vergeleken met de baseline. Bydureon BCise toonde superioriteit ten opzichte van exenatide met onmiddellijke afgifte bij het verlagen van HbA_{1c} vanaf de baseline tot week 28 (tabel 2). De 28 weken comparator-gecontroleerde periode van de studie werd gevolgd door een verlengingsperiode van 24 weken waarin alle deelnemende patiënten werden behandeld met dit geneesmiddel. Het effect op HbA_{1c} bleef klinisch significant gedurende 52 weken, maar nam in de loop van de tijd gedeeltelijk af in de groep die aanvankelijk Bydureon BCise had ontvangen.

Zowel patiënten op Bydureon BCise als op exenatide met onmiddellijke afgifte bereikten in week 28 een afname in gewicht vergeleken met de uitgangswaarde (tabel 2). Het verschil tussen de twee behandelarmen was niet significant. De reducties in gewicht hielden aan tot week 52.

Tabel 2: Resultaten van een studie van 28 weken met Bydureon BCise versus exenatide met onmiddellijke afgifte in combinatie met dieet en lichaamsbeweging alleen of met een stabiel regime van orale glucoseverlagende geneesmiddelen (aangepaste ‘intention-to-treat’-patiënten¹)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Exenatide met onmiddellijke afgifte 10 µg BID
N	229	146
Gemiddeld HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,5	8,5
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF) ²	-1,4 (±0,1)	-1,0 (±0,1)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde versus exenatide met onmiddellijke afgifte (95% BI)²	-0,37* (-0,63; -0,10)	
Patiënten (%) die HbA_{1c} < 7% bereikten³	49	43
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	97	97
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF) ²	-1,5 (±0,3)	-1,9 (±0,4)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde versus exenatide met onmiddellijke afgifte (95% BI)²	+0,40 (-0,48; 1,28)	
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde in nuchtere plasmagluucose (mmol/l) (± SF)²	-1,8 (±0,2)	-1,3 (±0,3)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde versus exenatide met onmiddellijke afgifte (95% BI)²	-0,56 (-1,20; 0,08)	

QW = eenmaal per week, BID = tweemaal per dag, N = aantal patiënten per behandelgroep, SF = standaardfout, BI = betrouwbaarheidsinterval.

*p-waarde < 0,01.

¹ Alle gerandomiseerde patiënten die tenminste één dosis van het studiegeneesmiddel hebben ontvangen.

² Least Squares Means.

³ Last Observation Carried Forward (LOCF).

In een open labelstudie van 28 weken (orale medicatie-geblindeerd) werd Bydureon BCise vergeleken met sitagliptine en placebo bij proefpersonen die ook dagelijks metformine \geq 1500 mg gebruikten. Bydureon BCise was superieur ten opzichte van zowel sitagliptine als placebo bij het verlagen van HbA_{1c} vanaf de uitgangswaarde tot week 28 (tabel 3).

Zowel Bydureon BCise als sitagliptine-patiënten bereikten een vermindering in gewicht op week 28 vergeleken met de uitgangswaarde (tabel 3). Het verschil tussen de twee behandelgroepen was niet significant.

Tabel 3: Resultaten van een studie van 28 weken met Bydureon BCise versus sitagliptine en placebo in combinatie met metformine (aangepaste 'intention-to-treat'-patiënten¹)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Sitagliptine 100 mg QD	Placebo QD
N	181	122	61
Gemiddeld HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde	8,4	8,5	8,5
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (\pm SF) ²	-1,1 (\pm 0,1)	-0,8 (\pm 0,1)	-0,4 (\pm 0,2)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde versus sitagliptine (95% BI)²	-0,38* (-0,70; -0,06)		
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde versus placebo (95% BI)²	-0,72** (-1,15; -0,30)		
Patiënten (%) die HbA_{1c} \leq 7% bereikten³	43*	32	25
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde	89	88	89
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (\pm SF) ²	-1,1 (\pm 0,3)	-1,2 (\pm 0,3)	+0,2 (\pm 0,5)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde versus sitagliptine (95% BI)²	+0,07 (-0,73; -0,87)		
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde versus placebo (95% BI)²	-1,27# (-2,34; -0,20)		
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde in nuchtere plasmaglucose (mmol/l) (\pm SF)²	-1,2 (\pm 0,2)	-0,6 (\pm 0,3)	+0,5 (\pm 0,4)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde versus sitagliptine (95% BI)²	-0,56 (-1,21; 0,09)		
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde versus placebo (95% BI)²	-1,71§ (-2,59; -0,83)		

QW = eenmaal per week, QD = eenmaal per dag, N = aantal patiënten per behandelgroep, SF = standaardfout, BI = betrouwbaarheidsinterval.

*p-waarde < 0,05, **p-waarde < 0,01, #nominale p-waarde < 0,05, §nominale p-waarde < 0,001.

¹ Alle gerandomiseerde patiënten die tenminste één dosis van het studiegeneesmiddel hebben ontvangen.

² Least Squares Means.

³ Last Observation Carried Forward (LOCF).

Exenatide met verlengde afgifte

In twee studies bij volwassenen is exenatide met verlengde afgifte 2 mg eenmaal per week vergeleken met exenatide met onmiddellijke afgifte 5 μ g tweemaal daags gegeven gedurende 4 weken gevolgd door exenatide met onmiddellijke afgifte 10 μ g tweemaal daags gegeven. Eén studie duurde 24 weken (n=252) en de andere 30 weken (n=295), gevolgd door een open-labelverlenging waarin alle patiënten werden behandeld met exenatide met verlengde afgifte 2 mg eenmaal per week gedurende nog eens 7 jaar (n=258). In beide studies was de afname in HbA_{1c} in beide behandelgroepen al duidelijk bij de eerste HbA_{1c}-meting na behandeling (week 4 of 6).

Exenatide met verlengde afgifte resulteerde in een statistisch significante afname in HbA_{1c} vergeleken met patiënten die exenatide met onmiddellijke afgifte kregen (tabel 4).

Er werd een klinisch relevant effect waargenomen op het HbA_{1c} in de met exenatide met verlengde afgifte en exenatide met onmiddellijke afgifte behandelde patiënten, onafhankelijk van de antidiabetische achtergrondbehandeling in beide studies.

Klinisch en statistisch significant meer individuen op exenatide met verlengde afgifte bereikten een afname in HbA_{1c} van $\leq 7\%$ of $< 7\%$ in de twee studies (respectievelijk $p < 0,05$ en $p = \leq 0,0001$), vergeleken met patiënten op exenatide met onmiddellijke afgifte.

Zowel patiënten op exenatide met verlengde afgifte als op exenatide met onmiddellijke afgifte bereikten een afname in gewicht vergeleken met de uitgangswaarde, hoewel het verschil tussen de twee behandelarmen niet significant was.

In de ongecontroleerde studieverlenging bereikten evalueerbare patiënten, die wisselden van exenatide met onmiddellijke afgifte naar exenatide met verlengde afgifte in week 30 ($n=121$), dezelfde verbetering in HbA_{1c} van $-2,0\%$ in week 52, ten opzichte van de baseline, als patiënten die behandeld werden met exenatide met verlengde afgifte.

In alle patiënten die de ongecontroleerde studieverlenging van 7 jaar hebben afgerond ($n=122$ van de 258 patiënten geïncludeerd in de verlengingsfase), nam het HbA_{1c} geleidelijk toe vanaf week 52, maar was dit na 7 jaar nog steeds lager dan de uitgangswaarden ($-1,5\%$). Gewichtsverlies hield aan gedurende 7 jaar in deze patiënten.

Tabel 4: Resultaten van twee studies met exenatide met verlengde afgifte versus exenatide met onmiddellijke afgifte in combinatie met dieet en lichaamsbeweging alleen, metformine en/of sulfonylureumderivaat en metformine en/of thiazolidinedion ('intention-to-treat'-patiënten)

Studie van 24 weken	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg	Exenatide met onmiddellijke afgifte 10 µg tweemaal daags
N	129	123
Gemiddeld HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,5	8,4
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
Patiënten (%) die HbA_{1c} < 7% bereikten	58	30
Verandering in nuchtere plasmaglucoze (mmol/l) (± SF)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	97	94
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
Studie van 30 weken		
N	148	147
Gemiddeld HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,3	8,3
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Patiënten (%) die HbA_{1c} ≤ 7% bereikten	73	57
Verandering in nuchtere plasmaglucoze (mmol/l) (± SF)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	102	102
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SF = standaardfout, BI = betrouwbaarheidsinterval, *p < 0,05; **p < 0,0001

Er is een studie van 26 weken bij volwassenen gedaan, waarin exenatide met verlengde afgifte 2 mg is vergeleken met insuline glargine eenmaal daags. Vergeleken met behandeling met insuline glargine liet exenatide met verlengde afgifte een superieure verandering in HbA_{1c} zien, een significante afname in gemiddeld lichaamsgewicht en werd het met minder hypoglykemische gebeurtenissen in verband gebracht (tabel 5).

Tabel 5: Resultaten van een studie van 26 weken met exenatide met verlengde afgifte versus insuline glargine in combinatie met alleen metformine of metformine en sulfonyleureumderivaten ('intention-to-treat'-patiënten)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg	Insuline glargine¹
N	233	223
Gemiddeld HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,3	8,3
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Patiënten (%) die HbA_{1c} ≤ 7% bereikten	62	54
Verandering in nuchtere serumglucose (mmol/l) (± SF)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	91	91
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

SF = standaardfout, BI = betrouwbaarheidsinterval, *p < 0,05

¹ Insuline glargine werd gedoseerd tot een target glucoseconcentratie van 4,0 tot 5,5 mmol/l (72 tot 100 mg/dl). De gemiddelde dosering van insuline glargine aan het begin van de behandeling was 10,1 IE/dag oplopend tot 31,1 IE/dag voor de patiënten behandeld met insuline glargine.

De resultaten na 156 weken kwamen overeen met de eerder gerapporteerde resultaten uit het tussentijdse rapport na 26 weken. Behandeling met exenatide met verlengde afgifte resulteerde in een aanhoudende significante verbetering van de glykemische controle en van het lichaamsgewicht, ten opzichte van een behandeling met insuline glargine. De bevindingen na 156 weken met betrekking tot de veiligheid kwamen overeen met de gerapporteerde gegevens na 26 weken.

In een dubbelblinde studie van 26 weken werd exenatide met verlengde afgifte vergeleken met maximale dagelijkse doses sitagliptine en pioglitazon bij volwassenen die ook metformine gebruikten. Alle behandelgroepen hadden een significante afname van HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde. Exenatide met verlengde afgifte toonde superioriteit zowel ten opzichte van sitagliptine als van pioglitazon met betrekking tot verandering van HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde.

Exenatide met verlengde afgifte vertoonde significant grotere reducties in lichaamsgewicht vergeleken met sitagliptine. Patiënten op pioglitazon werden zwaarder (tabel 6).

Tabel 6: Resultaten van een studie van 26 weken met exenatide met verlengde afgifte versus sitagliptine en versus pioglitazon in combinatie met metformine ('intention-to-treat'-patiënten)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg	Sitagliptine 100 mg	Pioglitazon 45 mg
N	160	166	165
Gemiddeld HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde	8,6	8,5	8,5
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI) versus sitagliptine	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI) versus pioglitazon	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Patiënten (%) die HbA_{1c} ≤ 7% bereikten	62	36	49
Verandering in nuchtere serumglucose (mmol/l) (± SF)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde	89	87	88
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SF)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI) versus sitagliptine	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI) versus pioglitazon	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

SF = standaardfout, BI = betrouwbaarheidsinterval, *p < 0,05; **p < 0,0001

In een dubbelblinde studie van 28 weken bij volwassenen werd de combinatie van exenatide met verlengde afgifte en dapagliflozine vergeleken met exenatide met verlengde afgifte alleen en dapagliflozine alleen bij individuen die ook metformine gebruikten. Alle behandelgroepen hadden een afname in HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde. De behandelgroep met exenatide met verlengde afgifte en dapagliflozine liet een superieure afname in HbA_{1c} ten opzichte van de uitgangswaarde zien in vergelijking met exenatide met verlengde afgifte alleen en dapagliflozine alleen (tabel 7).

De combinatie van exenatide met verlengde afgifte en dapagliflozine vertoonde een significant grotere afname van het gewicht ten opzichte van elk geneesmiddel alleen (tabel 7).

Tabel 7: Resultaten van een studie van 28 weken met exenatide met verlengde afgifte en dapagliflozine versus exenatide met verlengde afgifte alleen en dapagliflozine alleen, in combinatie met metformine ('intention-to-treat'-patiënten)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg QW + dapagliflozine 10 mg QD	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg QW + placebo QD	Dapagliflozine 10 mg QD + placebo QW
N	228	227	230
Gemiddeld HbA_{1c} (%)			
Uitgangswaarde	9,3	9,3	9,3
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (\pm SF) ^a	-2,0 (\pm 0,1)	-1,6 (\pm 0,1)	-1,4 (\pm 0,1)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen combinatie en het actieve geneesmiddel alleen (95% BI)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
Patiënten (%) die HbA_{1c} < 7% bereikten	45	27	19
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde in nuchtere plasmagluucose (mmol/l) (\pmSF)^a	-3,7 (\pm0,2)	-2,5 (\pm0,2)	-2,7 (\pm0,2)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen combinatie en het actieve geneesmiddel alleen (95% BI)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
Gemiddelde verandering t.o.v. uitgangswaarde in 2-uurs postprandiale plasmagluucose (mmol/l) (\pmSF)^a	-4,9 (\pm0,2)	-3,3 (\pm0,2)	-3,4 (\pm0,2)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen combinatie en het actieve geneesmiddel alleen (95 % BI)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)			
Uitgangswaarde	92	89	91
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (\pm SF) ^a	-3,6 (\pm 0,3)	-1,6 (\pm 0,3)	-2,2 (\pm 0,3)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen combinatie en het actieve geneesmiddel alleen (95% BI)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW=eenmaal per week, QD=eenmaal per dag, SF = standaardfout, BI = betrouwbaarheidsinterval, N = aantal patiënten.

^a Gecorrigeerde *least squares means* (LS Means) en verschil(len) tussen behandelgroepen in de verandering ten opzichte van uitgangswaarden op week 28 zijn gemodelleerd met *een mixed model with repeated measures* (MMRM) inclusief behandeling, gebied, baseline HbA_{1c}-stratum (< 9,0% of \geq 9,0%), week en behandeling per week-interactie als *fixed factors* en uitgangswaarde als een covariaat.

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

p-waarden zijn allemaal gecorrigeerde p-waarden voor multiplicititeit. Analyses zijn exclusief metingen na rescuebehandeling en na vroegtijdige discontinuering van studiemedicatie.

In een 28 weken durende dubbelblinde studie bij volwassenen, werd exenatide met verlengde afgifte toegevoegd aan insuline glargine met of zonder metformine vergeleken met placebo toegevoegd aan insuline glargine met of zonder metformine. Insuline glargine werd gedoseerd met als doel een nuchtere plasmagluucose van 4,0 tot 5,5 mmol/l (72 tot 99 mg/dl). Exenatide met verlengde afgifte toonde superioriteit aan in HbA_{1c}-reductie van de uitgangswaarde tot week 28 in vergelijking met placebo (tabel 8).

Exenatide met verlengde afgifte was superieur ten opzichte van placebo wat betreft de afname in gewicht in week 28 (tabel 8).

Tabel 8: Resultaten van een studie van 28 weken met exenatide met verlengde afgifte versus placebo in combinatie met insuline glargine alleen of met metformine ('intention-to-treat'-patiënten)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg + insuline glargine^a	Placebo + insuline glargine^a
N	230	228
Gemiddeld HbA_{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,5	8,5
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (±SF) ^b	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
Patiënten (%) die HbA_{1c} ≤ 7% bereikten^c	33*	7
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	94	94
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (±SF) ^b	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
Verandering t.o.v. uitgangswaarde in 2-uurs postprandiale plasmagluucose (mmol/l) (±SE)^{b,d}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde tussen behandelingen (95% BI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N=aantal patiënten in elke behandelgroep, SF=standaardfout, BI= betrouwbaarheidsinterval,

*p-waarden < 0,001 (gecorrigeerde p-waarden voor multiplicititeit)

a. De *least squares means* (LS means) verandering in gemiddelde dagelijkse insulinedosis bedroeg 1,6 eenheden voor de groep met exenatide met verlengde afgifte en 3,5 eenheden voor de placebogroep.

b. Gecorrigeerde *least squares means* (LS means) en verschil(len) tussen behandelgroepen in de verandering ten opzichte van de uitgangswaarden op week 28 zijn gemodelleerd met *een mixed model with repeated measures* (MMRM) met behandeling, gebied, baseline HbA_{1c}-stratum (< 9,0% of ≥ 9,0%), baseline SU-gebruik stratum (ja of nee), week en behandeling per week-interactie als *fixed factors* en uitgangswaarde als een covariaat. De absolute verandering in 2-uurs postprandiale plasmagluucose in week 28 is op dezelfde manier gemodelleerd met gebruik van ANCOVA.

c. Alle patiënten zonder eindpuntdata werden beschouwd als niet-responders.

d. Na een standaard maaltijdtolerantietest

Analyses zijn exclusief metingen na rescuebehandeling en na vroegtijdige discontinuering van studiemedicatie.

