

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Exenatid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.

Pulver: weißes bis cremefarbenes Pulver.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bydureon ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Basalinsulin, wenn die bestehende Therapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert.

Studienergebnisse in Bezug auf Kombinationen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg Exenatid einmal wöchentlich.

Bei Patienten, die von schnell freigesetztem Exenatid (Byetta) auf Depot-Exenatid (Bydureon oder Bydureon BCise) wechseln, können vorübergehende Blutzuckererhöhungen auftreten, die sich üblicherweise innerhalb von zwei Wochen nach Therapiebeginn normalisieren. Patienten können zwischen den Depot-Exenatid-Arzneimitteln (Bydureon oder Bydureon BCise) wechseln, ohne dass relevante Auswirkungen auf die Blutzuckerwerte zu erwarten sind.

Wenn Depot-Exenatid zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder einem Thiazolidindion angewendet wird, kann die Dosis von Metformin und/oder dem Thiazolidindion unverändert bleiben. Wird es zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff gegeben, sollte eine Verringerung der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombinationstherapie mit Thiazolidindionen wurde nur bei erwachsenen Patienten untersucht.

Depot-Exenatid sollte einmal wöchentlich am gleichen Wochentag gegeben werden. Wenn nötig, kann der Tag der wöchentlichen Gabe gewechselt werden, sofern die letzte Dosis mindestens drei Tage zuvor gegeben wurde. Depot-Exenatid kann zu jeder Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden.

Falls eine Injektion versäumt wurde, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt werden, vorausgesetzt die nächste regulär geplante Dosis ist in 3 Tagen oder später fällig. Danach können die Patienten ihren üblichen einmal wöchentlichen Dosierungsplan wieder aufnehmen.

Falls eine Injektion versäumt wurde und die nächste regulär geplante Dosis in 1 oder 2 Tagen fällig ist, sollte sich der Patient die versäumte Dosis nicht verabreichen, sondern stattdessen Depot-Exenatid am nächsten regulären Injektionstag fortsetzen.

Die Anwendung von Depot-Exenatid erfordert keine zusätzliche Blutzuckermessung durch den Patienten. Eine Eigenkontrolle des Blutzuckers durch den Patienten ist erforderlich, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins anzupassen. Dies gilt insbesondere bei Beginn der Behandlung mit Depot-Exenatid und bei einer Reduktion der Insulindosis. Es wird empfohlen, die Insulindosis schrittweise zu senken.

Wenn nach dem Absetzen von Depot-Exenatid eine andere blutzuckersenkende Therapie begonnen wird, so ist die verlängerte Freisetzung des Arzneimittels zu beachten (siehe Abschnitt 5.2).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich. Da sich allerdings die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter verschlechtert, muss auf die Nierenfunktion des Patienten geachtet werden (siehe *Eingeschränkte Nierenfunktion*) (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich.

Depot-Exenatid wird bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 30 ml/min) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Kinder unter 10 Jahren liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung

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

Es wird dringend empfohlen, dass Patienten und Betreuungspersonen vor Beginn der Behandlung mit Depot-Exenatid von ihrem medizinischen Fachpersonal geschult werden. Die „Bedienungsanleitung für den Anwender“, die dem Umkarton beiliegt, muss sorgfältig befolgt werden.

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

Bei Anwendung mit Insulin müssen Depot-Exenatid und Insulin als zwei getrennte Injektionen gegeben werden.

Für Anweisungen zum Suspendieren des Arzneimittels vor der Anwendung: siehe Abschnitt 6.6 sowie die „Bedienungsanleitung für den Anwender“.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Depot-Exenatid ist kein Ersatz für Insulin. Es liegen Berichte über diabetische Ketoazidose bei insulinabhängigen Patienten nach raschem Absetzen oder einer schnellen Dosisreduktion von Insulin vor (siehe Abschnitt 4.2).

Depot-Exenatid darf nicht als intravenöse oder intramuskuläre Injektion angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vergrößerten Einzeldosen von schnell freigesetztem Exenatid Häufigkeit und Schweregrad gastrointestinaler Nebenwirkungen. Daher wird Depot-Exenatid bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) nicht empfohlen.

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

Schwere gastrointestinale Erkrankungen

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

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. In klinischen Studien mit Depot-Exenatid trat akute Pankreatitis bei 0,3 % der Patienten auf. Während der Behandlung mit Depot-Exenatid gab es Spontanberichte über eine akute Pankreatitis. Ein Abklingen der Pankreatitis bei einer symptomatischen Behandlung wurde beobachtet, in sehr seltenen Fällen wurden jedoch nekrotisierende oder hämorrhagische Pankreatitiden und/oder Todesfälle berichtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis (andauernde, starke abdominale Schmerzen) informiert werden. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, muss Depot-Exenatid abgesetzt werden. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit Depot-Exenatid nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Begleitmedikation

Die gleichzeitige Gabe von Depot-Exenatid mit D-Phenylalanin-Derivaten (Glinide), alpha-Glucosidasehemmern, Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren oder anderen

GLP-1-Rezeptoragonisten wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Gabe von Depot- und schnell freigesetztem Exenatid wurde nicht untersucht und kann nicht empfohlen werden.

Mangelnde Wirksamkeit aufgrund von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) bei pädiatrischen Patienten

Pädiatrische Patienten sind möglicherweise anfälliger für die Entwicklung hoher ADA-Titer als Erwachsene (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit höheren Antikörpertitern können eine abgeschwächte HbA_{1c}-Antwort aufweisen.

Es sind keine kommerziellen Tests von Anti-Drug-Antikörpern verfügbar, aber wenn die angestrebte glykämische Kontrolle trotz bestätigter Patienten-Compliance nicht erreicht wird, sollten Ärzte unabhängig vom Grund für die mangelnde Wirksamkeit eine alternative antidiabetische Therapie in Betracht ziehen.

Wechselwirkung mit Warfarin

Es gibt Spontanberichte über eine Verlängerung der Thromboplastinzeit (erhöhter INR [*International Normalised Ratio*]-Wert), teilweise mit erhöhter Blutungsneigung, die bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Exenatid auftraten (siehe Abschnitt 4.5).

Hypoglykämie

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

Rascher Gewichtsverlust

Rascher Gewichtsverlust von > 1,5 kg wöchentlich wurde von Patienten berichtet, die mit Exenatid behandelt wurden. Ein derartig rascher Gewichtsverlust kann schädliche Folgen haben. Patienten mit raschem Gewichtsverlust sollten hinsichtlich Anzeichen und Symptome einer Cholelithiasis beobachtet werden.

Absetzen der Behandlung

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

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sulfonylharnstoffe

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

Magenentleerung

Die Ergebnisse einer Studie mit Paracetamol als Marker für die Magenentleerung deuten darauf hin, dass der Effekt von Depot-Exenatid, die Magenentleerung zu verzögern, gering ist. Zudem ist nicht zu erwarten, dass sich Rate und Ausmaß der Absorption von oral gegebener Begleitmedikation klinisch signifikant verringern. Daher ist keine Dosisanpassung bei Arzneimitteln erforderlich, die von einer verzögerten Magenentleerung beeinflusst werden.

Wenn nach 14-wöchiger Therapie mit Depot-Exenatid 1000 mg Paracetamol nüchtern oder zusammen mit einer Mahlzeit gegeben wurden, war keine signifikante Änderung der Bioverfügbarkeit (AUC)

von Paracetamol im Vergleich zum Kontrollzeitraum zu beobachten. C_{\max} von Paracetamol war um 16 % (nüchtern) bzw. 5 % (nicht nüchtern) verringert; t_{\max} erhöhte sich im Kontrollzeitraum von 1 Stunde auf 1,4 Stunde (nüchtern) bzw. 1,3 Stunde (nicht nüchtern).

Die folgenden Wechselwirkungsstudien wurden mit 10 µg schnell freigesetztem Exenatid und nicht mit Depot-Exenatid durchgeführt:

Warfarin

Wenn Warfarin 35 min nach schnell freigesetztem Exenatid gegeben wurde, war eine t_{\max} -Verschiebung von etwa 2 h zu beobachten. Es wurde keine klinisch relevante Veränderung von C_{\max} oder AUC beobachtet. Es wurden allerdings Spontanfälle von verlängerter Thromboplastinzeit (erhöhter INR-Wert) bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Depot-Exenatid berichtet. Bei Patienten, die mit Warfarin und/oder Cumarin-Derivaten behandelt werden, sollte daher während des Beginns einer Therapie mit Depot-Exenatid die Thromboplastinzeit überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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

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

Digoxin und Lisinopril

In Interaktionsstudien bezüglich des Effekts von schnell freigesetztem Exenatid auf Digoxin und Lisinopril wurden keine klinisch relevanten Veränderungen von C_{\max} oder AUC beobachtet, aber eine t_{\max} -Verschiebung von etwa 2 h wurde beobachtet.

Ethinylestradiol und Levonorgestrel

Bei Gabe eines oralen Kombinationskontrazeptivums (30 µg Ethinylestradiol plus 150 µg Levonorgestrel) eine Stunde vor der Anwendung von schnell freigesetztem Exenatid änderte sich weder für Ethinylestradiol noch für Levonorgestrel die Bioverfügbarkeit (AUC), C_{\max} oder C_{\min} . Wurde das orale Kontrazeptivum 35 Minuten nach Exenatid gegeben, änderte sich die Bioverfügbarkeit nicht, aber C_{\max} von Ethinylestradiol wurde um 45 %, C_{\max} von Levonorgestrel um 27 - 41 % verringert. Durch die verzögerte Magenentleerung kommt es zu einer Verschiebung von t_{\max} um 2 - 4 Stunden. Der Rückgang von C_{\max} hat nur begrenzte klinische Relevanz. Eine Dosisanpassung bei oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund der langen *Washout*-Phase von Depot-Exenatid sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Depot-Exenatid Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergreifen. Dieses Arzneimittel sollte mindestens 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Exenatid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Depot-Exenatid sollte von stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien beim Menschen durchgeführt.

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

Depot-Exenatid hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wird Depot-Exenatid in Kombination mit Sulfonylharnstoff angewendet, müssen Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle 1 enthält eine Zusammenfassung von Nebenwirkungen mit Depot-Exenatid, die in klinischen Studien und Spontanberichten bei Erwachsenen (nicht beobachtet in klinischen Studien, Häufigkeit nicht bekannt) identifiziert wurden.

In klinischen Studien mit Depot-Exenatid bei Erwachsenen umfasste die begleitende Behandlung Diät und Bewegung, Metformin, einen Sulfonylharnstoff, ein Thiazolidindion, eine Kombination oraler blutzuckersenkender Arzneimittel oder ein Basalinsulin.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend in MedDRA-Terminologie nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Depot-Exenatid, identifiziert in klinischen Studien und Spontanberichten bei Erwachsenen

Systemorganklasse/ Nebenwirkungsbezeichnungen	Häufigkeit des Auftretens					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Arzneimittelinduzierte Thrombozytopenie						X ⁴
Leber- und Gallenerkrankungen						
Cholezystitis			X ⁶			
Cholelithiasis			X ⁶			
Erkrankungen des Immunsystems						
Anaphylaktische Reaktion				X ¹		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Hypoglykämie (mit einem Sulfonylharnstoff)	X ¹					

Systemorganklasse/ Nebenwirkungsbezeichnungen	Häufigkeit des Auftretens					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Hypoglykämie (mit Insulin)		X ^{2,3}				
Verminderter Appetit		X ¹				
Dehydratation			X ¹			
Erkrankungen des Nervensystems						
Kopfschmerzen		X ¹				
Schwindel		X ¹				
Dysgeusie			X ¹			
Schläfrigkeit			X ¹			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Intestinale Obstruktion			X ¹			
Akute Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4)			X ¹			
Übelkeit	X ¹					
Erbrechen		X ¹				
Durchfall	X ¹					
Dyspepsie		X ¹				
Abdominale Beschwerden		X ¹				
Gastroösophagealer Reflux		X ¹				
Meteorismus		X ¹				
Aufstoßen			X ¹			
Verstopfung		X ¹				
Blähungen		X ¹				
Verzögerte Magenentleerung			X ⁵			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Makulöser oder papulöser Ausschlag						X ⁴
Juckreiz und/oder Urtikaria		X ¹				
Angioneurotisches Ödem						X ⁴
Abszesse und bakterielle Entzündungen an der Injektionsstelle						X ⁴
Hyperhidrose			X ¹			
Alopezie			X ¹			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Veränderte Nierenfunktion, einschließlich akutem Nierenversagen, Verschlechterung eines chronischen Nierenversagens, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, erhöhtem Serumkreatinin (siehe Abschnitt 4.4).			X ¹			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Juckreiz an der Injektionsstelle		X ¹				
Erschöpfung		X ¹				
Rötung an der Injektionsstelle		X ¹				
Ausschlag an der Injektionsstelle			X ¹			
Asthenie		X ¹				
Gefühl der inneren Unruhe				X ¹		

Systemorganklasse/ Nebenwirkungsbezeichnungen	Häufigkeit des Auftretens					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Untersuchungen						
Verlängerte Thromboplastinzeit (siehe Abschnitt 4.4).						X ⁴

¹ Häufigkeitsangabe basierend auf zwölf abgeschlossenen Langzeitstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Depot-Exenatid mit insgesamt n = 2868 (Patienten in Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff n = 1002).

² Basierend auf hypoglykämischen Ereignissen, die 1. zu Bewusstlosigkeit, Krampfanfällen oder Koma führen, welche nach Anwendung von Glukagon oder Glucose rückläufig sind, ODER die 2. zur Behebung der Unterstützung Dritter bedürfen aufgrund von Bewusstseins- oder Verhaltensstörungen und einem Glucosewert von < 54 mg/dl (3 mmol/l), ODER die 3. zu Symptomen entsprechend einer Hypoglykämie führen mit einem gleichzeitigen Glucosewert von < 54 mg/dl (3 mmol/l) vor der Behandlung.

³ Häufigkeit berichtet in der 28-wöchigen, kontrollierten Behandlungsperiode der Studie mit Depot-Exenatid als *Add-on* zu Insulin glargin (N=231).

⁴ Häufigkeitsangabe beruht auf Daten von Spontanberichten mit Depot-Exenatid (unbekannter Nenner).

⁵ Häufigkeitsangabe beruht auf sechzehn abgeschlossenen Langzeitstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Depot-Exenatid, n = 4086 insgesamt.

⁶ Häufigkeitsangabe beruht auf abgeschlossenen Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien mit BYDUREON (n = 3560 insgesamt); umfasst die Studien DURATION 7 und DURATION 8.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelinduzierte Thrombozytopenie

Arzneimittelinduzierte Thrombozytopenie (*drug-induced thrombocytopenia*, DITP) mit Exenatid-abhängigen Thrombozytenantikörpern ist bei Erwachsenen nach Markteinführung berichtet worden. DITP ist eine immunvermittelte Reaktion, die durch arzneimittelabhängige Thrombozytenreaktive Antikörper verursacht wird. Diese Antikörper bewirken eine Zerstörung der Thrombozyten in Gegenwart des sensibilisierenden Arzneimittels.

Hypoglykämie

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

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

In 12 Studien mit Depot-Exenatid waren die meisten Hypoglykämien leicht (99,9 %, n = 649) und konnten durch orale Gabe von Kohlenhydraten behandelt werden. Es wurde von einem Patienten berichtet, der eine schwere Hypoglykämie mit einem niedrigen Blutzuckerwert von 2,2 mmol/l zeigte. Der Patient verlangte Hilfe in Form einer oralen Gabe von Kohlenhydraten, wodurch die Stoffwechsellage behoben werden konnte.

Bei Anwendung von Depot-Exenatid als *Add-on* zu Basalinsulin war keine initiale Anpassung der Insulindosis erforderlich. In Kombination mit Basalinsulin zeigte Depot-Exenatid keine klinisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Inzidenz hypoglykämischer Episoden im Vergleich zu Insulin. Es traten keine Episoden einer schweren Hypoglykämie in der Gruppe mit Depot-Exenatid mit Insulin auf.

Übelkeit

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung bei Erwachsenen war Übelkeit. Bei Patienten, die Depot-Exenatid erhielten, berichteten im Allgemeinen 20 % über mindestens ein Auftreten von Übelkeit, verglichen mit 34 % der Patienten, die schnell freigesetztes Exenatid erhielten. Das

Auftreten von Übelkeit war meist leicht bis mäßig. Bei den meisten Patienten, bei denen anfangs Übelkeit auftrat, nahmen Häufigkeit und Schweregrad unter fortgesetzter Behandlung ab.

Die Häufigkeit eines Studienabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen während der 30-wöchigen kontrollierten Studie lag bei 6 % der mit Depot-Exenatid behandelten Patienten und bei 5 % der mit schnell freigesetztem Exenatid behandelten Patienten. Die unerwünschten Ereignisse, die am häufigsten zu einem Studienabbruch führten, waren in beiden Studienarmen Übelkeit und Erbrechen. Wegen Übelkeit oder Erbrechen brachen < 1 % der mit Depot-Exenatid behandelten Teilnehmer und 1 % der mit schnell freigesetztem Exenatid behandelten Teilnehmer die Studie ab.

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

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

Immunogenität

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

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

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

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

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

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

Rascher Gewichtsverlust

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

Erhöhte Herzfrequenz

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

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Exenatid in einer klinischen Studie mit Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter (siehe Abschnitt 5.1) ähnelte dem Sicherheitsprofil, das in den Studien mit Erwachsenen beobachtet wurde.

In der pädiatrischen Studie traten keine schwerwiegenden Hypoglykämie-Ereignisse auf.

Während der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase traten bei einem Patienten (1,7 %) in der Depot-Exenatid-Gruppe und einem Patienten (4,3 %) in der Placebogruppe leichte Hypoglykämien auf (definiert als ein nicht schwerwiegendes Hypoglykämie-Ereignis mit Symptomen, die mit denen einer Hypoglykämie konsistent sind, und einem Glukosewert von weniger als 3 mmol/l [54 mg/dl] vor der Behandlung der Episode). Beide Patienten erhielten Insulin als begleitende Behandlung.

Andere Hypoglykämie-Ereignisse, d. h. Episoden, die weder die Haupt- noch die Nebenkriterien erfüllten, wurden vom Prüfarzt bei 8 Patienten (13,6 %) bzw. 1 Patienten (4,3 %) in der Depot-Exenatid- bzw. Placebo-Gruppe berichtet. Von diesen erhielten 6 Patienten in der Depot-Exenatid-Gruppe und 1 Patient in der Placebogruppe Insulin als begleitende Behandlung.

In der pädiatrischen Studie war der maximale Antikörpertiter, der zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie erreicht wurde, bei etwa 29,3 % der Patienten niedrig (< 625) und bei etwa 63,8 % der Patienten hoch (≥ 625). Der prozentuale Anteil der Patienten mit positiven Antikörpertitern erreichte etwa in Woche 12 seinen Höhepunkt. Im weiteren Verlauf der Studie bis Woche 52 nahm der prozentuale Anteil der Patienten mit hohen Titern ab (30,4 %) und der prozentuale Anteil der Patienten mit niedrigen Titern (41,3 %) zu. Patienten mit höheren Antikörpertitern können eine abgeschwächte HbA_{1c}-Antwort aufweisen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten, ATC-Code: A10BJ01.

Wirkmechanismus

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

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

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

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Exenatid verbessert bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die glykämische Kontrolle mittels eines Langzeiteffekts durch Senkung sowohl des postprandialen als auch des Nüchternblutzuckers. Anders als natürliches GLP-1 verfügt Depot-Exenatid beim Menschen über ein pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil, das eine einmal wöchentliche Gabe ermöglicht.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Im Folgenden werden die Ergebnisse von klinischen Langzeitstudien mit Depot-Exenatid beschrieben; in diese Studien waren 1356 mit Depot-Exenatid behandelte erwachsene Personen eingeschlossen, 52 % Männer und 48 % Frauen; 230 Personen (17 %) waren ≥ 65 Jahre alt.

Darüber hinaus waren 14 752 erwachsene Personen mit Typ-2-Diabetes und unterschiedlichsten Graden kardiovaskulärer Risiken in eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie zu kardiovaskulären Ereignissen (EXSCEL) eingeschlossen bei Anwendung in Ergänzung zur bestehenden, üblichen Behandlung.

Glykämische Kontrolle

In zwei Studien mit Erwachsenen wurde Depot-Exenatid 2 mg einmal wöchentlich verglichen mit schnell freigesetztem Exenatid 5 μg zweimal täglich über 4 Wochen, gefolgt von schnell freigesetztem Exenatid 10 μg zweimal täglich. Eine Studie dauerte 24 Wochen (n = 252) und die andere 30 Wochen (n = 295), gefolgt von einer offenen Verlängerung, in der alle Patienten Depot-Exenatid 2 mg einmal wöchentlich für weitere 7 Jahre erhielten (n = 258). In beiden Studien waren Reduktionen des HbA_{1c}

in beiden Behandlungsgruppen bereits bei der ersten HbA_{1c}-Messung nach Behandlungsbeginn feststellbar (in Woche 4 oder 6).

Depot-Exenatid führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA_{1c} verglichen mit Patienten, die schnell freigesetztes Exenatid erhielten (Tabelle 2).

Eine klinisch relevante Wirkung der Behandlung mit Depot-Exenatid und schnell freigesetztem Exenatid bezüglich des HbA_{1c} wurde unabhängig von der sonstigen antidiabetischen Therapie in beiden Studien beobachtet.

In den zwei Studien erreichten klinisch und statistisch signifikant mehr mit Depot-Exenatid behandelte als mit schnell freigesetztem Exenatid behandelte Patienten eine Reduktion des HbA_{1c} auf $\leq 7\%$ oder $< 7\%$ ($p < 0,05$ bzw. $p \leq 0,0001$).

Sowohl mit Depot-Exenatid als auch mit schnell freigesetztem Exenatid behandelte Patienten erzielten eine Reduktion des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert, der Unterschied in den beiden Behandlungsarmen war nicht signifikant.

In der unkontrollierten Studienverlängerung erreichten auswertbare Patienten, die in Woche 30 ($n = 121$) von schnell freigesetztem auf Depot-Exenatid umgestellt wurden, in Woche 52 die gleiche Verbesserung des HbA_{1c}-Werts von $-2,0\%$ gegenüber dem Ausgangswert wie Patienten, die mit Depot-Exenatid behandelt wurden.

Bei allen Patienten, die die unkontrollierte Studienverlängerung von 7 Jahren abgeschlossen haben ($n = 122$ von 258 Patienten, die in die Verlängerungsphase eingeschlossen wurden), stieg der HbA_{1c}-Wert mit der Zeit ab Woche 52 nach und nach an, war aber gegenüber dem Ausgangswert nach 7 Jahren immer noch reduziert ($-1,5\%$). Der Gewichtsverlust blieb bei diesen Patienten über die 7 Jahre erhalten.

Tabelle 2. Ergebnisse zweier Studien mit Depot-Exenatid versus schnell freigesetztem Exenatid in Kombination allein mit Diät und Bewegung, Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Metformin und/oder Thiazolidindion (*Intent-to-treat*-Patienten)

24-wöchige Studie	Depot-Exenatid 2 mg	Schnell freigesetztes Exenatid 10 µg zweimal täglich
N	129	123
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,5	8,4
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
Patienten (%), die HbA_{1c} < 7 % erreichten	58	30
Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SE)	-1,4 (± 0,2)	-0,3 (±0,2)
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	97	94
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE)	-2,3 (± 0,4)	-1,4 (± 0,4)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
30-wöchige Studie		
N	148	147
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,3	8,3
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Patienten (%) die HbA_{1c} ≤ 7 % erreichten	73	57
Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	102	102
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE (*standard error*) = Standardfehler, CI = Konfidenzintervall, * p < 0,05, **p < 0,0001

Es wurde eine Studie mit Erwachsenen über die Dauer von 26 Wochen durchgeführt, in der Depot-Exenatid 2 mg mit Insulin glargin einmal täglich verglichen wurde. Depot-Exenatid zeigte sich im Vergleich zur Behandlung mit Insulin glargin in Bezug auf die Änderung des HbA_{1c}-Werts überlegen, reduzierte das mittlere Körpergewicht signifikant und war mit weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden (Tabelle 3).

Tabelle 3. Ergebnisse einer 26-wöchigen Studie mit Depot-Exenatid versus Insulin glargin in Kombination mit Metformin allein oder Metformin und Sulfonylharnstoff (Intent-to-treat-Patienten)

	Depot-Exenatid 2 mg	Insulin glargin¹
N	233	223
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,3	8,3
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Patienten (%), die HbA_{1c} ≤ 7 % erreichten	62	54
Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	91	91
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

SE = Standardfehler, CI = Konfidenzintervall, * p < 0,05

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

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

In einer 26-wöchigen doppelblinden Studie wurde Depot-Exenatid mit täglichen Höchstdosen von Sitagliptin und Pioglitazon bei erwachsenen Patienten verglichen, die begleitend Metformin einnahmen. Alle Behandlungsgruppen zeigten eine signifikante Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert. Bezüglich der HbA_{1c}-Änderung gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich Depot-Exenatid sowohl gegenüber Sitagliptin als auch gegenüber Pioglitazon überlegen.

Mit Depot-Exenatid wurde das Körpergewicht signifikant stärker reduziert als mit Sitagliptin. Bei mit Pioglitazon behandelten Patienten nahm das Körpergewicht zu (Tabelle 4).

Tabelle 4. Ergebnisse einer 26-wöchigen Studie mit Depot-Exenatid versus Sitagliptin und versus Pioglitazon in Kombination mit Metformin (*Intent-to-treat*-Patienten)

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

SE = Standardfehler, CI = Konfidenzintervall, * p < 0,05, **p < 0,0001

Die Kombination von Depot-Exenatid und Dapagliflozin wurde in einer 28-wöchigen, doppelblinden Studie mit Erwachsenen mit Depot-Exenatid allein und Dapagliflozin allein bei Patienten verglichen, die auch Metformin einnahmen. Alle Behandlungsgruppen zeigten eine Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert. Bezüglich der HbA_{1c}-Senkung gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich die Depot-Exenatid-und-Dapagliflozin-Gruppe überlegen gegenüber Depot-Exenatid allein und Dapagliflozin allein.

Die Kombination von Depot-Exenatid und Dapagliflozin zeigte signifikant größere Gewichtsreduktionen im Vergleich zum jeweiligen Arzneimittel allein (Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse einer 28-wöchigen Studie mit Depot-Exenatid und Dapagliflozin im Vergleich zu Depot-Exenatid allein und Dapagliflozin allein, in Kombination mit Metformin (Intent-to-treat-Patienten)

	Depot-Exenatid 2 mg QW + Dapagliflozin 10 mg QD	Depot-Exenatid 2 mg QW + Placebo QD	Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW
N	228	227	230
Mittlerer HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert	9,3	9,3	9,3
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (±SE) ^a	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Kombination und einzelner Arzneimittel (95 % CI)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
Patienten (%) die HbA_{1c} < 7 % erreichten	45	27	19
Mittlere Änderung des Nüchternblutzuckers gegenüber dem Ausgangswert (mmol/l) (±SE)^a			
Ausgangswert	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Kombination und einzelner Arzneimittel (95 % CI)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
Mittlere Änderung des postprandialen Blutzuckers nach 2 Stunden gegenüber dem Ausgangswert (mmol/l) (±SE)^a			
Ausgangswert	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Kombination und einzelner Arzneimittel (95 % CI)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
Mittleres Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert	92	89	91
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (±SE) ^a	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Kombination und einzelner Arzneimittel (95 % CI)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW=einmal wöchentlich, QD=einmal täglich, SE=Standardfehler, CI=Konfidenzintervall, N=Anzahl an Patienten.

^a Adjustierte *Least-Squares*-Mittelwerte (*LS Mean*) und Behandlungsgruppendifferenz(en) der Änderung gegenüber den Ausgangswerten in Woche 28 werden dargestellt anhand eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM) einschließlich Behandlung, Region, HbA_{1c}-Ausgangswert Stratum (< 9,0 %

oder $\geq 9,0\%$), Woche sowie Behandlung durch wöchentliche Einwirkung als feststehende Faktoren und dem Ausgangswert als Kovariate.

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

p-Werte sind alle adjustierte p-Werte für Multiplizität.

Analysen schließen Messungen nach *rescue*-Therapie und nach vorzeitigem Absetzen der Studienmedikation aus.

In einer 28-wöchigen, doppelblinden Studie mit Erwachsenen wurde Depot-Exenatid als *Add-on* zu Insulin glargin allein oder mit Metformin verglichen mit Placebo als *Add-on* zu Insulin glargin allein oder mit Metformin. Insulin glargin wurde entsprechend einem Nüchternplasmaglukose-Zielwert von 4,0 bis 5,5 mmol/l (72 bis 99 mg/dl) dosiert. Depot-Exenatid zeigte eine Überlegenheit gegenüber Placebo bei der Senkung des HbA_{1c}-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 28 (Tabelle 6).

Depot-Exenatid war Placebo überlegen in Bezug auf die Reduzierung des Körpergewichtes in Woche 28 (Tabelle 6).

Tabelle 6: Ergebnisse einer 28-wöchigen Studie mit Depot-Exenatid versus Placebo in Kombination mit Insulin glargin allein oder mit Metformin (Intent-to-treat-Patienten)

	Depot-Exenatid 2 mg + Insulin glargin ^a	Placebo + Insulin glargin ^a
N	230	228
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,5	8,5
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (\pm SE) ^b	-1,0 (\pm 0,1)	-0,2 (\pm 0,1)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
Patienten (%), die HbA_{1c} \leq 7%^c erreichten	33*	7
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	94	94
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (\pm SE) ^b	-1,0 (\pm 0,3)	0,5 (\pm 0,3)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
Mittlere Änderung des postprandialen Blutzuckers nach 2 Stunden gegenüber dem Ausgangswert (mmol/l) (\pm SE)^{b,d}	-1,6 (\pm 0,3)	-0,1 (\pm 0,3)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N=Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, SE=Standardfehler, CI=Konfidenzintervall, *p-Wert $< 0,001$ (adjustiert für Multiplizität).

^a Die Änderung der *Least-Squares*-Mittelwerte (*LS Means*) in Bezug auf die mittlere Insulin-Tagesdosis betrug 1,6 Einheiten für die Depot-Exenatid-Gruppe und 3,5 Einheiten für die Placebo-Gruppe.

^b Adjustierte *LS-Mean-Werte* und Behandlungsgruppendifferenz(en) in Bezug auf die Änderung gegenüber den Ausgangswerten in Woche 28 werden dargestellt anhand eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM) einschließlich Behandlung, Region, HbA_{1c}-Ausgangswert Stratum ($< 9,0\%$ oder $\geq 9,0\%$), Stratum Ausgangswert bei Sulfonylharnstoff-Anwendung (ja vs. nein), Woche sowie Behandlung durch wöchentliche Einwirkung als feststehende Faktoren und dem Ausgangswert als Kovariate. Die absolute Änderung des postprandialen Blutzuckers nach 2 Stunden in Woche 28 ist durch ein vergleichbares Modell unter Verwendung von ANCOVA dargestellt.

^c Alle Patienten mit fehlenden Endpunktdaten werden den *Non-Respondern* zugerechnet.

^d Nach einem Standardmahlzeit-Toleranztest.

Die Analysen schließen Messungen nach einer *rescue*-Therapie und nach einem vorzeitigen Absetzen der Studienmedikation aus.

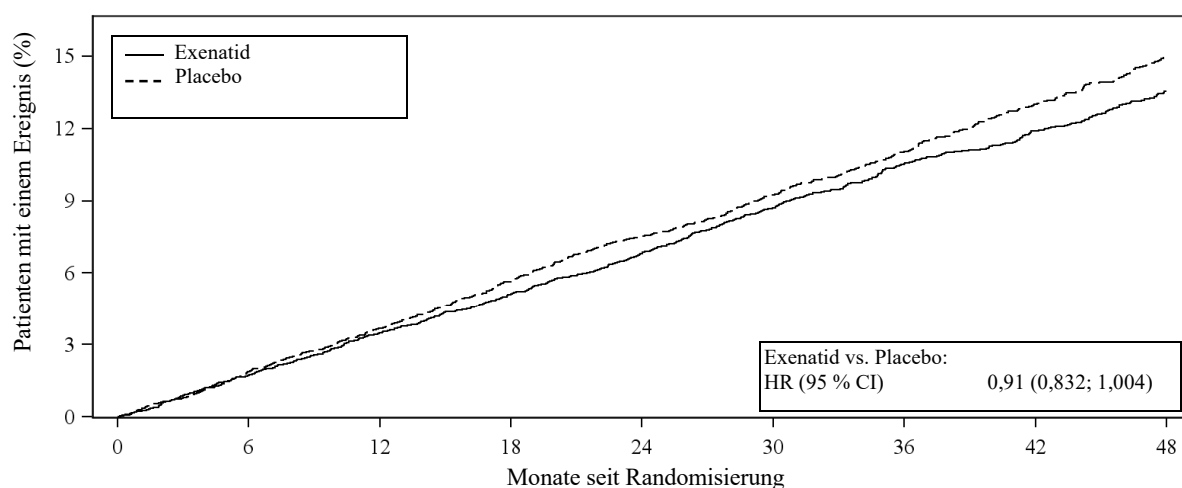
Kardiovaskuläre Auswertung

EXSCEL war eine pragmatische Studie zu kardiovaskulären (CV) Ergebnissen mit erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes und unterschiedlichsten Graden kardiovaskulärer Risiken. Insgesamt wurden 14 752 Patienten 1:1 randomisiert, entweder auf Depot-Exenatid 2 mg einmal wöchentlich oder auf Placebo, in Ergänzung zur bestehenden, üblichen Behandlung, die SGLT-2-Inhibitoren beinhalten konnte. Die Patienten wurden entsprechend der üblichen klinischen Praxis über eine mediane Dauer von 38,7 Monaten begleitet bei einer medianen Behandlungsdauer von 27,8 Monaten. Der Vitalstatus am Ende der Studie war für 98,9 % der Patienten in der Depot-Exenatidgruppe bzw. 98,8 % der Patienten in der Placebogruppe bekannt. Das mittlere Alter bei Studieneinschluss betrug 62 Jahre (darunter 8,5 % Patienten ≥ 75 Jahre). Etwa 62 % der Patienten waren Männer. Der mittlere BMI betrug $32,7 \text{ kg/m}^2$ und die mittlere Diabetesdauer 13,1 Jahre. Der mittlere HbA_{1c}-Wert betrug 8,1 %. Etwa 49,3 % der Patienten hatten eine leichte Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 60 bis $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und 21,6 % hatten eine moderate Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Insgesamt hatten 26,9 % der Patienten kein CV-Ereignis in der Vorgeschichte, 73,1 % hatten mindestens ein vorangegangenes CV-Ereignis.