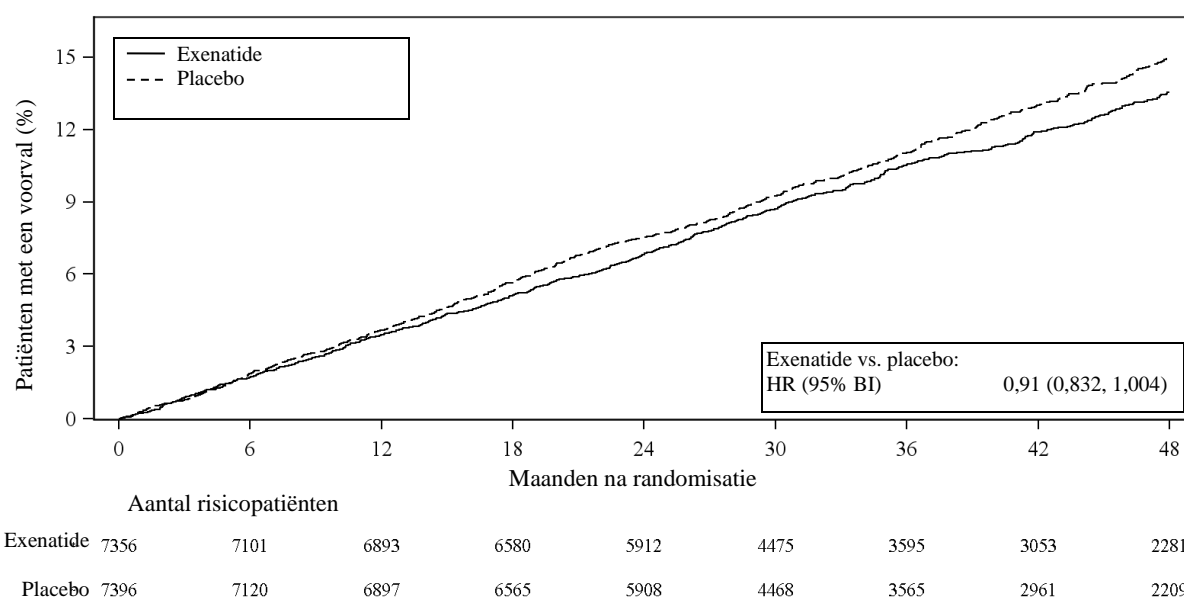
Cardiovasculaire evaluatie

EXSCEL was een pragmatische cardiovasculaire (CV-)uitkomststudie bij volwassen patiënten met type 2-diabetes en enigerlei CV-risico. In het totaal werden 14.752 patiënten in een 1:1 verhouding gerandomiseerd naar ofwel exenatide 2 mg met verlengde afgifte eenmaal per week of placebo, toegevoegd aan de bestaande gebruikelijke behandeling die SGLT2-remmers kon omvatten. De patiënten werden opgevolgd volgens de gebruikelijke klinische praktijk gedurende een mediane periode van 38,7 maanden met een mediane behandelduur van 27,8 maanden. De vitale status was aan het einde van de studie bekend voor respectievelijk 98,9% van de patiënten in de groep die exenatide met verlengde afgifte kreeg en voor 98,8% van de patiënten die placebo kregen. De gemiddelde leeftijd bij start studiedeelname bedroeg 62 jaar (8,5% van de patiënten was ≥ 75 jaar). Ongeveer 62% van de patiënten was man. De gemiddelde BMI was $32,7 \text{ kg/m}^2$ en de gemiddelde diabetes-ziekteduur was 13,1 jaar. Het gemiddelde HbA_{1c} was 8,1%. Ongeveer 49,3% had een milde nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] ≥ 60 tot $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en 21,6% had een matige nierinsufficiëntie (eGFR ≥ 30 tot $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Over het geheel genomen had 26,9% van de patiënten geen enkel eerder CV-voorval, 73,1% had minstens één eerder CV-voorval.

Het primaire eindpunt voor veiligheid (non-inferioriteit) en werkzaamheid (superioriteit) in EXSCEL was de tijd tot het eerste bevestigde 'Major Adverse Cardiac Event' (MACE): cardiovasculaire (CV-) sterfte, niet-fataal myocardinfarct (MI) of niet-fatale beroerte. Het initiële secundaire eindpunt dat werd geëvalueerd was overlijden ongeacht de oorzaak.

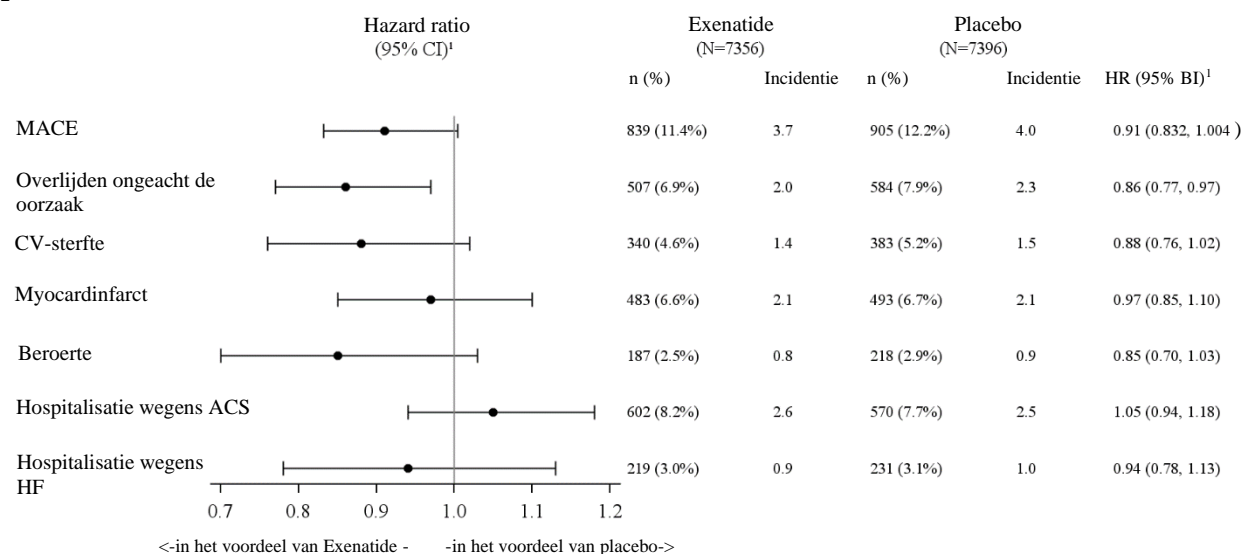
Exenatide met verlengde afgifte verhoogde het cardiovasculaire risico bij patiënten met diabetes mellitus type 2 niet in vergelijking met placebo wanneer het werd toegevoegd aan de bestaande gebruikelijke behandeling (HR:0,91; 95% BI: 0,832, 1,004; $p < 0,001$ voor non-inferioriteit); zie figuur 1. In een pre-gespecificeerde subgroep analyse in EXSCEL, was de HR voor MACE 0,86 (95% BI: 0,77-0,97) bij patiënten met uitgangswaarde eGFR $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en 1,01 (95% BI: 0,86-1,19) bij patiënten met uitgangswaarde eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. De resultaten van de primaire samengestelde en secundaire cardiovasculaire eindpunten worden weergegeven in figuur 2.

Figuur 1: Tijd tot eerste bevestigde MACE ('intention-to-treat'-patiënten)



HR=hazardratio, BI=betrouwbaarheidsinterval

Figuur 2: Forest plot: analyse van de primaire en secundaire eindpunten ('intention-to-treat'-patiënten)



ACS=acuut coronair syndroom; BI=betrouwbaarheidsinterval; CV=cardiovasculair; HF=hartfalen; HR=hazardratio; MACE=major adverse cardiac event; MI=myocardinfarct; n=aantal patiënten met een voorval; N=aantal patiënten in de behandelgroep.

¹ HR (actief/placebo) en BI zijn gebaseerd op het regressiemodel van Cox, gestratificeerd op basis van een eerder CV-voorval, met alleen behandelgroep als verklarende variabele.

De noodzaak voor aanvullende antihyperglykemische medicatie was verminderd met 33% in de groep met exenatide met verlengde afgifte (de incidentie aangepast aan de duur van blootstelling was 10,5 per 100 patiëntjaren) in vergelijking met de placebogroep (de incidentie aangepast aan de duur van blootstelling was 15,7 per 100 patiëntjaren). Een afname van HbA_{1c} werd waargenomen gedurende het onderzoek met een algeheel behandelverschil van -0,53% (exenatide met verlengde afgifte vs. placebo).

Lichaamsgewicht

In de studies met exenatide met verlengde afgifte is een vermindering van het lichaamsgewicht ten opzichte van de uitgangswaarde waargenomen. Deze vermindering van het lichaamsgewicht werd onafhankelijk van het voorkomen van misselijkheid gezien, hoewel de vermindering groter was in de groep met misselijkheid (gemiddelde afname van -1,9 kg tot -5,2 kg met misselijkheid versus -1,0 kg tot -2,9 kg zonder misselijkheid).

Plasma-/serumglucose

Behandeling met exenatide met verlengde afgifte resulteerde in significante reducties van nuchtere plasma-/serumglucoseconcentraties; deze reducties werden al na 4 weken waargenomen. In de placebo-gecontroleerde studie met insuline glargine, bedroeg de verandering van de uitgangswaarde tot week 28 van het nuchter plasmaglucose -0,7 mmol/l in de groep exenatide met verlengde afgifte en -0,1 mmol/l in de placebogroep. Er werden ook bijkomende reducties in postprandiale concentraties waargenomen. Voor beide formuleringen van exenatide met verlengde afgifte was de verbetering in nuchtere plasmaglucoseconcentraties blijvend gedurende 52 weken.

Bèta-celfunctie

Bij gebruik van maten zoals beoordeling via het homeostasemodel (HOMA-B) duiden klinische studies met exenatide met verlengde afgifte op een verbeterd functioneren van bèta-cellen. Het effect op de bèta-celfunctie was blijvend gedurende 52 weken.

Bloeddruk

In de studies met exenatide met verlengde afgifte formuleringen werd er een afname van de systolische bloeddruk waargenomen (0,8 mmHg tot 4,7 mmHg). In de 30 weken durende vergelijkende studie met exenatide met onmiddellijke afgifte reduceerden zowel exenatide met verlengde afgifte als exenatide met onmiddellijke afgifte de systolische bloeddruk significant ten opzichte van de uitgangswaarde (respectievelijk $4,7 \pm 1,1$ mmHg en $3,4 \pm 1,1$ mmHg). Het verschil tussen de twee behandelingen was niet significant. De verbeteringen van de bloeddruk bleven gedurende 52 weken behouden.

In de placebo-gecontroleerde studie met insuline glargine, was de verandering van de uitgangswaarde tot week 28 in de systolische bloeddruk -2,6 mmHg voor de groep exenatide met verlengde afgifte en -0,7 mmHg voor de placebogroep.

Behandeling met de combinatie van exenatide met verlengde afgifte en dapagliflozine resulteerde na 28 weken in een significante gemiddelde afname van $-4,3 \pm 0,8$ mmHg in systolische bloeddruk in vergelijking met exenatide met verlengde afgifte alleen ($-1,2 \pm 0,8$ mmHg) ($p < 0,01$) of met dapagliflozine alleen ($-1,8 \pm 0,8$ mmHg) ($p < 0,05$).

Nuchtere lipiden

Exenatide met verlengde afgifte heeft geen negatieve effecten laten zien op lipidenparameters.

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid en veiligheid van exenatide 2 mg met verlengde afgifte eenmaal per week of placebo werden geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met parallelle groepen bij adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder met diabetes type 2 die werden behandeld met dieet en lichaamsbeweging alleen of in combinatie met een stabiele dosis orale antidiabetica en/of insuline. Exenatide met verlengde afgifte was superieur ten opzichte van placebo in HbA_{1c}-reductie na 24 weken (tabel 9).

Tabel 9: Resultaten van een studie van 24 weken met exenatide met verlengde afgifte versus placebo bij adolescenten en pediatrische patiënten van 10 jaar en ouder ('intention-to-treat'-patiënten)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg QW	Placebo QW
‘Intention-to-Treat’ populatie (N)	58	24
Gemiddeld HbA _{1c} (%)		
Uitgangswaarde	8,11	8,22
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde vs. placebo (95% BI) ^a	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Gemiddeld nuchtere plasmaglucose (mmol/l)		
Uitgangswaarde	9,24	9,08
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde vs. placebo (95% BI) ^b	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Gemiddeld lichaamsgewicht (kg)		
Uitgangswaarde	100,33	96,96
Verandering t.o.v. uitgangswaarde (± SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)

	Exenatide met verlengde afgifte 2 mg QW	Placebo QW
Gemiddeld verschil in verandering t.o.v. uitgangswaarde vs. placebo (95% BI) ^b	-1,22 (-3,59, 1,15)	
Percentage dat HbA_{1c} <7,0% bereikt	31,0%	8,3%
Percentage dat HbA_{1c} ≤6,5% bereikt	19,0%	4,2%
Percentage dat HbA_{1c} <6,5% bereikt	19,0%	4,2%

*p=0,012

^a Gecorrigeerde *least squares means* (LS means) en verschil tussen behandelgroepen in de verandering ten opzichte van de uitgangswaarden zijn bij elk bezoek gemodelleerd met *een mixed model with repeated measures* (MMRM) met behandeling, gebied, bezoek, behandelgroep per bezoekinteractie, baseline HbA_{1c} en baseline HbA_{1c} per bezoekinteractie als *fixed factors*, met behulp van een ongestructureerde covariantiematrix.

^b Gecorrigeerde *least squares means* (LS means) en verschil tussen behandelgroepen in de verandering ten opzichte van de uitgangswaarden zijn bij elk bezoek gemodelleerd met *een mixed model with repeated measures* (MMRM) met behandeling, gebied, bezoek, behandelgroep per bezoekinteractie, uitgangswaarde, screening HbA_{1c} (< 9,0% of ≥ 9,0%) en uitgangswaarde per bezoekinteractie als *fixed factors*, met behulp van een ongestructureerde covariantiematrix.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De absorptie-eigenschappen van exenatide weerspiegelen de eigenschappen van het preparaat met verlengde afgifte met exenatide met verlengde afgifte. Eenmaal geabsorbeerd in de bloedsomloop wordt exenatide gedistribueerd en uitgescheiden volgens zijn bekende systemische farmacokinetische eigenschappen (zoals in deze rubriek beschreven).

Absorptie

Na wekelijkse toediening van 2 mg Bydureon BCise overschreden na 2 weken de gemiddelde exenatideconcentraties de minimaal werkzame concentraties (~ 50 pg/ml), met een geleidelijke toename in de gemiddelde plasma-exenatideconcentratie gedurende 8 weken. Daarna bleven exenatideconcentraties van ongeveer 153-208 pg/ml behouden, hetgeen aangeeft dat steady-state was bereikt. Steady-state exenatideconcentraties blijven behouden gedurende het interval van 1 week tussen de doses met minimale fluctuaties van piek tot dal van deze gemiddelde therapeutische concentratie.

Distributie

Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume van exenatide na subcutane toediening van een enkelvoudige dosis exenatide bedraagt 28 l.

Biotransformatie en eliminatie

Uit niet-klinische onderzoeken is gebleken dat exenatide hoofdzakelijk wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie met daaropvolgende proteolytische afbraak. De gemiddelde schijnbare klaring van exenatide is 9 l/uur. Deze farmacokinetische eigenschappen van exenatide zijn onafhankelijk van de dosis. Ongeveer 10 weken na stoppen van behandeling met exenatide met verlengde afgifte kwamen de gemiddelde plasma-exenatideconcentraties beneden de minimaal detecteerbare concentraties.

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen in exenatide concentraties in steady-state of in verdraagbaarheid bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (eGFR 30 tot

89 ml/min/1,73 m²) die Bydureon BCise kregen in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie.

Leverinsufficiëntie

Er is geen farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Exenatide wordt voornamelijk geklaard door de nier; daarom heeft leverinsufficiëntie waarschijnlijk geen invloed op de exenatideconcentraties in het bloed.

Geslacht, ras en lichaamsgewicht

Geslacht, ras en lichaamsgewicht hebben geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van exenatide.

Ouderen

Gegevens bij ouderen zijn beperkt, maar duiden niet op opvallende veranderingen in blootstelling aan exenatide bij een hogere leeftijd tot ongeveer 75 jaar.

In een farmacokinetische studie met exenatide met onmiddellijke afgifte bij patiënten met diabetes type 2, resulteerde de toediening van exenatide (10 µg) bij 15 oudere individuen van 75 tot 85 jaar in een gemiddelde toename van de AUC van exenatide met 36% vergeleken met 15 individuen van 45 tot 65 jaar, waarschijnlijk gerelateerd aan een verminderde nierfunctie in de ouderengroep (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische populatieanalyse bij adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder met een lage ADA-titer met diabetes mellitus type 2 toonde aan dat toediening van exenatide met verlengde afgifte (2 mg) resulteerde in een blootstelling die vergelijkbaar was met die waargenomen bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit, uitgevoerd met exenatide met onmiddellijke afgifte of exenatide met verlengde afgifte.

Schildkliertumoren zijn waargenomen bij ratten en muizen met langwerkende GLP-1 receptoragonisten. In een 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie met exenatide met verlengde afgifte bij ratten, werd een verhoogde incidentie van C-celadenomen en C-celcarcinomen waargenomen bij doses ≥ 2 maal de menselijke systemische blootstelling op basis van de AUC. De klinische relevantie van deze bevindingen is momenteel onbekend.

Dierstudies met exenatide duiden niet op schadelijke effecten ten aanzien van vruchtbaarheid; hoge doses exenatide hadden effect op het skelet en verminderden de foetale en neonatale groei.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

poly-(D,L-lactide-co-glycolide)
sacharose

Draagmiddel

Middellange keten triglyceriden

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Voorafgaand aan het gebruik mogen de pennen tot 4 weken beneden 30°C worden bewaard.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De pennen moeten plat liggend worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De suspensie is verpakt in een 2 ml type-I glazen cartridge die aan een zijde is afgesloten met een (bromobutyl) rubberen dichting/stop-combinatie (combiseal) en aan de andere zijde met een (bromobutyl) rubberen zuiger. Het complete geneesmiddel bestaat uit de met een suspensie gevulde cartridge die in de pen is ingebouwd. De pen bevat een geïntegreerde naald.

Verpakkingsgrootte van 4 voorgevulde pennen met één dosis (BCise) en een meerstuksverpakking van 12 (3 verpakkingen van 4) voorgevulde pennen met één dosis (BCise).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De voorgevulde pen is voor eenmalig gebruik.

Patiënten en zorgverleners moeten door hun arts of diabetesverpleegkundige worden getraind.

De BCise pen moet uit de koelkast worden gehaald en moet voorafgaand aan de injectie minimaal 15 minuten plat liggend rusten. De suspensie moet worden gemengd door gedurende ten minste 15 seconden krachtig te schudden. De suspensie moet voor gebruik visueel onderzocht worden. De suspensie mag alleen worden gebruikt als deze homogeen is gemengd, wit tot gebroken wit en troebel is zonder dat wit geneesmiddel aan de kant, onderaan of bovenaan het penvenster te zien is. Nadat de suspensie volledig is gemengd, moeten de voorbereidingsstappen onmiddellijk worden voltooid en de suspensie subcutaan worden geïnjecteerd. Zie de bijsluiter en de “Instructies voor de gebruiker” voor aanvullende informatie over het suspenderen en toedienen.

De patiënt dient te worden geïnstrueerd om de pen na iedere injectie veilig weg te gooien.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/696/005-006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 juni 2011

Datum van laatste verlenging: 18 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos van 4 kits met één dosis

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bydureon 2 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie
Exenatide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon bevat 2 mg exenatide

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Poeder

poly-(D,L-lactide-co-glycolide)

sacharose

Oplosmiddel:

carmellose natrium

natriumchloride

polysorbaat 20

natriumdiwaterstoffosfaat, monohydraat

dinatriumfosfaat, heptahydraat

water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie.

Elke verpakking bevat 4 kits met één dosis:

1 kit met één dosis bevat:

1 injectieflacon met 2 mg exenatide

1 voorgevulde spuit met 0,65 ml oplosmiddel

1 injectieflaconkoppelstuk

2 injectienaalden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Volg de instructies voor de gebruiker om uw dosis voor te bereiden en te injecteren.

Subcutaan gebruik.

Bydureon moet onmiddellijk na suspenderen van het poeder in het oplosmiddel worden geïnjecteerd.

Eenmaal per week

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Voorafgaand aan het gebruik mag de kit tot 4 weken beneden 30°C worden bewaard.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/696/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

bydureon

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

Binnendoos, meerstuksverpakking van 3 x (4 kits met één dosis) – zonder blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bydureon 2 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie
exenatide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon bevat 2 mg exenatide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Poeder

poly-(D,L-lactide-co-glycolide)

sacharose

Oplosmiddel:

carmellosenatrium

natriumchloride

polysorbaat 20

natriumdiwaterstoffosfaat, monohydraat

dinatriumfosfaat, heptahydraat

water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie.

Deel van een meerstuksverpakking van 3 x (4 kits met één dosis). Niet afzonderlijk verkopen.

Elke verpakking bevat 4 kits met één dosis:

1 kit met één dosis bevat:

1 injectieflacon met 2 mg exenatide

1 voorgevulde spuit met 0,65 ml oplosmiddel

1 injectieflaconkoppelstuk

2 injectienaalden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Volg de instructies voor de gebruiker om uw dosis voor te bereiden en te injecteren.

Subcutaan gebruik.

Bydureon moet onmiddellijk na suspenderen van het poeder in het oplosmiddel worden geïnjecteerd.

Eenmaal per week

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Voorafgaand aan het gebruik mag de kit tot 4 weken beneden 30°C worden bewaard.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/696/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

bydureon

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**Buitenverpakking van de meerstuksverpakking van 3 x (4 kits met één dosis) – met blue box****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bydureon 2 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie
exenatide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke injectieflacon bevat 2 mg exenatide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Poeder

poly-(D,L-lactide-co-glycolide)

sacharose

Oplosmiddel:

carmellosenatrium

natriumchloride

polysorbaat 20

natriumdiwaterstoffosfaat, monohydraat

dinatriumfosfaat, heptahydraat

water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie.

Meerstuksverpakking van 3x (4 kits met één dosis). Niet afzonderlijk verkopen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Volg de instructies voor de gebruiker om uw dosis voor te bereiden en te injecteren.

Subcutaan gebruik.

Bydureon moet onmiddellijk na suspenderen van het poeder in het oplosmiddel worden geïnjecteerd.

Eenmaal per week

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Voorafgaand aan het gebruik mag de kit tot 4 weken beneden 30°C worden bewaard.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/696/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

bydureon

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Bydureon 2 mg poeder voor injectie
exenatide
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 mg

6. OVERIGE

AstraZeneca AB

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Bydureon

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,65 ml

6. OVERIGE

AstraZeneca AB

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Doos van 4 voorgevulde pennen met één dosis

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bydureon 2 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie in voorgevulde pen
exenatide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde pen bevat 2 mg exenatide. Na suspensie is de afgeleverde dosis 2 mg/0,65 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Poeder

poly-(D,L-lactide-co-glycolide)

sacharose

Oplosmiddel:

carmellosenatrium

natriumchloride

polysorbaat 20

natriumdiwaterstoffosfaat, monohydraat

dinatriumfosfaat, heptahydraat

water voor injectie

natriumhydroxide

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie.

4 voorgevulde pennen met één dosis

1 reserve injectienaald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Volg de instructies voor de gebruiker om uw dosis voor te bereiden en te injecteren.

Subcutaan gebruik.

Voor eenmalig gebruik. Bydureon moet onmiddellijk na het mengen worden geïnjecteerd.

Eenmaal per week

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Voorafgaand aan het gebruik mogen de voorgevulde pennen tot 4 weken beneden 30°C worden bewaard.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/696/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

bydureon

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Binnendoos meerstuksverpakking van 3 x (4 voorgevulde pennen met één dosis) – zonder blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bydureon 2 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie in voorgevulde pen
exenatide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde pen bevat 2 mg exenatide. Na suspensie is de afgeleverde dosis 2 mg/0,65 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Poeder

poly-(D,L-lactide-co-glycolide)

sacharose

Oplosmiddel:

carmellose-natrium

natriumchloride

polysorbaat 20

natriumdiwaterstoffosfaat, monohydraat

dinatriumfosfaat, heptahydraat

water voor injectie

natriumhydroxide

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie.

4 voorgevulde pennen met één dosis. Onderdeel van een meerstuksverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

1 reserve injectienaald.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Volg de instructies voor de gebruiker om uw dosis voor te bereiden en te injecteren.

Subcutaan gebruik.

Voor eenmalig gebruik.

Bydureon moet onmiddellijk na het mengen worden geïnjecteerd.

Eenmaal per week

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Voorafgaand aan het gebruik mogen de gevulde pennen tot 4 weken beneden 30°C worden bewaard.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/696/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

bydureon

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos meerstuksverpakking van 3 x (4 voorgevulde pennen met één dosis) – inclusief blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bydureon 2 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie in voorgevulde pen
exenatide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde pen bevat 2 mg exenatide. Na suspensie is de afgeleverde dosis 2 mg/0,65 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Poeder

poly-(D,L-lactide-co-glycolide)

sacharose

Oplosmiddel:

carmellosenatrium

natriumchloride

polysorbaat 20

natriumdiwaterstoffosfaat, monohydraat

dinatriumfosfaat, heptahydraat

water voor injectie

natriumhydroxide

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie.

Meerstuksverpakking: 12 (3 verpakkingen van 4) voorgevulde pennen met één dosis

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Volg de instructies voor de gebruiker om uw dosis voor te bereiden en te injecteren.

Subcutaan gebruik.

Voor eenmalig gebruik.

Bydureon moet onmiddellijk na het mengen worden geïnjecteerd.

Eenmaal per week

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Voorafgaand aan het gebruik mogen de voorgevulde pennen tot 4 weken beneden 30°C worden bewaard.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/696/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

bydureon

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

PEN GRIP ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Bydureon 2 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie
exenatide
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 mg

6. OVERIGE

AstraZeneca AB

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS (VERPAKKING VAN 4 VOORGEVULDE PENNEN MET ÉÉN DOSIS)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Bydureon 2 mg suspensie met verlengde afgifte voor injectie in voorgevulde pen
exenatide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde pen bevat 2 mg exenatide in 0,85 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Poeder

poly-(D,L-lactide-co-glycolide)

sacharose

Draagmiddel

Middellange keten triglyceriden (Medium chain triglycerides, MCT)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie met verlengde afgifte voor injectie.

4 voorgevulde penningen met één dosis (BCise)

BCise

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Volg de instructies voor de gebruiker om uw dosis voor te bereiden en te injecteren.

Voor eenmalig gebruik

Eenmaal per week

Goed schudden voor gebruik.

Bydureon moet onmiddellijk na het mengen en voorbereiden worden geïnjecteerd.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Voorafgaand aan het gebruik mag de gevulde pen tot 4 weken beneden 30°C worden bewaard.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De gevulde pen moet plat liggend worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/696/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

bydureon bcise

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Binnendoos, meerstuksverpakking van 3 x (4 voorgevulde pennen met één dosis) – zonder blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bydureon 2 mg suspensie met verlengde afgifte voor injectie in voorgevulde pen
exenatide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde pen bevat 2 mg exenatide in 0,85 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Poeder

poly-(D,L-lactide-co-glycolide)

sacharose

Draagmiddel

Middellange keten triglyceriden (Medium chain triglycerides, MCT)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie met verlengde afgifte voor injectie.

4 voorgevulde pennen met één dosis (BCise). Onderdeel van een meerstuksverpakking. Mag niet afzonderlijk worden verkocht.

BCise

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Volg de instructies voor de gebruiker om uw dosis voor te bereiden en te injecteren.

Voor eenmalig gebruik

Eenmaal per week

Goed schudden voor gebruik.

Bydureon moet onmiddellijk na het mengen en voorbereiden worden geïnjecteerd.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Voorafgaand aan het gebruik mag de gevulde pen tot 4 weken beneden 30°C worden bewaard.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De gevulde pen moet plat liggend worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/696/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

bydureon bcise

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Omdoos meerstuksverpakking van 3 x (4 voorgevulde pennen met één dosis) – inclusief blue box

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bydureon 2 mg suspensie met verlengde afgifte voor injectie in voorgevulde pen
exenatide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke voorgevulde pen bevat 2 mg exenatide in 0,85 ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen:

Poeder

poly-(D,L-lactide-co-glycolide)

sacharose

Draagmiddel

Middellange keten triglyceriden (Medium chain triglycerides, MCT)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie met verlengde afgifte voor injectie.

Meerstuksverpakking van 12 (3 verpakkingen van 4) voorgevulde pennen met één dosis (BCise)
BCise

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Volg de instructies voor de gebruiker om uw dosis voor te bereiden en te injecteren.

Voor eenmalig gebruik

Eenmaal per week

Goed schudden voor gebruik.

Bydureon moet onmiddellijk na het mengen en voorbereiden worden geïnjecteerd.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Voorafgaand aan het gebruik mag de gevulde pen tot 4 weken beneden 30°C worden bewaard.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De gevulde pen moet plat liggend worden bewaard.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/696/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

bydureon bcise

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

VOORGEVULDE PEN ETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Bydureon 2 mg suspensie met verlengde afgifte voor injectie
exenatide
SC
BCise

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 mg

6. OVERIGE

AstraZeneca AB

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Bydureon 2 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie exenatide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Bydureon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Bydureon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Bydureon bevat de werkzame stof exenatide. Het is een te injecteren geneesmiddel dat wordt gebruikt ter verbetering van de bloedsuikerregulering bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder met diabetes mellitus type 2.

Dit middel wordt gebruikt in combinatie met de volgende antidiabetische geneesmiddelen: metformine, sulfonylureumderivaten, thiazolidinedionen (combinatietherapie met thiazolidinedion werd alleen onderzocht bij volwassen patiënten), SGLT2-remmers en/of een langwerkend insuline. Uw arts schrijft u nu dit middel voor als een aanvullend geneesmiddel om uw bloedsuiker te helpen reguleren. Blijf uw dieet en bewegingsprogramma voortzetten.

U heeft diabetes doordat uw lichaam niet voldoende insuline aanmaakt om de hoeveelheid suiker in uw bloed te reguleren of doordat uw lichaam niet in staat is om de insuline goed te gebruiken. Dit middel helpt uw lichaam om de productie van insuline te verhogen wanneer uw bloedsuiker hoog is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Raadpleeg uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige voordat u Bydureon gaat gebruiken in de volgende gevallen:

- Als u dit middel gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat, omdat een lage bloedsuiker (hypoglykemie) kan optreden. Test uw bloedglucoseconcentraties regelmatig. Raadpleeg uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige als u twijfelt of een van uw andere geneesmiddelen een sulfonylureumderivaat bevat.
- Als u diabetes mellitus type 1 of diabetische ketoacidose heeft, omdat dit middel dan niet gebruikt mag worden.
- Om te weten hoe dit middel geïnjecteerd moet worden. Het moet in de huid worden geïnjecteerd en niet in een ader of een spier.
- Als u ernstige problemen heeft met de lediging van uw maag (waaronder gastroparese) of de vertering van voedsel, omdat het gebruik van dit middel dan niet wordt aanbevolen. De werkzame stof in dit middel vertraagt de lediging van de maag zodat voedsel uw maag langzamer passeert.
- Als u ooit een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) gehad hebt (zie rubriek 4).
- Als u te snel gewicht verliest (meer dan 1,5 kg per week) zeg het uw arts dan, omdat dit problemen kan veroorzaken, zoals galstenen.
- Als u een ernstige nierziekte heeft of dialyse ondergaat, omdat het gebruik van dit middel dan niet wordt aanbevolen.
- Als u weet dat u een operatie moet ondergaan waarbij u onder narcose zal worden gehouden (slapen), vertel het uw arts dan dat u Bydureon gebruikt.

Bydureon is geen insuline en mag derhalve niet als vervanger voor insuline worden gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bydureon kan gebruikt worden door jongeren tot 18 jaar en kinderen van 10 jaar en ouder. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen jonger dan 10 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Bydureon nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker, met name als het gaat om:

- andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van diabetes type 2, zoals geneesmiddelen die net zo werken als Bydureon (bijvoorbeeld: liraglutide of andere producten die exenatide bevatten), omdat het niet wordt aanbevolen om deze middelen samen met Bydureon te gebruiken.
- geneesmiddelen om het bloed te verdunnen (anticoagulantia), bv. warfarine, omdat gevolgd zal moeten worden of er veranderingen in INR (waarde met betrekking tot bloedverdunding) bij u optreden tijdens het begin van de behandeling met dit middel.
- een geneesmiddel dat een sulfonylureumderivaat bevat, omdat een laag bloedsuikergehalte (hypoglykemie) kan optreden in combinatie met Bydureon.
- of u insuline gebruikt. Uw arts zal u vertellen hoe u de dosis insuline kunt verlagen en zal u aanraden uw bloedsuiker vaker te controleren om hyperglykemie (hoge bloedsuiker) en diabetische ketoacidose (een complicatie van diabetes die optreedt als het lichaam glucose niet kan afbreken omdat er onvoldoende insuline is) te voorkomen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Het is niet bekend of dit middel schade kan toebrengen aan uw ongeboren kind. U mag het daarom niet gebruiken tijdens de zwangerschap en tenminste drie maanden vóór een geplande zwangerschap.

Het is niet bekend of exenatide overgaat in de moedermelk. U mag dit middel niet gebruiken indien u borstvoeding geeft.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voor u dit geneesmiddel gebruikt.

U moet anticonceptie gebruiken als u zwanger zou kunnen raken tijdens de behandeling met dit middel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u dit middel gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat, kan er een lage bloedsuiker (hypoglykemie) optreden. Hypoglykemie kan uw concentratievermogen verminderen. Houd rekening met dit mogelijke probleem in alle situaties waarin u uzelf en anderen in gevaar kunt brengen (bijv. bij het autorijden of het gebruiken van machines).

Belangrijke informatie over sommige bestanddelen van Bydureon

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, d.w.z. het is in essentie “natriumvrij”.

Bydureon bevat polysorbaat

Dit middel bevat 0,67 mg polysorbaat 20 (E432) die per dosis aan de patiënt geleverd wordt. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u of uw kind bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige.

U moet dit middel eenmaal per week injecteren; dit kan op elk moment van de dag en met of zonder maaltijd.

U moet dit middel onder de huid (subcutane injectie) van uw buik (abdomen), bovenbeen (dij) of de achterkant van uw bovenarm injecteren. Injecteer niet in een bloedvat of spier.

U kunt iedere week hetzelfde gebied van uw lichaam gebruiken. Kies wel steeds een andere injectieplaats in dat gebied.

Meng insuline en Bydureon nooit samen in dezelfde injectie. Indien u beide geneesmiddelen op hetzelfde moment moet toedienen, gebruik dan twee afzonderlijke injecties. U mag beide injecties in hetzelfde lichaamsgebied toedienen (bv. het gebied ter hoogte van de buik), maar u mag de injecties niet naast elkaar toedienen.