Der primäre Sicherheitsendpunkt (Nichtunterlegenheit) und Wirksamkeitsendpunkt (Überlegenheit) in EXSCEL war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines bestätigten schweren, unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE): kardiovaskulär (CV)-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI) oder nicht tödlicher Schlaganfall. Die Gesamtmortalität wurde als initialer, sekundärer Endpunkt bewertet.

Depot-Exenatid führte zu keiner Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im Vergleich zu Placebo bei Anwendung in Ergänzung zur bestehenden üblichen Behandlung (HR: 0,91; 95 % CI: 0,832; 1,004; $P < 0,001$ für Nichtunterlegenheit), siehe Abbildung 1. In einer präspezifizierten Subgruppen-Analyse in EXSCEL betrug die HR für MACE 0,86 (95 % CI: 0,77–0,97) bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und 1,01 (95 % CI: 0,86–1,19) bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Die Ergebnisse der primären zusammengesetzten und sekundären kardiovaskulären Endpunkte sind in Abbildung 2 dargestellt.

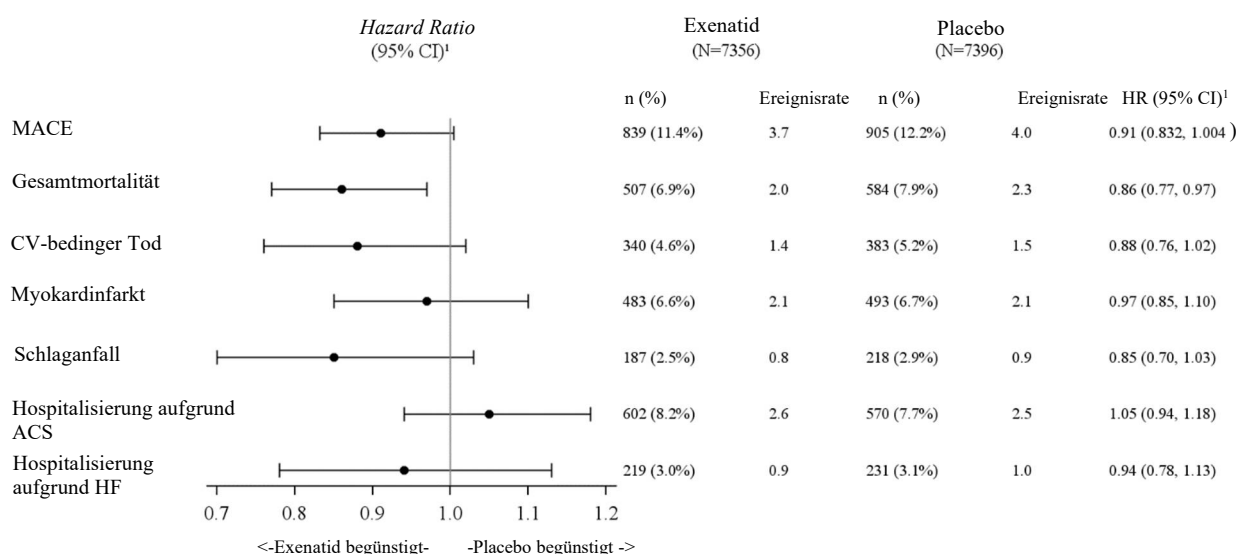
Abbildung 1: Zeit bis zum ersten adjudizierten MACE (Intent-to-treat-Patienten)



	Anzahl der Patienten unter Risiko								
	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Exenatid	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
Placebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

HR=hazard ratio, CI=Konfidenzintervall

Abbildung 2: Forest Plot: Analyse der primären und sekundären Endpunkte (*Intent-to-treat*-Patienten)



ACS=akutes Koronarsyndrom; CI=Konfidenzintervall; CV=kardiovaskulär; HF=Herzinsuffizienz; HR=*hazard ratio*; MACE=schweres, unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; MI=Myokardinfarkt; n=Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.

¹ HR (aktiv/Placebo) und CI basieren auf dem Cox-Regressionsmodell zur proportionalen Gefährdung, stratifiziert nach vorangegangenem CV-Ereignis, mit der Behandlungsgruppe als nur explanatorische Variable.

Der Bedarf an zusätzlichen, antihyperglykämischen Arzneimitteln war in der Depot-Exenatidgruppe um 33 % reduziert (expositionsbereinigte Inzidenz von 10,5 pro 100 Patientenjahre) im Vergleich zur Placebogruppe (expositionsbereinigte Inzidenz von 15,7 pro 100 Patientenjahre). Während des Studienverlaufs wurde eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts mit einem Gesamtbehandlungsunterschied von -0,53 % (Depot-Exenatid vs. Placebo) beobachtet.

Körpergewicht

In allen Studien mit Depot-Exenatid wurde eine Reduktion des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. In den 4 Komparator-kontrollierten Studien wurde diese Verringerung des Körpergewichts bei mit Depot-Exenatid behandelten Patienten unabhängig vom Auftreten von Übelkeit beobachtet; allerdings nahmen die Patienten, bei denen Übelkeit auftrat, stärker ab (mittlere Abnahme von -2,9 kg bis -5,2 kg mit Übelkeit gegenüber -2,2 kg bis -2,9 kg ohne Übelkeit).

In den 4 Komparator-kontrollierten Studien lag der Anteil der Patienten, bei denen sowohl eine Reduktion des Körpergewichts als auch des HbA_{1c}-Werts auftrat, bei 70 bis 79 % (der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des HbA_{1c}-Werts lag bei 88 bis 96 %).

Plasma-/Serumglucose

Die Behandlung mit Depot-Exenatid führte zu einer signifikanten Abnahme der Plasma-/Serumglucosekonzentrationen in nüchternem Zustand; diese Reduktionen wurden bereits nach 4 Wochen beobachtet. In der Placebo-kontrollierten Studie mit Insulin glargin betrug die Änderung gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 28 für die Nüchternplasmaglukose -0,7 mmol/l in der Depot-Exenatid-Gruppe und -0,1 mmol/l in der Placebo-Gruppe. Zusätzlich wurde eine Abnahme der postprandialen Konzentrationen beobachtet. Die Verbesserungen der Nüchternplasmaglukose-Konzentrationen hielten über 52 Wochen an.

Betazellfunktion

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

Blutdruck

In den 4 Komparator-kontrollierten Studien mit Depot-Exenatid wurde eine Reduktion des systolischen Blutdrucks beobachtet (2,9 mmHg bis 4,7 mmHg). In der 30-wöchigen Studie im Vergleich zu schnell freigesetztem Exenatid kam es sowohl bei Depot-Exenatid als auch bei schnell freigesetztem Exenatid zu einer signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zum Ausgangswert ($4,7 \pm 1,1$ mmHg bzw. $3,4 \pm 1,1$ mmHg); die Unterschiede zwischen den Behandlungen waren nicht signifikant. Die Verbesserung des Blutdrucks hielt über 52 Wochen an.

In der Placebo-kontrollierten Studie mit Insulin glargin betrug die Änderung gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 28 beim systolischen Blutdruck -2,6 mmHg für die Depot-Exenatid-Gruppe und -0,7 mmHg für die Placebo-Gruppe.

Die Behandlung mit der Kombination von Depot-Exenatid und Dapagliflozin ergab in Woche 28 eine signifikante mittlere Reduktion des systolischen Blutdrucks von $-4,3 \pm 0,8$ mmHg im Vergleich zu $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) mit Depot-Exenatid allein oder $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$) mit Dapagliflozin allein.

Nüchternblutfette

Depot-Exenatid zeigt keine negativen Wirkungen auf die Blutfettwerte.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Depot-Exenatid 2 mg einmal wöchentlich oder Placebo wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes untersucht, die mit Diät und Bewegung allein oder in Kombination mit einer stabilen Dosis oraler Antidiabetika und/oder Insulin behandelt wurden. Bezüglich der Senkung des HbA_{1c}-Wertes nach 24 Wochen war Depot-Exenatid gegenüber Placebo überlegen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse einer 24-wöchigen Studie mit Depot-Exenatid versus Placebo bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter (Intent-to-treat-Patienten)

	Depot-Exenatid 2 mg QW	Placebo QW
Intent-to-treat-Population (N)	58	24
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,11	8,22
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (±SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert vs. Placebo (95 % CI) ^a	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Mittlerer Nüchternblutzuckerspiegel (mmol/l)		
Ausgangswert	9,24	9,08
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (±SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert vs. Placebo (95 % CI) ^b	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	100,33	96,96
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (±SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)

	Depot-Exenatid 2 mg QW	Placebo QW
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert vs. Placebo (95 % CI) ^b	-1,22 (-3,59; 1,15)	
Anteil, der HbA_{1c} < 7,0 % erreichte	31,0 %	8,3 %
Anteil, der HbA_{1c} ≤ 6,5 % erreichte	19,0 %	4,2 %
Anteil, der HbA_{1c} < 6,5 % erreichte	19,0 %	4,2 %

*p=0,012

^a Adjustierte *LS-Mean-Werte* und Behandlungsgruppendifferenz in Bezug auf die Änderung gegenüber den Ausgangswerten bei jedem Besuch werden dargestellt anhand eines MMRM einschließlich Behandlungsgruppe, Region, Besuch, Behandlungsgruppe-nach-Besuchsinteraktion, HbA_{1c}-Ausgangswert und HbA_{1c}-Ausgangswert-nach-Besuchsinteraktion als feststehende Faktoren unter Verwendung einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix.

^b Adjustierte *LS-Mean-Werte* und Behandlungsgruppendifferenz in Bezug auf die Änderung gegenüber den Ausgangswerten bei jedem Besuch werden dargestellt anhand eines MMRM einschließlich Behandlungsgruppe, Region, Besuch, Behandlungsgruppe-nach-Besuchsinteraktion, Ausgangswert, HbA_{1c}-Screening (< 9,0 % oder ≥ 9,0 %) und Ausgangswert-nach-Besuchsinteraktion als feststehende Faktoren unter Verwendung einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Absorptionscharakteristik von Exenatid spiegelt die Eigenschaften der retardierten Formulierung von Depot-Exenatid wider. Sobald es im Kreislauf aufgenommen ist, wird Exenatid entsprechend seinen bekannten systemischen pharmakokinetischen Eigenschaften verteilt und ausgeschieden (wie in diesem Abschnitt beschrieben).

Absorption

Nach wöchentlichen Gaben von 2 mg Depot-Exenatid lagen die mittleren Wirkstoffkonzentrationen innerhalb von 2 Wochen oberhalb der minimal wirksamen Konzentrationen (~ 50 pg/ml) und die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen stiegen über 6 bis 7 Wochen langsam an. Im Folgenden wurden Exenatid-Konzentrationen von etwa 151-265 pg/ml aufrechterhalten, was das Erreichen des Steady-state anzeigt. Steady-state-Wirkstoffkonzentrationen werden während des einwöchigen Dosierungsintervalls zwischen den Einzelgaben aufrechterhalten, und es zeigen sich minimale Abweichungen (Spitzen- und Tiefstwerte) von dieser durchschnittlichen therapeutischen Konzentration.

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine pharmakokinetische Analyse bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die 2 mg Depot-Exenatid erhielten, deutet darauf hin, dass es im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (N = 84) bei mäßiger Nierenfunktionsstörung (N = 10) zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit von etwa 74 % und bei leichter Nierenfunktionsstörung (N = 56) zu einem Anstieg von bis zu 23 % kommen kann (mediane Prädiktion in jeder Gruppe).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht

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

Ältere Patienten

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

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

Kinder und Jugendliche

Die populationspharmakokinetische Analyse bei Jugendlichen und Kindern mit niedrigem ADA-Titer im Alter von 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes zeigte, dass die Anwendung von Depot Exenatid (2 mg) zu einer ähnlichen Exposition führte wie bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die mit schnell freigesetztem Exenatid oder Depot-Exenatid erhobenen präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Schilddrüsentumore wurden bei Ratten und Mäusen nach Gabe langwirksamer GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet. In einer Karzinogenitätsstudie mit Depot-Exenatid über 2 Jahre wurde bei Ratten eine erhöhte Inzidenz von C-Zelladenomen und C-Zellkarzinomen bei Dosen beobachtet, die dem ≥ 2 -fachen der systemischen Exposition beim Menschen, basierend auf der AUC, entsprachen. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist derzeit unbekannt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

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

Lösungsmittel

Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
Natriumchlorid
Polysorbat 20
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Herstellung der Suspension

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Das Set kann vor Anbruch bis zu 4 Wochen bei unter 30 °C gelagert werden.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Mischung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

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

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

Packungsgrößen zu 4 Einzeldosis-Sets und Bündelpackungen zu 12 (3 Packungen mit 4) Einzeldosis-Sets. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Patient muss angewiesen werden, die Spritze nach Gebrauch auf sichere Art zu entsorgen, wobei die Nadel nach jeder Injektion auf der Spritze verbleibt. Der Patient muss keine Teile des Einzeldosis-Sets aufbewahren.

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

Depot-Exenatid muss unmittelbar nach Suspension des Pulvers im Lösungsmittel injiziert werden.

Depot-Exenatid, das eingefroren war, darf nicht mehr verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/696/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juni 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bydureon 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 2 mg Exenatid. Nach Herstellung der Suspension gibt jeder Pen eine Dosis von 2 mg in 0,65 ml ab.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.

Pulver: weißes bis cremefarbenes Pulver.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bydureon ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Basalinsulin, wenn die bestehende Therapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert.

Studienergebnisse in Bezug auf Kombinationen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg Exenatid einmal wöchentlich.

Bei Patienten, die von schnell freigesetztem Exenatid (Byetta) auf Depot-Exenatid (Bydureon oder Bydureon BCise) wechseln, können vorübergehende Blutzuckererhöhungen auftreten, die sich üblicherweise innerhalb von zwei Wochen nach Therapiebeginn normalisieren. Patienten können zwischen den Depot-Exenatid-Arzneimitteln (Bydureon oder Bydureon BCise) wechseln, ohne dass relevante Auswirkungen auf die Blutzuckerwerte zu erwarten sind.

Wenn Depot-Exenatid zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder einem Thiazolidindion angewendet wird, kann die Dosis von Metformin und/oder dem Thiazolidindion unverändert bleiben. Wird es zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff gegeben, sollte eine Verringerung der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombinationstherapie mit Thiazolidindionen wurde nur bei erwachsenen Patienten untersucht.

Depot-Exenatid sollte einmal wöchentlich am gleichen Wochentag gegeben werden. Wenn nötig, kann der Tag der wöchentlichen Gabe gewechselt werden, sofern die letzte Dosis mindestens drei Tage zuvor gegeben wurde. Depot-Exenatid kann zu jeder Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden.

Falls eine Injektion versäumt wurde, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt werden, vorausgesetzt die nächste regulär geplante Dosis ist in 3 Tagen oder später fällig. Danach können die Patienten ihren üblichen einmal wöchentlichen Dosierungsplan wieder aufnehmen.

Falls eine Injektion versäumt wurde und die nächste regulär geplante Dosis in 1 oder 2 Tagen fällig ist, sollte sich der Patient die versäumte Dosis nicht verabreichen, sondern stattdessen Depot-Exenatid am nächsten regulären Injektionstag fortsetzen.

Die Anwendung von Depot-Exenatid erfordert keine zusätzliche Blutzuckermessung durch den Patienten. Eine Eigenkontrolle des Blutzuckers durch den Patienten ist erforderlich, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins anzupassen. Dies gilt insbesondere bei Beginn der Behandlung mit Depot-Exenatid und bei einer Reduktion der Insulindosis. Es wird empfohlen, die Insulindosis schrittweise zu senken.

Wenn nach dem Absetzen von Depot-Exenatid eine andere blutzuckersenkende Therapie begonnen wird, so ist die verlängerte Freisetzung des Arzneimittels zu beachten (siehe Abschnitt 5.2).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich. Da sich allerdings die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter verschlechtert, muss auf die Nierenfunktion des Patienten geachtet werden (siehe *Eingeschränkte Nierenfunktion*) (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich.

Depot-Exenatid wird bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 30 ml/min) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Kinder unter 10 Jahren liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung

Depot-Exenatid wird vom Patienten selbst appliziert. Jeder Pen darf nur von einer Person benutzt werden und ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Es wird dringend empfohlen, dass Patienten und Betreuungspersonen vor Beginn der Behandlung mit Depot-Exenatid von ihrem medizinischen Fachpersonal geschult werden. Die „Bedienungsanleitung für den Anwender“, die dem Umkarton beiliegt, muss sorgfältig befolgt werden.

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

Bei Anwendung mit Insulin müssen Depot-Exenatid und Insulin als zwei getrennte Injektionen gegeben werden.

Für Anweisungen zum Suspendieren des Arzneimittels vor der Anwendung: siehe Abschnitt 6.6 sowie die „Bedienungsanleitung für den Anwender“.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Depot-Exenatid ist kein Ersatz für Insulin. Es liegen Berichte über diabetische Ketoazidose bei insulinabhängigen Patienten nach raschem Absetzen oder einer schnellen Dosisreduktion von Insulin vor (siehe Abschnitt 4.2).

Depot-Exenatid darf nicht als intravenöse oder intramuskuläre Injektion angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vergrößerten Einzeldosen von schnell freigesetztem Exenatid Häufigkeit und Schweregrad gastrointestinaler Nebenwirkungen. Daher wird Depot-Exenatid bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) nicht empfohlen.

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

Schwere gastrointestinale Erkrankungen

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

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. In klinischen Studien mit Depot-Exenatid trat akute Pankreatitis bei 0,3 % der Patienten auf. Während der Behandlung mit Depot-Exenatid gab es Spontanberichte über eine akute Pankreatitis. Ein Abklingen der Pankreatitis bei einer symptomatischen Behandlung wurde beobachtet, in sehr seltenen Fällen wurden jedoch nekrotisierende oder hämorrhagische Pankreatitiden und/oder Todesfälle berichtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis (andauernde, starke abdominale Schmerzen) informiert werden. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, muss Depot-Exenatid abgesetzt werden. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit Depot-Exenatid nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Begleitmedikation

Die gleichzeitige Gabe von Depot-Exenatid mit D-Phenylalanin-Derivaten (Glinide), alpha-Glucosidasehemmern, Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren oder anderen

GLP-1-Rezeptoragonisten wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Gabe von Depot- und schnell freigesetztem Exenatid wurde nicht untersucht und kann nicht empfohlen werden.

Mangelnde Wirksamkeit aufgrund von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) bei pädiatrischen Patienten

Pädiatrische Patienten sind möglicherweise anfälliger für die Entwicklung hoher ADA-Titer als Erwachsene (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit höheren Antikörpertitern können eine abgeschwächte HbA_{1c}-Antwort aufweisen.

Es sind keine kommerziellen Tests von Anti-Drug-Antikörpern verfügbar, aber wenn die angestrebte glykämische Kontrolle trotz bestätigter Patienten-Compliance nicht erreicht wird, sollten Ärzte unabhängig vom Grund für die mangelnde Wirksamkeit eine alternative antidiabetische Therapie in Betracht ziehen.

Wechselwirkung mit Warfarin

Es gibt Spontanberichte über eine Verlängerung der Thromboplastinzeit (erhöhter INR [*International Normalised Ratio*]-Wert), teilweise mit erhöhter Blutungsneigung, die bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Exenatid auftraten (siehe Abschnitt 4.5).

Hypoglykämie

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

Rascher Gewichtsverlust

Rascher Gewichtsverlust von > 1,5 kg wöchentlich wurde von Patienten berichtet, die mit Exenatid behandelt wurden. Ein derartig rascher Gewichtsverlust kann schädliche Folgen haben. Patienten mit raschem Gewichtsverlust sollten hinsichtlich Anzeichen und Symptome einer Cholelithiasis beobachtet werden.

Absetzen der Behandlung

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

Sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sulfonylharnstoffe

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

Magenentleerung

Die Ergebnisse einer Studie mit Paracetamol als Marker für die Magenentleerung deuten darauf hin, dass der Effekt von Depot-Exenatid, die Magenentleerung zu verzögern, gering ist. Zudem ist nicht zu erwarten, dass sich Rate und Ausmaß der Absorption von oral gegebener Begleitmedikation klinisch signifikant verringern. Daher ist keine Dosisanpassung bei Arzneimitteln erforderlich, die von einer verzögerten Magenentleerung beeinflusst werden.

Wenn nach 14-wöchiger Therapie mit Depot-Exenatid 1000 mg Paracetamol nüchtern oder zusammen mit einer Mahlzeit gegeben wurden, war keine signifikante Änderung der Bioverfügbarkeit (AUC)

von Paracetamol im Vergleich zum Kontrollzeitraum zu beobachten. C_{\max} von Paracetamol war um 16 % (nüchtern) bzw. 5 % (nicht nüchtern) verringert; t_{\max} erhöhte sich im Kontrollzeitraum von 1 Stunde auf 1,4 Stunde (nüchtern) bzw. 1,3 Stunde (nicht nüchtern).

Die folgenden Wechselwirkungsstudien wurden mit 10 µg schnell freigesetztem Exenatid und nicht mit Depot-Exenatid durchgeführt:

Warfarin

Wenn Warfarin 35 min nach schnell freigesetztem Exenatid gegeben wurde, war eine t_{\max} -Verschiebung von etwa 2 h zu beobachten. Es wurde keine klinisch relevante Veränderung von C_{\max} oder AUC beobachtet. Es wurden allerdings Spontanfälle von verlängerter Thromboplastinzeit (erhöhter INR-Wert) bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Depot-Exenatid berichtet. Bei Patienten, die mit Warfarin und/oder Cumarin-Derivaten behandelt werden, sollte daher während des Beginns einer Therapie mit Depot-Exenatid die Thromboplastinzeit überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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

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

Digoxin und Lisinopril

In Interaktionsstudien bezüglich des Effekts von schnell freigesetztem Exenatid auf Digoxin und Lisinopril wurden keine klinisch relevanten Veränderungen von C_{\max} oder AUC beobachtet, aber eine t_{\max} -Verschiebung von etwa 2 h wurde beobachtet.

Ethinylestradiol und Levonorgestrel

Bei Gabe eines oralen Kombinationskontrazeptivums (30 µg Ethinylestradiol plus 150 µg Levonorgestrel) eine Stunde vor der Anwendung von schnell freigesetztem Exenatid änderte sich weder für Ethinylestradiol noch für Levonorgestrel die Bioverfügbarkeit (AUC), C_{\max} oder C_{\min} . Wurde das orale Kontrazeptivum 35 Minuten nach Exenatid gegeben, änderte sich die Bioverfügbarkeit nicht, aber C_{\max} von Ethinylestradiol wurde um 45 %, C_{\max} von Levonorgestrel um 27 - 41 % verringert. Durch die verzögerte Magenentleerung kommt es zu einer Verschiebung von t_{\max} um 2 - 4 Stunden. Der Rückgang von C_{\max} hat nur begrenzte klinische Relevanz. Eine Dosisanpassung bei oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund der langen *Washout*-Phase von Depot-Exenatid sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Depot-Exenatid Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergreifen. Dieses Arzneimittel sollte mindestens 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Exenatid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Depot-Exenatid sollte von stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien beim Menschen durchgeführt.

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

Depot-Exenatid hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Wird Depot-Exenatid in Kombination mit Sulfonylharnstoff angewendet, müssen Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle 1 enthält eine Zusammenfassung von Nebenwirkungen mit Depot-Exenatid, die in klinischen Studien und Spontanberichten bei Erwachsenen (nicht beobachtet in klinischen Studien, Häufigkeit nicht bekannt) identifiziert wurden.

In klinischen Studien mit Depot-Exenatid bei Erwachsenen umfasste die begleitende Behandlung Diät und Bewegung, Metformin, einen Sulfonylharnstoff, ein Thiazolidindion, eine Kombination oraler blutzuckersenkender Arzneimittel oder ein Basalinsulin.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend in MedDRA-Terminologie nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Depot-Exenatid, identifiziert in klinischen Studien und Spontanberichten bei Erwachsenen

Systemorganklasse/ Nebenwirkungsbezeichnungen	Häufigkeit des Auftretens					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Arzneimittelinduzierte Thrombozytopenie						X ⁴
Leber- und Gallenerkrankungen						
Cholezystitis			X ⁶			
Cholelithiasis			X ⁶			
Erkrankungen des Immunsystems						
Anaphylaktische Reaktion				X ¹		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Hypoglykämie (mit einem Sulfonylharnstoff)	X ¹					

Systemorganklasse/ Nebenwirkungsbezeichnungen	Häufigkeit des Auftretens					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Hypoglykämie (mit Insulin)		X ^{2,3}				
Verminderter Appetit		X ¹				
Dehydratation			X ¹			
Erkrankungen des Nervensystems						
Kopfschmerzen		X ¹				
Schwindel		X ¹				
Dysgeusie			X ¹			
Schläfrigkeit			X ¹			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Intestinale Obstruktion			X ¹			
Akute Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4)			X ¹			
Übelkeit	X ¹					
Erbrechen		X ¹				
Durchfall	X ¹					
Dyspepsie		X ¹				
Abdominale Beschwerden		X ¹				
Gastroösophagealer Reflux		X ¹				
Meteorismus		X ¹				
Aufstoßen			X ¹			
Verstopfung		X ¹				
Blähungen		X ¹				
Verzögerte Magenentleerung			X ⁵			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Makulöser oder papulöser Ausschlag						X ⁴
Juckreiz und/oder Urtikaria		X ¹				
Angioneurotisches Ödem						X ⁴
Abszesse und bakterielle Entzündungen an der Injektionsstelle						X ⁴
Hyperhidrose			X ¹			
Alopezie			X ¹			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Veränderte Nierenfunktion, einschließlich akutem Nierenversagen, Verschlechterung eines chronischen Nierenversagens, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, erhöhtem Serumkreatinin (siehe Abschnitt 4.4).			X ¹			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Juckreiz an der Injektionsstelle		X ¹				
Erschöpfung		X ¹				
Rötung an der Injektionsstelle		X ¹				
Ausschlag an der Injektionsstelle			X ¹			
Asthenie		X ¹				
Gefühl der inneren Unruhe				X ¹		

Systemorganklasse/ Nebenwirkungsbezeichnungen	Häufigkeit des Auftretens					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Untersuchungen						
Verlängerte Thromboplastinzeit (siehe Abschnitt 4.4).						X ⁴

¹ Häufigkeitsangabe basierend auf zwölf abgeschlossenen Langzeitstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Depot-Exenatid mit insgesamt n = 2868, (Patienten in Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff n = 1002).

² Basierend auf hypoglykämischen Ereignissen, die 1. zu Bewusstlosigkeit, Krampfanfällen oder Koma führen, welche nach Anwendung von Glukagon oder Glucose rückläufig sind, ODER die 2. zur Behebung der Unterstützung Dritter bedürfen aufgrund von Bewusstseins- oder Verhaltensstörungen und einem Glucosewert von < 54 mg/dl (3 mmol/l), ODER die 3. zu Symptomen entsprechend einer Hypoglykämie führen mit einem gleichzeitigen Glucosewert von < 54 mg/dl (3 mmol/l) vor der Behandlung.

³ Häufigkeit berichtet in der 28-wöchigen, kontrollierten Behandlungsperiode der Studie mit Depot-Exenatid als *Add-on* zu Insulin glargin (N=231).

⁴ Häufigkeitsangabe beruht auf Daten von Spontanberichten mit Depot-Exenatid (unbekannter Nenner).

⁵ Häufigkeitsangabe beruht auf sechzehn abgeschlossenen Langzeitstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Depot-Exenatid, n = 4086 insgesamt.

⁶ Häufigkeitsangabe beruht auf abgeschlossenen Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien mit BYDUREON (n = 3560 insgesamt); umfasst die Studien DURATION 7 und DURATION 8.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelinduzierte Thrombozytopenie

Arzneimittelinduzierte Thrombozytopenie (*drug-induced thrombocytopenia*, DITP) mit Exenatid-abhängigen Thrombozytenantikörpern ist bei Erwachsenen nach Markteinführung berichtet worden. DITP ist eine immunvermittelte Reaktion, die durch arzneimittelabhängige Thrombozytenreaktive Antikörper verursacht wird. Diese Antikörper bewirken eine Zerstörung der Thrombozyten in Gegenwart des sensibilisierenden Arzneimittels.

Hypoglykämie

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

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

In 12 Studien mit Depot-Exenatid waren die meisten Hypoglykämien leicht (99,9 %, n = 649) und konnten durch orale Gabe von Kohlenhydraten behandelt werden. Es wurde von einem Patienten berichtet, der eine schwere Hypoglykämie mit einem niedrigen Blutzuckerwert von 2,2 mmol/l zeigte. Der Patient verlangte Hilfe in Form einer oralen Gabe von Kohlenhydraten, wodurch die Stoffwechsellage behoben werden konnte.

Bei Anwendung von Depot-Exenatid als *Add-on* zu Basalinsulin war keine initiale Anpassung der Insulindosis erforderlich. In Kombination mit Basalinsulin zeigte Depot-Exenatid keine klinisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Inzidenz hypoglykämischer Episoden im Vergleich zu Insulin. Es traten keine Episoden einer schweren Hypoglykämie in der Gruppe mit Depot-Exenatid mit Insulin auf.

Übelkeit

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung bei Erwachsenen war Übelkeit. Bei Patienten, die Depot-Exenatid erhielten, berichteten im Allgemeinen 20 % über mindestens ein Auftreten von Übelkeit verglichen mit 34 % der Patienten, die schnell freigesetztes Exenatid erhielten. Das Auftreten

von Übelkeit war meist leicht bis mäßig. Bei den meisten Patienten, bei denen anfangs Übelkeit auftrat, nahmen Häufigkeit und Schweregrad unter fortgesetzter Behandlung ab.

Die Häufigkeit eines Studienabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen während der 30-wöchigen kontrollierten Studie lag bei 6 % der mit Depot-Exenatid behandelten Patienten und bei 5 % der mit schnell freigesetztem Exenatid behandelten Patienten. Die unerwünschten Ereignisse, die am häufigsten zu einem Studienabbruch führten, waren in beiden Studienarmen Übelkeit und Erbrechen. Wegen Übelkeit oder Erbrechen brachen < 1 % der mit Depot-Exenatid behandelten Teilnehmer und 1 % der mit schnell freigesetztem Exenatid behandelten Teilnehmer die Studie ab.

Reaktionen an der Injektionsstelle

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

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

Immunogenität

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

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

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

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

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

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

Rascher Gewichtsverlust

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

Erhöhte Herzfrequenz

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

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Exenatid in einer klinischen Studie mit Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter (siehe Abschnitt 5.1) ähnelte dem Sicherheitsprofil, das in den Studien mit Erwachsenen beobachtet wurde.

In der pädiatrischen Studie traten keine schwerwiegenden Hypoglykämie-Ereignisse auf.

Während der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase traten bei einem Patienten (1,7 %) in der Depot-Exenatid-Gruppe und einem Patienten (4,3 %) in der Placebogruppe leichte Hypoglykämien auf (definiert als ein nicht schwerwiegendes Hypoglykämie-Ereignis mit Symptomen, die mit denen einer Hypoglykämie konsistent sind, und einem Glukosewert von weniger als 3 mmol/l [54 mg/dl] vor der Behandlung der Episode). Beide Patienten erhielten Insulin als begleitende Behandlung.

Andere Hypoglykämie-Ereignisse, d. h. Episoden, die weder die Haupt- noch die Nebenkriterien erfüllten, wurden vom Prüfarzt bei 8 Patienten (13,6 %) bzw. 1 Patienten (4,3 %) in der Depot-Exenatid- bzw. Placebo-Gruppe berichtet. Von diesen erhielten 6 Patienten in der Depot-Exenatid-Gruppe und 1 Patient in der Placebogruppe Insulin als begleitende Behandlung.

In der pädiatrischen Studie war der maximale Antikörpertiter, der zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie erreicht wurde, bei etwa 29,3 % der Patienten niedrig (< 625) und bei etwa 63,8 % der Patienten hoch (≥ 625). Der prozentuale Anteil der Patienten mit positiven Antikörpertitern erreichte etwa in Woche 12 seinen Höhepunkt. Im weiteren Verlauf der Studie bis Woche 52 nahm der prozentuale Anteil der Patienten mit hohen Titern ab (30,4 %) und der prozentuale Anteil der Patienten mit niedrigen Titern (41,3 %) zu. Patienten mit höheren Antikörpertitern können eine abgeschwächte HbA_{1c}-Antwort aufweisen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten, ATC-Code: A10BJ01.

Wirkmechanismus

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

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

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

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Exenatid verbessert bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die glykämische Kontrolle mittels eines Langzeiteffekts durch Senkung sowohl des postprandialen als auch des Nüchternblutzuckers. Anders als natürliches GLP-1 verfügt Depot-Exenatid beim Menschen über ein pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil, das eine einmal wöchentliche Gabe ermöglicht.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Im Folgenden werden die Ergebnisse von klinischen Langzeitstudien mit Depot-Exenatid beschrieben; in diese Studien waren 1356 mit Depot-Exenatid behandelte erwachsene Personen eingeschlossen, 52 % Männer und 48 % Frauen; 230 Personen (17 %) waren ≥ 65 Jahre alt.

Darüber hinaus waren 14 752 erwachsene Personen mit Typ-2-Diabetes und unterschiedlichsten Graden kardiovaskulärer Risiken in eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie zu kardiovaskulären Ereignissen (EXSCEL) eingeschlossen bei Anwendung in Ergänzung zur bestehenden, üblichen Behandlung.

Glykämische Kontrolle

In zwei Studien mit Erwachsenen wurde Depot-Exenatid 2 mg einmal wöchentlich verglichen mit schnell freigesetztem Exenatid 5 μg zweimal täglich über 4 Wochen, gefolgt von schnell freigesetztem Exenatid 10 μg zweimal täglich. Eine Studie dauerte 24 Wochen (n = 252) und die andere 30 Wochen (n = 295), gefolgt von einer offenen Verlängerung, in der alle Patienten Depot-Exenatid 2 mg einmal wöchentlich für weitere 7 Jahre erhielten (n = 258). In beiden Studien waren Reduktionen des HbA_{1c}

in beiden Behandlungsgruppen bereits bei der ersten HbA_{1c}-Messung nach Behandlungsbeginn feststellbar (in Woche 4 oder 6).