Test uw bloedsuikerspiegels regelmatig; dit is in het bijzonder van belang als u ook een sulfonylureumderivaat gebruikt.

Volg de instructies voor de gebruiker uit de doos om Bydureon te injecteren.

Uw arts of diabetesverpleegkundige moet u leren hoe u dit middel moet injecteren vóór u het voor de eerste keer gebruikt.

Controleer of de vloeistof in de spuit helder is en vrij van deeltjes voordat u begint. Gebruik de suspensie na mengen alleen als het mengsel wit tot gebroken wit en troebel is. Als u klontjes ziet of droog poeder tegen de zijkant of bodem van de injectieflacon, is het geneesmiddel NIET goed gemengd. Schud nogmaals krachtig tot het goed gemengd is.

U moet dit middel direct na het mengen van het poeder en het oplosmiddel injecteren.

Gebruik voor elke injectie een nieuwe naald en gooi deze na elk gebruik veilig weg zoals verteld door uw arts of diabetesverpleegkundige.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel van dit middel gebruikt heeft, moet u eerst uw arts raadplegen aangezien u mogelijk medische behandeling nodig heeft. Te veel van dit middel kan misselijkheid, braken, duizeligheid of verschijnselen van een lage bloedsuiker veroorzaken (zie rubriek 4).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

U kunt een dag kiezen waarop u uw Bydureon injectie altijd wilt gebruiken. Als u een dosis mist en er zijn nog 3 dagen of meer tot uw volgende dosis, dien dan de gemiste dosis toe, zodra dit mogelijk is. Uw volgende dosis kunt u weer gebruiken op de door u gekozen injectiedag. Als u een dosis mist en er zijn slechts 1 of 2 dagen tot uw volgende dosis, sla dan de gemiste dosis over en gebruik de volgende dosis zoals gewoonlijk, op de dag dat de dosis moet worden toegediend. U kunt ook uw gekozen injectiedag veranderen voor zover uw laatste dosis maar 3 of meer dagen eerder werd toegediend.

Dien geen twee doses Bydureon toe binnen een periode van 3 dagen.

Bent u er niet zeker van of u uw volledige dosis Bydureon toegediend heeft?

Als u er niet zeker van bent of u uw volledige dosis toegediend heeft, injecteer dan niet nog een dosis van dit middel, maar dien deze gewoon de volgende week volgens plan toe.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u het gevoel heeft dat u beter met dit middel kunt stoppen, raadpleeg dan eerst uw arts. Als u stopt met het gebruik van dit middel kan dit invloed hebben op uw bloedsuikerspiegels.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige allergische reacties (anafylaxie) zijn zelden gerapporteerd (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers).

U dient onmiddellijk uw arts te raadplegen als u symptomen ervaart zoals

- Opzwellen van het gezicht, de tong of de keel (angio-oedeem)
- Overgevoeligheid (huiduitslag, jeuk en snel opzwellen van de weefsels van nek, gezicht, mond of keel)
- Problemen met slikken
- Galbulten en problemen met ademen

Gevallen van ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) zijn soms gemeld (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers) bij patiënten die dit middel kregen. Pancreatitis kan een ernstige, mogelijk levensbedreigende aandoening zijn.

- Informeer uw arts als u pancreatitis, galstenen, alcoholverslaving of zeer hoge triglyceridenwaarden heeft gehad. Deze aandoeningen kunnen het risico verhogen om pancreatitis te krijgen of opnieuw te krijgen, ongeacht of u dit middel gebruikt of niet.

- Stop met het gebruik van dit middel en neem direct contact op met uw arts als u **ernstige en aanhoudende** pijn in de buik, met of zonder braken, heeft omdat u een ontstoken alvleesklier (pancreatitis) zou kunnen hebben.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- misselijkheid (misselijkheid komt het meest voor bij het eerste gebruik van dit middel, maar bij de meeste patiënten vermindert dit na enige tijd)
- diarree
- hypoglykemie (lage bloedsuikerspiegel) wanneer het wordt gebruikt met een geneesmiddel dat een **sulfonylureumderivaat** bevat.

Wanneer dit middel wordt gebruikt met een geneesmiddel dat een **sulfonylureumderivaat** bevat, kunnen episodes van lage bloedsuiker (hypoglykemie, in het algemeen mild tot matig) optreden. Het kan nodig zijn de dosis van uw sulfonylureumbevattende geneesmiddel te verlagen zolang u dit middel gebruikt. De klachten en verschijnselen van een lage bloedsuikerspiegel kunnen onder meer zijn: hoofdpijn, sufheid, zwakte, duizeligheid, verwardheid, prikkelbaarheid, honger, snelle hartslag, transpireren en schrikachtigheid. Uw arts moet u vertellen wat u moet doen bij een lage bloedsuikerconcentratie.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- hypoglykemie (lage bloedsuikerspiegel) wanneer het wordt gebruikt met een insuline
- duizeligheid
- hoofdpijn
- braken
- verlies van energie en kracht
- vermoeidheid
- obstipatie
- pijn in de maagstreek
- opzwellen
- lichte spijsverteringsstoornissen (indigestie)
- flatulentie (winderigheid)
- zuurbranden
- verminderde eetlust

Dit middel kan uw eetlust, de hoeveelheid voedsel die u eet en uw gewicht verminderen.

Als u te snel gewicht verliest (meer dan 1,5 kg per week) zeg het dan uw arts omdat dit problemen kan veroorzaken, zoals galstenen.

- reacties op de injectieplaats

Als u een reactie op de injectieplaats krijgt (roodheid, uitslag of jeuk) kunt u uw arts om iets vragen dat de klachten en verschijnselen verlicht. U kunt na de injectie onder de huid een kleine bult zien of voelen; deze zou moeten verdwijnen na 4 tot 8 weken. U hoeft niet te stoppen met de behandeling.

Bijwerkingen die soms voorkomen:

- afname in nierfunctie
- uitdroging (dehydratie), soms samen met een verminderde nierfunctie
- darmobstructie (blokkade in de darm)
- boeren
- ongebruikelijke smaak in de mond
- meer zweten
- haaruitval
- slaperigheid
- vertraging van het leegmaken van de maag
- ontstoken galblaas

- galstenen

Zelden voorkomende bijwerkingen:

- zich zenuwachtig voelen

Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Daarnaast zijn sommige **andere bijwerkingen** gemeld:

- bloedingen of blauwe plekken treden eerder op dan normaal door een laag aantal bloedplaatjes
- veranderingen in INR (waarde met betrekking tot bloedverdunding) zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik met warfarine
- huidreacties op de injectieplaats na het injecteren van exenatide, waaronder pusbevattende holtes (abscessen) en opgezwollen of rode huidoppervlaktes die warm en gevoelig aandoen (cellulitis).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationaal meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en het doosje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Voorafgaand aan het gebruik mag de kit echter tot 4 weken op maximaal 30°C worden bewaard.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gooi iedere Bydureon-kit die bevroren is geweest weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is exenatide. Elke injectieflacon bevat 2 mg exenatide.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
- In het poeder: poly-(D,L-lactide-co-glycolide) en sacharose.
- In het oplosmiddel: carmellose-natrium, natriumchloride, polysorbaat 20, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumfosfaatheptahydraat en water voor injectie.

Hoe ziet Bydureon eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde werking voor injectie.

Het poeder is wit tot gebroken wit en het oplosmiddel is een heldere, kleurloze tot lichtgele of lichtbruine oplossing.

Elke kit met één dosis bevat een injectieflacon met 2 mg exenatide poeder, een voorgevulde injectiespuit met 0,65 ml oplosmiddel, een injectieflaconkoppelstuk en twee injectienaalden. Een naald dient als reserve.

Dit middel is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 4 kits met één dosis en verpakkingen van 3x 4 kits met één dosis. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd

Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Bydureon 2 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie in voorgevulde pen exenatide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Bydureon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Bydureon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Bydureon bevat de werkzame stof exenatide. Het is een te injecteren geneesmiddel dat wordt gebruikt ter verbetering van de bloedsuikerregulering bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder met diabetes mellitus type 2.

Dit middel wordt gebruikt in combinatie met de volgende antidiabetische geneesmiddelen: metformine, sulfonylureumderivaten, thiazolidinedionen (combinatietherapie met thiazolidinedion werd alleen onderzocht bij volwassen patiënten), SGLT2-remmers en/of een langwerkend insuline. Uw arts schrijft u nu dit middel voor als een aanvullend geneesmiddel om uw bloedsuiker te helpen reguleren. Blijf uw dieet en bewegingsprogramma voortzetten.

U heeft diabetes doordat uw lichaam niet voldoende insuline aanmaakt om de hoeveelheid suiker in uw bloed te reguleren of doordat uw lichaam niet in staat is om de insuline goed te gebruiken. Dit middel helpt uw lichaam om de productie van insuline te verhogen wanneer uw bloedsuiker hoog is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Raadpleeg uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige voordat u Bydureon gaat gebruiken in de volgende gevallen:

- Als u dit middel gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat, omdat een lage bloedsuiker (hypoglykemie) kan optreden. Test uw bloedglucoseconcentraties regelmatig. Raadpleeg uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige als u twijfelt of een van uw andere geneesmiddelen een sulfonylureumderivaat bevat.
- Als u diabetes mellitus type 1 of diabetische ketoacidose heeft, omdat dit middel dan niet gebruikt mag worden.
- Om te weten hoe dit middel geïnjecteerd moet worden. Het moet in de huid worden geïnjecteerd en niet in een ader of een spier.
- Als u ernstige problemen heeft met de lediging van uw maag (waaronder gastroparese) of de vertering van voedsel, omdat het gebruik van dit middel dan niet wordt aanbevolen. De werkzame stof in dit middel vertraagt de lediging van de maag zodat voedsel uw maag langzamer passeert.
- Als u ooit een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) gehad hebt (zie rubriek 4).
- Als u te snel gewicht verliest (meer dan 1,5 kg per week) zeg het uw arts dan, omdat dit problemen kan veroorzaken, zoals galstenen.
- Als u een ernstige nierziekte heeft of dialyse ondergaat, omdat het gebruik van dit middel dan niet wordt aanbevolen.
- Als u weet dat u een operatie moet ondergaan waarbij u onder narcose zal worden gehouden (slapen), vertel het uw arts dan dat u Bydureon gebruikt.

Bydureon is geen insuline en mag derhalve niet als vervanger voor insuline worden gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bydureon kan gebruikt worden door jongeren tot 18 jaar en kinderen van 10 jaar en ouder. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen jonger dan 10 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Bydureon nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker, met name als het gaat om:

- andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van diabetes type 2, zoals geneesmiddelen die net zo werken als Bydureon (bijvoorbeeld: liraglutide of andere producten die exenatide bevatten), omdat het niet wordt aanbevolen om deze middelen samen met Bydureon te gebruiken.
- geneesmiddelen om het bloed te verdunnen (anticoagulantia), bv. warfarine, omdat gevolgd zal moeten worden of er veranderingen in INR (waarde met betrekking tot bloedverdunding) bij u optreden tijdens het begin van de behandeling met dit middel.
- een geneesmiddel dat een sulfonylureumderivaat bevat, omdat een laag bloedsuikergehalte (hypoglykemie) kan optreden in combinatie met Bydureon.
- of u insuline gebruikt. Uw arts zal u vertellen hoe u de dosis insuline kunt verlagen en zal u aanraden uw bloedsuiker vaker te controleren om hyperglykemie (hoge bloedsuiker) en diabetische ketoacidose (een complicatie van diabetes die optreedt als het lichaam glucose niet kan afbreken omdat er onvoldoende insuline is) te voorkomen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Het is niet bekend of dit middel schade kan toebrengen aan uw ongeboren kind. U mag het daarom niet gebruiken tijdens de zwangerschap en tenminste drie maanden vóór een geplande zwangerschap.

Het is niet bekend of exenatide overgaat in de moedermelk. U mag dit middel niet gebruiken indien u borstvoeding geeft.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voor u dit geneesmiddel gebruikt.

U moet anticonceptie gebruiken als u zwanger zou kunnen raken tijdens de behandeling met dit middel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u dit middel gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat, kan er een lage bloedsuiker (hypoglykemie) optreden. Hypoglykemie kan uw concentratievermogen verminderen. Houd rekening met dit mogelijke probleem in alle situaties waarin u uzelf en anderen in gevaar kunt brengen (bijv. bij het autorijden of het gebruiken van machines).

Belangrijke informatie over sommige bestanddelen van Bydureon

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, d.w.z. het is in essentie “natriumvrij”.

Bydureon bevat polysorbaat

Dit middel bevat 0,63 mg polysorbaat 20 (E432) die per dosis aan de patiënt geleverd wordt. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u of uw kind bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige.

U moet dit middel eenmaal per week injecteren; dit kan op elk moment van de dag en met of zonder maaltijd.

U moet dit middel onder de huid (subcutane injectie) van uw buik (abdomen), bovenbeen (dij) of de achterkant van uw bovenarm injecteren. Injecteer niet in een bloedvat of spier.

U kunt iedere week hetzelfde gebied van uw lichaam gebruiken. Kies wel steeds een andere injectieplaats in dat gebied.

Meng insuline en Bydureon nooit samen in dezelfde injectie. Indien u beide geneesmiddelen op hetzelfde moment moet toedienen, gebruik dan twee afzonderlijke injecties. U mag beide injecties in hetzelfde lichaamsgebied toedienen (bv. het gebied ter hoogte van de buik), maar u mag de injecties niet naast elkaar toedienen.

Test uw bloedsuikerspiegels regelmatig; dit is in het bijzonder van belang als u ook een sulfonylureumderivaat gebruikt.

Volg de instructies voor de gebruiker uit de doos om Bydureon te injecteren.

Uw arts of diabetesverpleegkundige moet u leren hoe u dit middel moet injecteren vóór u het voor de eerste keer gebruikt.

Haal een pen uit de koelkast en laat deze minimaal 15 minuten op kamertemperatuur komen.

Controleer of de vloeistof in de pen helder is en vrij van deeltjes voordat u begint. Gebruik de suspensie na mengen van het poeder met de vloeistof alleen als het mengsel wit tot gebroken wit en troebel is. Als u klontjes ziet of droog poeder tegen de zijanten van de pen, is het geneesmiddel NIET goed gemengd. Tik nogmaals krachtig tot het goed gemengd is.

U moet dit middel direct na het mengen van het poeder en het oplosmiddel injecteren.

Gebruik voor elke injectie een nieuwe pen en gooi deze na elk gebruik veilig weg zoals verteld door uw arts of diabetesverpleegkundige.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel van dit middel gebruikt heeft, moet u eerst uw arts raadplegen aangezien u mogelijk medische behandeling nodig heeft. Te veel van dit middel kan misselijkheid, braken, duizeligheid of verschijnselen van een lage bloedsuiker veroorzaken (zie rubriek 4).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

U kunt een dag kiezen waarop u uw Bydureon injectie altijd wilt gebruiken.

Als u een dosis mist en er zijn nog 3 dagen of meer tot uw volgende dosis, dien dan de gemiste dosis toe zodra dit mogelijk is. Uw volgende dosis kunt u weer gebruiken op de door u gekozen injectiedag. Als u een dosis mist en er zijn slechts 1 of 2 dagen tot uw volgende dosis, sla dan de gemiste dosis over en gebruik de volgende dosis zoals gewoonlijk, op de dag dat de dosis moet worden toegediend. U kunt ook uw gekozen injectiedag veranderen zolang uw laatste dosis maar 3 of meer dagen eerder werd toegediend.

Dien geen twee doses Bydureon toe binnen een periode van 3 dagen.

Bent u er niet zeker van of u uw volledige dosis Bydureon toegediend heeft?

Als u er niet zeker van bent of u uw volledige dosis toegediend heeft, injecteer dan niet nog een dosis van dit middel, maar dien deze gewoon de volgende week volgens plan toe.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u het gevoel heeft dat u beter met dit middel kunt stoppen, raadpleeg dan eerst uw arts. Als u stopt met het gebruik van dit middel kan dit invloed hebben op uw bloedsuikerspiegels.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige allergische reacties (anafylaxie) zijn zelden gerapporteerd (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers).

U dient onmiddellijk uw arts te raadplegen als u symptomen ervaart zoals

- Opzwellen van het gezicht, de tong of de keel (angio-oedeem)
- Overgevoeligheid (huiduitslag, jeuk en snel opzwellen van de weefsels van nek, gezicht, mond of keel)
- Problemen met slikken
- Galbulten en problemen met ademen

Gevallen van ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) zijn soms gemeld (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers) bij patiënten die dit middel kregen. Pancreatitis kan een ernstige, mogelijk levensbedreigende aandoening zijn.

- Informeer uw arts als u pancreatitis, galstenen, alcoholverslaving of zeer hoge triglyceridenwaarden heeft gehad. Deze aandoeningen kunnen het risico verhogen om pancreatitis te krijgen of opnieuw te krijgen, ongeacht of u dit middel gebruikt of niet.
- Stop met het gebruik van dit middel en neem direct contact op met uw arts als u **ernstige en aanhoudende** pijn in de buik, met of zonder braken, heeft omdat u een ontstoken alvleesklier (pancreatitis) zou kunnen hebben.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- misselijkheid (misselijkheid komt het meest voor bij het eerste gebruik van dit middel, maar bij de meeste patiënten vermindert dit na enige tijd)
- diarree
- hypoglykemie (lage bloedsuikerspiegel) wanneer het wordt gebruikt met een geneesmiddel dat een **sulfonylureumderivaat** bevat.