Depot-Exenatid führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA_{1c} verglichen mit Patienten, die schnell freigesetztes Exenatid erhielten (Tabelle 2).

Eine klinisch relevante Wirkung der Behandlung mit Depot-Exenatid und schnell freigesetztem Exenatid bezüglich des HbA_{1c} wurde unabhängig von der sonstigen antidiabetischen Therapie in beiden Studien beobachtet.

In den zwei Studien erreichten klinisch und statistisch signifikant mehr mit Depot-Exenatid behandelte als mit schnell freigesetztem Exenatid behandelte Patienten eine Reduktion des HbA_{1c} auf $\leq 7\%$ oder $< 7\%$ ($p < 0,05$ bzw. $p \leq 0,0001$).

Sowohl mit Depot-Exenatid als auch mit schnell freigesetztem Exenatid behandelte Patienten erzielten eine Reduktion des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert, der Unterschied in den beiden Behandlungsarmen war nicht signifikant.

In der unkontrollierten Studienverlängerung erreichten auswertbare Patienten, die in Woche 30 ($n = 121$) von schnell freigesetztem auf Depot-Exenatid umgestellt wurden, in Woche 52 die gleiche Verbesserung des HbA_{1c}-Werts von $-2,0\%$ gegenüber dem Ausgangswert wie Patienten, die mit Depot-Exenatid behandelt wurden.

Bei allen Patienten, die die unkontrollierte Studienverlängerung von 7 Jahren abgeschlossen haben ($n = 122$ von 258 Patienten, die in die Verlängerungsphase eingeschlossen wurden), stieg der HbA_{1c}-Wert mit der Zeit ab Woche 52 nach und nach an, war aber gegenüber dem Ausgangswert nach 7 Jahren immer noch reduziert ($-1,5\%$). Der Gewichtsverlust blieb bei diesen Patienten über die 7 Jahre erhalten.

Tabelle 2. Ergebnisse zweier Studien mit Depot-Exenatid versus schnell freigesetztem Exenatid in Kombination allein mit Diät und Bewegung, Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Metformin und/oder Thiazolidindion (Intent-to-treat-Patienten)

24-wöchige Studie	Depot-Exenatid 2 mg	Schnell freigesetztes Exenatid 10 µg zweimal täglich
N	129	123
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,5	8,4
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
Patienten (%), die HbA_{1c} < 7 % erreichten	58	30
Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SE)	-1,4 (± 0,2)	-0,3 (±0,2)
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	97	94
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE)	-2,3 (± 0,4)	-1,4 (± 0,4)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
30-wöchige Studie		
N	148	147
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,3	8,3
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Patienten (%) die HbA_{1c} ≤ 7 % erreichten	73	57
Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	102	102
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE (standard error) = Standardfehler, CI = Konfidenzintervall, * p < 0,05, **p < 0,0001

Es wurde eine Studie mit Erwachsenen über die Dauer von 26 Wochen durchgeführt, in der Depot-Exenatid 2 mg mit Insulin glargin einmal täglich verglichen wurde. Depot-Exenatid zeigte sich im Vergleich zur Behandlung mit Insulin glargin in Bezug auf die Änderung des HbA_{1c}-Werts überlegen, reduzierte das mittlere Körpergewicht signifikant und war mit weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden (Tabelle 3).

Tabelle 3. Ergebnisse einer 26-wöchigen Studie mit Depot-Exenatid versus Insulin glargin in Kombination mit Metformin allein oder Metformin und Sulfonylharnstoff (Intent-to-treat-Patienten)

	Depot-Exenatid 2 mg	Insulin glargin¹
N	233	223
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,3	8,3
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Patienten (%), die HbA_{1c} ≤ 7 % erreichten	62	54
Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	91	91
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

SE = Standardfehler, CI = Konfidenzintervall, * p < 0,05

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

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

In einer 26-wöchigen doppelblinden Studie wurde Depot-Exenatid mit täglichen Höchstdosen von Sitagliptin und Pioglitazon bei erwachsenen Patienten verglichen, die begleitend Metformin einnahmen. Alle Behandlungsgruppen zeigten eine signifikante Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert. Bezüglich der HbA_{1c}-Änderung gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich Depot-Exenatid sowohl gegenüber Sitagliptin als auch gegenüber Pioglitazon überlegen.

Mit Depot-Exenatid wurde das Körpergewicht signifikant stärker reduziert als mit Sitagliptin. Bei mit Pioglitazon behandelten Patienten nahm das Körpergewicht zu (Tabelle 4).

Tabelle 4. Ergebnisse einer 26-wöchigen Studie mit Depot-Exenatid versus Sitagliptin und versus Pioglitazon in Kombination mit Metformin (*Intent-to-treat*-Patienten)

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

SE = Standardfehler, CI = Konfidenzintervall, * p < 0,05, **p < 0,0001

Die Kombination von Depot-Exenatid und Dapagliflozin wurde in einer 28-wöchigen, doppelblinden Studie mit Erwachsenen mit Depot-Exenatid allein und Dapagliflozin allein bei Patienten verglichen, die auch Metformin einnahmen. Alle Behandlungsgruppen zeigten eine Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert. Bezüglich der HbA_{1c}-Senkung gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich die Depot-Exenatid-und-Dapagliflozin-Gruppe überlegen gegenüber Depot-Exenatid allein und Dapagliflozin allein.

Die Kombination von Depot-Exenatid und Dapagliflozin zeigte signifikant größere Gewichtsreduktionen im Vergleich zum jeweiligen Arzneimittel allein (Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse einer 28-wöchigen Studie mit Depot-Exenatid und Dapagliflozin im Vergleich zu Depot-Exenatid allein und Dapagliflozin allein, in Kombination mit Metformin (Intent-to-treat-Patienten)

	Depot-Exenatid 2 mg QW + Dapagliflozin 10 mg QD	Depot-Exenatid 2 mg QW + Placebo QD	Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW
N	228	227	230
Mittlerer HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert	9,3	9,3	9,3
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (\pm SE) ^a	-2,0 (\pm 0,1)	-1,6 (\pm 0,1)	-1,4 (\pm 0,1)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Kombination und einzelner Arzneimittel (95 % CI)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
Patienten (%) die HbA_{1c} < 7 % erreichten	45	27	19
Mittlere Änderung des Nüchternblutzuckers gegenüber dem Ausgangswert (mmol/l) (\pmSE)^a			
Ausgangswert	-3,7 (\pm 0,2)	-2,5 (\pm 0,2)	-2,7 (\pm 0,2)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Kombination und einzelner Arzneimittel (95 % CI)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
Mittlere Änderung des postprandialen Blutzuckers nach 2 Stunden gegenüber dem Ausgangswert (mmol/l) (\pmSE)^a			
Ausgangswert	-4,9 (\pm 0,2)	-3,3 (\pm 0,2)	-3,4 (\pm 0,2)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Kombination und einzelner Arzneimittel (95 % CI)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
Mittleres Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert	92	89	91
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (\pm SE) ^a	-3,6 (\pm 0,3)	-1,6 (\pm 0,3)	-2,2 (\pm 0,3)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Kombination und einzelner Arzneimittel (95 % CI)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW=einmal wöchentlich, QD=einmal täglich, SE=Standardfehler, CI=Konfidenzintervall, N=Anzahl an Patienten.

^a Adjustierte *Least-Squares*-Mittelwerte (*LS Mean*) und Behandlungsgruppendifferenz(en) der Änderung gegenüber den Ausgangswerten in Woche 28 werden dargestellt anhand eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM) einschließlich Behandlung, Region, HbA_{1c}-Ausgangswert Stratum (< 9,0 %

oder $\geq 9,0\%$), Woche sowie Behandlung durch wöchentliche Einwirkung als feststehende Faktoren und dem Ausgangswert als Kovariate.

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

p-Werte sind alle adjustierte p-Werte für Multiplizität.

Analysen schließen Messungen nach *rescue*-Therapie und nach vorzeitigem Absetzen der Studienmedikation aus.

In einer 28-wöchigen, doppelblinden Studie mit Erwachsenen wurde Depot-Exenatid als *Add-on* zu Insulin glargin allein oder mit Metformin verglichen mit Placebo als *Add-on* zu Insulin glargin allein oder mit Metformin. Insulin glargin wurde entsprechend einem Nüchternplasmaglukose-Zielwert von 4,0 bis 5,5 mmol/l (72 bis 99 mg/dl) dosiert. Depot-Exenatid zeigte eine Überlegenheit gegenüber Placebo bei der Senkung des HbA_{1c}-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 28 (Tabelle 6).

Depot-Exenatid war Placebo überlegen in Bezug auf die Reduzierung des Körpergewichtes in Woche 28 (Tabelle 6).

Tabelle 6: Ergebnisse einer 28-wöchigen Studie mit Depot-Exenatid versus Placebo in Kombination mit Insulin glargin allein oder mit Metformin (Intent-to-treat-Patienten)

	Depot-Exenatid 2 mg + Insulin glargin ^a	Placebo + Insulin glargin ^a
N	230	228
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,5	8,5
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (\pm SE) ^b	-1,0 (\pm 0,1)	-0,2 (\pm 0,1)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
Patienten (%), die HbA_{1c} \leq 7 %^c erreichten	33*	7
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	94	94
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (\pm SE) ^b	-1,0 (\pm 0,3)	0,5 (\pm 0,3)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
Mittlere Änderung des postprandialen Blutzuckers nach 2 Stunden gegenüber dem Ausgangswert (mmol/l) (\pm SE)^{b,d}	-1,6 (\pm 0,3)	-0,1 (\pm 0,3)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N=Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, SE=Standardfehler, CI=Konfidenzintervall, *p-Wert <0,001 (adjustiert für Multiplizität).

^a Die Änderung der *Least-Squares*-Mittelwerte (*LS Means*) in Bezug auf die mittlere Insulin-Tagesdosis betrug 1,6 Einheiten für die Depot-Exenatid-Gruppe und 3,5 Einheiten für die Placebo-Gruppe.

^b Adjustierte *LS-Mean*-Werte und Behandlungsgruppendifferenz(en) in Bezug auf die Änderung gegenüber den Ausgangswerten in Woche 28 werden dargestellt anhand eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM) einschließlich Behandlung, Region, HbA_{1c}-Ausgangswert Stratum (< 9,0 % oder $\geq 9,0\%$), Stratum Ausgangswert bei Sulfonylharnstoff-Anwendung (ja vs. nein), Woche sowie Behandlung durch wöchentliche Einwirkung als feststehende Faktoren und dem Ausgangswert als Kovariate. Die absolute Änderung des postprandialen Blutzuckers nach 2 Stunden in Woche 28 ist durch ein vergleichbares Modell unter Verwendung von ANCOVA dargestellt.

^c Alle Patienten mit fehlenden Endpunktdaten werden den Non-Respondern zugerechnet.

^d Nach einem Standardmahlzeit-Toleranztest.

Die Analysen schließen Messungen nach einer *rescue*-Therapie und nach einem vorzeitigen Absetzen der Studienmedikation aus.

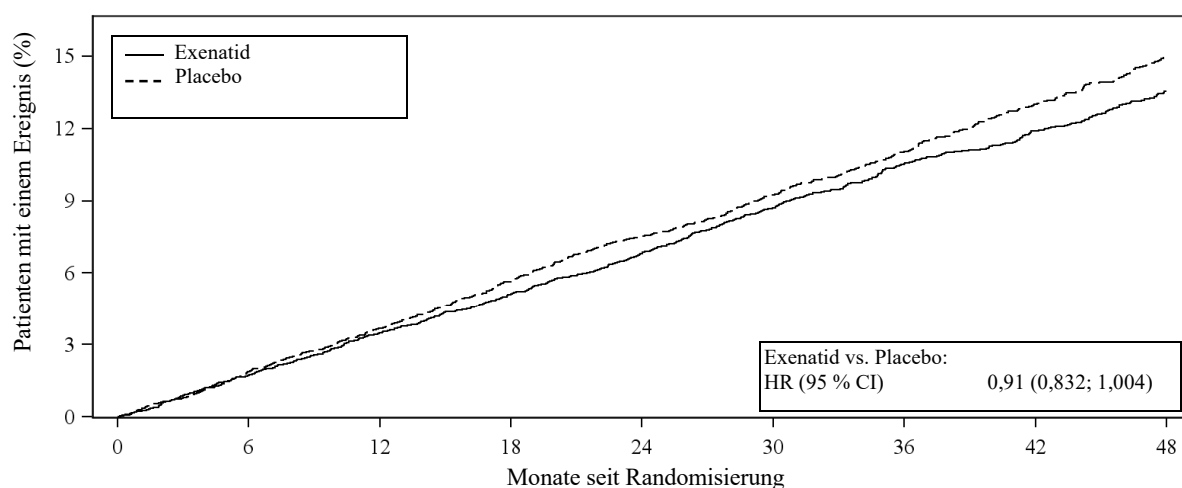
Kardiovaskuläre Auswertung

EXSCEL war eine pragmatische Studie zu kardiovaskulären (CV) Ergebnissen mit erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes und unterschiedlichsten Graden kardiovaskulärer Risiken. Insgesamt wurden 14 752 Patienten 1:1 randomisiert, entweder auf Depot-Exenatid 2 mg einmal wöchentlich oder auf Placebo, in Ergänzung zur bestehenden, üblichen Behandlung, die SGLT-2-Inhibitoren beinhalten konnte. Die Patienten wurden entsprechend der üblichen klinischen Praxis über eine mediane Dauer von 38,7 Monaten begleitet bei einer medianen Behandlungsdauer von 27,8 Monaten. Der Vitalstatus am Ende der Studie war für 98,9 % der Patienten in der Depot-Exenatidgruppe bzw. 98,8 % der Patienten in der Placebogruppe bekannt. Das mittlere Alter bei Studieneinschluss betrug 62 Jahre (darunter 8,5 % Patienten ≥ 75 Jahre). Etwa 62 % der Patienten waren Männer. Der mittlere BMI betrug $32,7 \text{ kg/m}^2$ und die mittlere Diabetesdauer 13,1 Jahre. Der mittlere HbA_{1c}-Wert betrug 8,1 %. Etwa 49,3 % der Patienten hatten eine leichte Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 60 bis $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und 21,6 % hatten eine moderate Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Insgesamt hatten 26,9 % der Patienten kein CV-Ereignis in der Vorgeschichte, 73,1 % hatten mindestens ein vorangegangenes CV-Ereignis.

Der primäre Sicherheitsendpunkt (Nichtunterlegenheit) und Wirksamkeitsendpunkt (Überlegenheit) in EXSCEL war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines bestätigten schweren, unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE): kardiovaskulär (CV)-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI) oder nicht tödlicher Schlaganfall. Die Gesamtmortalität wurde als initialer, sekundärer Endpunkt bewertet.

Depot-Exenatid führte zu keiner Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im Vergleich zu Placebo bei Anwendung in Ergänzung zur bestehenden üblichen Behandlung (HR: 0,91; 95 % CI: 0,832; 1,004; $P < 0,001$ für Nichtunterlegenheit), siehe Abbildung 1. In einer präspezifizierten Subgruppen-Analyse in EXSCEL betrug die HR für MACE 0,86 (95 % CI: 0,77–0,97) bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und 1,01 (95 % CI: 0,86–1,19) bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Die Ergebnisse der primären zusammengesetzten und sekundären kardiovaskulären Endpunkte sind in Abbildung 2 dargestellt.

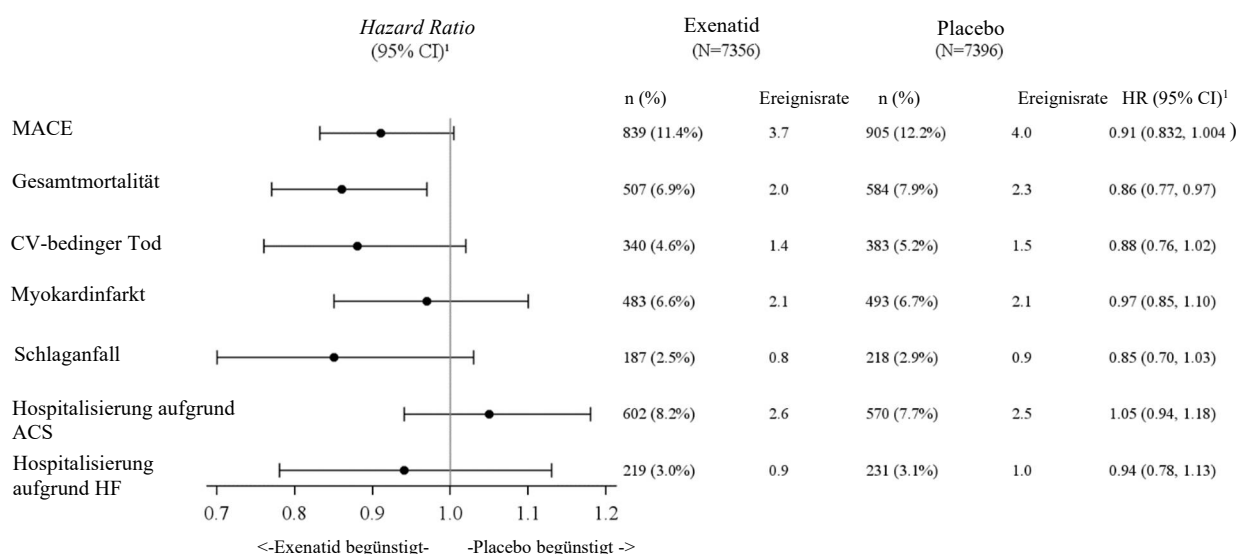
Abbildung 1: Zeit bis zum ersten adjudizierten MACE (Intent-to-treat-Patienten)



	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Exenatid	7356	7101	6893	6580	5912	4475	3595	3053	2281
Placebo	7396	7120	6897	6565	5908	4468	3565	2961	2209

HR=hazard ratio, CI=Konfidenzintervall

Abbildung 2: Forest Plot: Analyse der primären und sekundären Endpunkte (*Intent-to-treat*-Patienten)



ACS=akutes Koronarsyndrom; CI=Konfidenzintervall; CV=kardiovaskulär; HF=Herzinsuffizienz; HR=*hazard ratio*; MACE=schweres, unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; MI=Myokardinfarkt; n=Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.

¹ HR (aktiv/Placebo) und CI basieren auf dem Cox-Regressionsmodell zur proportionalen Gefährdung, stratifiziert nach vorangegangenem CV-Ereignis, mit der Behandlungsgruppe als nur explanatorische Variable.

Der Bedarf an zusätzlichen, antihyperglykämischen Arzneimitteln war in der Depot-Exenatidgruppe um 33 % reduziert (expositionsbereinigte Inzidenz von 10,5 pro 100 Patientenjahre) im Vergleich zur Placebogruppe (expositionsbereinigte Inzidenz von 15,7 pro 100 Patientenjahre). Während des Studienverlaufs wurde eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts mit einem Gesamtbehandlungsunterschied von -0,53 % (Depot-Exenatid vs. Placebo) beobachtet.

Körpergewicht

In allen Studien mit Depot-Exenatid wurde eine Reduktion des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. In den 4 Komparator-kontrollierten Studien wurde diese Verringerung des Körpergewichts bei mit Depot-Exenatid behandelten Patienten unabhängig vom Auftreten von Übelkeit beobachtet; allerdings nahmen die Patienten, bei denen Übelkeit auftrat, stärker ab (mittlere Abnahme von -2,9 kg bis -5,2 kg mit Übelkeit gegenüber -2,2 kg bis -2,9 kg ohne Übelkeit).

In den 4 Komparator-kontrollierten Studien lag der Anteil der Patienten, bei denen sowohl eine Reduktion des Körpergewichts als auch des HbA_{1c}-Werts auftrat, bei 70 bis 79 % (der Anteil der Patienten mit einer Reduktion des HbA_{1c}-Werts lag bei 88 bis 96 %).

Plasma-/Serumglucose

Die Behandlung mit Depot-Exenatid führte zu einer signifikanten Abnahme der Plasma-/Serumglucosekonzentrationen in nüchternem Zustand; diese Reduktionen wurden bereits nach 4 Wochen beobachtet. In der Placebo-kontrollierten Studie mit Insulin glargin betrug die Änderung gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 28 für die Nüchternplasmaglukose -0,7 mmol/l in der Depot-Exenatid-Gruppe und -0,1 mmol/l in der Placebo-Gruppe. Zusätzlich wurde eine Abnahme der postprandialen Konzentrationen beobachtet. Die Verbesserungen der Nüchternplasmaglukose-Konzentrationen hielten über 52 Wochen an.

Betazellfunktion

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

Blutdruck

In den 4 Komparator-kontrollierten Studien mit Depot-Exenatid wurde eine Reduktion des systolischen Blutdrucks beobachtet (2,9 mmHg bis 4,7 mmHg). In der 30-wöchigen Studie im Vergleich zu schnell freigesetztem Exenatid kam es sowohl bei Depot-Exenatid als auch bei schnell freigesetztem Exenatid zu einer signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zum Ausgangswert ($4,7 \pm 1,1$ mmHg bzw. $3,4 \pm 1,1$ mmHg); die Unterschiede zwischen den Behandlungen waren nicht signifikant. Die Verbesserung des Blutdrucks hielt über 52 Wochen an.

In der Placebo-kontrollierten Studie mit Insulin glargin betrug die Änderung gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 28 beim systolischen Blutdruck -2,6 mmHg für die Depot-Exenatid-Gruppe und -0,7 mmHg für die Placebo-Gruppe.

Die Behandlung mit der Kombination von Depot-Exenatid und Dapagliflozin ergab in Woche 28 eine signifikante mittlere Reduktion des systolischen Blutdrucks von $-4,3 \pm 0,8$ mmHg im Vergleich zu $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) mit Depot-Exenatid allein oder $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$) mit Dapagliflozin allein.

Nüchternblutfette

Depot-Exenatid zeigt keine negativen Wirkungen auf die Blutfettwerte.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Depot-Exenatid 2 mg einmal wöchentlich oder Placebo wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes untersucht, die mit Diät und Bewegung allein oder in Kombination mit einer stabilen Dosis oraler Antidiabetika und/oder Insulin behandelt wurden. Bezüglich der Senkung des HbA_{1c}-Wertes nach 24 Wochen war Depot-Exenatid gegenüber Placebo überlegen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse einer 24-wöchigen Studie mit Depot-Exenatid versus Placebo bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter (Intent-to-treat-Patienten)

	Depot-Exenatid 2 mg QW	Placebo QW
Intent-to-treat-Population (N)	58	24
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,11	8,22
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (\pm SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert vs. Placebo (95 % CI) ^a	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Mittlerer Nüchternblutzuckerspiegel (mmol/l)		
Ausgangswert	9,24	9,08
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (\pm SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert vs. Placebo (95 % CI) ^b	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	100,33	96,96
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (\pm SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)

	Depot-Exenatid 2 mg QW	Placebo QW
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert vs. Placebo (95 % CI) ^b	-1,22 (-3,59; 1,15)	
Anteil, der HbA_{1c} < 7,0 % erreichte	31,0 %	8,3 %
Anteil, der HbA_{1c} ≤ 6,5 % erreichte	19,0 %	4,2 %
Anteil, der HbA_{1c} < 6,5 % erreichte	19,0 %	4,2 %

*p=0,012

^a Adjustierte *LS-Mean-Werte* und Behandlungsgruppendifferenz in Bezug auf die Änderung gegenüber den Ausgangswerten bei jedem Besuch werden dargestellt anhand eines MMRM einschließlich Behandlungsgruppe, Region, Besuch, Behandlungsgruppe-nach-Besuchsinteraktion, HbA_{1c}-Ausgangswert und HbA_{1c}-Ausgangswert-nach-Besuchsinteraktion als feststehende Faktoren unter Verwendung einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix.

^b Adjustierte *LS-Mean-Werte* und Behandlungsgruppendifferenz in Bezug auf die Änderung gegenüber den Ausgangswerten bei jedem Besuch werden dargestellt anhand eines MMRM einschließlich Behandlungsgruppe, Region, Besuch, Behandlungsgruppe-nach-Besuchsinteraktion, Ausgangswert, HbA_{1c}-Screening (< 9,0 % oder ≥ 9,0 %) und Ausgangswert-nach-Besuchsinteraktion als feststehende Faktoren unter Verwendung einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Absorptionscharakteristik von Exenatid spiegelt die Eigenschaften der retardierten Formulierung von Depot-Exenatid wider. Sobald es im Kreislauf aufgenommen ist, wird Exenatid entsprechend seinen bekannten systemischen pharmakokinetischen Eigenschaften verteilt und ausgeschieden (wie in diesem Abschnitt beschrieben).

Absorption

Nach wöchentlichen Gaben von 2 mg Depot-Exenatid lagen die mittleren Wirkstoffkonzentrationen innerhalb von 2 Wochen oberhalb der minimal wirksamen Konzentrationen (~ 50 pg/ml) und die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen stiegen über 6 bis 7 Wochen langsam an. Im Folgenden wurden Exenatid-Konzentrationen von etwa 151-265 pg/ml aufrechterhalten, was das Erreichen des Steady-state anzeigt. Steady-state-Wirkstoffkonzentrationen werden während des einwöchigen Dosierungsintervalls zwischen den Einzelgaben aufrechterhalten, und es zeigen sich minimale Abweichungen (Spitzen- und Tiefstwerte) von dieser durchschnittlichen therapeutischen Konzentration.

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine pharmakokinetische Analyse bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die 2 mg Depot-Exenatid erhielten, deutet darauf hin, dass es im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion (N = 84) bei mäßiger Nierenfunktionsstörung (N = 10) zu einem Anstieg der Bioverfügbarkeit von etwa 74 % und bei leichter Nierenfunktionsstörung (N = 56) zu einem Anstieg von bis zu 23 % kommen kann (mediane Prädiktion in jeder Gruppe).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht

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

Ältere Patienten

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

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

Kinder und Jugendliche

Die populationspharmakokinetische Analyse bei Jugendlichen und Kindern mit niedrigem ADA-Titer im Alter von 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zeigte, dass die Anwendung von Depot-Exenatid (2 mg) zu einer ähnlichen Exposition führte wie bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die mit schnell freigesetztem Exenatid oder Depot-Exenatid erhobenen präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Schilddrüsentumore wurden bei Ratten und Mäusen nach Gabe langwirksamer GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet. In einer Karzinogenitätsstudie mit Depot-Exenatid über 2 Jahre wurde bei Ratten eine erhöhte Inzidenz von C-Zelladenomen und C-Zellkarzinomen bei Dosen beobachtet, die dem ≥ 2 -fachen der systemischen Exposition beim Menschen, basierend auf der AUC, entsprachen. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist derzeit unbekannt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

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

Lösungsmittel

Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
Natriumchlorid
Polysorbat 20
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Wasser für Injektionszwecke

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Herstellung der Suspension

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Pens können vor Anbruch bis zu 4 Wochen bei unter 30 °C gelagert werden. Am Ende dieses Zeitraums müssen die Pens angewendet oder verworfen werden.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jeder Zweikammer-Pen enthält Exenatid-Pulver und Lösungsmittel in einer Typ-I-Glas-Kartusche, die an einer Seite mit einem Chlorbutyl-Gummistopfen und einem Aluminiumsiegel und auf der anderen Seite mit einem Chlorbutyl-Gummikolben verschlossen ist. Die zwei Kammern sind durch einen zweiten Chlorbutyl-Gummikolben getrennt. Es wird eine Nadel pro Pen mitgeliefert. Jeder Umkarton enthält zusätzlich eine Ersatznadel. Benutzen Sie nur die mitgelieferten Nadeln mit dem Pen.

Packungsgröße mit 4 Einzeldosis-Fertigpens und Bündelpackungen mit 12 (3 Packungen zu je 4) Einzeldosis-Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Fertigpen ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Der Pen muss mindestens 15 Minuten vor der Injektion aus dem Kühlschrank genommen werden. Das Pulver in der einen Kammer muss mit dem Lösungsmittel in der anderen Kammer des Fertigpens gemischt werden. Das Lösungsmittel ist vor Gebrauch visuell zu prüfen. Das Lösungsmittel darf nur verwendet werden, wenn es klar und partikelfrei ist. Nach der Herstellung der Suspension darf die Mischung nur angewendet werden, wenn sie weiß bis cremefarben und getrübt ist. Bitte beachten Sie die Packungsbeilage und die „Bedienungsanleitung für den Anwender“ für weitere Informationen zur Herstellung und Anwendung der Suspension.

Der Pen darf nur mit den mitgelieferten Nadeln verwendet werden.

Depot-Exenatid muss unmittelbar nach Mischung von Pulver und Lösungsmittel subkutan injiziert werden.

Depot-Exenatid, das eingefroren war, darf nicht mehr verwendet werden.

Der Patient muss angewiesen werden, den Pen nach Gebrauch auf sichere Art zu entsorgen, wobei die Nadel nach jeder Injektion auf dem Pen verbleibt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/696/003-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juni 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bydureon 2 mg Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen gibt eine Dosis von 2 mg Exenatid in 0,85 ml ab.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen (BCise).

Weiß bis cremefarbene, milchige Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bydureon ist indiziert bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln, einschließlich Basalinsulin, wenn die bestehende Therapie den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert.

Studienergebnisse in Bezug auf Kombinationen, die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle und kardiovaskuläre Ereignisse sowie die untersuchten Populationen siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg Exenatid einmal wöchentlich.

Bei Patienten, die von schnell freigesetztem Exenatid (Byetta) auf Depot-Exenatid (Bydureon oder Bydureon BCise) wechseln, können vorübergehende Blutzuckererhöhungen auftreten, die sich üblicherweise innerhalb von vier Wochen nach Therapiebeginn normalisieren. Patienten können zwischen den Depot-Exenatid-Arzneimitteln (Bydureon oder Bydureon BCise) wechseln, ohne dass relevante Auswirkungen auf die Blutzuckerwerte zu erwarten sind.

Wenn Depot-Exenatid zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Metformin und/oder einem Thiazolidindion angewendet wird, kann die Dosis von Metformin und/oder dem Thiazolidindion unverändert bleiben. Wird es zusätzlich zu einem Sulfonylharnstoff gegeben, sollte eine Verringerung der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4). Die Kombinationstherapie mit Thiazolidindionen wurde nur bei erwachsenen Patienten untersucht.

Depot-Exenatid sollte einmal wöchentlich am gleichen Wochentag gegeben werden. Wenn nötig, kann der Tag der wöchentlichen Gabe gewechselt werden, sofern die letzte Dosis mindestens drei Tage zuvor gegeben wurde. Depot-Exenatid kann zu jeder Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten angewendet werden.

Falls eine Injektion versäumt wurde, sollte sie so bald wie möglich nachgeholt werden, vorausgesetzt die nächste regulär geplante Dosis ist in 3 Tagen oder später fällig. Danach können die Patienten ihren üblichen einmal wöchentlichen Dosierungsplan wieder aufnehmen.

Falls eine Injektion versäumt wurde und die nächste regulär geplante Dosis in 1 oder 2 Tagen fällig ist, sollte sich der Patient die versäumte Dosis nicht verabreichen, sondern stattdessen Depot-Exenatid am nächsten regulären Injektionstag fortsetzen.

Die Anwendung von Depot-Exenatid erfordert keine zusätzliche Blutzuckermessung durch den Patienten. Eine Eigenkontrolle des Blutzuckers durch den Patienten ist erforderlich, um die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins anzupassen. Dies gilt insbesondere bei Beginn der Behandlung mit Depot-Exenatid und bei einer Reduktion der Insulindosis. Es wird empfohlen, die Insulindosis schrittweise zu senken.

Wenn nach dem Absetzen von Depot-Exenatid eine andere blutzuckersenkende Therapie begonnen wird, so ist die verlängerte Freisetzung des Arzneimittels zu beachten (siehe Abschnitt 5.2).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung in Abhängigkeit vom Alter erforderlich. Da sich allerdings die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter verschlechtert, muss auf die Nierenfunktion des Patienten geachtet werden (siehe *Eingeschränkte Nierenfunktion*) (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder moderater Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich.

Depot-Exenatid wird bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 30 ml/min) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Kinder unter 10 Jahren liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung

Depot-Exenatid wird vom Patienten selbst appliziert. Jeder Pen darf nur von einer Person benutzt werden und ist zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Es wird dringend empfohlen, dass Patienten und Betreuungspersonen vor Beginn der Behandlung mit Depot-Exenatid von ihrem medizinischen Fachpersonal geschult werden. Die „Bedienungsanleitung für den Anwender“, die dem Umkarton beiliegt, muss sorgfältig befolgt werden.

Unmittelbar nachdem das Arzneimittel vollständig gemischt wurde, ist jede Dosis als subkutane Injektion in Abdomen, Oberschenkel oder die Rückseite des Oberarms zu geben.

Bei Anwendung mit Insulin müssen Depot-Exenatid und Insulin als zwei getrennte Injektionen gegeben werden.

Anweisungen zur Vorbereitung des Arzneimittels vor der Anwendung: siehe Abschnitt 6.6 sowie die „Bedienungsanleitung für den Anwender“.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Depot-Exenatid ist kein Ersatz für Insulin. Es liegen Berichte über diabetische Ketoazidose bei insulinabhängigen Patienten nach raschem Absetzen oder einer schnellen Dosisreduktion von Insulin vor (siehe Abschnitt 4.2).

Depot-Exenatid darf nicht als intravenöse oder intramuskuläre Injektion angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz vergrößerten Einzeldosen von schnell freigesetztem Exenatid Häufigkeit und Schweregrad gastrointestinaler Nebenwirkungen. Daher werden Depot-Exenatid-Formulierungen bei Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) nicht empfohlen.

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

Schwere gastrointestinale Erkrankungen

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

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wurde mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. In klinischen Studien mit Bydureon BCise trat akute Pankreatitis bei 0,4 % der Patienten auf. Während der Behandlung mit Depot-Exenatid gab es Spontanberichte über eine akute Pankreatitis. Ein Abklingen der Pankreatitis bei einer symptomatischen Behandlung wurde beobachtet, in sehr seltenen Fällen wurden jedoch nekrotisierende oder hämorrhagische Pankreatitiden und/oder Todesfälle berichtet. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis (andauernde, starke abdominale Schmerzen) informiert werden. Besteht Verdacht auf Pankreatitis, muss dieses Arzneimittel abgesetzt werden. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Begleitmedikation

Die gleichzeitige Gabe von Depot-Exenatid-Formulierungen mit D-Phenylalanin-Derivaten (Glinide), alpha-Glucosidasehemmern, Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren oder anderen GLP-1-Rezeptoragonisten wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Gabe von Formulierungen von Depot- und schnell freigesetztem Exenatid wurde nicht untersucht und kann nicht empfohlen werden.