Wanneer dit middel wordt gebruikt met een geneesmiddel dat een **sulfonylureumderivaat** bevat, kunnen episodes van lage bloedsuiker (hypoglykemie, in het algemeen mild tot matig) optreden. Het kan nodig zijn de dosis van uw sulfonylureumbevattende geneesmiddel te verlagen zolang u dit middel gebruikt. De klachten en verschijnselen van een lage bloedsuikerspiegel kunnen onder meer zijn: hoofdpijn, sufheid, zwakte, duizeligheid, verwardheid, prikkelbaarheid, honger, snelle hartslag, transpireren en schrikachtigheid. Uw arts moet u vertellen wat u moet doen bij een lage bloedsuikerconcentratie.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- hypoglykemie (lage bloedsuikerspiegel) wanneer het wordt gebruikt met een insuline
- duizeligheid
- hoofdpijn
- braken
- verlies van energie en kracht
- vermoeidheid
- obstipatie
- pijn in de maagstreek
- opzwellen
- lichte spijsverteringsstoornissen (indigestie)
- flatulentie (winderigheid)
- zuurbranden
- verminderde eetlust

Dit middel kan uw eetlust, de hoeveelheid voedsel die u eet en uw gewicht verminderen.

Als u te snel gewicht verliest (meer dan 1,5 kg per week) zeg het dan uw arts omdat dit problemen kan veroorzaken, zoals galstenen.

- reacties op de injectieplaats

Als u een reactie op de injectieplaats krijgt (roodheid, uitslag of jeuk) kunt u uw arts om iets vragen dat de klachten en verschijnselen verlicht. U kunt na de injectie onder de huid een kleine bult zien of voelen; deze zou moeten verdwijnen na 4 tot 8 weken. U hoeft niet te stoppen met de behandeling.

Bijwerkingen die soms voorkomen:

- afname in nierfunctie
- uitdroging (dehydratie), soms samen met een verminderde nierfunctie
- darmobstructie (blokkade in de darm)
- boeren

- ongebruikelijke smaak in de mond
- meer zweten
- haaruitval
- slaperigheid
- vertraging van het leegmaken van de maag
- ontstoken galblaas
- galstenen

Zelden voorkomende bijwerkingen

- zich zenuwachtig voelen

Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Daarnaast zijn sommige **andere bijwerkingen** gemeld:

- bloedingen of blauwe plekken treden eerder op dan normaal door een laag aantal bloedplaatjes
- veranderingen in INR (waarde met betrekking tot bloedverdunding) zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik met warfarine)
- huidreacties op de injectieplaats na het injecteren van exenatide, waaronder pusbevattende holtes (abscessen) en opgezwollen of rode huidoppervlaktes die warm en gevoelig aandoen (cellulitis).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en het doosje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Voorafgaand aan het gebruik mag de pen echter tot 4 weken op maximaal 30°C worden bewaard.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gooi iedere Bydureon-pen die bevroren is geweest weg.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is exenatide. Elke voorgevulde pen bevat 2 mg exenatide. Na suspensie is de afgeleverde dosis 2 mg/0,65 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
- In het poeder: poly-(D,L-lactide-co-glycolide) en sacharose.

- In het oplosmiddel: carmelloseennatrium, natriumchloride, polysorbaat 20, natriumdiwaterstoffsfaatmonohydraat, dinatriumfosfaatheptahydraat, water voor injectie en natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH).

Hoe ziet Bydureon eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel wordt geleverd als een poeder en oplosmiddel (vloeistof) voor suspensie voor injectie in een voorgevulde pen. Het poeder (2 mg) in een kamer is wit tot gebroken wit en het oplosmiddel (0,65 ml) in de andere kamer is een heldere kleurloze tot lichtgele of lichtbruine oplossing. Elke voorgevulde pen voor één dosis wordt geleverd met een bijpassende naald. Elke doos bevat ook een reservenaald.

Dit middel is verkrijgbaar in een verpakkingsgrootte van 4 voorgevulde pennen voor één dosis en in combinatieverpakkingen van 12 (3 verpakkingen van 4) voorgevulde pennen voor één dosis. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu/>

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Bydureon 2 mg suspensie met verlengde afgifte voor injectie in voorgevulde pen exenatide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Bydureon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Bydureon en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Bydureon bevat de werkzame stof exenatide. Het is een te injecteren geneesmiddel dat wordt gebruikt ter verbetering van de bloedsuikerregulering bij volwassenen, adolescenten en kinderen van 10 jaar en ouder met diabetes mellitus type 2.

Dit middel wordt gebruikt in combinatie met de volgende antidiabetische geneesmiddelen: metformine, sulfonyleureumderivaten, thiazolidinedionen (combinatietherapie met thiazolidinedion werd alleen onderzocht bij volwassen patiënten), SGLT2-remmers en/of een langwerkend insuline. Uw arts schrijft u nu dit middel voor als een aanvullend geneesmiddel om uw bloedsuiker te helpen reguleren. Blijf uw dieet en bewegingsprogramma voortzetten.

U heeft diabetes doordat uw lichaam niet voldoende insuline aanmaakt om de hoeveelheid suiker in uw bloed te reguleren of doordat uw lichaam niet in staat is om de insuline goed te gebruiken. Dit middel helpt uw lichaam om de productie van insuline te verhogen wanneer uw bloedsuiker hoog is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u allergisch bent voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Raadpleeg uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige voordat u Bydureon gaat gebruiken in de volgende gevallen:

- Als u dit middel gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat, omdat een lage bloedsuiker (hypoglykemie) kan optreden. Test uw bloedglucoseconcentraties regelmatig. Raadpleeg uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige als u twijfelt of een van uw andere geneesmiddelen een sulfonylureumderivaat bevat.
- Als u diabetes mellitus type 1 of diabetische ketoacidose heeft, omdat dit middel dan niet gebruikt mag worden.
- Om te weten hoe dit middel geïnjecteerd moet worden. Het moet in de huid worden geïnjecteerd en niet in een ader of een spier.
- Als u ernstige problemen heeft met de lediging van uw maag (waaronder gastroparese) of de vertering van voedsel, omdat het gebruik van dit middel dan niet wordt aanbevolen. De werkzame stof in dit middel vertraagt de lediging van de maag zodat voedsel uw maag langzamer passeert.
- Als u ooit een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) gehad hebt (zie rubriek 4).
- Als u te snel gewicht verliest (meer dan 1,5 kg per week) zeg het uw arts dan, omdat dit problemen kan veroorzaken, zoals galstenen.
- Als u een ernstige nierziekte heeft of dialyse ondergaat, omdat het gebruik van dit middel dan niet wordt aanbevolen.
- Als u weet dat u een operatie moet ondergaan waarbij u onder narcose zal worden gehouden (slapen), vertel het uw arts dan dat u Bydureon gebruikt.

Bydureon is geen insuline en mag derhalve niet als vervanger voor insuline worden gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bydureon kan gebruikt worden door jongeren tot 18 jaar en kinderen van 10 jaar en ouder. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van dit geneesmiddel bij kinderen jonger dan 10 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Bydureon nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker, met name als het gaat om:

- andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van diabetes type 2, zoals geneesmiddelen die net zo werken als Bydureon (bijvoorbeeld liraglutide of andere producten die exenatide bevatten), omdat het niet wordt aanbevolen om deze middelen samen met Bydureon te gebruiken.
- geneesmiddelen om het bloed te verdunnen (anticoagulantia), bv. warfarine, omdat gevolgd zal moeten worden of er veranderingen in INR (waarde met betrekking tot bloedverdunding) bij u optreden tijdens het begin van de behandeling met dit middel.
- een geneesmiddel dat een sulfonylureumderivaat bevat, omdat een laag bloedsuikergehalte (hypoglykemie) kan optreden in combinatie met Bydureon.
- of u insuline gebruikt. Uw arts zal u vertellen hoe u de dosis insuline kunt verlagen en zal u aanraden uw bloedsuiker vaker te controleren om hyperglykemie (hoge bloedsuiker) en diabetische ketoacidose (een complicatie van diabetes die optreedt als het lichaam glucose niet kan afbreken omdat er onvoldoende insuline is) te voorkomen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Het is niet bekend of dit middel schade kan toebrengen aan uw ongeboren kind. U mag het daarom niet gebruiken tijdens de zwangerschap en tenminste drie maanden vóór een geplande zwangerschap.

Het is niet bekend of exenatide overgaat in de moedermelk. U mag dit middel niet gebruiken indien u borstvoeding geeft.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voor u dit geneesmiddel gebruikt.

U moet anticonceptie gebruiken als u zwanger zou kunnen raken tijdens de behandeling met dit middel.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u dit middel gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat, kan er een lage bloedsuiker (hypoglykemie) optreden. Hypoglykemie kan uw concentratievermogen verminderen. Houd rekening met dit mogelijke probleem in alle situaties waarin u uzelf en anderen in gevaar kunt brengen (bijv. bij het autorijden of het gebruiken van machines).

3. Hoe gebruikt u dit middel?

BCise is de naam van de voorgevulde pen om Bydureon te injecteren.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige.

U moet dit middel eenmaal per week injecteren; dit kan op elk moment van de dag en met of zonder maaltijd.

U moet dit middel onder de huid (subcutane injectie) van uw buik (abdomen), bovenbeen (dij) of de achterkant van uw bovenarm injecteren. Injecteer niet in een bloedvat of spier.

U kunt iedere week hetzelfde gebied van uw lichaam gebruiken. Kies wel steeds een andere injectieplaats in dat gebied.

Test uw bloedsuikerspiegels regelmatig; dit is in het bijzonder van belang als u ook een sulfonylureumderivaat gebruikt.

Volg de instructies voor de gebruiker uit de doos om Bydureon BCise te injecteren.

Uw arts of diabetesverpleegkundige moet u leren hoe u dit middel moet injecteren vóór u het voor de eerste keer gebruikt.

Haal een pen uit de koelkast en laat deze minimaal 15 minuten plat liggend rusten. Meng de suspensie door gedurende ten minste 15 seconden krachtig te schudden. Gebruik de suspensie alleen als deze gelijkmatig is gemengd, wit tot gebroken wit en troebel is. Als u wit geneesmiddel tegen de zijkanten, bodem of bovenaan het penvenster ziet, is het geneesmiddel NIET goed gemengd. Schud nogmaals krachtig tot het goed gemengd is.

U moet dit middel direct na het mengen van de suspensie injecteren.

Gebruik voor elke injectie een nieuwe pen en gooi deze na elk gebruik veilig weg zoals verteld door uw arts of diabetesverpleegkundige.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel van dit middel gebruikt heeft, moet u eerst uw arts raadplegen aangezien u mogelijk medische behandeling nodig heeft. Te veel van dit middel kan misselijkheid, braken, duizeligheid of verschijnselen van een lage bloedsuiker veroorzaken (zie rubriek 4).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

U kunt een dag kiezen waarop u uw Bydureon injectie altijd wilt gebruiken.

Als u een dosis mist en er zijn nog 3 dagen of meer tot uw volgende dosis, dien dan de gemiste dosis toe zodra dit mogelijk is. Uw volgende dosis kunt u weer gebruiken op de door u gekozen injectiedag. Als u een dosis mist en er zijn slechts 1 of 2 dagen tot uw volgende dosis, sla dan de gemiste dosis over en gebruik de volgende dosis zoals gewoonlijk, op de dag dat de dosis moet worden toegediend. U kunt ook uw gekozen injectiedag veranderen zolang uw laatste dosis maar 3 of meer dagen eerder werd toegediend.

Dien geen twee doses Bydureon toe binnen een periode van 3 dagen.

Bent u er niet zeker van of u uw volledige dosis Bydureon toegediend heeft?

Als u er niet zeker van bent of u uw volledige dosis toegediend heeft, injecteer dan niet nog een dosis van dit middel, maar dien deze gewoon de volgende week volgens plan toe.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Als u het gevoel heeft dat u beter met dit middel kunt stoppen, raadpleeg dan eerst uw arts. Als u stopt met het gebruik van dit middel kan dit invloed hebben op uw bloedsuikerspiegels.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige allergische reacties (anafylaxie) zijn zelden gerapporteerd (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers).

U dient onmiddellijk uw arts te raadplegen als u symptomen ervaart zoals

- Opzwellen van het gezicht, de tong of de keel (angio-oedeem)
- Overgevoeligheid (huiduitslag, jeuk en snel opzwellen van de weefsels van nek, gezicht, mond of keel)
- Problemen met slikken
- Galbulten en problemen met ademen

Gevallen van ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) zijn soms gemeld (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers) bij patiënten die dit middel kregen. Pancreatitis kan een ernstige, mogelijk levensbedreigende aandoening zijn.

- Informeer uw arts als u pancreatitis, galstenen, alcoholverslaving of zeer hoge triglyceridenwaarden heeft gehad. Deze aandoeningen kunnen het risico verhogen om pancreatitis te krijgen of opnieuw te krijgen, ongeacht of u dit middel gebruikt of niet.
- **STOP** met het gebruik van dit middel en neem direct contact op met uw arts als u **ernstige en aanhoudende** pijn in de buik, met of zonder braken, heeft omdat u een ontstoken alvleesklier (pancreatitis) zou kunnen hebben.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- hypoglykemie (lage bloedsuikerspiegel) wanneer het wordt gebruikt met een geneesmiddel dat een **sulfonylureumderivaat** bevat.

Wanneer dit middel wordt gebruikt met een geneesmiddel dat een **sulfonylureumderivaat** bevat, kunnen episodes van lage bloedsuiker (hypoglykemie, in het algemeen mild tot matig) optreden. Het kan nodig zijn de dosis van uw sulfonylureumbevattende geneesmiddel te verlagen zolang u dit middel gebruikt. De klachten en verschijnselen van een lage bloedsuikerspiegel kunnen onder meer zijn: hoofdpijn, sufheid, zwakte, duizeligheid, verwardheid, prikkelbaarheid, honger, snelle hartslag, transpireren en schrikachtigheid. Uw arts moet u vertellen wat u moet doen bij een lage bloedsuikerconcentratie.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- hypoglykemie (lage bloedsuikerspiegel) wanneer het wordt gebruikt met een insuline
- hoofdpijn
- duizeligheid
- misselijkheid (misselijkheid komt het meest voor bij het starten van dit geneesmiddel, maar neemt na verloop van tijd af bij de meeste patiënten)
- diarree
- braken
- obstipatie
- lichte spijsverteringsstoornissen (indigestie)
- zuurbranden
- opzwellen
- pijn in de maagstreek
- jeuk of roodheid op de plek van injectie
- vermoeidheid

Bijwerkingen die soms voorkomen

- hypoglykemie (lage bloedsuikerspiegel) wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt in combinatie met een geneesmiddel dat geen **sulfonylureumderivaat** bevat
- verminderde eetlust

Dit geneesmiddel kan uw eetlust, de hoeveelheid voedsel die u eet en uw gewicht verminderen.

Als u te snel afvalt (meer dan 1,5 kg per week), overleg dan met uw arts, omdat dit problemen kan veroorzaken, zoals galstenen.

- uitdroging (dehydratie)
- ongebruikelijke smaak in de mond
- slaperigheid
- flatulentie (winderigheid)
- boeren
- darmobstructie (blokkade in de darm)
- galbulten
- meer zweten
- uitslag, jeuk
- haaruitval
- afname in nierfunctie
- reacties op injectieplaats

Als u een reactie op de injectieplaats krijgt (roodheid, uitslag of jeuk) kunt u uw arts om iets vragen dat de klachten en verschijnselen verlicht. U kunt na de injectie onder de huid een kleine bult zien of voelen; deze zou moeten verdwijnen na 4 tot 8 weken. U hoeft niet te stoppen met de behandeling.

- verlies van energie en kracht
- vertraging van het leegmaken van de maag
- galstenen
- ontstoken galblaas

Zelden voorkomende bijwerkingen

- zich zenuwachtig voelen

Onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Daarnaast zijn sommige **andere bijwerkingen** gemeld:

- bloedingen of blauwe plekken treden eerder op dan normaal door een laag aantal bloedplaatjes
- huidreacties op de injectieplaats na het injecteren van exenatide, waaronder pusbevattende holtes (abcessen) en opgezwollen of rode huidoppervlaktes die warm en gevoelig aanvoelen (cellulitis)
- veranderingen in INR (waarde met betrekking tot bloedverdunding) zijn gemeld bij gelijktijdig gebruik met warfarine).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het **nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en het doosje na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bydureon BCise moet als volgt worden bewaard:

- Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).
- Voorafgaand aan het gebruik mag de pen tot 4 weken op maximaal 30°C worden bewaard.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- De pen moet plat liggend worden bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is exenatide. Elke voorgevulde pen bevat 2 mg exenatide.
- De andere stoffen in dit middel zijn: poly-(D,L-lactide-co-glycolide), sacharose en middellangeketen triglyceride.

Hoe ziet Bydureon eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Suspensie voor injectie met verlengde afgifte in voorgevulde pen (BCise).

Witte tot gebroken witte ondoorzichtige suspensie.

Elke voorgevulde pen bevat 2 mg exenatide in een volume van 0,85 ml.

Dit middel is verkrijgbaar in een verpakkingsgrootte van 4 voorgevulde pennen (BCise) voor één dosis en een meerstuksverpakking van 12 (3 verpakkingen van 4) voorgevulde pennen (BCise) met één dosis.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu/>

INSTRUCTIES VOOR DE GEBRUIKER

Uw stap voor stap handleiding

Bydureon 2 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie

Heeft u vragen over het gebruik van Bydureon?