Mangelnde Wirksamkeit aufgrund von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) bei pädiatrischen Patienten
Pädiatrische Patienten sind möglicherweise anfälliger für die Entwicklung hoher ADA-Titer als Erwachsene (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit höheren Antikörpertitern können eine abgeschwächte HbA_{1c}-Antwort aufweisen.

Es sind keine kommerziellen Tests von Anti-Drug-Antikörpern verfügbar, aber wenn die angestrebte glykämische Kontrolle trotz bestätigter Patienten-Compliance nicht erreicht wird, sollten Ärzte unabhängig vom Grund für die mangelnde Wirksamkeit eine alternative antidiabetische Therapie in Betracht ziehen.

Wechselwirkung mit Warfarin

Es gibt Spontanberichte über eine Verlängerung der Thromboplastinzeit (erhöhter INR [*International Normalised Ratio*]-Wert), teilweise mit erhöhter Blutungsneigung, die bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Exenatid auftraten (siehe Abschnitt 4.5).

Hypoglykämie

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

Rascher Gewichtsverlust

Rascher Gewichtsverlust von > 1,5 kg wöchentlich wurde von Patienten berichtet, die mit Exenatid behandelt wurden. Ein derartig rascher Gewichtsverlust kann schädliche Folgen haben. Patienten mit raschem Gewichtsverlust sollten hinsichtlich Anzeichen und Symptome einer Cholelithiasis beobachtet werden.

Absetzen der Behandlung

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sulfonylharnstoffe

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

Magenentleerung

Die Ergebnisse einer Studie mit Paracetamol als Marker für die Magenentleerung deuten darauf hin, dass der Effekt von Depot-Exenatid, die Magenentleerung zu verzögern, gering ist. Zudem ist nicht zu erwarten, dass sich Rate und Ausmaß der Absorption von oral gegebener Begleitmedikation klinisch signifikant verringern. Daher ist keine Dosisanpassung bei Arzneimitteln erforderlich, die von einer verzögerten Magenentleerung beeinflusst werden.

Wenn nach 14-wöchiger Therapie mit Depot-Exenatid 1000 mg Paracetamol nüchtern oder zusammen mit einer Mahlzeit gegeben wurden, war keine signifikante Änderung der Bioverfügbarkeit (AUC) von Paracetamol im Vergleich zum Kontrollzeitraum zu beobachten. C_{max} von Paracetamol war um 16 % (nüchtern) bzw. 5 % (nicht nüchtern) verringert; t_{max} erhöhte sich im Kontrollzeitraum von 1 Stunde auf 1,4 Stunde (nüchtern) bzw. 1,3 Stunde (nicht nüchtern).

Die folgenden Wechselwirkungsstudien wurden mit 10 µg schnell freigesetztem Exenatid und nicht mit Depot-Exenatid-Formulierungen durchgeführt:

Warfarin

Wenn Warfarin 35 min nach schnell freigesetztem Exenatid gegeben wurde, war eine t_{\max} -Verschiebung von etwa 2 h zu beobachten. Es wurde keine klinisch relevante Veränderung von C_{\max} oder AUC beobachtet. Es wurden allerdings Spontanfälle von verlängerter Thromboplastinzeit (erhöhter INR-Wert) bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin und Depot-Exenatid berichtet. Bei Patienten, die mit Warfarin und/oder Cumarin-Derivaten behandelt werden, sollte daher während des Beginns einer Therapie mit Depot-Exenatid die Thromboplastinzeit überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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

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

Digoxin und Lisinopril

In Interaktionsstudien bezüglich des Effekts von schnell freigesetztem Exenatid auf Digoxin und Lisinopril wurden keine klinisch relevanten Veränderungen von C_{\max} oder AUC beobachtet, aber eine t_{\max} -Verschiebung von etwa 2 h wurde beobachtet.

Ethinylestradiol und Levonorgestrel

Bei Gabe eines oralen Kombinationskontrazeptivums (30 µg Ethinylestradiol plus 150 µg Levonorgestrel) eine Stunde vor der Anwendung von schnell freigesetztem Exenatid änderte sich weder für Ethinylestradiol noch für Levonorgestrel die Bioverfügbarkeit (AUC), C_{\max} oder C_{\min} . Wurde das orale Kontrazeptivum 35 Minuten nach Exenatid gegeben, änderte sich die Bioverfügbarkeit nicht, aber C_{\max} von Ethinylestradiol wurde um 45 %, C_{\max} von Levonorgestrel um 27 - 41 % verringert. Durch die verzögerte Magenentleerung kommt es zu einer Verschiebung von t_{\max} um 2 - 4 Stunden. Der Rückgang von C_{\max} hat nur begrenzte klinische Relevanz. Eine Dosisanpassung bei oralen Kontrazeptiva ist nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund der langen *Washout*-Phase von Depot-Exenatid sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Depot-Exenatid Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergreifen. Dieses Arzneimittel sollte mindestens 3 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Exenatid in die Muttermilch ausgeschieden wird. Depot-Exenatid sollte von stillenden Müttern nicht angewendet werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien beim Menschen durchgeführt.

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

Depot-Exenatid hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff müssen Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder während des Bedienens von Maschinen zu ergreifen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Erwachsenen während der klinischen Studien waren gastrointestinaler Natur (hauptsächlich Übelkeit (8 %), die im Laufe der Behandlung abnahm), Kopfschmerzen (4 %) sowie Reaktionen an der Injektionsstelle, wie Pruritus an der Injektionsstelle (3 %) und Erythem an der Injektionsstelle (2 %). Darüber hinaus trat Hypoglykämie bei Kombination mit einem Sulfonylharnstoff sehr häufig auf (siehe unten Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen). Die meisten Nebenwirkungen waren leicht bis mäßig im Schweregrad.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle 1 enthält eine Zusammenfassung der Häufigkeit von Nebenwirkungen von Bydureon BCise, die in klinischen Studien bei Erwachsenen identifiziert wurden.

Der gepoolte, klinische Studien-Datensatz von Bydureon BCise umfasst zwei Komparator-kontrollierte Phase-3-Studien mit einer Dauer von 6 bis 12 Monaten bei Erwachsenen. Die Nachbeobachtungs- und Verlängerungsphasen der Studien sind in dem Datenpool enthalten. Begleitende Behandlungen umfassten Diät und Bewegung allein oder mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff, einem Thiazolidindion oder einer Kombination aus oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln. Nebenwirkungen, die mit Depot-Exenatid beobachtet wurden, aber nicht in klinischen Studien mit Bydureon BCise, wurden ebenfalls in Tabelle 1 aufgenommen.

In klinischen Studien mit Depot-Exenatid umfasste die begleitende Behandlung Diät und Bewegung, Metformin, einen Sulfonylharnstoff, ein Thiazolidindion, eine Kombination oraler blutzuckersenkender Arzneimittel oder ein Basalinsulin.

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend in MedDRA-Terminologie nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen von Bydureon BCise, identifiziert in klinischen Studien und Spontanberichten bei Erwachsenen

Systemorganklasse/ Nebenwirkungsbezeichnungen	Häufigkeit des Auftretens ¹					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Arzneimittelinduzierte Thrombozytopenie ⁹						X
Leber- und Gallenerkrankungen						
Cholezystitis ¹¹			X			
Cholelithiasis			X			
Erkrankungen des Immunsystems						
Anaphylaktische Reaktion ²				X		

Systemorganklasse/ Nebenwirkungsbezeichnungen	Häufigkeit des Auftretens ¹					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Hypoglykämie (mit einem Sulfonylharnstoff) ^{5,6,7}	X					
Hypoglykämie (ohne einen Sulfonylharnstoff) ^{5,6,7}			X			
Hypoglykämie (mit Insulin) ^{3,4,5}		X				
Verminderter Appetit			X			
Dehydratation			X			
Erkrankungen des Nervensystems						
Kopfschmerzen		X				
Schwindel		X				
Dysgeusie			X			
Schläfrigkeit ²			X			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Übelkeit ⁵		X				
Durchfall		X				
Erbrechen		X				
Verstopfung		X				
Dyspepsie		X				
Gastroösophagealer Reflux		X				
Meteorismus		X				
Abdominale Beschwerden		X				
Blähungen			X			
Akute Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4)			X			
Aufstoßen ²			X			
Intestinale Obstruktion ²			X			
Verzögerte Magenentleerung ¹⁰			X			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Urtikaria			X			
Hyperhidrose			X			
Makulöser oder papulöser Ausschlag			X			
Pruritus			X			
Alopezie ²			X			
Angioneurotisches Ödem ⁹						X
Abszesse an der Injektionsstelle und Zellulitis ⁹						X
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Veränderte Nierenfunktion ⁸			X			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Juckreiz an der Injektionsstelle ⁵		X				
Rötung an der Injektionsstelle ⁵		X				
Erschöpfung		X				
Reaktion an der Injektionsstelle ⁵			X			
Asthenie			X			
Ausschlag an der Injektionsstelle ⁵			X			
Gefühl der inneren Unruhe ²				X		
Untersuchungen						
Verlängerte Thromboplastinzeit ⁹ (siehe Abschnitt 4.4).						X

¹ Häufigkeitsangabe basierend auf abgeschlossenen Langzeitstudien zur Sicherheit und Wirksamkeit (n = 526), sofern nicht anders gekennzeichnet. Schließt eine Nachbeobachtung innerhalb von sieben Tagen nach Erhalt der letzten Dosis und Verlängerungsphase ein.

² Häufigkeitsangabe basierend auf zwölf abgeschlossenen Langzeitstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Depot-Exenatid mit insgesamt n = 2868.

³ Basierend auf hypoglykämischen Ereignissen, die 1. zu Bewusstlosigkeit, Krampfanfällen oder Koma führen, welche nach Anwendung von Glukagon oder Glucose rückläufig sind, ODER die 2. zur Behebung der Unterstützung Dritter bedürfen aufgrund von Bewusstseins- oder Verhaltensstörungen und einem Glucosewert von < 54 mg/dl (3 mmol/l), ODER die 3. zu Symptomen entsprechend einer Hypoglykämie führen mit einem gleichzeitigen Glucosewert von < 54 mg/dl (3 mmol/l) vor der Behandlung.

⁴ Häufigkeit berichtet in der 28-wöchigen, kontrollierten Behandlungsperiode der Studie mit Depot-Exenatid als *Add-on* zu Insulin glargin (N = 231).

⁵ Siehe unten im Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

⁶ Häufigkeitsangaben aus gepoolten Daten der Kontrollperioden der beiden klinischen Phase-3-Studien (n = 410).

⁷ Basierend auf hypoglykämischen Ereignissen mit Symptomen entsprechend einer Hypoglykämie mit einem gleichzeitigen Glucosewert von < 54 mg/dl (3 mmol/l) vor der Behandlung.

⁸ Schließt akute Niereninsuffizienz, Verschlimmerung einer chronischen Niereninsuffizienz, eingeschränkte Nierenfunktion, erhöhtes Serumkreatinin ein. Siehe Abschnitt 4.4.

⁹ Häufigkeitsangabe beruht auf Daten von Spontanberichten mit Depot-Exenatid (unbekannter Nenner).

¹⁰ Häufigkeitsangabe beruht auf sechzehn abgeschlossenen Langzeitstudien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Depot-Exenatid, n = 4086 insgesamt.

¹¹ Häufigkeitsangabe beruht auf abgeschlossenen Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien mit BYDUREON (n = 3560 insgesamt); umfasst die Studien DURATION 7 und DURATION 8.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Arzneimittelinduzierte Thrombozytopenie

Arzneimittelinduzierte Thrombozytopenie (*drug-induced thrombocytopenia*, DITP) mit Exenatid-abhängigen Thrombozytenantikörpern ist bei Erwachsenen nach Markteinführung berichtet worden. DITP ist eine immunvermittelte Reaktion, die durch arzneimittelabhängige Thrombozytenreaktive Antikörper verursacht wird. Diese Antikörper bewirken eine Zerstörung der Thrombozyten in Gegenwart des sensibilisierenden Arzneimittels.

Hypoglykämie

In klinischen Studien mit Erwachsenen traten keine Fälle von schwerer Hypoglykämie mit Bydureon BCise auf. Die Häufigkeit von leichter Hypoglykämie betrug insgesamt 6,3 %. Diese Häufigkeit war erhöht, wenn es in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff angewendet wurde (26,1 %), verglichen mit der Anwendung ohne Sulfonylharnstoff (0,9 %) (siehe Abschnitt 4.4). Um das Risiko des Auftretens einer Hypoglykämie im Zusammenhang mit der Anwendung eines Sulfonylharnstoffs zu reduzieren, kann eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffs erwogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Bei Anwendung von Depot-Exenatid als *Add-on* zu Basalinsulin war keine initiale Anpassung der Insulindosis erforderlich. In Kombination mit Basalinsulin zeigte Depot-Exenatid keine klinisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Inzidenz hypoglykämischer Episoden im Vergleich zu Insulin. Es traten keine Episoden einer schweren Hypoglykämie in der Gruppe mit Depot-Exenatid mit Insulin auf.

Übelkeit

Die am häufigsten berichtete gastrointestinale Nebenwirkung bei Erwachsenen war Übelkeit. Während der kontrollierten Phase der klinischen Studie, in der Bydureon BCise mit schnell-freigesetztem Exenatid verglichen wurde, wurde Übelkeit von 9,6 % bzw. 20,5 % der Patienten in jeder Gruppe berichtet. Insgesamt berichteten 9,3 % der Patienten, die mit Bydureon BCise behandelt wurden, Übelkeit in der kontrollierten Phase beider klinischer Studien. Das Auftreten von Übelkeit war meist leicht bis mäßig, stand im Zusammenhang mit dem Behandlungsbeginn und nahm mit der Zeit ab.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Reaktionen an der Injektionsstelle traten bei Erwachsenen während der Kontrollphase der klinischen Studien bei mit Bydureon BCise behandelten Patienten häufiger auf als bei Patienten, die mit dem Vergleichspräparat behandelt wurden (24 % gegenüber 4 % mit schnell-freigesetztem Exenatid). Diese Reaktionen waren üblicherweise gering ausgeprägt und führten normalerweise nicht zu einem Absetzen der Studienmedikation. Patienten können behandelt werden, um die Symptome zu lindern, während die Behandlung fortgesetzt wird. Weitere Injektionen sollten dann jede Woche an anderen Injektionsstellen verabreicht werden. Erfahrungen mit Depot-Exenatid nach Markteinführung beinhalten berichtete Fälle von Abszessen und bakteriellen Entzündungen an der Injektionsstelle.

An der Injektionsstelle wurden in klinischen Studien häufig subkutane Knötchen beobachtet; dies ist eine bekannte Eigenschaft von Darreichungsformen mit Poly(glycolsäure-co-milchsäure) Polymermikrosphären. Die meisten Knötchen hatten keinen Einfluss auf die Studienteilnahme und verschwanden mit der Zeit.

Immunogenität

Entsprechend den potenziell immunogenen Eigenschaften von protein- und peptidhaltigen Arzneimitteln können Patienten aufgrund der Behandlung mit Depot-Exenatid gegen Exenatid gerichtete Antikörper bilden.

Ungefähr 42 % der Patienten entwickelten einen niedrigen Antikörpertiter gegen Exenatid und 32 % der Patienten entwickelten einen hohen Antikörpertiter zu jeder Zeit während der Studien mit Erwachsenen. Der Prozentsatz von diesen Antikörper-positiven Patienten, insbesondere von solchen mit hohen Titern, gipfelte nach etwa 8 bis 16 Wochen unter der Dosierung und nahm dann mit der Zeit ab. Zu Studienende hatten etwa 43 % der Patienten niedrige gegen Exenatid gerichtete Antikörpertiter und 14 % der Patienten hatten hohe Antikörpertiter. Das Ausmaß der glykämischen Stoffwechselkontrolle (HbA_{1c}) war im Allgemeinen bei mit Bydureon BCise behandelten Patienten mit niedrigen Antikörpertitern beim letzten Besuch (-1,1 % bis -1,5 %) vergleichbar zu dem bei Patienten ohne Antikörpertiter (-1,1 % bis -1,4 %). Während Patienten mit hohen Antikörpertitern beim letzten Besuch eine abgeschwächte HbA_{1c}-Antwort zeigten, waren die HbA_{1c}-Senkungen bei diesen Patienten klinisch relevant (-0,6 % bis -0,7 %).

Bei mit Bydureon BCise behandelten erwachsenen Patienten mit auswertbaren Antikörpern (N = 393) betrug die Häufigkeit von möglicherweise immunogen-bedingten Reaktionen an der Injektionsstelle (meist Knötchen an der Injektionsstelle) während der beiden Studien etwa 20 %. Diese Reaktionen wurden bei Antikörper-negativen Patienten (16 %) und bei Patienten mit niedrigem Antikörpertiter (16 %) seltener beobachtet als bei Patienten mit hohen Antikörpertitern (27 %).

Rascher Gewichtsverlust

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

Erhöhte Herzfrequenz

Eine mittlere Erhöhung der Herzfrequenz (HF) um 2,4 Schläge pro Minute gegenüber dem Ausgangswert (74/min) wurde in der kontrollierten Phase der klinischen Studien mit Bydureon BCise bei Erwachsenen beobachtet. Fünfzehn Prozent der mit Depot-Exenatid behandelten Patienten wiesen mittlere Erhöhungen der HF um ≥ 10 Schläge pro Minute auf; ungefähr 5 % bis 10 % der Personen in der anderen Behandlungsgruppe wiesen mittlere Anstiege der HF um ≥ 10 Schläge pro Minute auf.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Exenatid in einer klinischen Studie mit Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter (siehe Abschnitt 5.1) ähnelte dem Sicherheitsprofil, das in den Studien mit Erwachsenen beobachtet wurde.

In der pädiatrischen Studie traten keine schwerwiegenden Hypoglykämie-Ereignisse auf.

Während der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase traten bei einem Patienten (1,7 %) in der Depot-Exenatid-Gruppe und einem Patienten (4,3 %) in der Placebogruppe leichte Hypoglykämien auf (definiert als ein nicht schwerwiegendes Hypoglykämie-Ereignis mit Symptomen, die mit denen einer Hypoglykämie konsistent sind, und einem Glukosewert von weniger als 3 mmol/l [54 mg/dl] vor der Behandlung der Episode). Beide Patienten erhielten Insulin als begleitende Behandlung.

Andere Hypoglykämie-Ereignisse, d. h. Episoden, die weder die Haupt- noch die Nebenkriterien erfüllten, wurden vom Prüfarzt bei 8 Patienten (13,6 %) bzw. 1 Patienten (4,3 %) in der Depot-Exenatid- bzw. Placebo-Gruppe berichtet. Von diesen erhielten 6 Patienten in der Depot-Exenatid-Gruppe und 1 Patient in der Placebogruppe Insulin als begleitende Behandlung.

In der pädiatrischen Studie war der maximale Antikörpertiter, der zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie erreicht wurde, bei etwa 29,3 % der Patienten niedrig (< 625) und bei etwa 63,8 % der Patienten hoch (≥ 625). Der prozentuale Anteil der Patienten mit positiven Antikörpertitern erreichte etwa in Woche 12 seinen Höhepunkt. Im weiteren Verlauf der Studie bis Woche 52 nahm der prozentuale Anteil der Patienten mit hohen Titern ab (30,4 %) und der prozentuale Anteil der Patienten mit niedrigen Titern (41,3 %) zu. Patienten mit höheren Antikörpertitern können eine abgeschwächte HbA_{1c}-Antwort aufweisen (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten, ATC-Code: A10BJ01.

Wirkmechanismus

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

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

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

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Exenatid verbessert bei Patienten mit Typ-2-Diabetes die glykämische Kontrolle mittels eines Langzeiteffekts durch Senkung sowohl des postprandialen als auch des Nüchternblutzuckers. Anders als natürliches GLP-1 verfügt Depot-Exenatid beim Menschen über ein pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil, das eine einmal wöchentliche Gabe ermöglicht.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Im Folgenden werden die Ergebnisse von zwei Studien mit Bydureon BCise und sechs klinischen Langzeitstudien mit Depot-Exenatid beschrieben; in diese Studien waren 1766 erwachsene Personen eingeschlossen (556 behandelt mit Bydureon BCise), 53 % Männer und 47 % Frauen; 304 Personen (17 %) waren ≥ 65 Jahre alt.

Darüber hinaus waren 14 752 erwachsene Personen mit Typ-2-Diabetes und unterschiedlichsten Graden kardiovaskulärer Risiken in eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie zu kardiovaskulären Ereignissen (EXSCEL) eingeschlossen bei Anwendung in Ergänzung zur bestehenden, üblichen Behandlung.

Glykämische Kontrolle

Bydureon BCise

In einer 28-wöchigen offenen Studie mit Erwachsenen wurde Bydureon BCise verglichen mit schnell freigesetztem Exenatid bei Patienten, die ausschließlich ein Diät- und Bewegungsprogramm durchführten oder die stabil auf orale blutzuckersenkende Arzneimittel eingestellt waren. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu Reduktionen des HbA_{1c} im Vergleich zum Ausgangswert. Bydureon BCise zeigte Überlegenheit gegenüber schnell freigesetztem Exenatid in Bezug auf die Reduktion des HbA_{1c} vom Ausgangswert bis zur Woche 28 (Tabelle 2). Auf die 28-wöchige Komparator-kontrollierte Studienphase folgte eine 24-wöchige Verlängerungsphase, in der alle teilnehmenden Personen eine Behandlung mit diesem Arzneimittel erhielten. Die Wirkung auf den HbA_{1c}-Wert blieb über die 52 Wochen klinisch signifikant, aber verringerte sich teilweise über die Zeit bei der Gruppe, die initial Bydureon BCise erhalten hatte.

Sowohl Patienten, die Bydureon BCise erhielten, als auch Patienten, die mit schnell freigesetztem Exenatid behandelt wurden, erzielten eine Gewichtsreduktion in Woche 28 im Vergleich zum Ausgangswert (Tabelle 2). Die Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen war nicht signifikant. Die Gewichtsreduktionen wurden bis Woche 52 beibehalten.

Tabelle 2: Ergebnisse einer 28-wöchigen Studie mit Bydureon BCise versus schnell freigesetztem Exenatid in Kombination mit Diät und Bewegung allein oder mit einem stabilen Regime mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (*Intent-to-treat*-Patienten¹ modifiziert)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Schnell freigesetztes Exenatid 10 µg BID
N	229	146
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,5	8,5
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE) ²	-1,4 (±0,1)	-1,0 (±0,1)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert gegenüber schnell freigesetztem Exenatid (95 % CI)²	-0,37* (-0,63; -0,10)	
Patienten (%), die HbA_{1c} < 7 % erreichten³	49	43
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	97	97
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE) ²	-1,5 (±0,3)	-1,9 (±0,4)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert gegenüber schnell freigesetztem Exenatid (95 % CI)	+0,40 (-0,48; 1,28)	
Mittlere Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels gegenüber dem Ausgangswert (mmol/l) (± SE)²	-1,8 (±0,2)	-1,3 (±0,3)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert gegenüber schnell freigesetztem Exenatid (95 % CI)²	-0,56 (-1,20; 0,08)	

QW = einmal wöchentlich, BID = zweimal täglich, N = Anzahl Patienten pro Behandlungsgruppe, SE (*standard error*) = Standardfehler, CI = Konfidenzintervall.

*p-Wert < 0,01

¹ Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

² *Least-Square*-Mittelwerte.

³ *Last Observation Carried Forward* (LOCF) (zuletzt erhobene Beobachtung).

In einer 28-wöchigen offenen Studie (verblindete orale Medikation) wurde Bydureon BCise mit Sitagliptin und Placebo bei Patienten verglichen, die auch täglich Metformin ≥ 1500 mg einnahmen. Bydureon BCise zeigte Überlegenheit sowohl gegenüber Sitagliptin als auch gegenüber Placebo in Bezug auf die Reduktion des HbA_{1c}-Wertes, ausgehend vom Ausgangswert bis Woche 28 (Tabelle 3).

Sowohl Patienten, die Bydureon BCise erhielten, als auch Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden, erzielten eine Gewichtsreduktion in Woche 28 im Vergleich zum Ausgangswert (Tabelle 3). Die Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen war nicht signifikant.

Tabelle 3: Ergebnisse einer 28-wöchigen Studie mit Bydureon BCise versus Sitagliptin und Placebo in Kombination mit Metformin (*Intent-to-treat*-Patienten modifiziert¹)

	Bydureon BCise 2 mg QW	Sitagliptin 100 mg QD	Placebo QD
N	181	122	61
Mittlerer HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert	8,4	8,5	8,5
Änderung gegenüber Ausgangswert (\pm SE) ²	-1,1 (\pm 0,1)	-0,8 (\pm 0,1)	-0,4 (\pm 0,2)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert versus Sitagliptin (95 % CI)²	-0,38* (-0,70; -0,06)		
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert versus Placebo (95 % CI)²	-0,72** (-1,15; -0,30)		
Patienten (%), die HbA_{1c} < 7 % erreichten³	43*	32	25
Mittleres Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert	89	88	89
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (\pm SE) ²	-1,1 (\pm 0,3)	-1,2 (\pm 0,3)	+0,2 (\pm 0,5)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert versus Sitagliptin (95 % CI)²	+0,07 (-0,73; 0,87)		
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert versus Placebo (95 % CI)²	-1,27# (-2,34; -0,20)		
Mittlere Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels gegenüber dem Ausgangswert (mmol/l) (\pm SE)²	-1,2 (\pm 0,2)	-0,6 (\pm 0,3)	+0,5 (\pm 0,4)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert versus Sitagliptin (95 % CI)²	-0,56 (-1,21; 0,09)		
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert versus Placebo (95 % CI)²	-1,71§ (-2,59; -0,83)		

QW = einmal wöchentlich, QD = einmal täglich, N = Anzahl Patienten pro Behandlungsgruppe, SE (*standard error*) = Standardfehler, CI = Konfidenzintervall.

* p-Wert < 0,05, **p-Wert < 0,01, #Nominaler p-Wert < 0,05, §Nominaler p-Wert < 0,001.

¹ Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

² *Least-Square*-Mittelwerte.

³ *Last Observation Carried Forward* (LOCF) (zuletzt erhobene Beobachtung).

Depot-Exenatid

In zwei Studien mit Erwachsenen wurde Depot-Exenatid 2 mg einmal wöchentlich verglichen mit schnell freigesetztem Exenatid 5 µg zweimal täglich über 4 Wochen, gefolgt von schnell freigesetztem Exenatid 10 µg zweimal täglich. Eine Studie dauerte 24 Wochen (n=252) und die andere 30 Wochen (n=295), gefolgt von einer offenen Verlängerung, in der alle Patienten Depot-Exenatid 2 mg einmal wöchentlich für weitere 7 Jahre erhielten (n=258). In beiden Studien waren Reduktionen des HbA_{1c} in

beiden Behandlungsgruppen bereits bei der ersten Kontrolle des HbA_{1c} nach Behandlungsbeginn feststellbar (Woche 4 bzw. 6).

Depot-Exenatid führte zu einer statistisch signifikanten Reduktion des HbA_{1c} verglichen mit Patienten, die schnell freigesetztes Exenatid erhielten (Tabelle 4).

Eine klinisch relevante Wirkung der Behandlung mit Depot-Exenatid und schnell freigesetztem Exenatid bezüglich des HbA_{1c}-Werts wurde unabhängig von der sonstigen antidiabetischen Therapie in beiden Studien beobachtet.

In den zwei Studien erreichten klinisch relevant und statistisch signifikant mehr mit Depot-Exenatid behandelte als mit schnell freigesetztem Exenatid behandelte Patienten eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts auf $\leq 7\%$ oder $< 7\%$ ($p < 0,05$ bzw. $p \leq 0,0001$).

Sowohl mit Depot-Exenatid als auch mit schnell freigesetztem Exenatid behandelte Patienten erzielten eine Reduktion des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert, der Unterschied in den beiden Behandlungsarmen war nicht signifikant.

In der unkontrollierten Studienverlängerung erreichten auswertbare Patienten, die in Woche 30 (n=121) von schnell freigesetztem auf Depot-Exenatid umgestellt wurden, in Woche 52 die gleiche Verbesserung des HbA_{1c}-Werts von -2,0 % gegenüber dem Ausgangswert wie Patienten, die mit Depot-Exenatid behandelt wurden. Bei allen Patienten, die die unkontrollierte Studienverlängerung von 7 Jahren abgeschlossen haben (n=122 von 258 Patienten, die in die Verlängerungsphase eingeschlossen waren), stieg der HbA_{1c}-Wert mit der Zeit ab Woche 52 nach und nach an, war aber nach 7 Jahren gegenüber dem Ausgangswert immer noch reduziert (-1,5 %). Der Gewichtsverlust blieb bei diesen Patienten über die 7 Jahre erhalten.

Tabelle 4: Ergebnisse zweier Studien mit Depot-Exenatid versus schnell freigesetztem Exenatid in Kombination mit Diät und Bewegung allein, Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Metformin und/oder Thiazolidindion (*Intent-to-treat*-Patienten)

Studie über 24 Wochen	Depot-Exenatid 2 mg	Schnell freigesetztes Exenatid 10 µg 2-mal täglich
N	129	123
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,5	8,4
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
Patienten (%), die HbA_{1c} < 7 % erreichten	58	30
Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	97	94
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (± 0,4)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
Studie über 30 Wochen		
N	148	147
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,3	8,3
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Patienten (%), die HbA_{1c} < 7 % erreichten	73	57
Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	102	102
Änderung gegenüber Ausgangswert (± SE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

SE (*standard error*) = Standardfehler, CI = Konfidenzintervall, * p-Wert < 0,05, **p-Wert < 0,0001

Es wurde eine Studie mit Erwachsenen über die Dauer von 26 Wochen durchgeführt, in der Depot-Exenatid 2 mg mit Insulin glargin einmal täglich verglichen wurde. Depot-Exenatid zeigte sich im Vergleich zur Behandlung mit Insulin glargin in Bezug auf die Änderung des HbA_{1c}-Werts überlegen, reduzierte das mittlere Körpergewicht signifikant und war mit weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Ergebnisse einer 26-wöchigen Studie mit Depot-Exenatid versus Insulin glargin in Kombination mit Metformin allein oder mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Intent-to-treat-Patienten)

	Depot-Exenatid 2 mg	Insulin glargin¹
N	233	223
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,3	8,3
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (± SE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Patienten (%), die HbA_{1c} ≤ 7% erreichten	62	54
Änderung des Nüchternblutzuckerspiegels (mmol/l) (± SE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	91	91
Änderung zum Ausgangswert (± SE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

SE=Standardfehler, CI=Konfidenzintervall, *p-Wert <0,05

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

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

In einer 26-wöchigen doppelblinden Studie wurde Depot-Exenatid mit täglichen Höchstdosen von Sitagliptin und Pioglitazon bei erwachsenen Patienten verglichen, die begleitend Metformin einnahmen. Alle Behandlungsgruppen zeigten eine signifikante Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert. Bezüglich der HbA_{1c}-Änderung gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich Depot-Exenatid sowohl gegenüber Sitagliptin als auch gegenüber Pioglitazon überlegen.

Mit Depot-Exenatid wurde das Körpergewicht signifikant stärker reduziert als mit Sitagliptin. Bei mit Pioglitazon behandelten Patienten nahm das Körpergewicht zu (Tabelle 6).

Tabelle 6: Ergebnisse einer 26-wöchigen Studie mit Depot-Exenatid versus Sitagliptin und versus Pioglitazon in Kombination mit Metformin (*Intent-to-treat*-Patienten)

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

SE=Standardfehler, CI=Konfidenzintervall, *p-Wert <0,05, ** p <0,0001

Die Kombination von Depot-Exenatid und Dapagliflozin wurde in einer 28-wöchigen, doppelblinden Studie mit Erwachsenen mit Depot-Exenatid allein und Dapagliflozin allein bei Patienten verglichen, die auch Metformin einnahmen. Alle Behandlungsgruppen zeigten eine Reduktion des HbA_{1c} gegenüber dem Ausgangswert. Bezüglich der HbA_{1c}-Senkung gegenüber dem Ausgangswert zeigte sich die Depot-Exenatid-und-Dapagliflozin-Gruppe überlegen gegenüber Depot-Exenatid allein und Dapagliflozin allein (siehe Tabelle 7).

Die Kombination von Depot-Exenatid und Dapagliflozin zeigte signifikant größere Gewichtsreduktionen im Vergleich zum jeweiligen Arzneimittel allein (Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnisse einer 28-wöchigen Studie mit Depot-Exenatid und Dapagliflozin im Vergleich zu Depot-Exenatid allein und Dapagliflozin allein, in Kombination mit Metformin (Intent-to-treat-Patienten)

	Depot-Exenatid 2 mg QW + Dapagliflozin 10 mg QD	Depot-Exenatid 2 mg QW + Placebo QD	Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW
N	228	227	230
Mittlerer HbA_{1c} (%)			
Ausgangswert	9,3	9,3	9,3
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (\pm SE) ^a	-2,0 (\pm 0,1)	-1,6 (\pm 0,1)	-1,4 (\pm 0,1)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Kombination und einzelner Arzneimittel (95 % CI)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
Patienten (%) die HbA_{1c} < 7 % erreichten	45	27	19
Mittlere Änderung des Nüchternblutzuckers gegenüber dem Ausgangswert (mmol/l) (\pmSE)^a			
Ausgangswert	-3,7 (\pm 0,2)	-2,5 (\pm 0,2)	-2,7 (\pm 0,2)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Kombination und einzelner Arzneimittel (95 % CI)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
Mittlere Änderung des postprandialen Blutzuckers nach 2 Stunden gegenüber dem Ausgangswert (mmol/l) (\pmSE)^a			
Ausgangswert	-4,9 (\pm 0,2)	-3,3 (\pm 0,2)	-3,4 (\pm 0,2)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Kombination und einzelner Arzneimittel (95 % CI)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
Mittleres Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert	92	89	91
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (\pm SE) ^a	-3,6 (\pm 0,3)	-1,6 (\pm 0,3)	-2,2 (\pm 0,3)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Kombination und einzelner Arzneimittel (95 % CI)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW=einmal wöchentlich, QD=einmal täglich, SE=Standardfehler, CI=Konfidenzintervall, N=Anzahl an Patienten.

^a Adjustierte *Least-Squares*-Mittelwerte (*LS Mean*) und Behandlungsgruppendifferenz(en) der Änderung gegenüber den Ausgangswerten in Woche 28 werden dargestellt anhand eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM) einschließlich Behandlung, Region, HbA_{1c}-Ausgangswert Stratum (< 9,0 % oder \geq 9,0 %), Woche sowie Behandlung durch wöchentliche Einwirkung als feststehende Faktoren und dem Ausgangswert als Kovariate.

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

p-Werte sind alle adjustierte p-Werte für Multiplizität.

Analysen schließen Messungen nach *rescue*-Therapie und nach vorzeitigem Absetzen der Studienmedikation aus.

In einer 28-wöchigen, doppelblinden Studie mit Erwachsenen wurde Depot-Exenatid als *Add-on* zu Insulin glargin allein oder mit Metformin verglichen mit Placebo als *Add-on* zu Insulin glargin allein oder mit Metformin. Insulin glargin wurde entsprechend einem Nüchternplasmaglukose-Zielwert von 4,0 bis 5,5 mmol/l (72 bis 99 mg/dl) dosiert. Depot-Exenatid zeigte eine Überlegenheit gegenüber Placebo bei der Senkung des HbA_{1c}-Wertes vom Ausgangswert bis Woche 28 (Tabelle 8).

Depot-Exenatid war Placebo überlegen in Bezug auf die Reduzierung des Körpergewichtes in Woche 28 (Tabelle 8).

Tabelle 8: Ergebnisse einer 28-wöchigen Studie mit Depot-Exenatid versus Placebo in Kombination mit Insulin glargin allein oder mit Metformin (*Intent-to-treat*-Patienten)

	Depot-Exenatid 2 mg + Insulin glargin ^a	Placebo + Insulin glargin ^a
N	230	228
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,5	8,5
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (± SE) ^b	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
Patienten (%), die HbA_{1c} ≤ 7%^c erreichten	33*	7
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	94	94
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (± SE) ^b	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
Mittlere Änderung des postprandialen Blutzuckers nach 2 Stunden gegenüber dem Ausgangswert (mmol/l) (± SE)^{b,d}	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen den Behandlungen (95 % CI)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N=Anzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe, SE=Standardfehler, CI=Konfidenzintervall, *p-Wert <0,001 (adjustiert für Multiplizität).

^a Die Änderung der *Least-Squares*-Mittelwerte (*LS Means*) in Bezug auf die mittlere Insulin-Tagesdosis betrug 1,6 Einheiten für die Depot-Exenatid-Gruppe und 3,5 Einheiten für die Placebo-Gruppe.

^b Adjustierte *LS-Mean-Werte* und Behandlungsgruppendifferenz(en) in Bezug auf die Änderung gegenüber den Ausgangswerten in Woche 28 werden dargestellt anhand eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM) einschließlich Behandlung, Region, HbA_{1c}-Ausgangswert Stratum (< 9,0 % oder ≥ 9,0 %), Stratum Ausgangswert bei Sulfonylharnstoff-Anwendung (ja vs. nein), Woche sowie Behandlung durch wöchentliche Einwirkung als feststehende Faktoren und dem Ausgangswert als Kovariate. Die absolute Änderung des postprandialen Blutzuckers nach 2 Stunden in Woche 28 ist durch ein vergleichbares Modell unter Verwendung von ANCOVA dargestellt.

^c Alle Patienten mit fehlenden Endpunktdaten werden den *Non-Respondern* zugerechnet.

^d Nach einem Standardmahlzeit-Toleranztest.

Die Analysen schließen Messungen nach einer *rescue*-Therapie und nach einem vorzeitigem Absetzen der Studienmedikation aus.

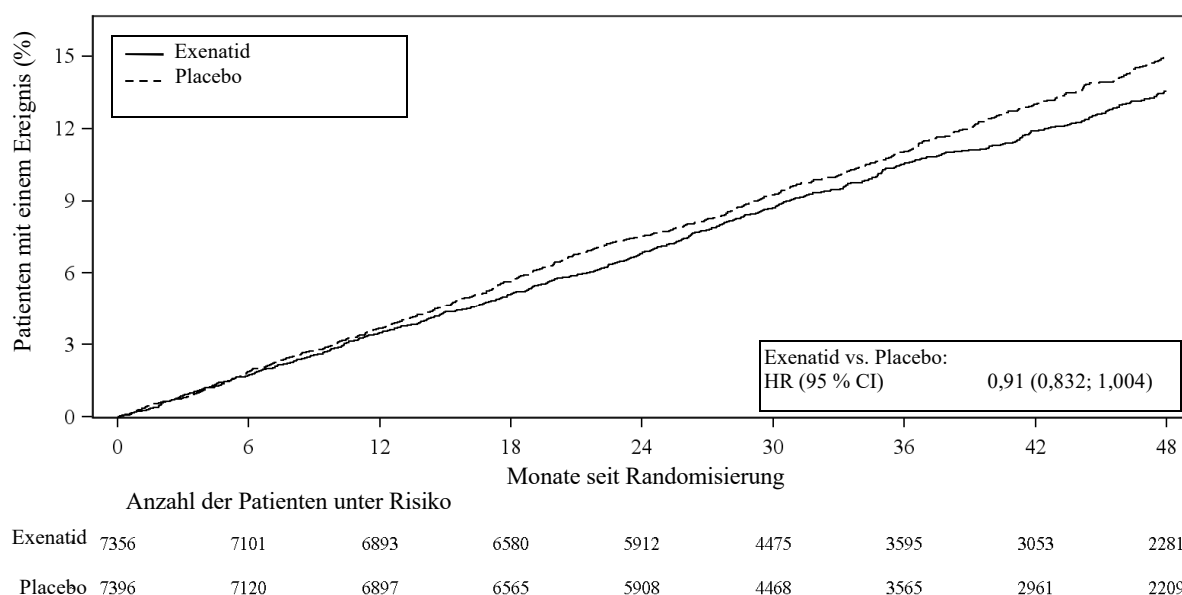
Kardiovaskuläre Auswertung

EXSCEL war eine pragmatische Studie zu kardiovaskulären (CV) Ergebnissen mit erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes und unterschiedlichsten Graden kardiovaskulärer Risiken. Insgesamt wurden 14 752 Patienten 1:1 randomisiert, entweder auf Depot-Exenatid 2 mg einmal wöchentlich oder auf Placebo, in Ergänzung zur bestehenden, üblichen Behandlung, die SGLT-2-Inhibitoren beinhalten konnte. Die Patienten wurden entsprechend der üblichen klinischen Praxis über eine mediane Dauer von 38,7 Monaten begleitet bei einer medianen Behandlungsdauer von 27,8 Monaten. Der Vitalstatus am Ende der Studie war für 98,9 % der Patienten in der Depot-Exenatidgruppe bzw. 98,8 % der Patienten in der Placebogruppe bekannt. Das mittlere Alter bei Studieneinschluss betrug 62 Jahre (darunter 8,5 % Patienten ≥ 75 Jahre). Etwa 62 % der Patienten waren Männer. Der mittlere BMI betrug $32,7 \text{ kg/m}^2$ und die mittlere Diabetesdauer 13,1 Jahre. Der mittlere HbA_{1c}-Wert betrug 8,1 %. Etwa 49,3 % der Patienten hatten eine leichte Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] ≥ 60 bis $\leq 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und 21,6 % hatten eine moderate Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis $\leq 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Insgesamt hatten 26,9 % der Patienten kein CV-Ereignis in der Vorgeschichte, 73,1 % hatten mindestens ein vorangegangenes CV-Ereignis.

Der primäre Sicherheitsendpunkt (Nichtunterlegenheit) und Wirksamkeitsendpunkt (Überlegenheit) in EXSCEL war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines bestätigten schweren, unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE): kardiovaskulär (CV)-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt (MI) oder nicht tödlicher Schlaganfall. Die Gesamtmortalität wurde als initialer, sekundärer Endpunkt bewertet.

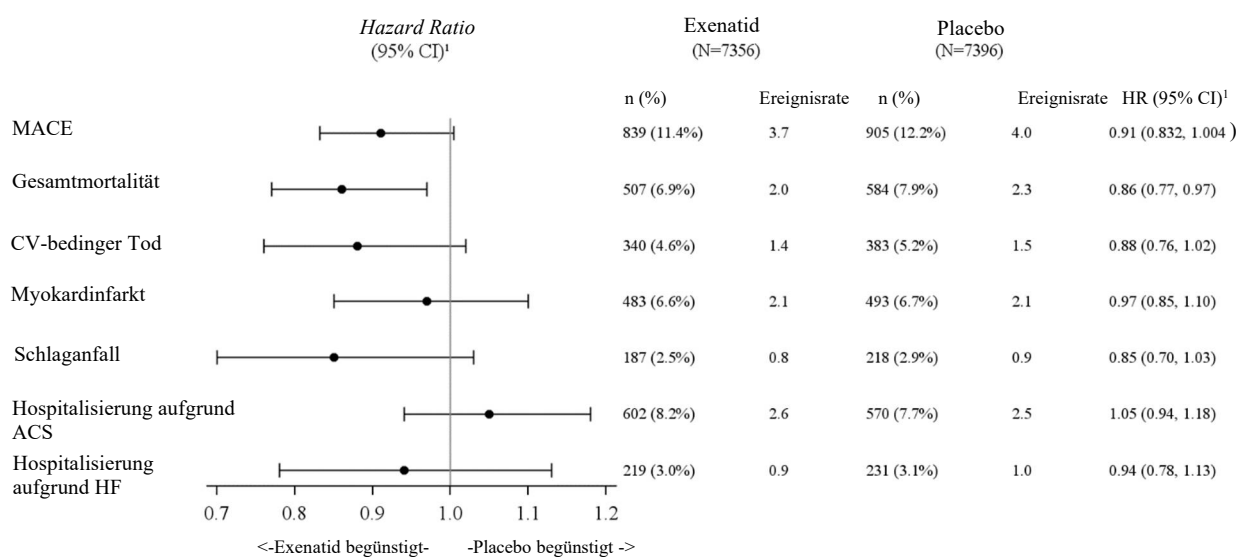
Depot-Exenatid führte zu keiner Erhöhung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im Vergleich zu Placebo bei Anwendung in Ergänzung zur bestehenden üblichen Behandlung (HR: 0,91; 95 % CI: 0,832; 1,004; $P < 0,001$ für Nichtunterlegenheit), siehe Abbildung 1. In einer präspezifizierten Subgruppen-Analyse in EXSCEL betrug die HR für MACE 0,86 (95 % CI: 0,77–0,97) bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ und 1,01 (95 % CI: 0,86–1,19) bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Die Ergebnisse der primären zusammengesetzten und sekundären kardiovaskulären Endpunkte sind in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 1: Zeit bis zum ersten adjudizierten MACE (Intent-to-treat-Patienten)



HR=hazard ratio, CI=Konfidenzintervall

Abbildung 2: Forest Plot: Analyse der primären und sekundären Endpunkte (*Intent-to-treat-Patienten*)



ACS=akutes Koronarsyndrom; CI=Konfidenzintervall; CV=kardiovaskulär; HF= Herzinsuffizienz; HR=*hazard ratio*; MACE=schweres, unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis; MI=Myokardinfarkt; n=Anzahl der Patienten mit einem Ereignis; N=Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe.

¹ HR (aktiv/Placebo) und CI basieren auf dem Cox-Regressionsmodell zur proportionalen Gefährdung, stratifiziert nach vorangegangenen CV-Ereignis, mit der Behandlungsgruppe als nur explanatorische Variable.

Der Bedarf an zusätzlichen, antihyperglykämischen Arzneimitteln war in der Depot-Exenatidgruppe um 33 % reduziert (expositionsbereinigte Inzidenz von 10,5 pro 100 Patientenjahre) im Vergleich zur Placebogruppe (expositionsbereinigte Inzidenz von 15,7 pro 100 Patientenjahre). Während des Studienverlaufs wurde eine Reduktion des HbA_{1c}-Werts mit einem Gesamtbehandlungsunterschied von -0,53 % (Depot-Exenatid vs. Placebo) beobachtet.

Körpergewicht

In allen Studien mit Depot-Exenatid-Formulierungen wurde eine Reduktion des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Diese Verringerung des Körpergewichts wurde unabhängig vom Auftreten von Übelkeit beobachtet; allerdings nahmen die Patienten, bei denen Übelkeit auftrat, stärker ab (mittlere Abnahme von -1,9 kg bis -5,2 kg mit Übelkeit gegenüber -1,0 kg bis -2,9 kg ohne Übelkeit).

Plasma-/Serumglucose

Die Behandlung mit Depot-Exenatid führte zu einer signifikanten Abnahme der Plasma-/Serumglucosekonzentrationen in nüchternem Zustand; diese Reduktionen wurden bereits nach 4 Wochen beobachtet. In der Placebo-kontrollierten Studie mit Insulin glargin betrug die Änderung gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 28 für die Nüchternplasmaglucose -0,7 mmol/l in der Depot-Exenatid-Gruppe und -0,1 mmol/l in der Placebo-Gruppe. Zusätzlich wurde eine Abnahme der postprandialen Konzentrationen beobachtet. Bei beiden Depot-Exenatid-Formulierungen hielt die Verbesserung der Nüchternplasmaglucose-Konzentrationen über 52 Wochen an.

Betazellfunktion

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

Blutdruck

In den Studien mit Depot-Exenatid-Formulierungen wurde eine Reduktion des systolischen Blutdrucks beobachtet (0,8 mmHg bis 4,7 mmHg). In der 30-wöchigen Studie im Vergleich zu schnell freigesetztem Exenatid kam es sowohl bei Depot-Exenatid als auch bei schnell freigesetztem Exenatid

zu einer signifikanten Senkung des systolischen Blutdrucks im Vergleich zum Ausgangswert ($4,7 \pm 1,1$ mmHg bzw. $3,4 \pm 1,1$ mmHg); die Unterschiede zwischen den Behandlungen waren nicht signifikant. Die Verbesserung des Blutdrucks hielt über 52 Wochen an.

In der Placebo-kontrollierten Studie mit Insulin glargin betrug die Änderung gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 28 beim systolischen Blutdruck $-2,6$ mmHg für die Depot-Exenatid-Gruppe und $-0,7$ mmHg für die Placebo-Gruppe.

Die Behandlung mit der Kombination von Depot-Exenatid und Dapagliflozin ergab in Woche 28 eine signifikante mittlere Reduktion des systolischen Blutdrucks von $-4,3 \pm 0,8$ mmHg im Vergleich zu $-1,2 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,01$) mit Depot-Exenatid allein oder $-1,8 \pm 0,8$ mmHg ($p < 0,05$) mit Dapagliflozin allein.

Nüchternblutfette

Depot-Exenatid zeigt keine negativen Wirkungen auf die Blutfettwerte.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Depot-Exenatid 2 mg einmal wöchentlich oder Placebo wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes untersucht, die mit Diät und Bewegung allein oder in Kombination mit einer stabilen Dosis oraler Antidiabetika und/oder Insulin behandelt wurden. Bezüglich der Senkung des HbA_{1c}-Wertes nach 24 Wochen war Depot-Exenatid gegenüber Placebo überlegen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Ergebnisse einer 24-wöchigen Studie mit Depot-Exenatid versus Placebo bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter (Intent-to-treat-Patienten)

	Depot-Exenatid 2 mg QW	Placebo QW
Intent-to-treat-Population (N)	58	24
Mittlerer HbA_{1c} (%)		
Ausgangswert	8,11	8,22
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (\pm SE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert vs. Placebo (95 % CI) ^a	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Mittlerer Nüchternblutzuckerspiegel (mmol/l)		
Ausgangswert	9,24	9,08
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (\pm SE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert vs. Placebo (95 % CI) ^b	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Mittleres Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert	100,33	96,96
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (\pm SE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert vs. Placebo (95 % CI) ^b	-1,22 (-3,59; 1,15)	
Anteil, der HbA_{1c} < 7,0 % erreichte	31,0 %	8,3 %
Anteil, der HbA_{1c} ≤ 6,5 % erreichte	19,0 %	4,2 %

	Depot-Exenatid 2 mg QW	Placebo QW
Anteil, der HbA_{1c} < 6,5 % erreichte	19,0 %	4,2 %

*p=0,012

^a Adjustierte *LS-Mean-Werte* und Behandlungsgruppendifferenz in Bezug auf die Änderung gegenüber den Ausgangswerten bei jedem Besuch werden dargestellt anhand eines MMRM einschließlich Behandlungsgruppe, Region, Besuch, Behandlungsgruppe-nach-Besuchsinteraktion, HbA_{1c}-Ausgangswert und HbA_{1c}-Ausgangswert-nach-Besuchsinteraktion als feststehende Faktoren unter Verwendung einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix.

^b Adjustierte *LS-Mean-Werte* und Behandlungsgruppendifferenz in Bezug auf die Änderung gegenüber den Ausgangswerten bei jedem Besuch werden dargestellt anhand eines MMRM einschließlich Behandlungsgruppe, Region, Besuch, Behandlungsgruppe-nach-Besuchsinteraktion, Ausgangswert, HbA_{1c}-Screening (< 9,0 % oder ≥ 9,0 %) und Ausgangswert-nach-Besuchsinteraktion als feststehende Faktoren unter Verwendung einer unstrukturierten Kovarianz-Matrix.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Absorptionscharakteristik von Exenatid spiegelt die Eigenschaften der retardierten Formulierung von Depot-Exenatid wider. Sobald es im Kreislauf aufgenommen ist, wird Exenatid entsprechend seinen bekannten systemischen pharmakokinetischen Eigenschaften verteilt und ausgeschieden (wie in diesem Abschnitt beschrieben).

Absorption

Nach wöchentlichen Gaben von 2 mg Bydureon BCise lagen die mittleren Wirkstoffkonzentrationen innerhalb von 2 Wochen oberhalb der minimal wirksamen Konzentrationen (~ 50 pg/ml) und die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen stiegen bis Woche 8 langsam an. Im Folgenden wurden Exenatid-Konzentrationen von etwa 153-208 pg/ml aufrechterhalten, was das Erreichen des Steady-state anzeigt. Steady-state-Wirkstoffkonzentrationen werden während des einwöchigen Dosierungsintervalls zwischen den Einzelgaben aufrechterhalten, und es zeigen sich minimale Abweichungen (Spitzen- und Tiefstwerte) von dieser durchschnittlichen therapeutischen Konzentration.

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR 30 bis 89 ml/min/1,73 m²), die Bydureon BCise erhielten, wurden im Vergleich zu denen mit normaler Nierenfunktion keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei den Exenatid-Konzentrationen im Steady-state oder bei der Tolerabilität beobachtet.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Körpergewicht

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

Ältere Patienten

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

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

Kinder und Jugendliche

Die populationspharmakokinetische Analyse bei Jugendlichen und Kindern mit niedrigem ADA-Titer im Alter von 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zeigte, dass die Anwendung von Depot-Exenatid (2 mg) zu einer ähnlichen Exposition führte wie bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die mit schnell freigesetztem Exenatid oder Depot-Exenatid-Formulierungen erhobenen präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Schilddrüsentumore wurden bei Ratten und Mäusen nach Gabe langwirksamer GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet. In einer Karzinogenitätsstudie mit Depot-Exenatid über 2 Jahre wurde bei Ratten eine erhöhte Inzidenz von C-Zelladenomen und C-Zellkarzinomen bei Dosen beobachtet, die dem ≥ 2 -fachen der systemischen Exposition beim Menschen, basierend auf der AUC, entsprachen. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist derzeit unbekannt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

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

Trägersubstanz

Mittelkettige Triglyceride

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Die Pens können vor der Anwendung bis zu 4 Wochen bei unter 30 °C gelagert werden.

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

Die Pens müssen flach gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Suspension ist in eine 2-ml-Kartusche aus Typ-I-Glas abgefüllt, die auf der einen Seite mit einer Brombutyl-Gummidichtung/Kappenkombination (combiseal) und auf der anderen Seite mit einem Brombutyl-Gummistopfen verschlossen ist. Das fertige Arzneimittel besteht aus der mit der Suspension gefüllten Kartusche, die in den Pen eingebaut ist. Der Pen enthält eine integrierte Nadel.

Packungsgrößen zu 4 Einzeldosis-Fertigpens (BCise) und eine Bündelpackung mit 12 (3 Packungen je 4) Einzeldosis-Fertigpens (BCise).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Fertigpen ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Patienten und Betreuungspersonen müssen von medizinischem Fachpersonal geschult werden.

Der BCise Pen muss aus dem Kühlschrank genommen werden und vor der Injektion mindestens 15 Minuten flach gelagert werden. Die Suspension wird gemischt, indem sie mindestens 15 Sekunden kräftig geschüttelt wird. Die Suspension sollte vor dem Gebrauch visuell beurteilt werden. Die Suspension darf erst angewendet werden, wenn sie gleichmäßig gemischt wurde und weiß bis cremefarben ist und ein milchiges Aussehen hat, ohne dass weißes Arzneimittelpulver im Fenster des Pens an den Seiten, unten oder oben sichtbar sind. Nachdem die Suspension vollständig gemischt wurde, müssen die Vorbereitungsschritte unverzüglich vorgenommen und die Suspension subkutan injiziert werden. Für weitere Informationen zur Suspension und Gabe siehe Packungsbeilage und „Bedienungsanleitung für den Anwender“.

Der Patient muss angewiesen werden, den Pen nach jeder Injektion auf sichere Art zu entsorgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/696/005-006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juni 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Schweden

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Vereinigtes Königreich

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - 4 EINZELDOSIS-SETS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Exenatid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver

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

Saccharose

Lösungsmittel:

Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)

Natriumchlorid

Polysorbat 20

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Jede Packung enthält 4 Einzeldosis-Sets:

1 Einzeldosis-Set enthält:

1 Durchstechflasche mit 2 mg Exenatid

1 Fertigspritze mit 0,65 ml Lösungsmittel

1 Verbindungsstück für die Durchstechflasche

2 Injektionsnadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Befolgen Sie für Zubereitung und Injektion Ihrer Dosis die Bedienungsanleitung für den Anwender
Subkutane Anwendung.

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

Einmal wöchentlich.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Das Set kann vor Anbruch bis zu 4 Wochen bei bis zu 30 °C gelagert werden.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/11/696/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

bydureon

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER INTERMEDIÄREN UMHÜLLUNG

INNERER UMKARTON – BÜNDELPACKUNG MIT 3 X (4 EINZELDOSIS-SETS) – OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Exenatid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver

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

Saccharose

Lösungsmittel:

Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)

Natriumchlorid

Polysorbat 20

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

Teil einer Bündelpackung mit 3 x (4 Einzeldosis-Sets). Einzelverkauf unzulässig.

Jeder Umkarton enthält 4 Einzeldosis-Sets:

1 Einzeldosis-Set enthält:

1 Durchstechflasche mit 2 mg Exenatid

1 Fertigspritze mit 0,65 ml Lösungsmittel

1 Verbindungsstück für die Durchstechflasche

2 Injektionsnadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Befolgen Sie für Zubereitung und Injektion Ihrer Dosis die Bedienungsanleitung für den Anwender.

Subkutane Anwendung.

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

Einmal wöchentlich

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Das Set kann vor Anbruch bis zu 4 Wochen bei bis zu 30 °C gelagert werden.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/11/696/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

bydureon

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON, BÜNDELPACKUNG MIT 3 X (4 EINZELDOSIS-SETS) – MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Exenatid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver

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

Saccharose

Lösungsmittel:

Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)

Natriumchlorid

Polysorbat 20

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Bündelpackung mit 3 x (4 Einzeldosis-Sets). Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Befolgen Sie für Zubereitung und Injektion Ihrer Dosis die Bedienungsanleitung für den Anwender
Subkutane Anwendung.

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

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Das Set kann vor Anbruch bis zu 4 Wochen bei bis zu 30 °C gelagert werden.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/11/696/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

bydureon

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Bydureon 2 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionszubereitung
Exenatid
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 mg

6. WEITERE ANGABEN

AstraZeneca AB

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DES LÖSUNGSMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lösungsmittel für Bydureon

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,65 ml

6. WEITERE ANGABEN

AstraZeneca AB

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (PACKUNG MIT 4 EINZELDOSIS-FERTIGPENS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bydureon 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen
Exenatid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 2 mg Exenatid. Nach Herstellung der Suspension beträgt die abgegebene Dosis 2 mg/0,65 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver

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

Saccharose

Lösungsmittel:

Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)

Natriumchlorid

Polysorbat 20

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Wasser für Injektionszwecke

Natriumhydroxid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

4 Einzeldosis-Fertigpens

1 Ersatz-Injektionsnadel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Befolgen Sie für Zubereitung und Injektion Ihrer Dosis die Bedienungsanleitung für den Anwender
Subkutane Anwendung

Nur zur einmaligen Anwendung

Bydureon muss unmittelbar nach dem Mischen injiziert werden.

Einmal wöchentlich

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigungs können vor Anbruch bis zu 4 Wochen bei bis zu 30 °C gelagert werden.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/11/696/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

bydureon

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER INTERMEDIÄREN UMHÜLLUNG

INNERER UMKARTON, BÜNDELPACKUNG MIT 3 X (4 EINZELDOSIS-FERTIGPENS) – OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bydureon 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen
Exenatid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 2 mg Exenatid. Nach Herstellung der Suspension beträgt die abgegebene Dosis 2 mg/0,65 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver

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

Saccharose

Lösungsmittel:

Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)

Natriumchlorid

Polysorbat 20

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Wasser für Injektionszwecke

Natriumhydroxid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension

4 Einzeldosis-Fertigpens. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

1 Ersatz-Injektionsnadel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Befolgen Sie für Zubereitung und Injektion Ihrer Dosis die Bedienungsanleitung für den Anwender.

Subkutane Anwendung

Nur zur einmaligen Anwendung

Bydureon muss unmittelbar nach dem Mischen injiziert werden.

Einmal wöchentlich

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigungs können vor Anbruch bis zu 4 Wochen bei bis zu 30 °C gelagert werden.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/11/696/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

bydureon

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER BÜNDELPACKUNG MIT 3 X (4 EINZELDOSIS-FERTIGPENS) – MIT BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bydureon 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen
Exenatid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen enthält 2 mg Exenatid. Nach Herstellung der Suspension beträgt die abgegebene Dosis 2 mg/0,65 ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver

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

Saccharose

Lösungsmittel:

Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)

Natriumchlorid

Polysorbat 20

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O

Wasser für Injektionszwecke

Natriumhydroxid

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Bündelpackung mit 12 (3 Packungen zu je 4) Einzeldosis-Fertigpens.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Befolgen Sie für Zubereitung und Injektion Ihrer Dosis die Bedienungsanleitung für den Anwender.

Subkutane Anwendung

Nur zur einmaligen Anwendung

Bydureon muss unmittelbar nach dem Mischen injiziert werden.

Einmal wöchentlich

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigungs können vor Anbruch bis zu 4 Wochen bei bis zu 30 °C gelagert werden.

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

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/11/696/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

bydureon

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FÜR DEN GRIFF DES PENS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Bydureon 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension
Exenatid
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 mg

6. WEITERE ANGABEN

AstraZeneca AB

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (PACKUNG MIT 4 EINZELDOSIS-FERTIGPENS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bydureon 2 mg Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen
Exenatid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen gibt eine Dosis von 2 mg Exenatid in 0,85 ml ab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver

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

Saccharose

Trägersubstanz

Mittelkettige Triglyceride

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension

4 Einzeldosis-Fertigpens (BCise)

BCise

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Befolgen Sie die Bedienungsanleitung für den Anwender für die Vorbereitung und Injektion Ihrer Dosis.

Nur zur einmaligen Anwendung

Einmal wöchentlich

Vor der Anwendung gut schütteln.

Bydureon muss unmittelbar nach dem Mischen und Zubereiten injiziert werden.

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Der Fertipgen kann vor dem Gebrauch bis zu 4 Wochen bei bis zu 30 °C gelagert werden.

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

Der Fertipgen muss flach gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/11/696/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Bydureon bcise

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER INTERMEDIÄREN UMHÜLLUNG

INNERER UMKARTON, BÜNDELPACKUNG MIT 3 X (4 EINZELDOSIS-FERTIGPENS) – OHNE BLUE BOX

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bydureon 2 mg Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen
Exenatid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen gibt eine Dosis von 2 mg Exenatid in 0,85 ml ab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver

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

Saccharose

Trägersubstanz

Mittelkettige Triglyceride

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension

4 Einzeldosis-Fertigpens (BCise). Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

BCise

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Befolgen Sie die Bedienungsanleitung für den Anwender für die Vorbereitung und Injektion Ihrer Dosis.

Nur zur einmaligen Anwendung

Einmal wöchentlich

Vor der Anwendung gut schütteln.

Bydureon muss unmittelbar nach dem Mischen und Zubereiten injiziert werden.

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Der Fertipgen kann vor dem Gebrauch bis zu 4 Wochen bei bis zu 30 °C gelagert werden.

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

Der Fertipgen muss flach gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/11/696/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Bydureon bcise

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**ÄUSSERER UMKARTON, BÜNDELPACKUNG MIT 3 X (4 EINZELDOSIS-FERTIGPENS)
– MIT BLUE BOX**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bydureon 2 mg Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen
Exenatid

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Fertigpen gibt eine Dosis von 2 mg Exenatid in 0,85 ml ab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Pulver

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

Saccharose

Trägersubstanz

Mittelkettige Triglyceride

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Depot-Injektionssuspension

Bündelpackung: 12 (3 Packungen je 4) Einzeldosis-Fertigpens (BCise)

BCise

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Befolgen Sie die Bedienungsanleitung für den Anwender für die Vorbereitung und Injektion Ihrer Dosis.

Nur zur einmaligen Anwendung

Einmal wöchentlich

Vor der Anwendung gut schütteln.

Bydureon muss unmittelbar nach dem Mischen und Zubereiten injiziert werden.

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Der Fertigpen kann vor dem Gebrauch bis zu 4 Wochen bei bis zu 30 °C gelagert werden.

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

Der Fertigpen muss flach gelagert werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/11/696/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Bydureon bcise

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT FÜR DEN FERTIGPEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Bydureon 2 mg Depot-Injektionssuspension
Exenatid
s.c.
BCise

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2 mg

6. WEITERE ANGABEN

AstraZeneca AB

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Bydureon und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bydureon beachten?
3. Wie ist Bydureon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Bydureon aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Bydureon und wofür wird es angewendet?

Bydureon enthält den Wirkstoff Exenatid. Bydureon ist ein Arzneimittel zur Injektion, das zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes angewendet wird.

Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit den folgenden Arzneimitteln zur Diabetesbehandlung eingesetzt: Metformin, Sulfonylharnstoffe, Thiazolidindione (die Kombinationsbehandlung mit Thiazolidindionen wurde nur bei erwachsenen Patienten untersucht), SGLT2-Inhibitoren und/oder einem lang wirkenden Insulin. Zusätzlich verschreibt Ihr Arzt Ihnen jetzt dieses Arzneimittel, das hilft, Ihren Blutzucker zu kontrollieren. Behalten Sie Ihren Diät- und Bewegungsplan bei.

Sie sind Diabetiker, weil Ihr Körper nicht genug Insulin produziert, um den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren, oder weil Ihr Körper nicht in der Lage ist, das Insulin richtig zu nutzen. Dieses Arzneimittel hilft Ihrem Körper, die Insulinproduktion bei hohen Blutzuckerspiegeln zu erhöhen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bydureon beachten?

Bydureon darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Exenatid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal über Folgendes, bevor Sie Bydureon anwenden:

- Wenn Sie dieses Arzneimittel in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff anwenden, da eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) auftreten kann. Überprüfen Sie regelmäßig Ihren Blutzuckerspiegel. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob eines Ihrer Arzneimittel einen Sulfonylharnstoff enthält.

- Wenn Sie Typ-1-Diabetes oder eine diabetische Ketoazidose haben, da dieses Arzneimittel dann nicht angewendet werden darf.
- Wie dieses Arzneimittel zu spritzen ist. Es muss unter die Haut gespritzt werden und nicht in Vene oder Muskel.
- Wenn Sie eine Erkrankung, verbunden mit schweren Problemen mit Ihrer Magenentleerung (einschließlich Gastroparese [Magenlähmung]) oder bei der Verdauung haben, da die Anwendung dieses Arzneimittels dann nicht empfohlen wird. Der Wirkstoff in diesem Arzneimittel verlangsamt die Magenentleerung, sodass Nahrung langsamer Ihren Magen passiert.
- Falls Sie jemals unter einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) litten (siehe Abschnitt 4).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie zu schnell abnehmen (mehr als 1,5 kg wöchentlich), da dies möglicherweise Probleme wie Gallensteine verursachen kann.
- Wenn Sie unter einer schweren Nierenerkrankung leiden oder Dialysepatient sind, da die Anwendung dieses Arzneimittels dann nicht empfohlen wird.

Bydureon ist kein Insulin und sollte daher nicht als Ersatz für Insulin angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Bydureon kann bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter angewendet werden. Es liegen keine Daten für die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kinder unter 10 Jahren vor.

Anwendung von Bydureon zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, insbesondere:

- andere Arzneimittel zur Behandlung des Typ-2-Diabetes, wie Arzneimittel, die auf dieselbe Art wirken wie Bydureon (zum Beispiel: Liraglutid oder andere Exenatid-haltige Arzneimittel), da die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Bydureon nicht empfohlen wird.
- Arzneimittel zur Blutverdünnung (Antikoagulantien), z. B. Warfarin, da Sie eine zusätzliche Überprüfung der INR-Wertveränderungen (Bestimmung der Blutverdünnung) zu Beginn der Behandlung mit diesem Arzneimittel benötigen.
- ein Arzneimittel, das einen Sulfonylharnstoff enthält, da es zu einer Unterzuckerung (Hypoglykämie) kommen kann, wenn es zusammen mit Bydureon angewendet wird.
- wenn Sie Insulin anwenden. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Sie die Insulindosis verringern, und Ihnen empfehlen, Ihren Blutzucker häufiger zu kontrollieren, um einer Hyperglykämie (einem hohen Blutzuckerspiegel) und einer diabetischen Ketoazidose (einer Komplikation bei Diabetes, die auftritt, wenn der Körper aufgrund eines Insulinmangels nicht in der Lage ist, den Blutzucker abzubauen) vorzubeugen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel Ihr ungeborenes Kind schädigen kann. Daher soll es während der Schwangerschaft und mindestens 3 Monate vor Beginn einer geplanten Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Exenatid in die Muttermilch gelangt. Sie sollten dieses Arzneimittel während der Stillzeit nicht anwenden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie sollten Verhütungsmaßnahmen treffen, falls Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden könnten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie dieses Arzneimittel in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff anwenden, kann es zu einer Unterzuckerung (Hypoglykämie) kommen. Eine Hypoglykämie kann Ihre Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen. Bedenken Sie dies bitte in allen Situationen, in denen Sie sich und andere Personen einem Risiko aussetzen könnten (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen).