- Zie de **veel voorkomende vragen en antwoorden** verderop in deze handleiding

Nuttige tips:

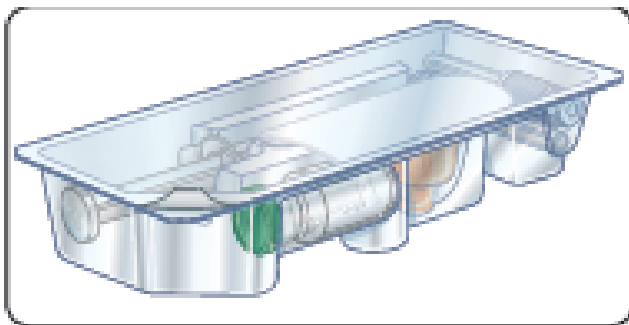
- Neem de tijd.
- Volg deze handleiding stap voor stap.
- U moet voldoende tijd hebben om alle stappen zonder onderbreking uit te voeren.
- U zult waarschijnlijk minder tijd nodig hebben als u gewend geraakt bent om uzelf te injecteren.

BELANGRIJK:

Lees en volg iedere stap in deze handleiding zorgvuldig *elke keer* dat u Bydureon neemt. Sla geen stappen over. Lees ook de *patiëntenbijsluiter* in de verpakking.

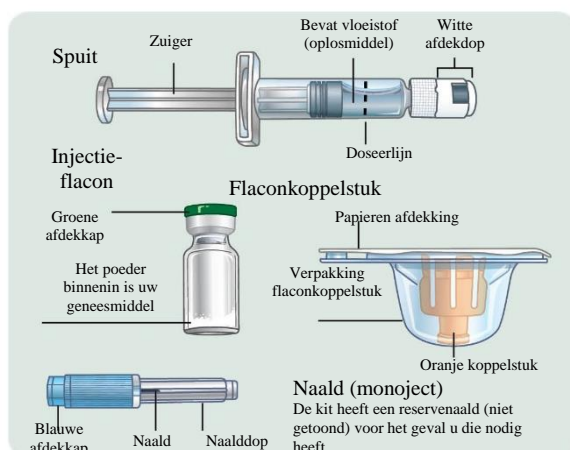
Over de onderdelen

- **Kit met één dosis**



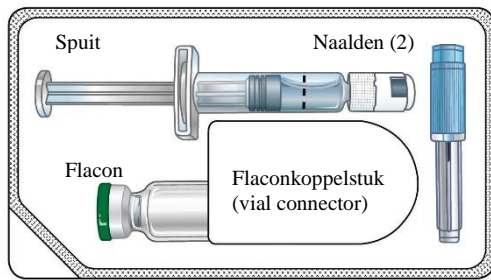
Bij de flap openen om de onderdelen nader te bekijken

Houd de flap open om deze te raadplegen als u door de volgende stappen gaat



Wat zijn de onderdelen

Kit met één dosis



Wat zit er in

Om de juiste dosis te nemen moet u elke rubriek lezen zodat u iedere stap in de juiste volgorde doet.

Deze handleiding heeft de volgende rubrieken:

- 1 Hoe te beginnen
- 2 De onderdelen met elkaar verbinden
- 3 Het geneesmiddel mengen en de spuit vullen
- 4 Het geneesmiddel injecteren

Veel voorkomende vragen en antwoorden

1. Hoe te beginnen

1a Haal een kit met één dosis uit de koelkast.

Maak voorbereidingen zodat u gebruikte naalden en spuiten veilig kunt weggooien. Zorg er voor dat u alles wat u nodig hebt klaar heeft liggen om gebruikte naalden en spuiten op een veilige manier weg te gooien.

1b Was uw handen.



Trek de deksel open.

Verwijder de spuit. De vloeistof in de spuit moet helder en vrij van deeltjes zijn. Er mogen luchtbelletjes aanwezig zijn.

Leg de naald, de verpakking van het flaconkoppelstuk, de flacon en de spuit op een schoon en vlak oppervlak.



Pak de naald en draai de blauwe dop er van af.

Leg de bedekte naald neer. De naald is nu klaar. U zult hem later nodig hebben.

Voor het geval u die nodig heeft is er een reservenaald.



Pak de flacon.

Tik de flacon enige malen tegen een hard oppervlak om het poeder los te maken.



Verwijder de groene afdekkap met uw duim.

Zet de flacon neer.

2. De onderdelen met elkaar verbinden



Pak de verpakking met het flaconkoppelstuk en verwijder de papieren afdekking. Raak het oranje koppelstuk niet aan.



**Houd de verpakking van het flaconkoppelstuk vast.
Pak de flacon in uw andere hand.**



Druk de bovenkant van de flacon stevig in het oranje koppelstuk.



Haal de flacon, nu met het oranje koppelstuk eraan vast, uit de verpakking.



Zo moet de flacon er nu uit zien.

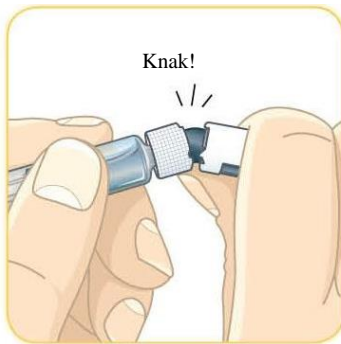
Zet hem neer voor later.



Pak de spuit in uw ene hand.

Pak met uw andere hand de 2 grijze vierkanten op de witte afdekkap stevig vast.

2g



Breek de afdekkap af.

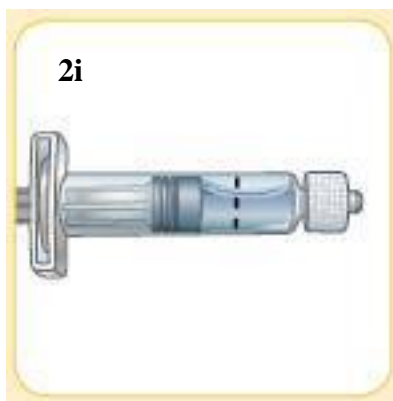
Let erop dat u de zuiger niet indrukt.

U breekt de afdekkap af net zoals u een takje breekt.

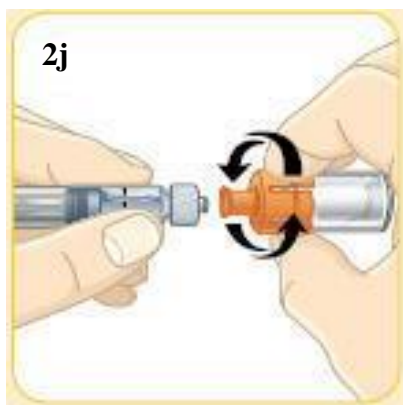


Zo ziet de afgebroken afdekkap er uit.

U heeft de afdekkap niet meer nodig en kunt hem weggoaien.

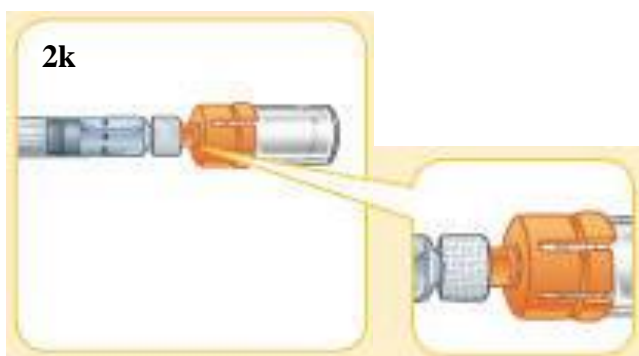


Zo ziet de spuit er nu uit.



Pak nu de flacon met aangehecht oranje koppelstuk.

Draai het oranje koppelstuk op de spuit totdat het goed vast zit. Houd bij het draaien het oranje koppelstuk vast. Draai het niet te vast. Let er op dat u de zuiger niet indrukt.



Zo zien de onderdelen er nu uit als ze verbonden zijn.

3. Het geneesmiddel mengen en de spuit vullen

BELANGRIJK:

Bij de volgende stappen gaat u het geneesmiddel mengen en de spuit vullen. Als u het geneesmiddel eenmaal gemengd heeft, moet u het direct injecteren. **U mag het gemengde geneesmiddel niet bewaren om het later te injecteren.**



Duw de zuiger met uw duim naar beneden totdat hij niet verder gaat en houd uw duim op zijn plaats.

De zuiger kan aanvoelen alsof hij wat terugveert.



Houd de zuiger met uw duim ingedrukt en schud krachtig. Blijf schudden totdat de vloeistof en het poeder goed gemengd zijn.

Wees niet bang dat de flacon loskomt. Het oranje koppelstuk zorgt ervoor dat het aan de spuit vast blijft zitten.

Schud krachtig zoals u een sladressing van olie en azijn schudt.



Als het geneesmiddel goed gemengd is, moet het er troebel uitzien.



Als u klontjes droog poeder aan de zijkant of de bodem van de flacon ziet, is het geneesmiddel **NIET** goed gemengd.

Schud nogmaals krachtig totdat het goed gemengd is.

Blijf met uw duim op de zuiger duwen terwijl u schudt.

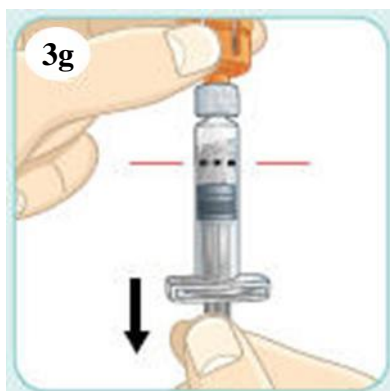


Houd de flacon nu zo dat de spuit naar boven wijst. Blijf met uw duim op de zuiger duwen totdat hij niet verder kan en houd hem op zijn plaats.



Tik met uw andere hand zachtjes tegen de flacon. Blijf met uw duim op de zuiger drukken om hem op zijn plaats te houden.

Het tikken zorgt er voor dat het geneesmiddel naar beneden stroomt langs de zijkanten van de injectieflacon. Er mogen luchtballen aanwezig zijn.



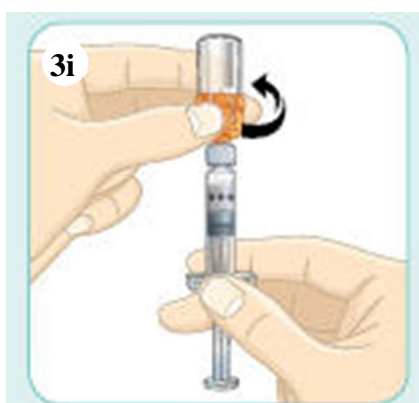
Trek de zuiger naar beneden tot onder de zwartgestreepte doseerlijn.

Hiermee wordt het geneesmiddel vanuit de flacon in de spuit getrokken. Het kan zijn dat u luchtbelletjes ziet. Dit is normaal.

Er kan wat vloeistof aan de zijkant van de flacon kleven. Dit is ook normaal.



Houd de zuiger met één hand op zijn plaats, zodat hij niet beweegt.



Draai met de andere hand aan het oranje koppelstuk om het te verwijderen.

Wees voorzichtig na het verwijderen van het koppelstuk zodat de zuiger niet wordt ingeduwd.

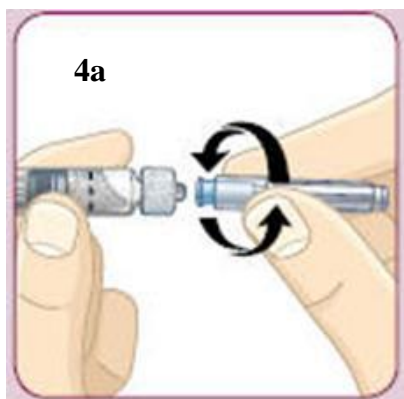


Zo moet de spuit er nu uitzien.

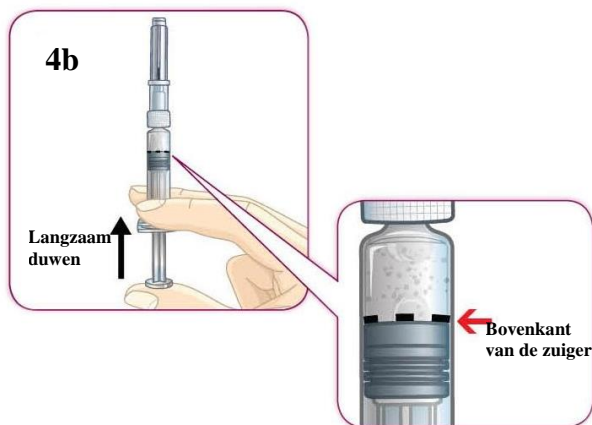
4. Het geneesmiddel injecteren

BELANGRIJK:

Lees de volgende stappen nauwkeurig door en kijk goed naar de afbeeldingen. Daarmee zorgt u ervoor dat u de juiste dosis geneesmiddel krijgt.



Draai de naald op de spuit totdat hij goed vastzit. Verwijder de naalddop nog niet. Zorg er voor dat u de zuiger niet indrukt.



Duw de zuiger **langzaam** in totdat de bovenkant van de zuiger op één lijn is met de zwartgestreepte doseerlijn.

Haal daarna uw duim van de zuiger.

Het is belangrijk op dit punt te stoppen met duwen omdat u anders uw geneesmiddel verspilt en niet de juiste dosis krijgt.

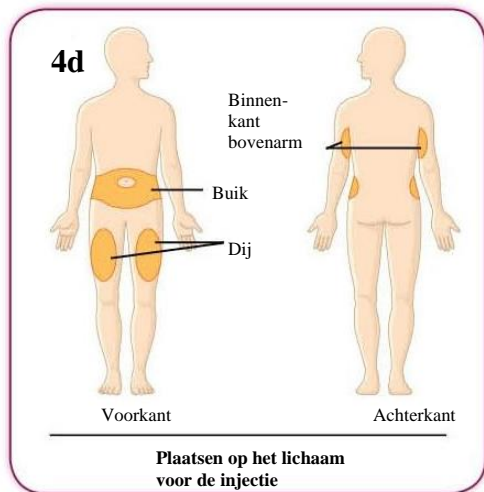


De bovenkant van de zuiger moet in lijn blijven met de zwartgestreepte doseerlijn als u de volgende stappen doorloopt. Dit zorgt ervoor dat u de juiste dosis geneesmiddel krijgt.

BELANGRIJK:

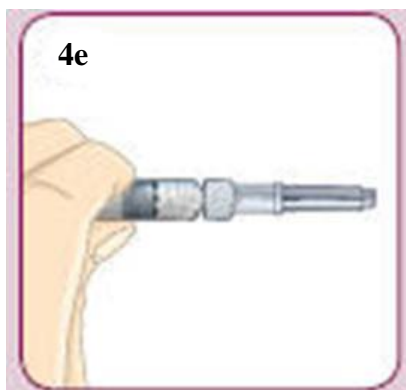
Het is normaal als u wat luchtbelletjes in het mengsel ziet.

De luchtbelletjes kunnen geen kwaad en kunnen ook uw dosis niet beïnvloeden.

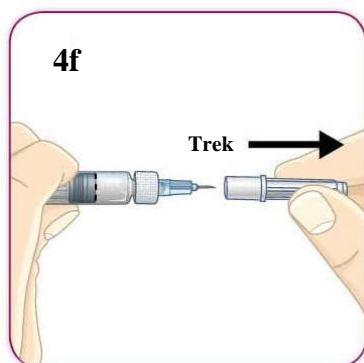


U kunt elke dosis van het geneesmiddel injecteren in uw buik, dij of binnenkant van uw bovenarm.

U kunt iedere week hetzelfde gebied van uw lichaam gebruiken, maar kies wel steeds een andere injectieplaats in dat gebied.



Houd de spuit vast in de buurt van de zwartgestreepte doseerlijn.



Trek de naalddop er recht vanaf.
Niet draaien.

Wees voorzichtig zodat u de zuiger niet induwt.

Als u de dop verwijdert kunnen er 1 of 2 druppels vloeistof te voorschijn komen. Dat is normaal.



Zorg ervoor dat u de injectietechniek gebruikt die u is aanbevolen door uw arts of diabetesverpleegkundige.

Denk eraan: U moet uw injectie Bydureon meteen na het mengen gebruiken.

Duw de naald in uw huid (onderhuids). Om de volledige dosis te injecteren duwt u de zuiger met uw duim naar beneden totdat hij niet verder kan.

Verwijder de naald.

Lees de patiëntenbijsluiters (rubriek 3) over wat u moet doen als u er niet zeker van bent of u de volledige dosis geïnjecteerd hebt.

4h. Gooi de spuit met de naald (plus de dop er nog aan bevestigd) weg zoals u door uw arts of diabetesverpleegkundige is geleerd. PROBEER NIET om de naald weer af te dekken of te hergebruiken.

Bewaar geen onderdelen. Elke kit met één dosis bevat alles wat u nodig heeft voor uw wekelijkse dosis Bydureon.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen zo niet in het milieu.

Als het tijd is voor uw volgende wekelijkse dosis begin dan weer met stap 1.

Veel voorkomende vragen en antwoorden

Gaat uw vraag over:

Ga dan naar vraag nummer:

Hoe snel moet ik injecteren na het mengen	1
Het mengen van het geneesmiddel	2
Luchtbellen in de spuit	3
Het bevestigen van de naald	4
Het verwijderen van de naalddop	5
Het niet in lijn zijn van de zuiger met de zwartgestreepte doseerlijn	6
Ik kan de zuiger niet induwen als ik injecteer	7

Veel voorkomende vragen en antwoorden

1. Hoe lang kan ik wachten met injecteren nadat ik het geneesmiddel gemengd heb?

U moet uw injectie **Bydureon** direct na het mengen injecteren. Als u Bydureon niet onmiddellijk injecteert, vormen er zich kleine klontjes in de spuit. Deze klontjes kunnen de naald verstoppert bij het injecteren (zie vraag 7).

2. Hoe weet ik dat het geneesmiddel goed gemengd is?

Als het geneesmiddel goed gemengd is, moet het er troebel uitzien. Er mag zich geen droog poeder bevinden aan de zijkant of de bodem van de flacon. Als dat wel het geval is, moet u krachtig schudden terwijl u met uw duim op de zuiger blijft drukken. (Deze vraag houdt verband met de stappen in rubriek 3a t/m 3d.)

3. Ik ben klaar om te injecteren. Wat moet ik doen als ik luchtbelletjes in de spuit zie?

Het is normaal dat er luchtbelletjes in de spuit zitten. De luchtbelletjes kunnen geen kwaad en kunnen ook uw dosis niet beïnvloeden. **Bydureon** wordt geïnjecteerd in uw huid (onderhuids). Luchtbelletjes veroorzaken geen problemen bij dit soort injecties.

4. Wat moet ik doen als ik moeite heb de naald te bevestigen?

Zorg er allereerst voor dat de blauwe afdekkap verwijderd is. Draai daarna de naald op de spuit totdat hij goed vastzit. Druk de zuiger niet in als u de naald bevestigt om te voorkomen dat er geneesmiddel verloren gaat. Uw zorgverlener kan u meer informatie geven over injectietechnieken. (Deze vraag houdt verband met stap 4a.)

5. Wat moet ik doen als ik moeite heb met het verwijderen van de naalddop?

Houd de spuit met één hand vast vlak bij de zwartgestreepte doseerlijn. Houd de naalddop met de andere hand vast. Trek de naalddop recht van de naald af. Draai hem niet. (Deze vraag houdt verband met stap 4f.)

6. Ik ben bij stap 4c. Wat moet ik doen als ik de bovenkant van de zuiger voorbij de zwartgestreepte doseerlijn heb geduwd?

De zwartgestreepte doseerlijn geeft de juiste dosis aan. Als de bovenkant van de zuiger voorbij de zwartgestreepte doseerlijn is, moet u verder gaan vanaf stap 4d en de injectie nemen. Bekijk de instructies van stap 3a tot 4h nog eens goed voordat u over een week uw volgende injectie neemt.

7. Wat moet ik doen als ik de zuiger niet helemaal kan induwen als ik injecteer?

Dit betekent dat er klontjes in de naald zitten. Verwijder de naald en vervang deze door het reserve-exemplaar uit uw kit. Kies daarna een andere injectieplaats en maak de injectie af.

Om na te kijken hoe u:

- de blauwe afdekkap van de naald verwijdert, gaat u naar stap 1d
- de naald bevestigt, gaat u naar stap 4a
- de naalddop verwijdert en de injectie geeft, gaat u naar stap 4e t/m 4g

Als u nog steeds de zuiger niet helemaal naar beneden kunt duwen, verwijder de naald dan. Kijk in de patiëntenbijsluiter (rubriek 3) om te zien wat u doen moet als u er niet zeker van bent of u de volledige dosis heeft gehad.

Om te voorkomen dat er klontjes in de naald komen, moet u het geneesmiddel altijd goed mengen en direct na het mengen injecteren.

Bydureon hoeft slechts een keer per week gebruikt te worden.

Maak een aantekening dat u vandaag uw **Bydureon** gehad heeft en noteer in uw agenda wanneer u de volgende injectie moet nemen.

Waar kunt u meer te weten komen over Bydureon

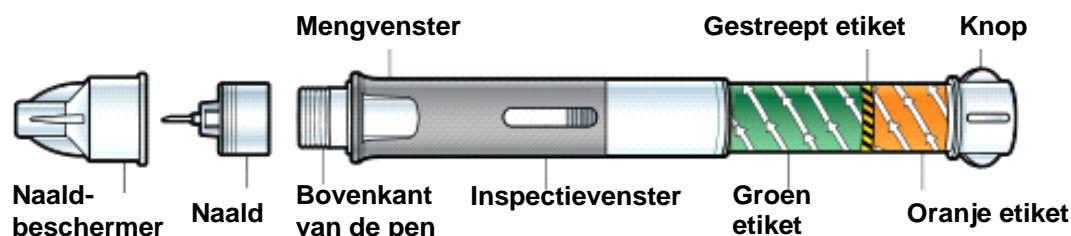
- **Praat met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige**
- **Lees de patiëntenbijsluiter nauwkeurig.**

INSTRUCTIES VOOR DE GEBRUIKER

Lees deze instructies zorgvuldig voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

Bydureon 2 mg poeder en oplosmiddel voor suspensie met verlengde afgifte voor injectie in voorgevulde pen

Handleiding voor gebruik van Bydureon voorgevulde pen



Voordat u de pen gaat gebruiken, moet u door een arts of diabetesverpleegkundige worden getraind in het juiste gebruik.

Tenzij een getraind persoon kan helpen met het injecteren wordt dit geneesmiddel niet aangeraden voor gebruik door mensen die blind zijn of die slecht kunnen zien.

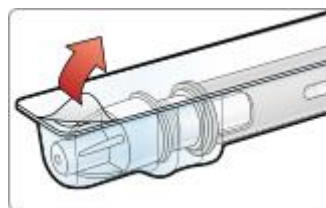
Stap 1: Voorbereiden van uw pen

- A. Laat de pen opwarmen.** Neem een pen uit de koelkast en laat deze gedurende ten minste 15 minuten op kamertemperatuur komen. **Gebruik de pen niet** als deze over zijn houdbaarheidsdatum is.

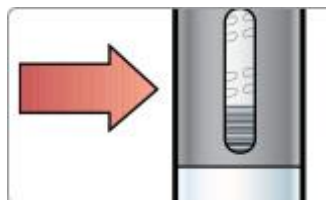


Was uw handen terwijl de pen opwarmt.

- B. Open de verpakking** door de folie vanuit een hoek los te trekken. Neem de pen en naald uit de verpakking. **Gebruik de pen of naald niet** als er onderdelen zijn gebroken of ontbreken.



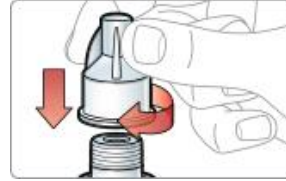
- C. Controleer de vloeistof** door het inspectieraampje. De vloeistof moet helder zijn en vrij van deeltjes. Het is normaal dat u luchtbelletjes in de vloeistof ziet.



- D. **Verwijder de papieren afsluiting** van de naaldbeschermer.



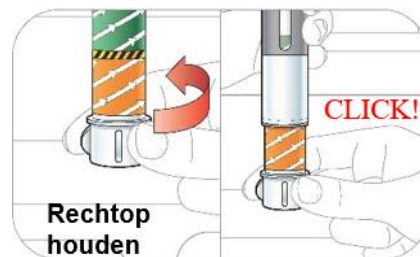
- E. **Verbind de naald met de pen** door de naald op de bovenkant van de pen te duwen en aan te draaien totdat deze stevig vast zit. **Laat de naaldbeschermer nog op de naald zitten.**



Ga niet verder voordat de naald vastzit

Stap 2: Meng uw dosis

- A. **Combineer het geneesmiddel.** Houd de pen rechtop met de naaldbeschermer omhoog en draai de knop **langzaam** tegen de wijzers van de klok in. **Stop** wanneer u een klik hoort en het groene etiket is verdwenen.

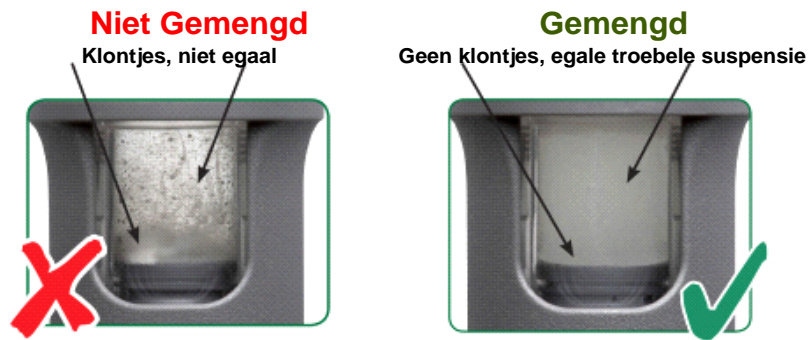


- B. **Tik de pen krachtig om te mengen.**

- Houd de pen vast bij het einde met het oranje etiket en tik de pen krachtig tegen uw handpalm.
- **Draai** de (gehele) pen na enkele tikken **zonder** de knop te verdraaien.
- Tik de voorgevulde pen krachtig totdat een egale troebele suspensie zonder klontjes is ontstaan.
- Mogelijk dient u circa 80 keer of meer te tikken.



- C. **Controleer de suspensie.** Houd de pen tegen het licht en kijk door beide zijden van het **mengvenster**. De oplossing mag **GEEN KLONTJES** bevatten en moet egaal troebel zijn.



Om uw volledige dosis te krijgen, moet het geneesmiddel goed gemengd zijn.

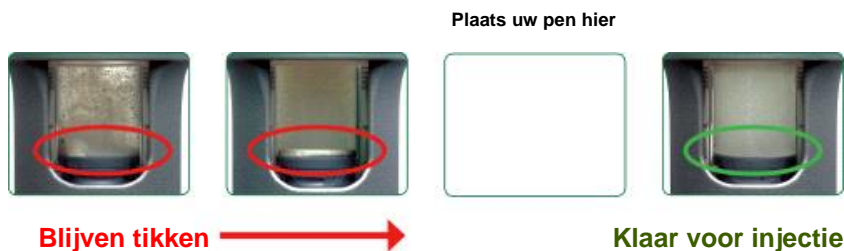
Wanneer het niet goed is gemengd, moet u langer en krachtiger tikken.



Ga niet verder als uw geneesmiddel niet goed gemengd is.

Om uw volledige dosis te krijgen, moet het geneesmiddel goed gemengd zijn. Wanneer het niet goed is gemengd, moet u langer en krachtiger tikken. Het is normaal dat u luchtbelletjes ziet in de vloeistof, u zult hier geen last van krijgen.

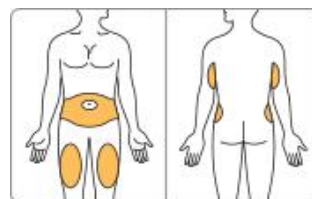
D. Vergelijk beide zijden van het mengvenster met de onderstaande foto's door uw pen tegen deze bladzijde te houden. Let goed op de bodem. Wanneer u **geen klontjes** ziet, bent u klaar om te injecteren.



Stap 3: Injecteer uw dosis

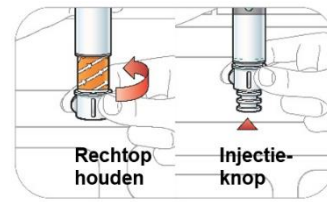
BELANGRIJK: Zodra uw geneesmiddel goed gemengd is, moet u **direct injecteren**. U kunt het niet bewaren om later te gebruiken.

A. Kies uw injectieplaats, in uw buik, dij of de achterkant van uw arm. U mag elke week in hetzelfde gebied van uw lichaam injecteren, maar kies dan wel een andere injectieplaats in dat gebied. **Reinig de injectieplaats voorzichtig**



met water en zeep of met een alcoholdoekje.

- B. Draai aan de knop om de injectieknop vrij te maken.** Terwijl u de pen **rechttop** houdt met de naaldbeschermer bovenaan, draait u de knop tegen de wijzers van de klok in totdat het oranje etiket is verdwenen en de injectieknop is vrijgekomen. **Duw nog niet** op de injectieknop.



- C. Verwijder de naaldbeschermer** door deze recht omhoog te trekken. **NIET** draaien. Mogelijk ziet u enkele druppels vloeistof op de naald of in de beschermer.



- D. Injecteer het geneesmiddel.** Prik de naald in uw huid (subcutaan). Duw met uw duim op de injectieknop totdat u een klik hoort en houdt deze **gedurende 10 seconden ingedrukt** zodat u zeker bent dat u de volledige dosis krijgt.



- E. Voer uw pen op de juiste manier af,** met de naald erop bevestigd, in een naaldencontainer. Probeer **NIET** om de naaldbeschermer terug te plaatsen of om de naald te hergebruiken.



Veel voorkomende vragen en antwoorden

1. Hoe weet ik dat het geneesmiddel goed gemengd is?

Als het geneesmiddel goed gemengd is, moet het er aan beide zijden van het venster troebel uitzien. U mag geen klontjes zien in de vloeistof. Het kan helpen om de pen in het licht te houden om door het venster te kijken. Als u wel klontjes ziet, ongeacht de grootte hiervan, moet u de pen krachtig tegen uw handpalm blijven tikken totdat het geneesmiddel goed gemengd is.

2. Ik heb moeite met het mengen van mijn dosis. Wat moet ik doen?

Denk eraan om de pen ten minste 15 minuten buiten de koelkast te bewaren alvorens te beginnen met het voorbereiden van uw dosis. Hierdoor zal de pen opwarmen tot kamertemperatuur. Het is gemakkelijker om het geneesmiddel te mengen wanneer de pen op kamertemperatuur is.

Wees er zeker van dat u de pen aan het einde vasthoudt bij de knop en het oranje etiket. Dit helpt u om meer grip te hebben op de pen en om krachtiger tegen uw handpalm te tikken.

Het kan ook helpen om beide zijden van het mengvenster tegen uw handpalm te tikken. Als u klontjes ziet, moet u blijven tikken.

3. Hoe lang mag ik wachten met injecteren nadat het geneesmiddel is gemengd?

U moet uw dosis direct na het mengen injecteren. Als u niet direct injecteert, kunnen er kleine klontjes geneesmiddel ontstaan in de pen en krijgt u misschien niet uw volledige dosis.

4. Ik ben klaar om te injecteren. Wat moet ik doen als ik luchtballen in de pen zie?

Het is normaal dat er luchtballen in de pen zitten. Dit geneesmiddel wordt geïnjecteerd in uw huid (subcutaan). Luchtballen zijn niet schadelijk en beïnvloeden uw dosis niet bij dit soort injecties.

5. Wat moet ik doen als ik de injectieknop niet helemaal kan indrukken wanneer ik mijn dosis probeer te injecteren?

Controleer dat u de naald volledig heeft vastgeschroefd op de pen. Wees er ook zeker van dat u de knop zover heeft gedraaid totdat deze stopte, dat het oranje etiket is verdwenen en dat de injectieknop is vrijgekomen.

Als u de knop nog steeds niet kunt induwen, dan kan dit betekenen dat de naald verstopt is. Verwijder de naald uit uw huid en vervang de naald door de reservenaald uit de verpakking. Lees nogmaals de gebruiksaanwijzing waarin staat hoe de naald moet worden bevestigd. Kies daarna een andere injectieplaats en voltooi de injectie.

Als u nog steeds de knop niet volledig kunt induwen, verwijder dan de naald uit uw huid. Gebruik een naaldencontainer om de pen met de naald hierop bevestigd weg te gooien.

6. Hoe weet ik of ik de volledige dosis heb geïnjecteerd?

Om er zeker van te zijn dat u de volledige dosis krijgt, duwt u de injectieknop in met uw duim totdat u een klik hoort. Na de klik houdt u de naald nog 10 seconden in uw huid. Dit is voldoende tijd om al het geneesmiddel uit de pen onder uw huid te krijgen.

7. Hoe voer ik mijn Bydureon pen af?

U heeft een naaldencontainer nodig die groot genoeg is voor de complete pen, met gebruikte naald er nog aan bevestigd. Wees er zeker van dat de container is voorzien van een deksel. U mag een 'biohazard' container of een andere container van hard plastic of metaal gebruiken. Er wordt geen container meegeleverd in de verpakking.

Vraag uw apotheker hoe u een volle container met gebruikte pennen en naalden kunt afvoeren. Gooi de volle container niet weg met uw huishoudelijk afval.

INSTRUCTIES VOOR DE GEBRUIKER

Lees deze instructies zorgvuldig voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.

Lees ook de bijsluiter in uw verpakking.

Bydureon 2 mg suspensie met verlengde afgifte voor injectie in voorgevulde pen exenatide

Eenmaal per week

Uitsluitend voor subcutaan gebruik

Voorgevulde pen met één dosis

BCise is de naam van de voorgevulde pen om Bydureon te injecteren.



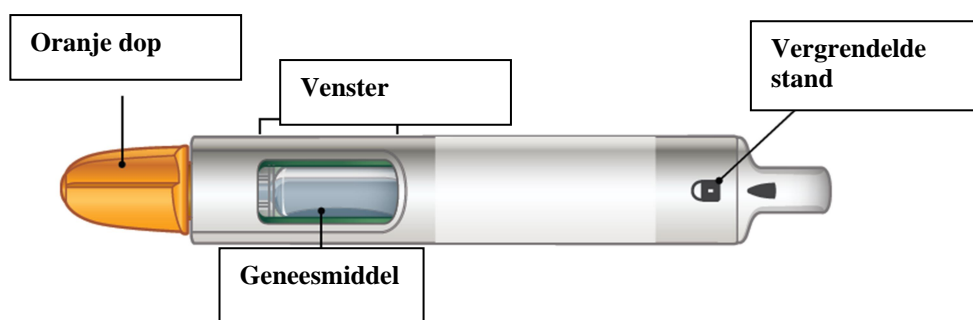
Voordat u begint

De Bydureon BCise-pen:

- Is een pen voor eenmalig gebruik, met een vaste dosis die uw geneesmiddel automatisch injecteert.
 - Komt in vergrendelde positie voordat u hem gebruikt. Ontgrendel de pen niet voordat u klaar bent om te injecteren.
 - De naald is verborgen. U ziet deze niet vóór, tijdens of na het gebruik van de pen.
-
- Gebruik de pen **niet** als een van de onderdelen er kapot of beschadigd uit ziet.
 - Plat liggend in de koelkast bewaren tussen 2°C en 8°C.
 - De Bydureon BCise pen mag **niet** worden gebruikt door mensen die blind zijn of niet goed kunnen zien, tenzij iemand anders die is getraind om dit apparaat te gebruiken, kan helpen.
 - Houd de pen en alle geneesmiddelen buiten het bereik van kinderen.