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Bydureon

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

3. Wie ist Bydureon anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie sollten dieses Arzneimittel einmal wöchentlich injizieren. Die Injektion kann zu jeder beliebigen Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten durchgeführt werden.

Spritzen Sie dieses Arzneimittel unter die Haut (subkutane Injektion) Ihres Bauches (Abdomen), Ihres Oberschenkels oder der Rückseite Ihres Oberarms. Spritzen Sie es nicht in eine Vene oder in einen Muskel.

Sie können jede Woche denselben Körperbereich zur Injektion nutzen, sollten dann aber die Injektionsstelle wechseln.

Mischen Sie niemals Insulin und Bydureon zusammen in dieselbe Injektion. Wenn Sie sich beide gleichzeitig spritzen müssen, verwenden Sie zwei einzelne Injektionen. Sie können beide Injektionen in dieselbe Körperregion setzen (zum Beispiel Ihren Bauchbereich), doch Sie sollten die Injektionen nicht direkt nebeneinander setzen.

Überprüfen Sie Ihren Blutzuckerspiegel regelmäßig, dies ist besonders wichtig, wenn Sie gleichzeitig ein Sulfonylharnstoff-Arzneimittel nehmen.

Folgen Sie der „Bedienungsanleitung für den Anwender“, die im Umkarton beiliegt. In dieser wird erklärt, wie Bydureon zu injizieren ist.

Vor der ersten Anwendung muss Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal erklären, wie Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Bevor Sie beginnen, überprüfen Sie, ob die Flüssigkeit in der Spritze klar und frei von Partikeln ist. Injizieren Sie die Suspension nach der Zubereitung nur, wenn diese weiß bis cremefarben ist und ein milchiges Aussehen hat. Sollten Klümpchen trockenen Pulvers an den Seiten oder am Boden der Durchstechflasche sichtbar sein, ist das Arzneimittel NICHT ausreichend vermischt. Schütteln Sie dann noch einmal kräftig, bis alles gut vermischt ist.

Sie sollten dieses Arzneimittel unmittelbar nach dem Mischen von Pulver und Lösungsmittel injizieren.

Nehmen Sie für jede Injektion eine neue Injektionsnadel und entsorgen Sie diese nach jeder Anwendung auf sicherem Wege, wie es Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erklärt worden ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Bydureon angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge dieses Arzneimittels angewendet haben, als Sie sollten, informieren Sie zuerst Ihren Arzt, da Sie unter Umständen ärztliche Hilfe benötigen. Eine zu große Menge dieses

Arzneimittels kann Übelkeit, Erbrechen, Schwindel oder Symptome einer Unterzuckerung hervorrufen (siehe Abschnitt 4).

Wenn Sie die Anwendung von Bydureon vergessen haben

Wählen Sie einen beliebigen Wochentag, an dem Sie sich Ihr Bydureon immer spritzen möchten.

Falls eine Injektion versäumt wurde und die nächste Dosis erst in 3 Tagen oder später fällig ist, sollten Sie sie so bald wie möglich nachholen. Die nächste Injektion können Sie am gewohnten Injektionstag spritzen. Falls eine Injektion versäumt wurde und die nächste Dosis schon in 1 oder 2 Tagen fällig ist, überspringen Sie die versäumte Injektion und spritzen Sie die nächste an dem Tag, an dem sie fällig ist. Sie können auch den von Ihnen gewählten Injektionstag wechseln, solange die letzte Dosis vor 3 Tagen oder früher gespritzt wurde.

Spritzen Sie nicht 2 Bydureon-Dosen innerhalb von 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie die volle Dosis Bydureon erhalten haben

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie die volle Dosis erhalten haben, injizieren Sie keine weitere Dosis dieses Arzneimittels. Spritzen Sie erst nächste Woche wieder wie geplant.

Wenn Sie die Anwendung von Bydureon abbrechen

Wenn Sie meinen, Sie sollten die Anwendung dieses Arzneimittels abbrechen, sprechen Sie bitte zunächst mit Ihrem Arzt. Wenn Sie dieses Arzneimittel absetzen, kann dies Ihren Blutzuckerspiegel beeinflussen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende allergische Reaktionen (Anaphylaxie) wurden selten berichtet (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen).

Sie müssen sofort Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie folgende Symptome bekommen:

- Schwellung von Gesicht, Zunge oder Kehle (Angioödem)
- Überempfindlichkeit (Ausschlag, Jucken und schnelles Anschwellen des Halses, Gesichts, Mundes oder der Kehle)
- Schluckbeschwerden
- Nesselsucht und Atemnot

Über Fälle einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) wurde bei Patienten, die dieses Arzneimittel erhielten, gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) berichtet. Eine Pankreatitis ist eine schwerwiegende, potenziell lebensbedrohende Erkrankung.

- Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie jemals unter einer Pankreatitis, Gallensteinen oder Alkoholismus litten oder sehr hohe Blutfettwerte (Triglyceride) hatten. All dies kann Ihr Risiko, eine Pankreatitis zu bekommen oder erneut zu bekommen, erhöhen, unabhängig davon, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt oder nicht behandelt werden.
- STOPPEN Sie die Anwendung dieses Arzneimittels und nehmen Sie sofort Kontakt zu Ihrem Arzt auf, falls Sie **starke und anhaltende** Bauchschmerzen, mit oder ohne Erbrechen, bekommen, da Sie eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) haben könnten.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Übelkeit (Übelkeit tritt am häufigsten zu Beginn der Behandlung mit diesem Arzneimittel auf, lässt aber bei den meisten Patienten im Laufe der Zeit nach)
- Durchfall
- Hypoglykämie (Unterzuckerung) bei Einnahme zusammen mit einem Arzneimittel, das einen **Sulfonylharnstoff** enthält

Wenn dieses Arzneimittel zusammen mit einem Arzneimittel, das einen **Sulfonylharnstoff** enthält, angewendet wird, kann es zu Unterzuckerungen (Hypoglykämie, im Allgemeinen leicht bis mäßig) kommen. Die Dosis des Sulfonylharnstoffs muss möglicherweise reduziert werden, wenn Sie dieses Arzneimittel anwenden. Zeichen und Symptome einer Unterzuckerung können sein: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Hunger, Herzrasen, Schwitzen und ein Gefühl der inneren Unruhe. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie Sie eine Unterzuckerung behandeln müssen.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hypoglykämie (Unterzuckerung) bei Anwendung mit einem Insulin
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Erbrechen
- Energie- und Kraftlosigkeit
- Müdigkeit (Fatigue)
- Verstopfung
- Bauchschmerzen
- Blähbauch
- Verdauungsstörung
- Flatulenz (Blähungen)
- Sodbrennen
- verminderter Appetit

Dieses Arzneimittel kann Ihren Appetit, die Menge, die Sie essen, und Ihr Gewicht verringern. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie zu schnell abnehmen (mehr als 1,5 kg wöchentlich), da dies möglicherweise Probleme wie Gallensteine verursachen kann.

- Reaktionen an der Injektionsstelle.

Sollten Sie Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Ausschlag oder Juckreiz) haben, fragen Sie Ihren Arzt, ob er Ihnen etwas zur Linderung der Symptome empfehlen kann. Sie werden möglicherweise nach der Injektion eine kleine Beule unter Ihrer Haut sehen oder fühlen, diese sollte nach 4 bis 8 Wochen verschwinden. Sie sollten deshalb nicht mit der Behandlung aufhören.

Gelegentliche Nebenwirkungen

- Verschlechterung der Nierenfunktion
- Dehydratation (Austrocknen), manchmal in Verbindung mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion
- intestinale Obstruktion (Darmverschluss)
- Aufstoßen
- ungewohnter Geschmack im Mund
- vermehrtes Schwitzen
- Haarausfall
- Schläfrigkeit
- Verzögerung der Magenentleerung
- Gallenblasenentzündung
- Gallensteine

Seltene Nebenwirkungen

- zittriges Gefühl

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Zusätzlich wurde über einige **weitere Nebenwirkungen** berichtet:

- Leichteres Auftreten von Blutungen oder blauen Flecken als normal wegen niedrigem Blutplättchenspiegel.
- Änderung der Blutgerinnung (Thromboplastinzeit) bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin wurde berichtet.
- Als Folge der Injektion von Exenatid wurde über Hautreaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Diese schließen ein: einen Hohlraum, der Eiter enthält (Abszess), und einen geschwollenen, geröteten Bereich der Haut, der sich heiß und gespannt anfühlt (bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Bydureon aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Das Set kann vor Anbruch bis zu 4 Wochen bei bis zu 30 °C gelagert werden.

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

Entsorgen Sie das Bydureon-Set, wenn es eingefroren war.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Bydureon enthält

- Der Wirkstoff ist Exenatid. Jede Durchstechflasche enthält 2 mg Exenatid.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
- Im Pulver: Poly(glycolsäure-co-milchsäure) (48:52) und Saccharose.
- Im Lösungsmittel: Carmellose-Natrium (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Polysorbat 20, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Bydureon aussieht und Inhalt der Packung

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension.

Das Pulver ist weiß bis cremefarben; das Lösungsmittel ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche bzw. leicht bräunliche Lösung.

Jedes Einzeldosis-Set enthält eine Durchstechflasche mit 2 mg Exenatid-Pulver, eine Fertigspritze mit 0,65 ml Lösungsmittel, ein Verbindungsstück für die Durchstechflasche und 2 Injektionsnadeln. Eine Nadel dient als Ersatz.

Dieses Arzneimittel ist erhältlich in Packungsgrößen zu 4 Einzeldosis-Sets und 3 Packungen mit 4 Einzeldosis-Sets. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen angeboten.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Vereinigtes Königreich

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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) 4455000

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 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Bydureon 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen Exenatid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Bydureon und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bydureon beachten?
3. Wie ist Bydureon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Bydureon aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Bydureon und wofür wird es angewendet?

Bydureon enthält den Wirkstoff Exenatid. Bydureon ist ein Arzneimittel zur Injektion, das zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes angewendet wird.

Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit den folgenden Arzneimitteln zur Diabetesbehandlung eingesetzt: Metformin, Sulfonylharnstoffe, Thiazolidindione (die Kombinationsbehandlung mit Thiazolidindionen wurde nur bei erwachsenen Patienten untersucht), SGLT2-Inhibitoren und/oder einem lang wirkenden Insulin. Zusätzlich verschreibt Ihr Arzt Ihnen jetzt dieses Arzneimittel, das hilft, Ihren Blutzucker zu kontrollieren. Behalten Sie Ihren Diät- und Bewegungsplan bei.

Sie sind Diabetiker, weil Ihr Körper nicht genug Insulin produziert, um den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren, oder weil Ihr Körper nicht in der Lage ist, das Insulin richtig zu nutzen. Dieses Arzneimittel hilft Ihrem Körper, die Insulinproduktion bei hohen Blutzuckerspiegeln zu erhöhen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bydureon beachten?

Bydureon darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Exenatid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal über Folgendes, bevor Sie Bydureon anwenden:

- Wenn Sie dieses Arzneimittel in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff anwenden, da eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) auftreten kann. Überprüfen Sie regelmäßig Ihren Blutzuckerspiegel. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob eines Ihrer Arzneimittel einen Sulfonylharnstoff enthält.

- Wenn Sie Typ-1-Diabetes oder eine diabetische Ketoazidose haben, da dieses Arzneimittel dann nicht angewendet werden darf.
- Wie dieses Arzneimittel zu spritzen ist. Es muss unter die Haut gespritzt werden und nicht in Vene oder Muskel.
- Wenn Sie eine Erkrankung, verbunden mit schweren Problemen mit Ihrer Magenentleerung (einschließlich Gastroparese [Magenlähmung]) oder bei der Verdauung haben, da die Anwendung dieses Arzneimittels dann nicht empfohlen wird. Der Wirkstoff in diesem Arzneimittel verlangsamt die Magenentleerung, sodass Nahrung langsamer Ihren Magen passiert.
- Falls Sie jemals unter einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) litten (siehe Abschnitt 4).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie zu schnell abnehmen (mehr als 1,5 kg wöchentlich), da dies möglicherweise Probleme wie Gallensteine verursachen kann.
- Wenn Sie unter einer schweren Nierenerkrankung leiden oder Dialysepatient sind, da die Anwendung dieses Arzneimittels dann nicht empfohlen wird.

Bydureon ist kein Insulin und sollte daher nicht als Ersatz für Insulin angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Bydureon kann bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter angewendet werden. Es liegen keine Daten für die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kinder unter 10 Jahren vor.

Anwendung von Bydureon zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, insbesondere:

- andere Arzneimittel zur Behandlung des Typ-2-Diabetes, wie Arzneimittel, die auf dieselbe Art wirken wie Bydureon (zum Beispiel: Liraglutid oder andere Exenatid-haltige Arzneimittel), da die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Bydureon nicht empfohlen wird.
- Arzneimittel zur Blutverdünnung (Antikoagulantien), z. B. Warfarin, da Sie eine zusätzliche Überprüfung der INR-Wertveränderungen (Bestimmung der Blutverdünnung) zu Beginn der Behandlung mit diesem Arzneimittel benötigen.
- ein Arzneimittel, das einen Sulfonylharnstoff enthält, da es zu einer Unterzuckerung (Hypoglykämie) kommen kann, wenn es zusammen mit Bydureon angewendet wird.
- wenn Sie Insulin anwenden. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Sie die Insulindosis verringern, und Ihnen empfehlen, Ihren Blutzucker häufiger zu kontrollieren, um einer Hyperglykämie (einem hohen Blutzuckerspiegel) und einer diabetischen Ketoazidose (einer Komplikation bei Diabetes, die auftritt, wenn der Körper aufgrund eines Insulinmangels nicht in der Lage ist, den Blutzucker abzubauen) vorzubeugen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel Ihr ungeborenes Kind schädigen kann. Daher soll es während der Schwangerschaft und mindestens 3 Monate vor Beginn einer geplanten Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Exenatid in die Muttermilch gelangt. Sie sollten dieses Arzneimittel während der Stillzeit nicht anwenden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie sollten Verhütungsmaßnahmen treffen, falls Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden könnten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie dieses Arzneimittel in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff anwenden, kann es zu einer Unterzuckerung (Hypoglykämie) kommen. Eine Hypoglykämie kann Ihre Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen. Bedenken Sie dies bitte in allen Situationen, in denen Sie sich und andere Personen einem Risiko aussetzen könnten (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen).

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Bydureon

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

3. Wie ist Bydureon anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie sollten dieses Arzneimittel einmal wöchentlich injizieren. Die Injektion kann zu jeder beliebigen Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten durchgeführt werden.

Spritzen Sie dieses Arzneimittel unter die Haut (subkutane Injektion) Ihres Bauches (Abdomen), Ihres Oberschenkels oder der Rückseite Ihres Oberarms. Spritzen Sie es nicht in eine Vene oder in einen Muskel.

Sie können jede Woche denselben Körperbereich zur Injektion nutzen, sollten dann aber die Injektionsstelle wechseln.

Mischen Sie niemals Insulin und Bydureon zusammen in dieselbe Injektion. Wenn Sie sich beide gleichzeitig spritzen müssen, verwenden Sie zwei einzelne Injektionen. Sie können beide Injektionen in dieselbe Körperregion setzen (zum Beispiel Ihren Bauchbereich), doch Sie sollten die Injektionen nicht direkt nebeneinander setzen.

Überprüfen Sie Ihren Blutzuckerspiegel regelmäßig, dies ist besonders wichtig, wenn Sie gleichzeitig ein Sulfonylharnstoff-Arzneimittel nehmen.

Folgen Sie der „Bedienungsanleitung für den Anwender“, die im Umkarton beiliegt. In dieser wird erklärt, wie Bydureon zu injizieren ist.

Vor der ersten Anwendung muss Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal erklären, wie Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Nehmen Sie einen Pen aus dem Kühlschrank und lassen Sie ihn mindestens 15 Minuten bei Raumtemperatur liegen. Bevor Sie beginnen, überprüfen Sie, ob die Flüssigkeit im Pen klar und frei von Partikeln ist. Mischen Sie die Flüssigkeit mit dem Pulver und wenden Sie die Suspension nur an, wenn die Mischung weiß bis cremefarben ist und ein milchiges Aussehen hat. Sollten Klümpchen trockenen Pulvers an den Seiten des Pens sichtbar sein, ist das Arzneimittel NICHT ausreichend vermischt. Schlagen Sie nochmal kräftig, bis alles gut vermischt ist.

Sie sollten dieses Arzneimittel unmittelbar nach dem Mischen von Pulver und Lösungsmittel injizieren.

Nehmen Sie für jede Injektion einen neuen Pen. Entsorgen Sie den Pen nach jeder Anwendung auf sicherem Wege, wobei die Nadel auf dem Pen verbleibt, wie es Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erklärt worden ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Bydureon angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge dieses Arzneimittels angewendet haben, als Sie sollten, informieren Sie zuerst Ihren Arzt, da Sie unter Umständen ärztliche Hilfe benötigen. Eine zu große Menge dieses Arzneimittels kann Übelkeit, Erbrechen, Schwindel oder Symptome einer Unterzuckerung hervorrufen (siehe Abschnitt 4).

Wenn Sie die Anwendung von Bydureon vergessen haben

Wählen Sie einen beliebigen Wochentag, an dem Sie sich Ihr Bydureon immer spritzen möchten. Falls eine Injektion versäumt wurde und die nächste Dosis erst in 3 Tagen oder später fällig ist, sollten Sie sie so bald wie möglich nachholen. Die nächste Injektion können Sie am gewohnten Injektionstag spritzen. Falls eine Injektion versäumt wurde und die nächste Dosis schon in 1 oder 2 Tagen fällig ist, überspringen Sie die versäumte Injektion und spritzen Sie die nächste an dem Tag, an dem sie fällig ist. Sie können auch den von Ihnen gewählten Injektionstag wechseln, solange die letzte Dosis vor 3 Tagen oder früher gespritzt wurde.

Spritzen Sie nicht zwei Bydureon-Dosen innerhalb von 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie die volle Dosis Bydureon erhalten haben

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie die volle Dosis erhalten haben, injizieren Sie keine weitere Dosis dieses Arzneimittels. Spritzen Sie erst nächste Woche wieder wie geplant.

Wenn Sie die Anwendung von Bydureon abbrechen

Wenn Sie meinen, Sie sollten die Anwendung dieses Arzneimittels abbrechen, sprechen Sie bitte zunächst mit Ihrem Arzt. Wenn Sie dieses Arzneimittel absetzen, kann dies Ihren Blutzuckerspiegel beeinflussen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende allergische Reaktionen (Anaphylaxie) wurden selten berichtet (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen).

Sie müssen sofort Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie folgende Symptome bekommen:

- Schwellung von Gesicht, Zunge oder Kehle (Angioödem)
- Überempfindlichkeit (Ausschlag, Jucken und schnelles Anschwellen des Halses, Gesichts, Mundes oder der Kehle)
- Schluckbeschwerden
- Nesselsucht und Atemnot

Über Fälle einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) wurde bei Patienten, die dieses Arzneimittel erhielten, gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) berichtet. Eine Pankreatitis ist eine schwerwiegende, potenziell lebensbedrohende Erkrankung.

- Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie jemals unter einer Pankreatitis, Gallensteinen oder Alkoholismus litten oder sehr hohe Blutfettwerte (Triglyceride) hatten. All dies kann Ihr Risiko, eine Pankreatitis zu bekommen oder erneut zu bekommen, erhöhen, unabhängig davon, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt oder nicht behandelt werden.
- STOPPEN Sie die Anwendung dieses Arzneimittels und nehmen Sie sofort Kontakt zu Ihrem Arzt auf, falls Sie **starke und anhaltende** Bauchschmerzen, mit oder ohne Erbrechen, bekommen, da Sie eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) haben könnten.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit (Übelkeit tritt am häufigsten zu Beginn der Behandlung mit diesem Arzneimittel auf, lässt aber bei den meisten Patienten im Laufe der Zeit nach)
- Durchfall
- Hypoglykämie (Unterzuckerung) bei Einnahme zusammen mit einem Arzneimittel, das einen **Sulfonylharnstoff** enthält

Wenn dieses Arzneimittel zusammen mit einem Arzneimittel, das einen **Sulfonylharnstoff** enthält, angewendet wird, kann es zu Unterzuckerungen (Hypoglykämie, im Allgemeinen leicht bis mäßig) kommen. Die Dosis des Sulfonylharnstoffs muss möglicherweise reduziert werden, wenn Sie dieses Arzneimittel anwenden. Zeichen und Symptome einer Unterzuckerung können sein: Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Hunger, Herzrasen, Schwitzen und ein Gefühl der inneren Unruhe. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie Sie eine Unterzuckerung behandeln müssen.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hypoglykämie (Unterzuckerung) bei Anwendung mit einem Insulin
- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Erbrechen
- Energie- und Kraftlosigkeit
- Müdigkeit (Fatigue)
- Verstopfung
- Bauchschmerzen
- Blähbauch
- Verdauungsstörung
- Flatulenz (Blähungen)
- Sodbrennen
- verminderter Appetit

Dieses Arzneimittel kann Ihren Appetit, die Menge, die Sie essen, und Ihr Gewicht verringern. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie zu schnell abnehmen (mehr als 1,5 kg wöchentlich), da dies möglicherweise Probleme wie Gallensteine verursachen kann.

- Reaktionen an der Injektionsstelle.

Sollten Sie Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Ausschlag oder Juckreiz) haben, fragen Sie Ihren Arzt, ob er Ihnen etwas zur Linderung der Symptome empfehlen kann. Sie werden möglicherweise nach der Injektion eine kleine Beule unter Ihrer Haut sehen oder fühlen, diese sollte nach 4 bis 8 Wochen verschwinden. Sie sollten deshalb nicht mit der Behandlung aufhören.

Gelegentliche Nebenwirkungen

- Verschlechterung der Nierenfunktion
- Dehydratation (Austrocknen), manchmal in Verbindung mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion
- intestinale Obstruktion (Darmverschluss)
- Aufstoßen
- ungewohnter Geschmack im Mund
- vermehrtes Schwitzen
- Haarausfall
- Schläfrigkeit
- Verzögerung der Magenentleerung
- Gallenblasenentzündung
- Gallensteine

Seltene Nebenwirkungen

- zittriges Gefühl

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Zusätzlich wurde über einige **weitere Nebenwirkungen** berichtet:

- Leichteres Auftreten von Blutungen oder blauen Flecken als normal wegen niedrigem Blutplättchenspiegel.
- Änderung der Blutgerinnung (Thromboplastinzeit) bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin wurde berichtet.
- Als Folge der Injektion von Exenatid wurde über Hautreaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Diese schließen ein: einen Hohlraum, der Eiter enthält (Abszess), und einen geschwollenen, geröteten Bereich der Haut, der sich heiß und gespannt anfühlt (bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Bydureon aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Der Pen kann vor Anbruch bis zu 4 Wochen bei bis zu 30 °C gelagert werden.

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

Entsorgen Sie einen Bydureon-Pen, wenn dieser eingefroren war.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Bydureon enthält

- Der Wirkstoff ist Exenatid. Jeder Fertigpen enthält 2 mg Exenatid. Nach Herstellung der Suspension beträgt die abgegebene Dosis 2 mg/0,65 ml.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
- Im Pulver: Poly(glycolsäure-co-milchsäure) (48:52) und Saccharose.
- Im Lösungsmittel: Carmellose-Natrium (Ph.Eur.), Natriumchlorid, Polysorbat 20, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Wasser für Injektionszwecke und Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung).

Wie Bydureon aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel enthält ein Pulver und Lösungsmittel (Flüssigkeit) zur Herstellung einer Injektionssuspension in einem Fertigpen. Das Pulver (2 mg) in der einen Kammer ist weiß bis cremefarben und das Lösungsmittel (0,65 ml) in der anderen Kammer ist eine klare, farblose bis leicht gelbliche bzw. leicht bräunliche Lösung. Für jeden Einzeldosis-Fertigpen wird eine Spezial-Injektionsnadel mitgeliefert. Jeder Umkarton enthält zusätzlich eine Ersatznadel.

Dieses Arzneimittel ist erhältlich in einer Packungsgröße mit 4 Einzeldosis-Fertigpens und einer Bündelpackung mit 12 (3 Packungen zu je 4) Einzeldosis-Fertigpens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen angeboten.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Schweden

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Vereinigtes Königreich

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

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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) 4455000

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 2 106871500

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 Λτδ
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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Bydureon 2 mg Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen Exenatid

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Bydureon und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bydureon beachten?
3. Wie ist Bydureon anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Bydureon aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Bydureon und wofür wird es angewendet?

Bydureon enthält den Wirkstoff Exenatid. Bydureon ist ein Arzneimittel zur Injektion, das zur Verbesserung der Blutzuckereinstellung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes angewendet wird.

Dieses Arzneimittel wird in Kombination mit den folgenden Arzneimitteln zur Diabetesbehandlung eingesetzt: Metformin, Sulfonylharnstoffe, Thiazolidindione (die Kombinationsbehandlung mit Thiazolidindionen wurde nur bei erwachsenen Patienten untersucht), SGLT2-Inhibitoren und/oder einem lang wirkenden Insulin. Zusätzlich verschreibt Ihr Arzt Ihnen jetzt dieses Arzneimittel, das hilft, Ihren Blutzucker zu kontrollieren. Behalten Sie Ihren Diät- und Bewegungsplan bei.

Sie sind Diabetiker, weil Ihr Körper nicht genug Insulin produziert, um den Blutzuckerspiegel zu kontrollieren, oder weil Ihr Körper nicht in der Lage ist, das Insulin richtig zu nutzen. Dieses Arzneimittel hilft Ihrem Körper, die Insulinproduktion bei hohen Blutzuckerspiegeln zu erhöhen.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bydureon beachten?

Bydureon darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Exenatid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal über Folgendes, bevor Sie Bydureon anwenden:

- Wenn Sie dieses Arzneimittel in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff anwenden, da eine Unterzuckerung (Hypoglykämie) auftreten kann. Überprüfen Sie regelmäßig Ihren Blutzuckerspiegel. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob eines Ihrer Arzneimittel einen Sulfonylharnstoff enthält.

- Wenn Sie Typ-1-Diabetes oder eine diabetische Ketoazidose haben, da dieses Arzneimittel dann nicht angewendet werden darf.
- Wie dieses Arzneimittel zu spritzen ist. Es muss unter die Haut gespritzt werden und nicht in Vene oder Muskel.
- Wenn Sie eine Erkrankung, verbunden mit schweren Problemen mit Ihrer Magenentleerung (einschließlich Gastroparese [Magenlähmung]) oder bei der Verdauung haben, da die Anwendung dieses Arzneimittels dann nicht empfohlen wird. Der Wirkstoff in diesem Arzneimittel verlangsamt die Magenentleerung, sodass Nahrung langsamer Ihren Magen passiert.
- Falls Sie jemals unter einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) litten (siehe Abschnitt 4).
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie zu schnell abnehmen (mehr als 1,5 kg wöchentlich), da dies möglicherweise Probleme wie Gallensteine verursachen kann.
- Wenn Sie unter einer schweren Nierenerkrankung leiden oder Dialysepatient sind, da die Anwendung dieses Arzneimittels dann nicht empfohlen wird.

Bydureon ist kein Insulin und sollte daher nicht als Ersatz für Insulin angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Bydureon kann bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter angewendet werden. Es liegen keine Daten für die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kinder unter 10 Jahren vor.

Anwendung von Bydureon zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, insbesondere:

- andere Arzneimittel zur Behandlung des Typ-2-Diabetes, wie Arzneimittel, die auf dieselbe Art wirken wie Bydureon (zum Beispiel: Liraglutid oder andere Exenatid-haltige Arzneimittel), da die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Bydureon nicht empfohlen wird.
- Arzneimittel zur Blutverdünnung (Antikoagulantien), z. B. Warfarin, da Sie eine zusätzliche Überprüfung der INR-Wertveränderungen (Bestimmung der Blutverdünnung) zu Beginn der Behandlung mit diesem Arzneimittel benötigen.
- ein Arzneimittel, das einen Sulfonylharnstoff enthält, da es zu einer Unterzuckerung (Hypoglykämie) kommen kann, wenn es zusammen mit Bydureon angewendet wird.
- wenn Sie Insulin anwenden. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie Sie die Insulindosis verringern, und Ihnen empfehlen, Ihren Blutzucker häufiger zu kontrollieren, um einer Hyperglykämie (einem hohen Blutzuckerspiegel) und einer diabetischen Ketoazidose (einer Komplikation bei Diabetes, die auftritt, wenn der Körper aufgrund eines Insulinmangels nicht in der Lage ist, den Blutzucker abzubauen) vorzubeugen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel Ihr ungeborenes Kind schädigen kann. Daher soll es während der Schwangerschaft und mindestens 3 Monate vor Beginn einer geplanten Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Es ist nicht bekannt, ob Exenatid in die Muttermilch gelangt. Sie sollten dieses Arzneimittel während der Stillzeit nicht anwenden.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Sie sollten Verhütungsmaßnahmen treffen, falls Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger werden könnten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie dieses Arzneimittel in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff anwenden, kann es zu einer Unterzuckerung (Hypoglykämie) kommen. Eine Hypoglykämie kann Ihre Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen. Bedenken Sie dies bitte in allen Situationen, in denen Sie sich und andere Personen einem Risiko aussetzen könnten (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen).

3. Wie ist Bydureon anzuwenden?

BCise ist die Bezeichnung des Fertigen-Gerätes, das zur Injektions Ihres Arzneimittels Bydureon verwendet wird.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Sie sollten dieses Arzneimittel einmal wöchentlich injizieren. Die Injektion kann zu jeder beliebigen Tageszeit und unabhängig von den Mahlzeiten durchgeführt werden.

Spritzen Sie dieses Arzneimittel unter die Haut (subkutane Injektion) Ihres Bauches (Abdomen), Ihres Oberschenkels oder der Rückseite Ihres Oberarms. Spritzen Sie es nicht in eine Vene oder in einen Muskel.

Sie können jede Woche denselben Körperbereich zur Injektion nutzen, sollten dann aber die Injektionsstelle wechseln.

Überprüfen Sie Ihren Blutzuckerspiegel regelmäßig, dies ist besonders wichtig, wenn Sie gleichzeitig ein Sulfonylharnstoff-Arzneimittel nehmen.

Folgen Sie der „Bedienungsanleitung für den Anwender“, die im Umkarton beiliegt. In dieser wird erklärt, wie Bydureon BCise zu injizieren ist.

Vor der ersten Anwendung muss Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal erklären, wie Sie dieses Arzneimittel anwenden.

Nehmen Sie einen Pen aus dem Kühlschrank und lassen Sie ihn mindestens 15 Minuten flach liegen. Mischen Sie die Suspension, indem Sie den Pen mindestens 15 Sekunden kräftig schütteln. Wenden Sie die Suspension erst an, wenn sie gleichmäßig gemischt, weiß bis cremefarben und milchig ist. Sollten Sie weißes Arzneimittelpulver im Fenster des Pens an den Seiten, unten oder oben sehen, ist das Arzneimittel NICHT ausreichend gemischt. Schütteln Sie noch einmal kräftig, bis alles gut gemischt ist.

Sie sollten dieses Arzneimittel unmittelbar nach dem Mischen der Suspension injizieren.

Nehmen Sie für jede Injektion einen neuen Pen. Entsorgen Sie den Pen nach jeder Anwendung auf sicherem Wege, wie es Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erklärt worden ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Bydureon angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge dieses Arzneimittels angewendet haben, als Sie sollten, informieren Sie zuerst Ihren Arzt, da Sie unter Umständen ärztliche Hilfe benötigen. Eine zu große Menge dieses Arzneimittels kann Übelkeit, Erbrechen, Schwindel oder Symptome einer Unterzuckerung hervorrufen (siehe Abschnitt 4).

Wenn Sie die Anwendung von Bydureon vergessen haben

Wählen Sie einen beliebigen Wochentag, an dem Sie sich Ihr Bydureon immer spritzen möchten.

Falls eine Injektion versäumt wurde und die nächste Dosis erst in 3 Tagen oder später fällig ist, sollten Sie sie so bald wie möglich nachholen. Die nächste Injektion können Sie am gewohnten Injektionstag spritzen. Falls eine Injektion versäumt wurde und die nächste Dosis schon in 1 oder 2 Tagen fällig ist, überspringen Sie die versäumte Injektion und spritzen Sie die nächste an dem Tag, an dem sie fällig ist. Sie können auch den von Ihnen gewählten Injektionstag wechseln, solange die letzte Dosis vor 3 Tagen oder früher gespritzt wurde.

Spritzen Sie nicht zwei Bydureon-Dosen innerhalb von 3 aufeinanderfolgenden Tagen.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie die volle Dosis Bydureon erhalten haben

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie die volle Dosis erhalten haben, injizieren Sie keine weitere Dosis dieses Arzneimittels. Spritzen Sie erst nächste Woche wieder wie geplant.

Wenn Sie die Anwendung von Bydureon abbrechen

Wenn Sie meinen, Sie sollten die Anwendung dieses Arzneimittels abbrechen, sprechen Sie bitte zunächst mit Ihrem Arzt. Wenn Sie dieses Arzneimittel absetzen, kann dies Ihren Blutzuckerspiegel beeinflussen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende allergische Reaktionen (Anaphylaxie) wurden selten berichtet (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen).

Sie müssen sofort Ihren Arzt aufsuchen, wenn Sie folgende Symptome bekommen:

- Schwellung von Gesicht, Zunge oder Kehle (Angioödem)
- Überempfindlichkeit (Ausschlag, Jucken und schnelles Anschwellen des Halses, Gesichts, Mundes oder der Kehle)
- Schluckbeschwerden
- Nesselsucht und Atemnot

Über Fälle einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) wurde bei Patienten, die dieses Arzneimittel erhielten, gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) berichtet. Eine Pankreatitis ist eine schwerwiegende, potenziell lebensbedrohende Erkrankung.

- Informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie jemals unter einer Pankreatitis, Gallensteinen oder Alkoholismus litten oder sehr hohe Blutfettwerte (Triglyceride) hatten. All dies kann Ihr Risiko, eine Pankreatitis zu bekommen oder erneut zu bekommen, erhöhen, unabhängig davon, ob Sie mit diesem Arzneimittel behandelt oder nicht behandelt werden.
- STOPPEN Sie die Anwendung dieses Arzneimittels und nehmen Sie sofort Kontakt zu Ihrem Arzt auf, falls Sie **starke und anhaltende** Bauchschmerzen, mit oder ohne Erbrechen, bekommen, da Sie eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) haben könnten.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hypoglykämie (Unterzuckerung) bei Einnahme zusammen mit einem Arzneimittel, das einen **Sulfonylharnstoff** enthält.

Wenn dieses Arzneimittel zusammen mit einem Arzneimittel, das einen **Sulfonylharnstoff** enthält, angewendet wird, kann es zu Unterzuckerungen (Hypoglykämie, im Allgemeinen leicht bis mäßig) kommen. Die Dosis des Sulfonylharnstoffs muss möglicherweise reduziert werden, wenn Sie dieses Arzneimittel anwenden. Zeichen und Symptome einer Unterzuckerung können sein: Kopfschmerzen,

Schläfrigkeit, Schwäche, Schwindel, Verwirrtheit, Reizbarkeit, Hunger, Herzrasen, Schwitzen und ein Gefühl der inneren Unruhe. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie Sie eine Unterzuckerung behandeln müssen.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Hypoglykämie (Unterzuckerung) bei Anwendung mit Insulin
- Kopfschmerzen
- Schwindel
- Übelkeit (Übelkeit tritt zu Beginn der Behandlung mit diesem Arzneimittel häufig auf, nimmt aber mit der Zeit bei den meisten Patienten ab)
- Durchfall
- Erbrechen
- Verstopfung
- Verdauungsstörung
- Sodbrennen
- Blähbauch
- Bauchschmerzen
- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Müdigkeit (Fatigue)

Gelegentliche Nebenwirkungen

- Unterzuckerung (Hypoglykämie) bei Einnahme zusammen mit einem Arzneimittel, das keinen **Sulfonylharnstoff** enthält
- verminderter Appetit

Dieses Arzneimittel kann Ihren Appetit, die Menge, die Sie essen, und Ihr Gewicht verringern. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie zu schnell abnehmen (mehr als 1,5 kg wöchentlich), da dies möglicherweise Probleme wie Gallensteine verursachen kann.

- Dehydratation (Austrocknen)
- ungewohnter Geschmack im Mund
- Schläfrigkeit
- Flatulenz (Blähungen)
- Aufstoßen
- intestinale Obstruktion (Darmverschluss)
- Nesselsucht
- vermehrtes Schwitzen
- Ausschlag, Jucken
- Haarausfall
- Verschlechterung der Nierenfunktion
- Reaktionen an der Injektionsstelle

Sollten Sie Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Ausschlag oder Juckreiz) haben, fragen Sie Ihren Arzt, ob er Ihnen etwas zur Linderung der Symptome empfehlen kann. Sie werden möglicherweise nach der Injektion eine kleine Beule unter Ihrer Haut sehen oder fühlen, diese sollte nach 4 bis 8 Wochen verschwinden. Sie sollten deshalb nicht mit der Behandlung aufhören.

- Energie- und Kraftlosigkeit
- Verzögerung der Magenentleerung
- Gallensteine
- Gallenblasenentzündung

Seltene Nebenwirkungen

- zittriges Gefühl

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Zusätzlich wurde über einige **weitere Nebenwirkungen** berichtet:

- Leichteres Auftreten von Blutungen oder blauen Flecken als normal wegen niedrigem Blutplättchenspiegel.

- Als Folge der Injektion von Exenatid wurde über Hautreaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Diese schließen ein: einen Hohlraum, der Eiter enthält (Abszess), und einen geschwollenen, geröteten Bereich der Haut, der sich heiß und gespannt anfühlt (bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes).
- Änderung der Blutgerinnung (Thromboplastinzeit) bei gleichzeitiger Anwendung von Warfarin wurde berichtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Bydureon aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Der Bydureon BCise Pen muss wie folgt aufbewahrt werden:

- Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
- Der Pen kann vor der Anwendung bis zu 4 Wochen bei bis zu 30 °C gelagert werden.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Der Pen muss flach gelagert werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Bydureon BCise Pen enthält

- Der Wirkstoff ist Exenatid. Jeder Fertigpen enthält 2 mg Exenatid.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Poly(glycolsäure-co-milchsäure) (48:52), Saccharose und mittelkettige Triglyceride.

Wie Bydureon aussieht und Inhalt der Packung

Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen (BCise).

Weiß bis cremefarbene, milchige Suspension.

Jeder Fertigpen gibt 2 mg Exenatid in einem Volumen von 0,85 ml ab.

Dieses Arzneimittel ist erhältlich in einer Packung mit 4 Einzeldosis-Fertigpens (BCise) und in einer Bündelpackung mit 12 (3 Packungen je 4) Einzeldosis-Fertigpens (BCise). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen angeboten.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Schweden

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Vereinigtes Königreich

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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) 4455000

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 2 106871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κόπος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

BEDIENUNGSANLEITUNG FÜR DEN ANWENDER

Ihre Schritt-für-Schritt-Anweisung

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

Wenn Sie Fragen zu Bydureon haben

- Lesen Sie die **Antworten auf häufig gestellte Fragen**

Hilfreiche Hinweise

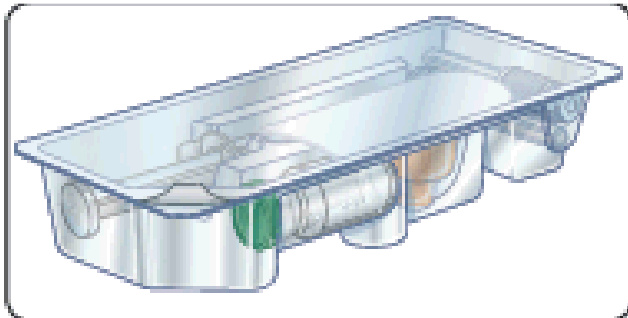
- Nehmen Sie sich Zeit.
- Folgen Sie dieser Bedienungsanleitung Schritt für Schritt.
- Planen Sie ausreichend Zeit ein, um alle Schritte ohne Unterbrechung durchführen zu können.
- Je häufiger Sie die Injektion durchgeführt haben, desto weniger Zeit werden Sie vermutlich dafür benötigen.

WICHTIG:

Lesen und befolgen Sie jeden Schritt dieser Bedienungsanleitung *bei jeder Anwendung* von Bydureon sorgfältig. Lassen Sie keine Schritte aus. Lesen Sie außerdem die *Gebrauchsinformation* durch, die in der Packung enthalten ist.

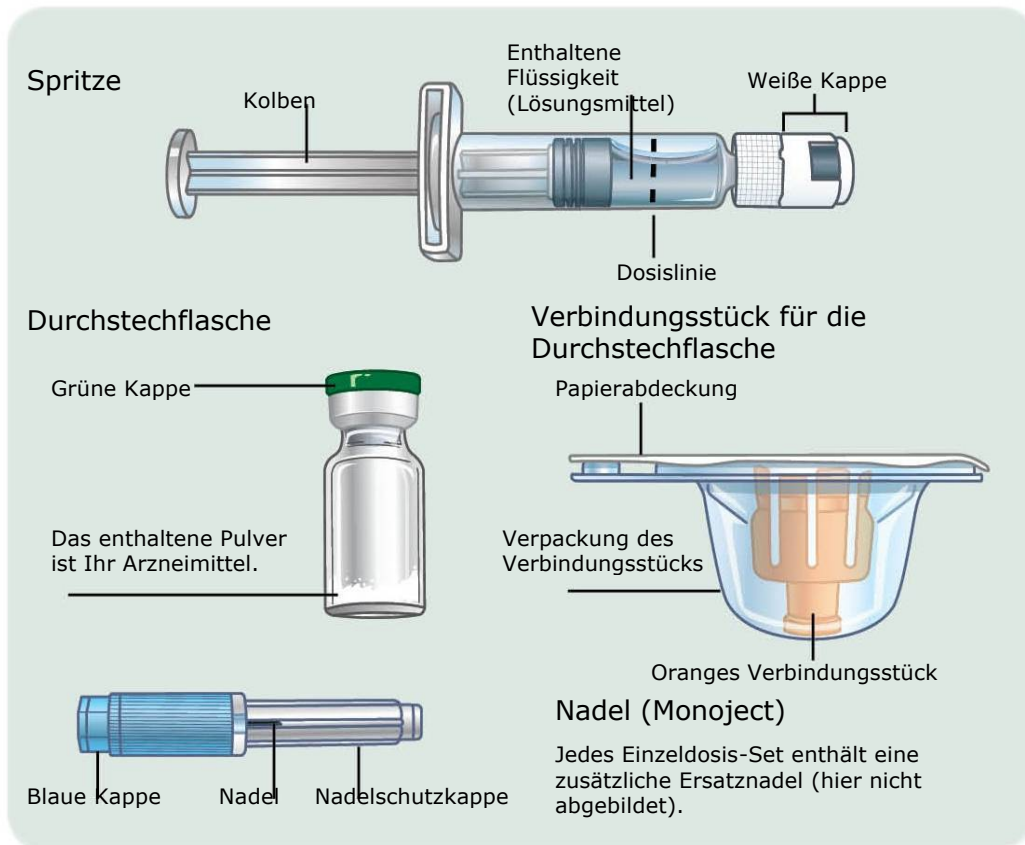
Überblick über die Bestandteile

Einzeldosis-Set



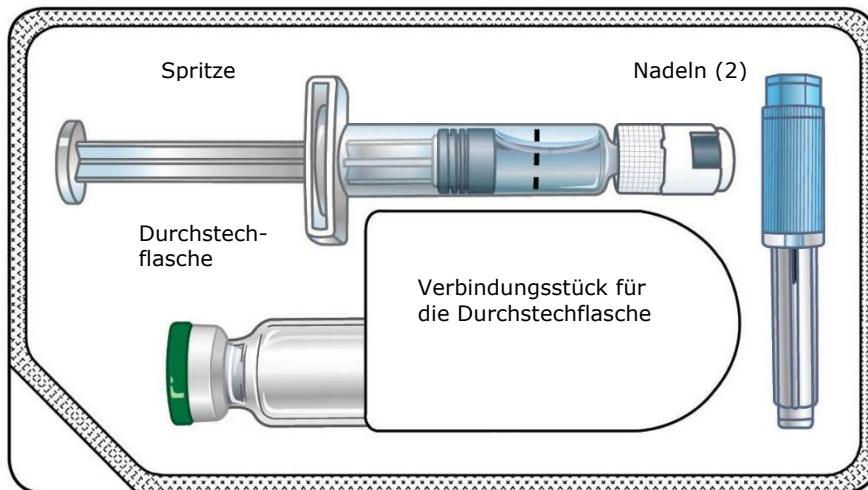
Bitte hier aufklappen, um zur detaillierten Ansicht zu gelangen.

Lassen Sie diese Seite aufgeklappt, so dass Sie sich bei den folgenden Schritten daran orientieren können.



Überblick über die Bestandteile

Einzeldosis-Set



Inhalt

Um die richtige Dosis zu injizieren, lesen Sie jedes Kapitel genau durch, damit Sie alle Schritte in der richtigen Reihenfolge durchführen.

Diese Bedienungsanleitung ist in folgende Kapitel unterteilt:

1. Vorbereitung
2. Verbinden der Teile
3. Vermischen des Arzneimittels und Füllen der Spritze
4. Injektion des Arzneimittels

Antworten auf häufig gestellte Fragen

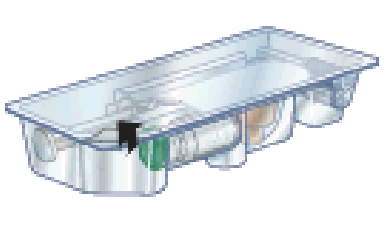
1. Vorbereitung

1a Nehmen Sie ein Einzeldosis-Set aus dem Kühlschrank.

Bereiten Sie die sichere Entsorgung der benutzten Nadeln und Spritzen vor. Legen Sie alles bereit, was Sie zur sicheren Entsorgung der gebrauchten Nadeln und Spritzen benötigen.

1b Waschen Sie Ihre Hände.

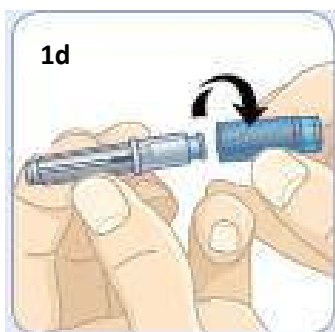
1c



Ziehen Sie zum Öffnen die Schutzfolie ab.

Nehmen Sie die Spritze heraus. Die Flüssigkeit in der Spritze sollte klar und frei von Partikeln sein. Möglicherweise sind Luftbläschen in der Flüssigkeit, dies ist normal.

Legen Sie die Nadel, das Verbindungsstück für die Durchstechflasche, die Durchstechflasche und die Spritze auf einer sauberen, flachen Oberfläche ab.



Nehmen Sie die Nadel in die Hand und drehen Sie die blaue Kappe ab.

Legen Sie die Nadel inkl. der Nadelschutzkappe ab. Die Nadel ist nun vorbereitet. Sie werden diese später benötigen.

Falls erforderlich, gibt es eine Ersatznadel.



Nehmen Sie die Durchstechflasche in die Hand.

Klopfen Sie die Durchstechflasche mehrmals leicht gegen eine feste Oberfläche, um das Pulver aufzulockern.



Entfernen Sie die grüne Kappe mit dem Daumen.

Stellen Sie die Durchstechflasche ab.

2. Verbinden der Teile



Nehmen Sie die Verpackung mit dem Verbindungsstück für die Durchstechflasche in die Hand und ziehen Sie das Schutzpapier ab. Berühren Sie nicht das orange Verbindungsstück in der Verpackung.



Nehmen Sie die Packung mit dem Verbindungsstück für die Durchstechflasche in die eine Hand.

Nehmen Sie die Durchstechflasche in die andere Hand.



Drücken Sie das obere Ende der Durchstechflasche fest in das orange Verbindungsstück hinein.

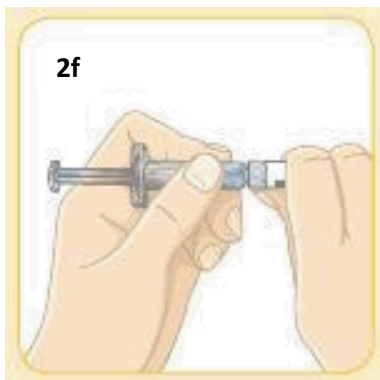


Nehmen Sie die Durchstechflasche mit dem nun fest verbundenen orangen Verbindungsstück aus der Verpackung.



So sollte die Durchstechflasche jetzt aussehen.

Stellen Sie die Durchstechflasche ab, sie wird später benötigt.



Nehmen Sie die Spritze in die Hand.

Fassen Sie mit der anderen Hand die weiße Kappe fest an den beiden grauen Quadraten.



Brechen Sie die weiße Kappe ab.

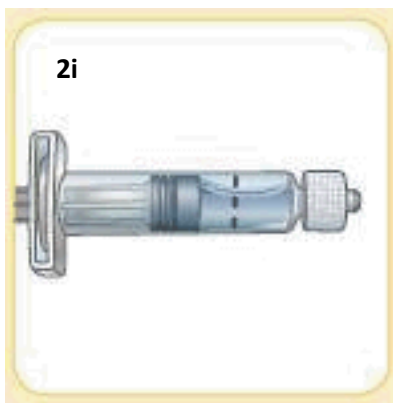
Drücken Sie dabei nicht den Kolben.

Brechen Sie die Kappe so ab, wie Sie ein Stöckchen brechen würden.

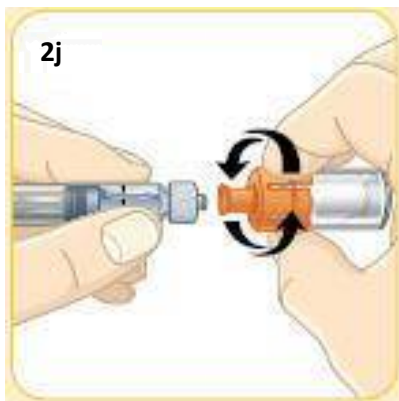


So sollte die abgebrochene Kappe aussehen.

Die Kappe wird nicht mehr benötigt und kann entsorgt werden.

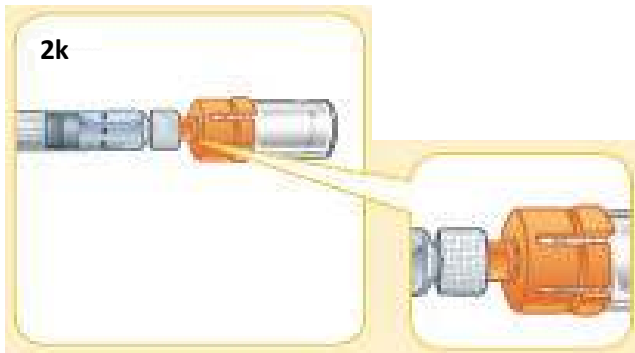


So sollte die Spritze nun aussehen.



Nehmen Sie nun die Durchstechflasche mit dem daran befestigten orangenen Verbindungsstück in die Hand.

Schrauben Sie das orange Verbindungsstück auf die Spritze, bis beide Teile fest verbunden sind. Halten Sie beim Drehen das orange Verbindungsstück fest. Überdrehen Sie es nicht. Achten Sie darauf, dass der Kolben nicht gedrückt wird.

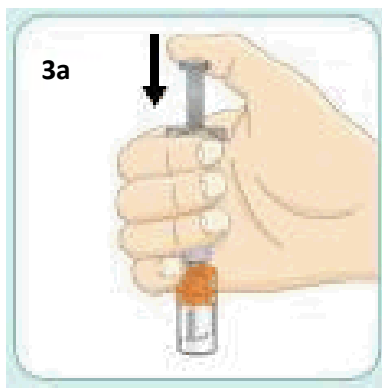


So sollten die Teile nach dem Verbinden aussehen.

3. Vermischen des Arzneimittels und Füllen der Spritze

WICHTIG:

In den nächsten Schritten mischen Sie das Arzneimittel und füllen die Spritze. Nach dem Vermischen des Arzneimittels muss dieses umgehend injiziert werden. Sie dürfen das zubereitete Arzneimittel nicht aufbewahren, um die Injektion zu einem späteren Zeitpunkt durchzuführen.



Drücken Sie mit dem Daumen den Kolben bis zum Stopp durch. Halten Sie den Kolben mit dem Daumen durchgedrückt.

Möglicherweise haben Sie das Gefühl, dass der Kolben ein wenig zurückdrückt.





Halten Sie den Kolben mit dem Daumen durchgedrückt und schütteln Sie kräftig. Schütteln Sie so lange, bis die Flüssigkeit und das Pulver gut vermischt sind.

Machen Sie sich keine Gedanken, dass sich die Durchstechflasche ablösen könnte. Durch das orange Verbindungsstück ist die Durchstechflasche sicher an der Spritze befestigt.

Schütteln Sie kräftig, genauso wie Sie eine Flasche mit Essig- und Öl-Salad dressing schütteln würden.



Wenn das Arzneimittel gut durchgemischt ist, sollte es trüb aussehen.



Sollten Klümpchen trockenen Pulvers an den Seiten oder am Boden der Durchstechflasche sichtbar sein, ist das Arzneimittel NICHT ausreichend vermischt.

Schütteln Sie dann noch einmal kräftig, so dass alles gut vermischt ist.

Halten Sie beim Schütteln den Kolben mit dem Daumen durchgedrückt.

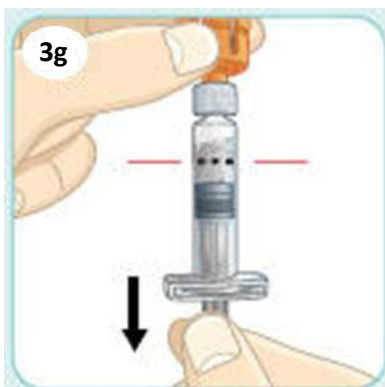


Halten Sie die Durchstechflasche jetzt so, dass die Spritze nach oben zeigt. Drücken Sie dabei den Kolben mit dem Daumen weiter bis zum Stopp durch, um den Kolben in Position zu halten.



Klopfen Sie mit der anderen Hand leicht gegen die Durchstechflasche. Halten Sie den Kolben weiterhin mit dem Daumen durchgedrückt, damit sich der Kolben nicht bewegen kann.

Das Klopfen sorgt dafür, dass das Arzneimittel an den Wänden der Durchstechflasche nach unten läuft. Mögliche Luftbläschen in der Flüssigkeit sind normal.



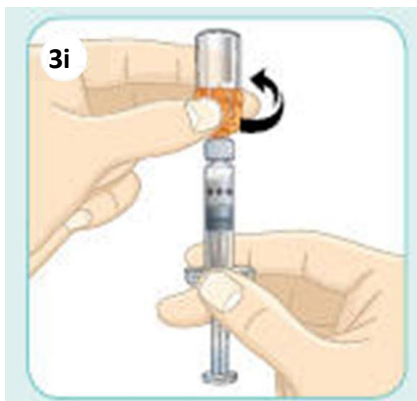
Ziehen Sie den Kolben über die schwarz gestrichelte Dosislinie hinaus nach unten.

Dadurch wird das Arzneimittel aus der Durchstechflasche in die Spritze gezogen. Möglicherweise treten Luftbläschen auf, was aber normal ist.

Unter Umständen kann etwas Flüssigkeit an den Seiten der Durchstechflasche zurückbleiben. Das ist ebenfalls normal.



Halten Sie mit der einen Hand den Kolben so fest, dass sich dieser nicht bewegen kann.



Schrauben Sie mit der anderen Hand das orange Verbindungsstück ab.

Achten Sie nach dem Entfernen des Verbindungsstücks darauf, dass der Kolben nicht gedrückt wird.

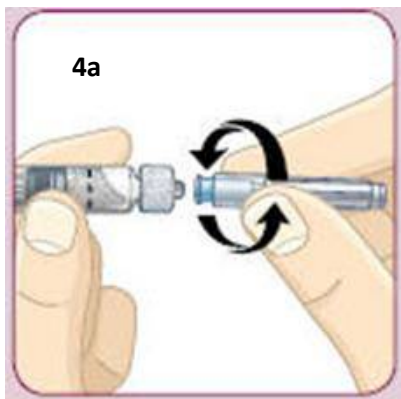


So sollte die Spritze nun aussehen.

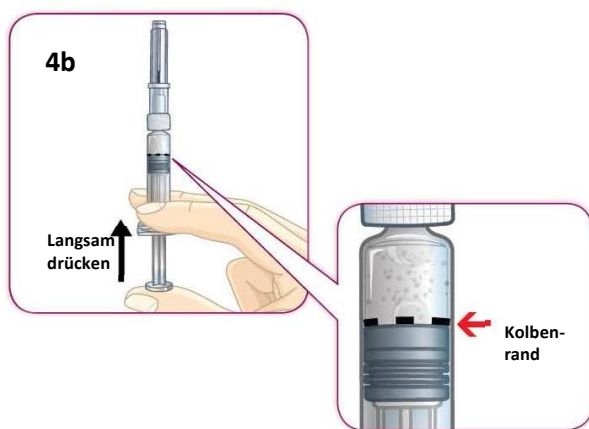
4. Injektion des Arzneimittels

WICHTIG:

Lesen Sie die folgenden Schritte sorgfältig durch und sehen Sie sich die Abbildungen genau an. Dies wird Ihnen helfen, die korrekte Dosis Ihres Arzneimittels zu erhalten.



Schrauben Sie die Nadel auf die Spritze, bis die Nadel fest sitzt. Entfernen Sie die Nadelschutzkappe noch nicht. Achten Sie darauf, dass der Kolben nicht gedrückt wird.



Drücken Sie den Kolben langsam nach oben, so dass der obere graue Rand des Kolbens genau mit der schwarz gestrichelten Dosislinie abschließt. Nehmen Sie dann den Daumen vom Kolben.

Es ist wichtig, an dieser Stelle den Kolben nicht weiter nach oben zu drücken, da sonst Ihr Arzneimittel austreten könnte und Sie dann nicht mehr die richtige Dosis erhalten.

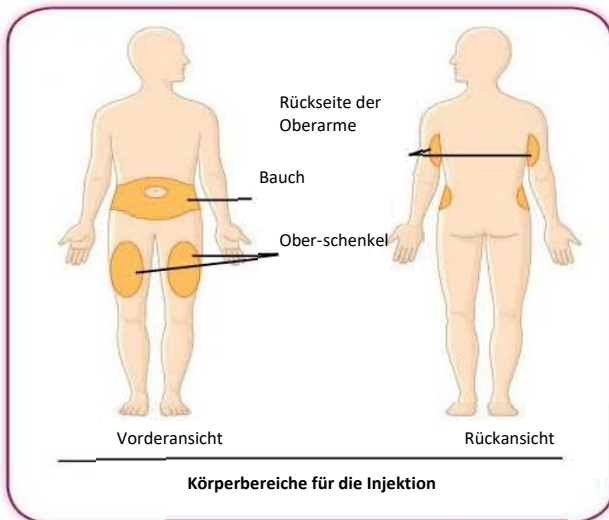


Der obere graue Rand des Kolbens muss genau auf der schwarz gestrichelten Dosislinie bleiben, während Sie die nachfolgenden Schritte durchführen. Nur so können Sie die korrekte Dosis des Arzneimittels erhalten.

WICHTIG:

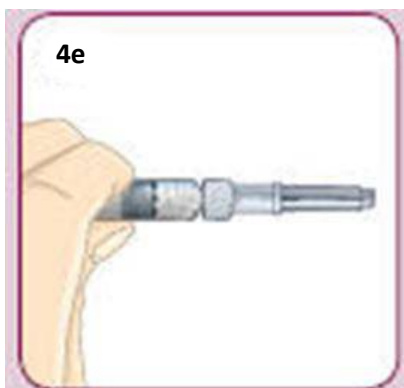
Einige Luftbläschen in der Mischung sind normal.

Die Luftbläschen schaden Ihnen nicht und beeinträchtigen auch nicht die Dosis.

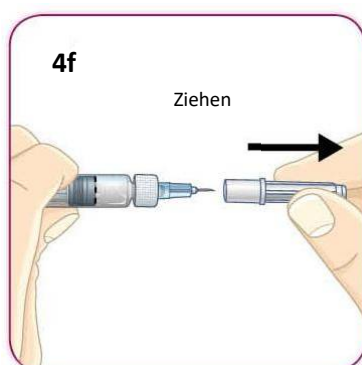


Sie können jede Dosis des Arzneimittels in Ihren Bauch (Abdomen), Ihren Oberschenkel oder die Rückseite Ihres Oberarmes injizieren.

Sie können jede Woche den gleichen Körperbereich zur Injektion nutzen. Sie müssen aber innerhalb dieses Bereichs die Injektionsstelle wechseln.



Halten Sie die Spritze nahe der schwarz gestrichelten Dosislinie.



Ziehen Sie die Nadelkappe gerade ab.
Nicht drehen.

Beachten Sie, dass Sie den Kolben dabei nicht drücken.

Wenn Sie die Kappe abziehen, sind unter Umständen 1 oder 2 Tropfen der Arzneimittel-Flüssigkeit zu sehen. Dies ist normal.



Wenden Sie die von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal empfohlene Injektionstechnik an.

Denken Sie bitte daran: Sie müssen sich Bydureon unmittelbar nach dem Vermischen injizieren.

Die Injektion erfolgt unter die Haut (subkutan). Um die volle Dosis zu injizieren, drücken Sie den Kolben mit dem Daumen bis zum Stopp durch.

Ziehen Sie die Nadel heraus.

Lesen Sie in der Gebrauchsinformation (Abschnitt 3) nach, was zu tun ist, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie die volle Dosis Ihres Arzneimittels erhalten haben.

4h. Entsorgen Sie die Spritze zusammen mit der noch befestigten Nadel entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals. Versuchen Sie NICHT, die Schutzkappe wieder aufzusetzen oder die Nadel wieder zu verwenden.

Sie brauchen keines der Teile aufzubewahren. Jedes Einzeldosis-Set beinhaltet alles Notwendige für Ihre einmal wöchentliche Anwendung von Bydureon.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

Sobald es Zeit für Ihre nächste wöchentliche Dosis ist, beginnen Sie erneut mit Schritt 1.

Antworten auf häufig gestellte Fragen

Wenn Sie eine Frage haben zu:

Wie schnell muss ich nach dem Vermischen injizieren?

Siehe Frage Nummer:

1

Vermischen des Arzneimittels

2

Luftbläschen in der Spritze

3

Befestigen der Nadel

4

Entfernen der Nadelschutzkappe

5

Kolben stimmt nicht mit schwarz gestrichelter Dosislinie überein

6

Kolben lässt sich bei der Injektion nicht herunterdrücken

7

Antworten auf häufig gestellte Fragen

1. Wie schnell muss ich nach dem Vermischen injizieren?

Sie müssen Bydureon sofort nach dem Vermischen injizieren. Falls Sie Bydureon nicht sofort injizieren, bildet das Arzneimittel kleine Klümpchen in der Spritze. Diese Klümpchen können die Nadel bei der Injektion verstopfen (siehe Frage 7).

2. Wie kann ich mir sicher sein, dass das Arzneimittel gut vermischt ist?

Wenn das Arzneimittel gut vermischt ist, sollte es trüb aussehen. An den Seiten oder auf dem Boden der Durchstechflasche sollte kein trockenes Pulver erkennbar sein. Sollten Sie doch noch trockenes Pulver erkennen, müssen Sie nochmals kräftig schütteln und dabei den Kolben mit dem Daumen durchgedrückt halten. (Diese Frage bezieht sich auf die Schritte 3a bis 3d.)

3. Ich bin bereit für die Injektion. Was ist zu tun, wenn ich Luftbläschen in der Spritze sehe?

Luftbläschen in der Spritze sind normal. Die Luftbläschen schaden Ihnen nicht und beeinträchtigen auch nicht die Dosis. Bydureon wird unter Ihre Haut injiziert (subkutan). Bei dieser Art von Injektionen stellen Luftbläschen kein Problem dar.

4. Was ist zu tun, wenn ich beim Befestigen der Nadel Probleme habe?

Stellen Sie als Erstes sicher, dass Sie die blaue Kappe entfernt haben. Dann schrauben Sie die Nadel auf die Spritze, bis die Nadel fest sitzt. Um den Verlust von Arzneimittel zu vermeiden, achten Sie darauf, beim Befestigen der Nadel nicht auf den Kolben zu drücken. Weitere Informationen zu Injektionstechniken erhalten Sie von Ihrem Arzt.
(Diese Frage bezieht sich auf Schritt 4a.)

5. Was ist zu tun, wenn ich beim Entfernen der Nadelschutzkappe Probleme habe?

Halten Sie die Spritze mit einer Hand nahe der schwarz gestrichelten Dosislinie fest. Mit der anderen Hand halten Sie die Nadelschutzkappe. Ziehen Sie die Nadelschutzkappe gerade ab. Drehen Sie sie nicht. (Diese Frage bezieht sich auf Schritt 4f.)

6. Ich befinde mich bei Schritt 4c. Was ist zu tun, wenn die Oberseite des Kolbens über die schwarz gestrichelte Dosislinie hinaus gedrückt wurde?

Die schwarz gestrichelte Dosislinie zeigt die korrekte Dosierung an. Falls der obere graue Rand des Kolbens über die Linie hinaus gedrückt wurde, sollten Sie mit Schritt 4d fortfahren und sich die Injektion geben. Vor Ihrer nächsten Anwendung in einer Woche lesen Sie sich bitte nochmals die Schritte 3a bis 4h sorgfältig durch.

7. Was ist zu tun, wenn ich beim Injizieren den Kolben nicht ganz durchdrücken kann?

Dann ist die Nadel verstopft. Entfernen Sie die Nadel und verwenden Sie die Ersatznadel, die Ihrem Set beiliegt. Wählen Sie eine andere Injektionsstelle aus und fahren Sie mit der Injektion fort.

Um herauszufinden, wie Sie:

- die blaue Kappe der Nadel entfernen, siehe Schritt 1d
- die Nadel befestigen, siehe Schritt 4a
- die Nadelschutzkappe entfernen und sich die Injektion geben, siehe Schritte 4e bis 4g

Sollte sich der Kolben immer noch nicht durchdrücken lassen, ziehen Sie die Nadel heraus. Lesen Sie in der Gebrauchsinformation (Abschnitt 3) nach, was zu tun ist, wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie die volle Dosis Ihres Arzneimittels erhalten haben.

Um das Verstopfen der Nadel zu vermeiden, müssen Sie das Arzneimittel stets gut vermischen und sofort nach dem Vermischen injizieren.

Bydureon muss nur einmal wöchentlich angewendet werden.

Notieren Sie sich, dass Sie Bydureon heute injiziert haben, und tragen Sie sich im Kalender ein, wann Sie die nächste Injektion geben müssen.

Wo erhalten Sie weitere Informationen zu Bydureon?

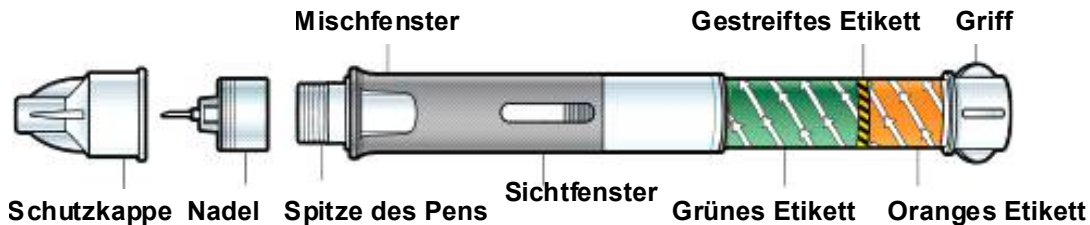
- **Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.**
- **Lesen Sie sorgfältig die Gebrauchsinformation.**

BEDIENUNGSANLEITUNG FÜR DEN ANWENDER

Lesen Sie diese Anleitungen vor der Anwendung sorgfältig.

Bydureon 2 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einem Fertigpen

Wie der Bydureon-Fertigpen angewendet wird



Es wird empfohlen, dass Sie vor der Anwendung des Pens von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal in der korrekten Anwendung des Pens geschult werden.

Dieses Arzneimittel wird für blinde oder sehbehinderte Patienten nicht empfohlen, es sei denn, eine geschulte Person kann bei der Injektion helfen.

Schritt 1: Bereiten Sie Ihren Pen vor

A. Lassen Sie Ihren Pen erwärmen.

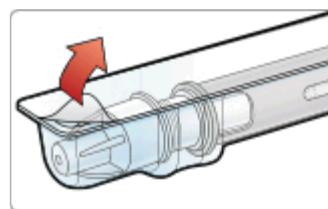
Nehmen Sie einen Pen aus dem Kühlschrank und bewahren Sie ihn für mindestens 15 Minuten bei Raumtemperatur auf. Verwenden Sie **KEINEN** Pen, der abgelaufen ist.



Waschen Sie Ihre Hände, während der Pen sich erwärmt.

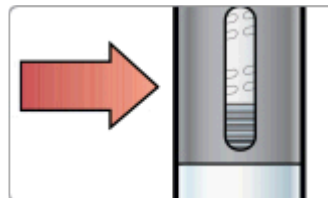
B. Öffnen Sie die Schale,

indem Sie an der Ecklasche ziehen. Entnehmen Sie Pen und Nadel. Falls Teile zerbrochen sind oder fehlen, wenden Sie Ihren Pen oder die Nadel **NICHT** an.



C. Überprüfen Sie die Flüssigkeit

im Sichtfenster. Sie sollte klar und frei von Partikeln sein. Es ist normal, wenn Sie Luftblasen in der Flüssigkeit sehen.



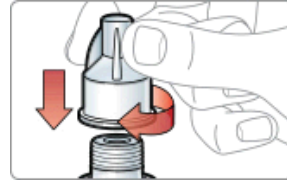
D. Ziehen Sie das Abdeckpapier

von der Nadelschutzkappe **ab**.



E. Bringen Sie die Nadel am Pen an,

indem Sie die Nadel auf die Spitze des Pens aufdrücken und schrauben, bis sie fest sitzt. Entfernen Sie die Nadelschutzkappe noch **NICHT**.

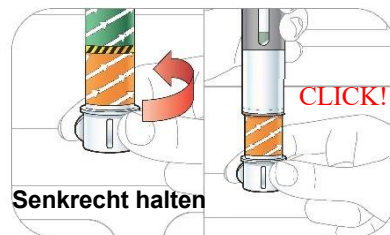


Fahren Sie NICHT fort, wenn die Nadel nicht am Pen angebracht ist.

Schritt 2: Mischen Sie Ihre Dosis

A. Bereiten Sie das Arzneimittel zu.

Drehen Sie **langsam** den Griff entgegen dem Uhrzeigersinn, während Sie den Pen **senkrecht** halten, mit der Nadelschutzkappe nach ganz oben. **Stoppen** Sie, wenn Sie ein Klicken hören und das grüne Etikett verschwindet.



B. Zum Vermischen schlagen Sie den Pen kräftig.

- Halten Sie den Pen an dem Ende mit dem orangefarbenen Etikett und **schlagen Sie den Pen kräftig gegen Ihre Handinnenfläche**.
- **DREHEN** Sie den Pen alle paar Schläge, **OHNE** den Griff zu drehen.
- Schlagen Sie den Fertigpen kräftig, bis Sie eine gleichmäßig trübe Suspension ohne Klumpen erhalten.
- Sie müssen möglicherweise 80 Mal oder häufiger schlagen.



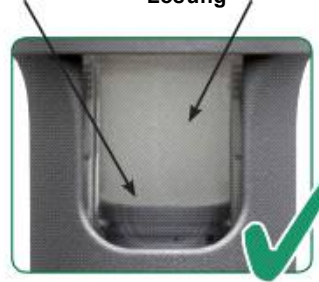
C. Kontrollieren Sie die Suspension.

Halten Sie den Pen gegen das Licht und sehen Sie durch beide Seiten des Mischfensters. Die Lösung sollte **KEINE KLUMPEN** haben und sollte gleichmäßig getrübt sein.

Unzureichend gemischt
Klumpen, keine gleichmäßige Lösung



Ausreichend gemischt
KEINE Klumpen, gleichmäßig getrübbte Lösung



Damit Sie Ihre komplette Dosis erhalten, muss das Arzneimittel ausreichend gemischt werden.

Falls das Arzneimittel noch nicht ausreichend gemischt ist, müssen Sie länger und fester schlagen.

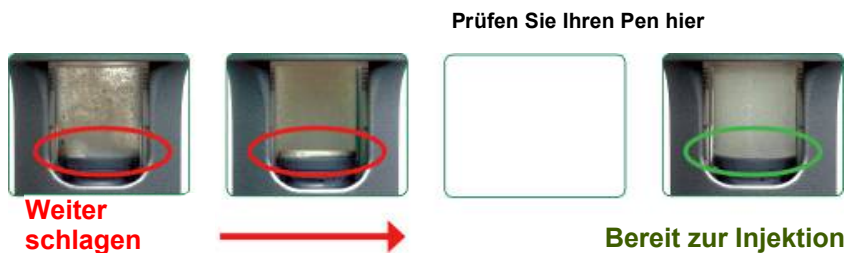


Fahren Sie NICHT fort, bevor Ihr Arzneimittel ausreichend gemischt ist.

Damit Sie Ihre komplette Dosis erhalten, muss das Arzneimittel ausreichend gemischt werden. Falls das Arzneimittel noch nicht ausreichend gemischt ist, müssen Sie länger und fester schlagen. Es ist normal, wenn Sie Luftbläschen in der Flüssigkeit sehen. Diese schaden nicht.

D. Vergleichen Sie beide Seiten des Mischfensters mit den untenstehenden Fotos,

indem Sie den Pen neben diese Seite halten. Achten Sie auf die **Bodenfläche**. Wenn Sie **keine Klumpen sehen**, sind Sie für die Injektion bereit.

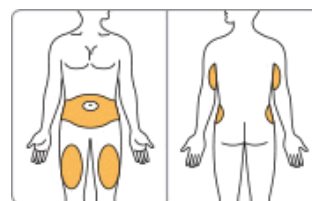


Schritt 3: Injizieren Sie Ihre Dosis

WICHTIG: Sobald Ihr Arzneimittel ausreichend gemischt ist, müssen Sie die Dosis sofort injizieren. Sie können diese nicht für eine spätere Anwendung aufbewahren.

A. Wählen Sie eine Injektionsstelle

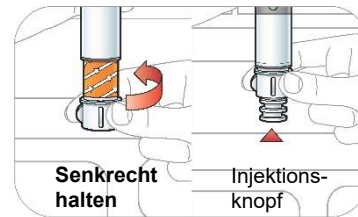
an Ihrem Bauch, Oberschenkel oder der Rückseite des Oberarms. Sie können jede Woche denselben Körperbereich zur Injektion nutzen, sollten dann aber die Injektionsstelle wechseln. **Reinigen Sie**



den Bereich behutsam mit Seife und Wasser oder einem Alkohol-Tupfer.

B. Drehen Sie den Griff, um den Injektionsknopf freizulegen.

Während Sie den Pen senkrecht mit der Nadelschutzkappe ganz nach oben halten, drehen Sie den Griff entgegen dem Uhrzeigersinn, bis das orangefarbene Etikett verschwindet und der Injektionsknopf hervorragt. Drücken Sie den Injektionsknopf noch **NICHT**.



C. Entfernen Sie die Nadelschutzkappe,

indem Sie diese geradlinig hochziehen. Drehen Sie **NICHT**. Sie sehen möglicherweise einige Flüssigkeitstropfen an der Nadel oder in der Schutzkappe.



D. Injizieren Sie das Arzneimittel.

Führen Sie die Nadel in Ihre Haut (subkutan) ein. Drücken Sie den Injektionsknopf mit Ihrem Daumen, bis Sie ein Klicken hören. **Halten Sie 10 Sekunden lang gedrückt**, damit Sie auf jeden Fall die volle Dosis erhalten.



E. Entsorgen Sie Ihren Pen ordnungsgemäß

in einem durchstechsicheren Behältnis, wobei die Nadel auf dem Pen verbleibt. Versuchen Sie **NICHT**, die Nadel erneut oder wiederholt zu benutzen.



Häufig gestellte Fragen und Antworten

1. Wie weiß ich, dass das Arzneimittel ausreichend gemischt ist?

Das Arzneimittel ist ausreichend gemischt, wenn die Flüssigkeit von beiden Seiten des Fensters getrübt aussieht. Sie sollten keinerlei Klumpen in der Flüssigkeit sehen. Es könnte hilfreich sein, wenn Sie den Pen gegen das Licht halten, um in das Fenster zu sehen. Falls Sie Klumpen – egal welcher Größe – sehen, schlagen Sie den Pen weiter fest gegen Ihre Handinnenfläche, bis das Arzneimittel ausreichend gemischt ist.

2. Ich habe Schwierigkeiten beim Vermischen meiner Dosis. Was sollte ich tun?

Denken Sie daran, den Pen für mindestens 15 Minuten außerhalb des Kühlschranks aufzubewahren, bevor Sie Ihre Dosis zubereiten. Der Pen kann sich so auf Raumtemperatur

erwärmen. Es wird leichter sein, das Arzneimittel zu mischen, wenn der Pen Raumtemperatur hat.

Stellen Sie sicher, dass Sie den Pen an dem Ende mit dem Griff und dem orangefarbenen Etikett festhalten. Das wird Ihnen helfen, den Pen fester zu greifen und kräftiger gegen Ihre Handfläche zu schlagen.

Es kann zusätzlich hilfreich sein, das Mischfenster auf beiden Seiten gegen Ihre Handfläche zu schlagen. Schlagen Sie weiter, solange Sie Klumpen sehen.

3. Wie lange kann ich bis zur Injektion warten, nachdem ich das Arzneimittel zubereitet habe?

Sie müssen Ihre Dosis direkt nach dem Vermischen injizieren. Wenn Sie Ihre Dosis nicht sofort injizieren, können sich im Pen kleine Klumpen des Arzneimittels bilden und Sie erhalten möglicherweise nicht Ihre volle Dosis.

4. Ich bin zur Injektion meiner Dosis bereit. Was sollte ich tun, wenn ich Luftblasen im Pen sehe?

Es ist normal, dass sich Luftblasen im Pen befinden. Das Arzneimittel wird unter Ihre Haut gespritzt (subkutan). Bei dieser Art der Injektion werden Luftblasen Ihnen nicht schaden oder Ihre Dosis beeinflussen.

5. Was sollte ich tun, wenn ich beim Versuch, meine Dosis zu injizieren, den Injektionsknopf nicht komplett herunterdrücken kann?

Überprüfen Sie, ob Sie die Pen-Nadel vollständig aufgeschraubt haben. Stellen Sie ebenfalls sicher, dass Sie den Knopf gedreht haben, bis er gestoppt hat, dass das orangefarbene Etikett verschwunden ist und der Injektionsknopf hervorragt.

Wenn Sie den Knopf immer noch nicht drücken können, ist die Nadel möglicherweise verstopft. Ziehen Sie die Nadel aus Ihrer Haut und ersetzen Sie diese durch die Ersatznadel im Umkarton. Sehen Sie nochmal nach, wie die Nadel befestigt wird. Wählen Sie dann eine andere Injektionsstelle und beenden Sie Ihre Injektion.

Wenn Sie den Knopf immer noch nicht komplett herunterdrücken können, ziehen Sie die Nadel aus Ihrer Haut. Verwenden Sie ein durchstechsicheres Behältnis, um den Pen zu entsorgen, wobei die Nadel auf dem Pen verbleibt.

6. Wie weiß ich, ob ich meine volle Dosis injiziert habe?

Um sicherzugehen, dass Sie Ihre volle Dosis erhalten, drücken Sie den Injektionsknopf mit Ihrem Daumen, bis Sie ein Klicken hören. Nach dem Klicken lassen Sie die Nadel für 10 Sekunden in Ihrer Haut. Diese Zeit wird ausreichen, damit das Arzneimittel vollständig aus dem Pen austritt und unter Ihre Haut dringt.

7. Wie entsorge ich meinen Bydureon-Pen?

Sie werden ein durchstechsicheres Behältnis benötigen, das groß genug ist, den ganzen Pen mit einer aufgesteckten, benutzten Nadel aufzunehmen. Stellen Sie sicher, dass der Behälter einen Deckel hat. Sie können einen Behälter für biologische Risikostoffe verwenden, einen anderen Hartplastik-Behälter oder einen Metall-Behälter. Ein Behälter ist nicht im Umkarton enthalten.

Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Sie den Behälter mit den gebrauchten Pens und Nadeln sicher entsorgen. Entsorgen Sie den Behälter nicht im Haushaltsabfall.

BEDIENUNGSANLEITUNG FÜR DEN ANWENDER

Lesen Sie diese Anleitung sorgfältig vor der Anwendung
Lesen Sie auch die Packungsbeilage im Umkarton

Bydureon 2 mg Depot-Injektionssuspension in einem Fertigen Exenatid

Einmal wöchentlich

Nur zur subkutanen Anwendung

Einzel dosis-Fertigen

BCise ist die Bezeichnung des Fertigen-Gerätes, das zur Injektion Ihres Arzneimittels Bydureon verwendet wird.



Bevor Sie mit der Anwendung beginnen

Der Bydureon BCise Fertigen:

- ist ein Pen mit einer festgelegten Dosis zur einmaligen Anwendung, der automatisch Ihr Arzneimittel injiziert.
 - befindet sich in einer Sperrposition, bevor Sie ihn benutzen. Entsperren Sie den Pen erst dann, wenn Sie für die Injektion bereit sind.
 - hat eine verdeckte Nadel. Diese ist für Sie vor, während und nach Anwendung des Pens nicht sichtbar.
- **Wenden Sie** den Pen **nicht** an, wenn Teile beschädigt oder kaputt aussehen.
 - Lagern Sie ihn flach im Kühlschrank zwischen 2 °C und 8 °C.
 - Der Bydureon BCise Pen sollte **nicht** von Personen angewendet werden, die blind sind oder schlecht sehen können, es sei denn, eine andere Person, die mit der Anwendung dieses Gerätes vertraut ist, kann Hilfestellung leisten.
 - Bewahren Sie den Pen (wie alle Arzneimittel) für Kinder unzugänglich auf.

Vor der Anwendung

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal sollte Ihnen zeigen, wie dieses Arzneimittel zu injizieren ist, bevor Sie es das erste Mal anwenden.

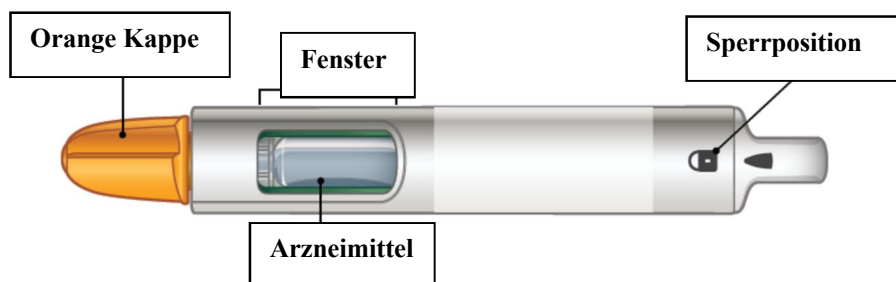


Abbildung A

Was Sie für Ihre Injektion benötigen:

• Bydureon BCise Pen • Alkohol-Tupfer • eine saubere, ebene Oberfläche • durchstechsicheres Behältnis (siehe Hinweise zur „Entsorgung“ am Ende dieser Bedienungsanleitung).

SCHRITT 1: Vorbereitung der Injektion

A. Lassen Sie Ihren Pen bis auf Raumtemperatur erwärmen. Nehmen Sie 1 Pen aus dem Kühlschrank und lassen Sie ihn 15 Minuten flach liegen. Ein Bydureon BCise Pen kann bis zu 4 Wochen lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.



Abbildung B

B. Überprüfen Sie das Verfalldatum (nach EXP), das auf dem Etikett des Pens aufgedruckt ist. Verwenden Sie den Pen nicht, wenn das Verfalldatum abgelaufen ist.



Abbildung C

C. Waschen Sie sich Ihre Hände.

D. Wählen Sie eine Injektionsstelle

an Ihrem Bauch, Oberschenkel oder der Rückseite des Oberarms, siehe Abbildung D.

Sie können jede Woche denselben Körperbereich nutzen, müssen dann aber eine andere Injektionsstelle in diesem Bereich wählen.

Reinigen Sie den Bereich mit einem Alkohol-Tupfer.

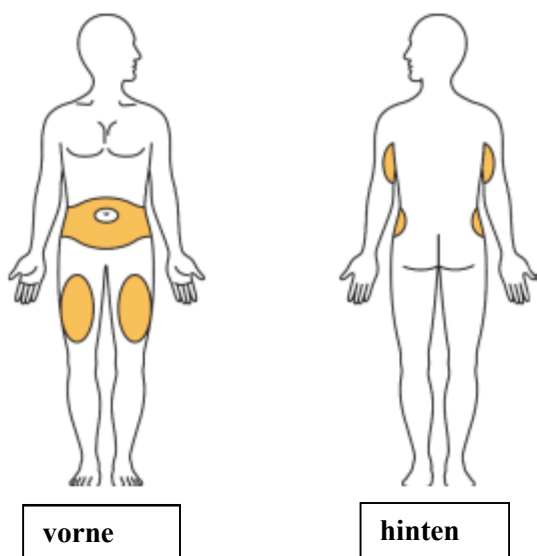


Abbildung D

Schritt 2: Arzneimittel mischen

A. Überprüfen Sie das Fenster.

Sie sehen unter Umständen an den Seiten, oben oder unten weißes Arzneimittelpulver. Dies bedeutet, dass das Arzneimittel nicht gleichmäßig gemischt ist.

Überprüfen

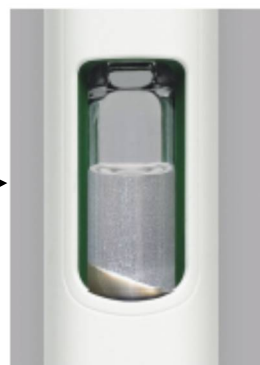


Abbildung E

B. Schütteln Sie den Pen kräftig

in einer Auf- und Abwärtsbewegung, bis das Arzneimittel gleichmäßig vermischt ist und Sie kein weißes Arzneimittelpulver mehr an den Seiten, oben oder unten sehen können. Schütteln Sie mindestens 15 Sekunden lang.

Kräftig
schütteln

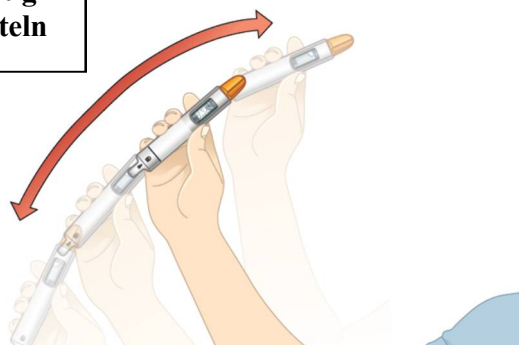
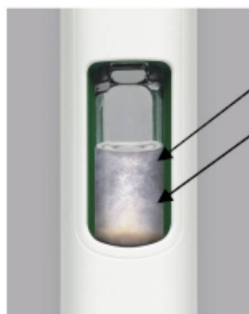


Abbildung F

C. Überprüfen Sie die Mischung.

Halten Sie den Pen gegen das Licht und sehen Sie durch beide Fenster nach unten auf den Boden. Sollte nicht gut gemischt sein, wiederholen Sie Schritt 2 und überprüfen Sie nochmals.



NICHT gut gemischt

Nicht gleichmäßig gemischt
Weißes Pulver unten, oben oder an den
Seiten



Abbildung G

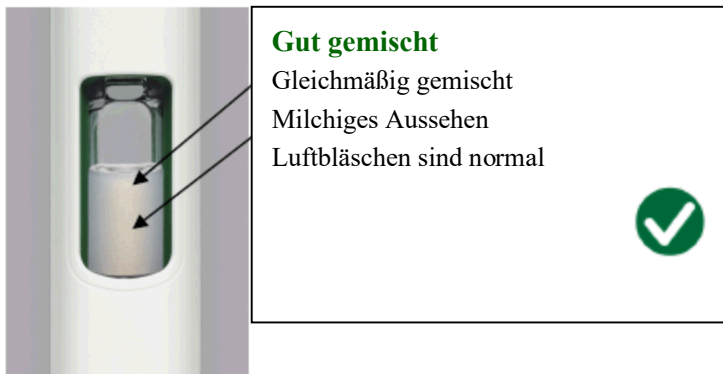


Abbildung H



Gehen Sie erst weiter zum nächsten Schritt, wenn Ihr Arzneimittel gut gemischt ist. Um die volle Dosis zu erhalten, muss das Arzneimittel gut gemischt sein und milchig aussehen.

Sollte es noch nicht gut gemischt sein, schütteln Sie weiter kräftig.

SCHRITT 3: Pen-Vorbereitung

Wichtig: Sobald Ihr Arzneimittel vollständig gemischt ist, müssen Sie die Vorbereitungsschritte **sofort** durchführen und injizieren, um die volle Dosis zu erhalten. Bewahren Sie es nicht für eine spätere Anwendung auf.

Entsperren Sie den Pen erst, wenn Sie für die Injektion bereit sind.

A. Entsperren Sie den Pen.

Halten Sie den Pen senkrecht. Die orange Kappe zeigt nach oben. Drehen Sie den Drehknopf von der Sperr- in die Entsperrungsposition, bis Sie ein Klickgeräusch hören.

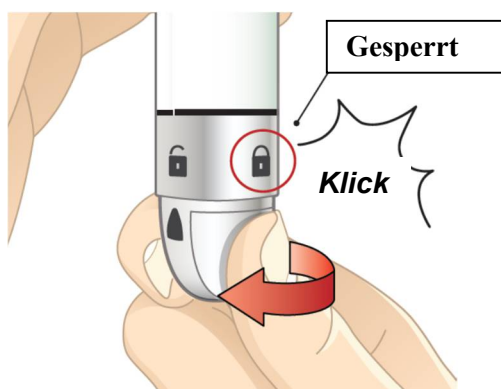


Abbildung I

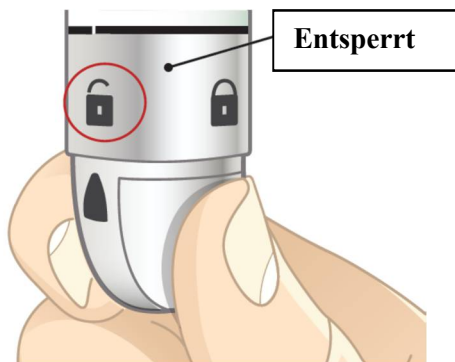


Abbildung J

B. Halten Sie den Pen weiterhin senkrecht, während Sie die orange Kappe nun kräftig abdrehen.

- Möglicherweise müssen Sie die Kappe einige Male drehen, bevor sie sich löst (wenn Sie ein Klickgeräusch hören, drehen Sie in die falsche Richtung).
- Um zu verhindern, dass das Arzneimittel versehentlich austritt, halten Sie den Pen weiterhin senkrecht.
- Wenn die Kappe entfernt ist, erscheint eine grüne Blende. Die grüne Blende verdeckt die Nadel. Es ist normal, wenn man einige Tropfen Flüssigkeit innerhalb der Kappe sieht. **Setzen Sie die Kappe nicht** wieder auf den Pen auf.

Entsorgen Sie die Kappe.

Senkrecht halten & kräftig abdrehen



Abbildung K



Abbildung L

Entfernte Kappe

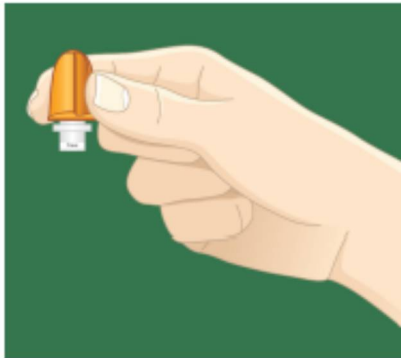


Abbildung M

Grüne Blende erscheint

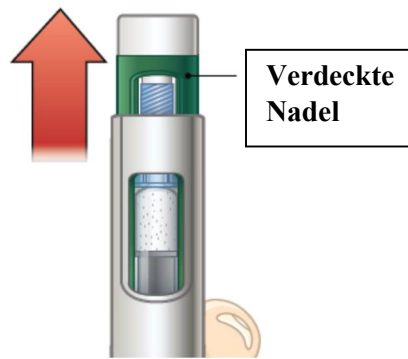


Abbildung N

SCHRITT 4: Injizieren der Dosis

A. Injizieren und halten:

- Drücken Sie den Pen gegen Ihre Haut. Sie hören ein „Klick“, wenn die Injektion beginnt.
- Halten Sie den Pen 15 Sekunden lang gegen Ihre Haut. So wird sichergestellt, dass Sie die volle Dosis erhalten.

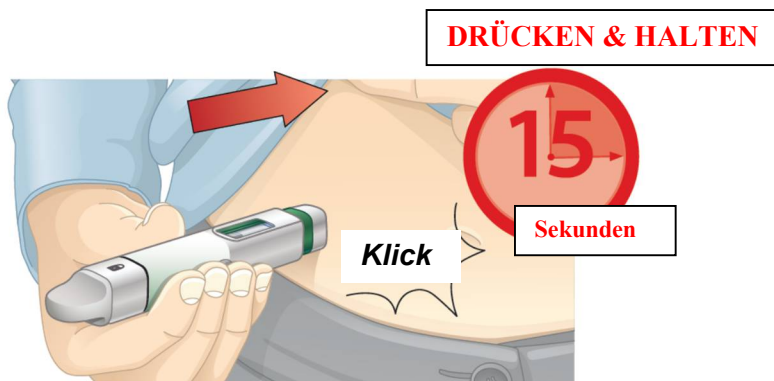


Abbildung O

B. Stellen Sie sicher, dass Sie die volle Dosis erhalten haben.

Nachdem Sie Ihre Injektion erhalten haben, sehen Sie ein oranges Stäbchen im Fenster. Wenn Sie den Pen von der Haut weggenommen haben, geht die grüne Blende wieder zurück, um die Nadel zu sichern. Siehe „Häufig gestellte Fragen & Antworten“ wie vorzugehen ist, wenn nach der Injektion kein oranges Stäbchen im Fenster erscheint.

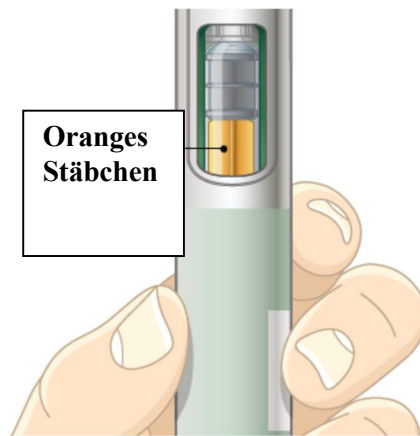


Abbildung P

C. Entsorgung.

Entsorgen Sie Ihren Pen ordnungsgemäß unmittelbar nach Anwendung, wie es Ihnen von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal erklärt wurde.

Sie benötigen ein durchstechsicheres Behältnis, das:

- groß genug ist, damit der ganze Pen hineinpasst,
- einen Deckel besitzt,
- dicht ist,
- angemessen bezüglich des Risikostoffs im Behältnis gekennzeichnet ist.

Sie können einen Behälter für biologische Risikostoffe, einen anderen Hartplastik-Behälter oder einen Metall-Behälter verwenden.

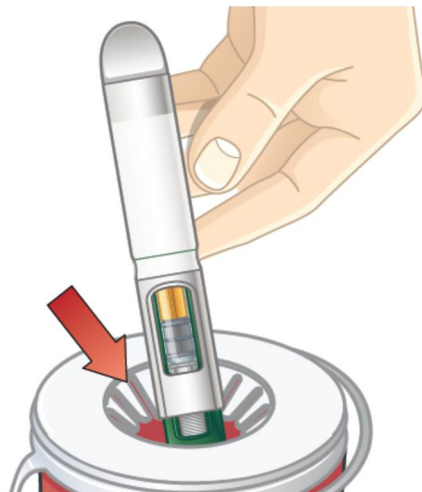


Abbildung Q

Häufige Fragen und Antworten

1. Wo ist die Nadel?

Die Nadel ist fest mit dem Pen verbunden und wird von der orangen Kappe bedeckt. Wenn Sie die orange Kappe abdrehen, wird die Nadel durch die grüne Blende verdeckt, bis Sie die Injektion vornehmen. Für weitere Informationen, siehe Abbildung N in Schritt 3B in der Bedienungsanleitung für Anwender.

2. Wie weiß ich, dass das Arzneimittel vollständig gemischt ist?

Sehen Sie durch beide Seiten des Fensters hindurch, nachdem Sie den Pen geschüttelt haben. Sie sollten kein weißes Arzneimittelpulver unten, oben oder an den Seiten sehen. Sollten Sie weißes Arzneimittelpulver sehen, ist es noch nicht gemischt. Um es zu mischen, schütteln Sie den Pen kräftig, bis kein Arzneimittel mehr unten, oben oder an den Seiten zu sehen ist. Die Mischung sollte überall gleichmäßig aussehen (siehe Bilder in den Abbildungen G und H, Schritt 2C).

3. Warum muss ich den Pen aufrecht halten, wenn ich die orange Kappe löse?

Die aufrechte Position des Pens beim Entfernen der orangenen Kappe verhindert, dass Arzneimittel austritt. Es ist aber normal, wenn Sie einige Tropfen Arzneimittel in der orangenen Kappe sehen, nachdem Sie sie abgedreht haben.

4. Warum muss ich mein Arzneimittel unmittelbar nach dem Mischen injizieren?

Wenn Sie Ihr Arzneimittel nicht unmittelbar nach dem Mischen spritzen, könnte sich Ihre Arzneimittelmischung wieder trennen und Sie bekommen nicht die vollständige Dosis. Sie können Ihr Arzneimittel nochmals mischen, wenn Ihr Pen sich in der Sperrposition befindet. Nachdem Sie ihn entsperren haben, müssen Sie jedoch die Vorbereitungsschritte unverzüglich vornehmen und injizieren, um die volle Dosis zu erhalten. Sie können ihn nicht für eine spätere Anwendung aufheben.

5. Woher weiß ich, dass ich mir die vollständige Dosis meines Arzneimittels gegeben habe?

Um sicherzustellen, dass Sie Ihre vollständige Dosis erhalten, drücken und halten Sie den Pen gegen Ihre Haut. Sie werden es spüren, wenn die Nadel in Ihre Haut sticht. Halten Sie die Nadel 15 Sekunden lang gegen Ihre Haut. Das ist genügend Zeit für das Arzneimittel, um vom Pen bis unter Ihre Haut zu gelangen. Nachdem Sie die Nadel herausgezogen haben, überprüfen Sie, ob Sie das orangene Stäbchen im Fenster sehen als Zeichen dafür, dass die Dosis abgegeben wurde. Sollte das orangene Stäbchen nicht erscheinen, wenden Sie sich an den örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers (Liste der Kontakte nach Land, siehe Abschnitt 6 der Packungsbeilage).

6. Warum muss ich meinen Pen flach im Kühlschrank lagern?

Pens, die senkrecht (mit der Nadel nach oben oder unten) gelagert werden, sind schwerer zu mischen. Das Arzneimittel kann dann zwar noch immer gemischt werden, aber dafür muss man mehr schütteln und es dauert länger.

7. Wie kann ich meinen Bydureon BCise Pen entsorgen?

Entsorgen Sie Ihren Pen nicht im Haushaltsabfall. Sie benötigen ein durchstechsicheres Behältnis, das groß genug für den ganzen Pen ist. Stellen Sie sicher, dass das Behältnis einen Deckel hat. Sie können einen Behälter für biologische Risikostoffe verwenden, einen anderen Hartplastik-Behälter oder einen Metall-Behälter. Ein Behälter ist im Umkarton nicht enthalten.

Recyceln Sie das Behältnis mit den benutzten Pens nicht. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie man es sicher entsorgen kann. Entsorgen Sie den Behälter nicht in Ihrem Haushaltsabfall.

8. Was ist zu tun, wenn das Gerät nicht funktioniert und ich es nicht entsperren kann?

Lesen Sie noch einmal Schritt 3 der Bedienungsanleitung für Anwender durch, um zu überprüfen, ob Sie die Reihenfolge der Schritte befolgt haben. Dann wenden Sie sich an den örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers (Liste der Kontakte nach Land, siehe Abschnitt 6 der Packungsbeilage). Versuchen Sie nicht, den Pen durch große Krafteinwirkung oder mit Werkzeugen zu entsperren.

9. Was ist zu tun, wenn das Gerät nicht funktioniert und ich die orange Kappe nicht entfernen kann?

Lesen Sie noch einmal Schritt 3 der Bedienungsanleitung für Anwender durch, um zu überprüfen, ob Sie die Reihenfolge der Schritte befolgt haben und stellen Sie auch sicher, dass der Drehknopf sich vollständig in der Entsperrungsposition befindet. Dann wenden Sie sich an den örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers (Liste der Kontakte nach Land, siehe Abschnitt 6 der Packungsbeilage). Versuchen Sie nicht, die Kappe mit Werkzeugen oder durch große Krafteinwirkung zu lösen.

10. Wo ich mehr über Bydureon BCise erfahren kann

- **Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal**
- **Lesen Sie die Gebrauchsinformation sorgfältig durch.**

Wie der Bydureon BCise Pen aufzubewahren ist

- Der Pen muss im Kühlschrank zwischen 2 °C und 8 °C flach gelagert werden.

- Der Pen kann, wenn nötig, bis zu insgesamt 4 Wochen bei Raumtemperatur bis maximal 30 °C gelagert werden.
- Bewahren Sie den Pen in der Originalverpackung auf, um den Inhalt vor Licht zu schützen, bis Sie für die Vorbereitung und Injektion Ihrer Dosis bereit sind.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „EXP“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Halten Sie den Pen sauber und fern von Verschmutzungen.