Voor gebruik

Voordat u de pen gaat gebruiken, moet u door een arts of diabetesverpleegkundige worden getraind in het juiste gebruik.



Figuur A

Benodigheden die nodig zijn om uw injectie te geven:

- Bydureon BCise-pen • Alcoholdoekje • Een schoon, plat oppervlak • Naaldencontainer (zie de instructies voor het weggooien aan het einde van deze instructies)

STAP 1: Voorbereiden voor injectie

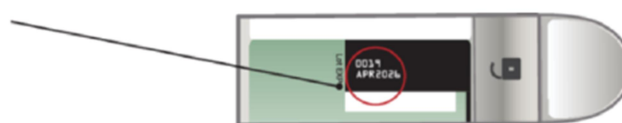
A. Laat de pen opwarmen tot

kamertemperatuur. Neem een pen uit de koelkast en laat deze gedurende 15 minuten op een plat oppervlak rusten. De Bydureon BCise-pen kan tot 4 weken bij kamertemperatuur worden bewaard.



Figuur B

B. Controleer de vervaldatum (aangegeven als EXP) die op het etiket van de pen is afgedrukt. Gebruik de pen niet als deze over zijn houdbaarheidsdatum is.



Figuur C

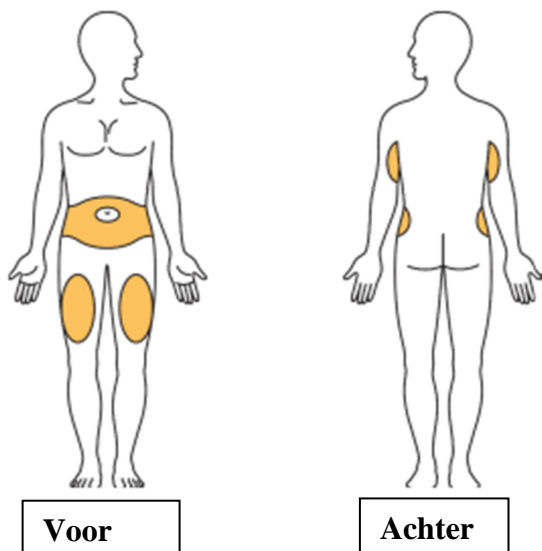
C. Was uw handen.

D. Kies uw injectieplaats.

In ofwel uw buik, dij of achterkant van de bovenarm, zie figuur D.

U kunt elke week hetzelfde gebied van uw lichaam gebruiken, maar kies een andere injectieplaats in dat gebied van uw lichaam.

Reinig het gebied met een alcoholdoekje.

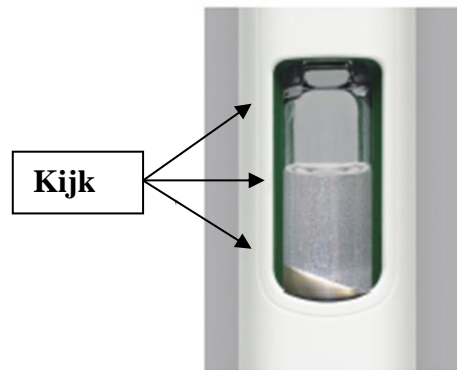


Figuur D

STAP 2: Meng het geneesmiddel

A. Kijk in het venster.

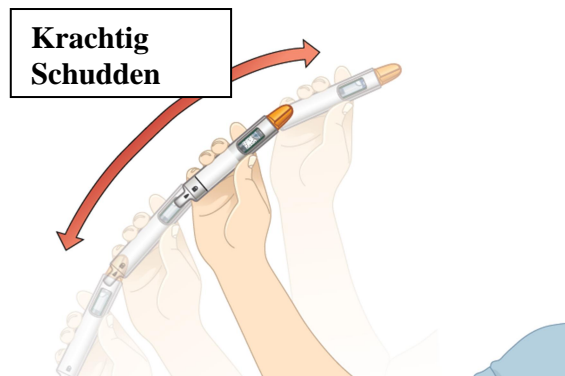
Mogelijk ziet u wit geneesmiddel langs de zijkanten, aan de onderkant of bovenkant. Dit betekent dat het geneesmiddel niet gelijkmatig werd gemengd.



Figuur E

B. Schud de pen krachtig,

in een op-en-neergaande beweging, totdat het geneesmiddel gelijkmatig is gemengd en u geen wit geneesmiddel langs de zijkanten, onderkant of bovenkant ziet. Schud gedurende minstens 15 seconden.



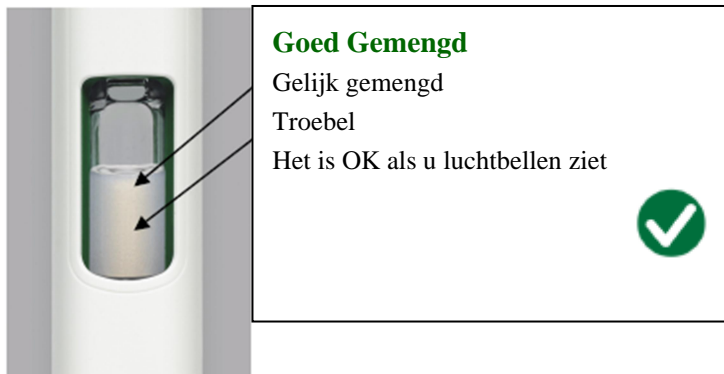
Figuur F

C. Controleer het mengsel.

Houd de pen tegen het licht en kijk door beide zijden en de onderkant van het venster. Als u niet goed hebt gemengd, herhaal stap 2 en controleer opnieuw.



Figuur G



Figuur H



Ga niet naar de volgende stap tenzij uw geneesmiddel goed is gemengd. Om een volledige dosis te krijgen, moet het geneesmiddel goed gemengd zijn en er troebel uitzien.

Als het niet goed is gemengd, ga dan door met krachtig schudden.

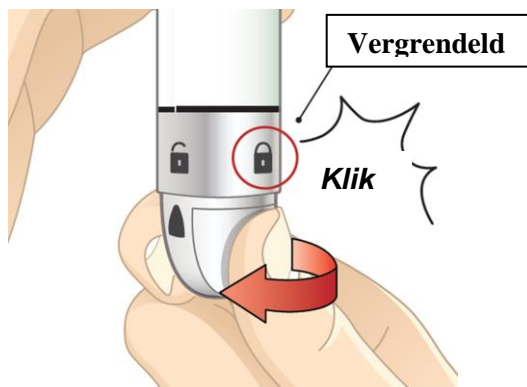
STAP 3: De pen klaarmaken

Belangrijk: Nadat het geneesmiddel volledig is gemengd, moet u de voorbereidingsstappen **meteen** voltooien en injecteren om de volledige dosis te krijgen. Bewaar het niet om later te gebruiken.

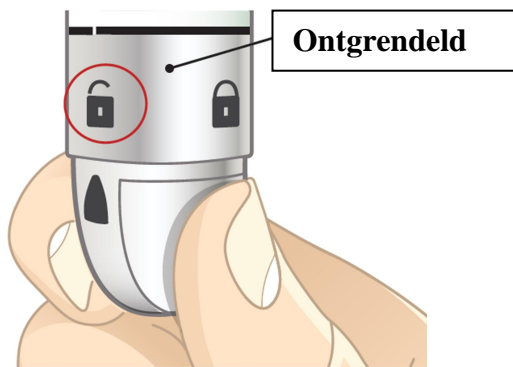
Ontgrendel de pen alleen wanneer u klaar bent om te injecteren.

A. Ontgrendel de pen.

Houd de pen rechtop met de oranje dop naar het plafond gericht. Draai de knop van de Vergrendelstand naar de Ontgrendelstand totdat u een klik hoort.



Figuur I



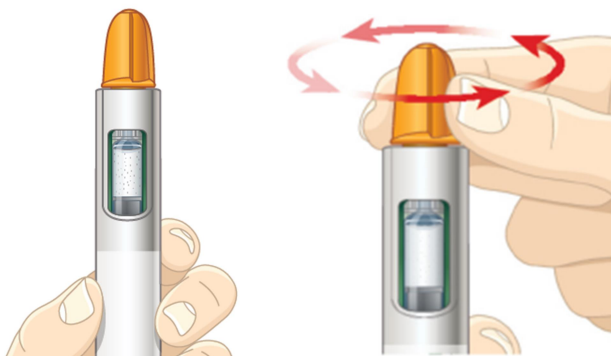
Figuur J

B. Blijf de pen steeds rechtop houden en draai de oranje dop stevig los.

- Mogelijk moet u de dop een paar keer draaien voordat deze losraakt (als u hoort klikken, draait u de verkeerde kant op).
 - Blijf de pen rechtop houden om te voorkomen dat het geneesmiddel per ongeluk uit de pen lekt.
 - Er verschijnt een groene huls nadat de dop is verwijderd. De groene huls verbergt de naald.
- Het is normaal dat u een paar druppels vloeistof in de dop ziet. Zet de dop **niet** terug op de pen.

Gooi de dop weg.

Rechtop houden en **krachtig** losdraaien



Figuur K

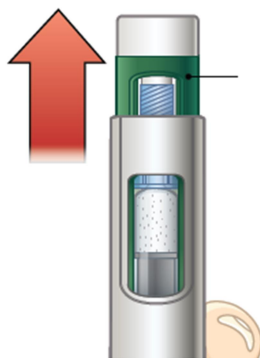
Figuur L

Verwijder de dop

Groene huls **verschijnt**



Figuur M



Figuur N

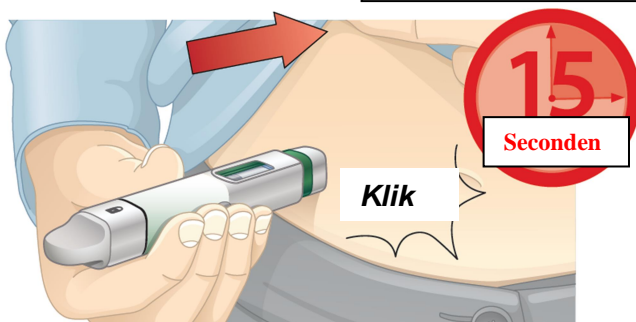
**Verborgen
naald**

STAP 4: Injecteer de dosis

A. Injecteer en houd vast:

- Duw de pen tegen uw huid. U hoort een “klik” wanneer de injectie begint.
- Houd de pen gedurende 15 seconden tegen de huid. Dit is om ervoor te zorgen dat u de volledige dosis krijgt.

DUWEN EN VASTHOUDEN



Figuur O

B. Verzeker u ervan dat u uw volledige dosis heeft ontvangen.

Nadat u uw injectie heeft ontvangen, ziet u een oranje staafje in het venster. Nadat u de pen van uw huid hebt gehaald, beweegt de groene huls weer omhoog om de naald af te schermen. Zie de Veelgestelde Vragen en Antwoorden voor wat u moet doen als u na het injecteren het oranje staafje niet in het venster ziet.



Figuur P

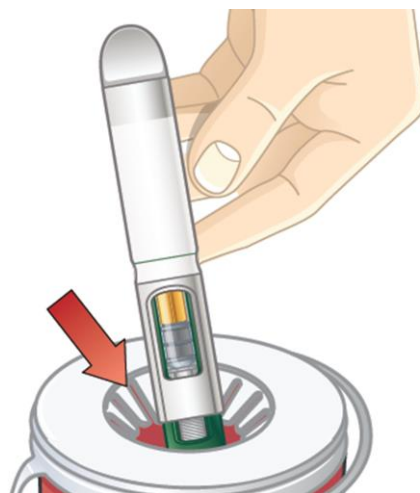
C. Verwijdering.

Gooi uw pen direct na gebruik op de juiste manier weg, volgens de instructies van uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige.

U heeft een naaldencontainer nodig die:

- groot genoeg is voor de hele pen,
- een deksel heeft,
- niet lekt,
- op de juiste wijze geëtiketteerd is om te waarschuwen voor gevaarlijk afval in de container.

U kunt een 'biohazard' container, een andere container van hard plastic of een metalen container gebruiken.



Figuur Q

Veel voorkomende vragen en antwoorden

1. Waar is de naald?

De naald is bevestigd aan de pen en bedekt door de oranje dop.

Wanneer u de oranje dop losschroeft, houdt de groene huls de naald bedekt totdat u injecteert.

Voor meer informatie, zie figuur N in Stap 3B in de Instructies voor de Gebruiker.

2. Hoe weet ik dat het geneesmiddel goed gemengd is?

Kijk na het schudden van de pen door beide zijden van het venster. U mag geen wit geneesmiddel langs de onderkant, bovenkant of zijkanten zien. Als u wit geneesmiddel ziet, is het ongemengd. Om te mengen, de pen krachtig schudden totdat het witte geneesmiddel niet langer op de bodem, bovenzijde of zijkanten zit. Het geneesmiddel moet er overal hetzelfde uitzien (zie de afbeeldingen in figuur G en figuur H, stap 2C).

3. Waarom moet ik de pen rechtop houden om de oranje dop te verwijderen?

Als u de pen met de oranje dop rechtop houdt, voorkomt u dat het geneesmiddel uit de pen lekt. Het is normaal dat u een paar druppels geneesmiddel in de oranje dop ziet nadat u deze hebt losgeschroefd.

4. Waarom moet ik het geneesmiddel onmiddellijk injecteren nadat ik het heb gemengd?

Als u uw geneesmiddel niet meteen na het mengen injecteert, kan het geneesmiddel neerslaan en krijgt u uw volledige dosis niet. U kunt uw geneesmiddel opnieuw mengen als uw pen in de vergrendelde positie staat. Na het ontgrendelen moet u echter onmiddellijk de voorbereidingsstappen voltooien en injecteren om de volledige dosis te krijgen. U kunt het niet bewaren voor later gebruik.

5. Hoe weet ik dat ik mijzelf de volledige dosis geneesmiddel heb toegediend?

Om er zeker van te zijn dat u uw volledige dosis krijgt, drukt u en houdt u de pen tegen uw huid gedrukt.

U voelt dat de naald in uw huid gaat. Houd de naald 15 seconden tegen uw huid. Dit is lang genoeg om al het geneesmiddel uit de pen onder uw huid te krijgen. Kijk na het verwijderen van de naald of het oranje staafje in het venster verschijnt als aanwijzing dat de dosis is gegeven. Als het oranje staafje niet verschijnt, neem dan contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de handelsvergunning (zie rubriek 6 van de bijsluiters voor een lijst met contacten per land).

6. Waarom moet ik mijn pen plat liggend in de koelkast bewaren?

Pennen die verticaal worden bewaard (met de naald omhoog of omlaag) zijn moeilijker te mengen. Het geneesmiddel kan nog steeds volledig worden gemengd, maar u moet dan meer schudden en het zal meer tijd kosten.

7. Hoe gooi ik mijn Bydureon BCise-pen weg?

Gooi de pen **niet** weg met uw huishoudelijk afval. U hebt een naaldencontainer nodig die groot genoeg is voor de hele pen. Zorg ervoor dat de container een deksel heeft. U kunt een 'biohazard' container, een andere harde plastic container of een metalen container gebruiken. Er wordt geen container meegeleverd in de verpakking.

Hergebruik de container met gebruikte pennen niet. Vraag uw apotheker hoe u hem veilig kunt weggoien. Gooi de container niet weg met het huishoudelijk afval.

8. Wat als het apparaat niet goed werkt en ik het niet kan ontgrendelen?

Lees de instructies voor de gebruiker stap 3 om te zien of de stappen in de goede volgorde zijn uitgevoerd en neem vervolgens contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de handelsvergunning (zie rubriek 6 van de bijsluiters voor een lijst met contactpersonen per land). Probeer niet te ontgrendelen met overmatige kracht of gereedschap.

9. Wat als het apparaat niet goed werkt en ik de oranje dop niet kan verwijderen?

Lees de instructies voor de gebruiker stap 3 om te zien of de stappen in de goede volgorde zijn uitgevoerd, controleer ook of de knop volledig in de ontgrendelstand staat. Indien het probleem hiermee niet is opgelost neem dan contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de handelsvergunning (zie rubriek 6 van de bijsluiters voor een lijst met contacten op volgorde per land). Gebruik geen gereedschap of probeer niet de dop eraf te duwen.

10. Waar vindt u meer informatie over de Bydureon BCise-pen

- **Praat met uw arts, apotheker of diabetesverpleegkundige**
- **Lees de bijsluiters zorgvuldig.**

Hoe bewaar ik de Bydureon BCise-pen

- Bewaar plat liggend in de koelkast tussen 2°C en 8°C.
- Elke pen kan indien nodig op kamertemperatuur worden bewaard tot maximaal 30°C, maar niet langer dan in totaal 4 weken.
- Bewaar in de meegeleverde verpakking om te beschermen tegen licht totdat u klaar bent om uw dosis voor te bereiden en te gebruiken.
- Niet gebruiken na de vervaldatum. De vervaldatum is aangeduid als EXP.
- Houd de pen schoon en uit de buurt van viezigheid.