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).

Weiße 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 Be-

handlung 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 Schwanger-

schaft 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 (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

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 Thrombozyten-reaktive 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).

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		
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			

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse/ Nebenwirkungsbezeichnungen	Häufigkeit des Auftretens[1]					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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 siebzig 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.

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 30 % der Patienten niedrig (< 625) und bei etwa 63 % 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 (31 %) und der prozentuale Anteil der Patienten mit niedrigen Titern (40 %) 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Zu den Anzeichen und Symptomen einer Überdosierung mit 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.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 6

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

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*-Patienten[1] 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 % erreichten[3]	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).

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.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 7

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 ≤ 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.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 7

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).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 8

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).

Siehe Tabelle 6 auf Seite 8

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).

Siehe Tabelle 7 auf Seite 9

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.

Tabelle 3: Ergebnisse einer 28-wöchigen Studie mit Bydureon BCise versus Sitagliptin und Placebo in Kombination mit Metformin (*Intent-to-treat*-Patienten modifiziert[1])

	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 (± SE)[2]	−1,1 (±0,1)	−0,8 (±0,1)	−0,4 (±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 % erreichten[3]	43*	32	25
Mittleres Körpergewicht (kg)			
Ausgangswert	89	88	89
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (± SE)[2]	−1,1 (±0,3)	−1,2 (±0,3)	+0,2 (±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) (± SE)[2]	−1,2 (±0,2)	−0,6 (±0,3)	+0,5 (±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).

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

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 glargin[1]**
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.

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

Insulin glargin wurde entsprechend einem Nüchternplasmaglucose-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).

Siehe Tabelle 8 auf Seite 10

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 kg/m² 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 ≤ 89 ml/min/1,73 m²) und 21,6 % hatten eine moderate Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 30 bis ≤ 59 ml/min/1,73 m²). 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)-be-

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 (±SE)[a]	–2,0 (±0,1)	–1,6 (±0,1)	–1,4 (±0,1)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Kombination und einzelnem 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]	–3,7 (±0,2)	–2,5 (±0,2)	–2,7 (±0,2)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Kombination und einzelnem 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]	–4,9 (±0,2)	–3,3 (±0,2)	–3,4 (±0,2)
Mittlere Differenz der Änderung gegenüber dem Ausgangswert zwischen Kombination und einzelnem 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 einzelnem 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 ≥ 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.

dingter 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 ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 und 1,01 (95 % CI: 0,86 – 1,19) bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert < 60 ml/min/1,73 m^2. Die Ergebnisse der primären zusammengesetzten und sekundären kardiovaskulären Endpunkte sind in Abbildung 2 dargestellt.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 10 und Abbildung 2 auf Seite 11

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 ± 1,1 mmHg bzw. 3,4 ± 1,1 mmHg); die Unterschiede zwischen den Behandlungen waren nicht signifikant. Die Verbesserung des Blutdrucks hielt über 52 Wochen an.

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

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.

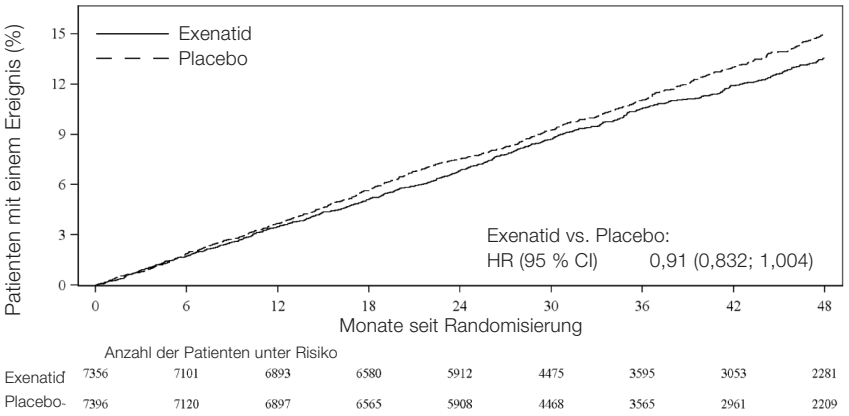
[b] Adjustierte *LS-Mean-Werte* und Behandlungsgruppendifferenz(en) in Bezug auf die Änderung gegenüber den Ausgangswerten in Woche 28 werden dargestellt anhand eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM) einschließlich Behandlung, Region, HbA1c-Ausgangswert Stratum (< 9,0 % oder ≥ 9,0 %), 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 vorzeitigen Absetzen der Studienmedikation aus.

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



HR = *hazard ratio*, CI = Konfidenzintervall

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 ± 0,8 mmHg im Vergleich zu –1,2 ± 0,8 mmHg (p < 0,01) mit Depot-Exenatid allein oder –1,8 ± 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).

Siehe Tabelle 9 auf Seite 11

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/l,73 m^2), die Bydureon BCise erhielten, wurden im Vergleich zu denen mit normaler Nierenfunktion keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei den Exenatid-

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

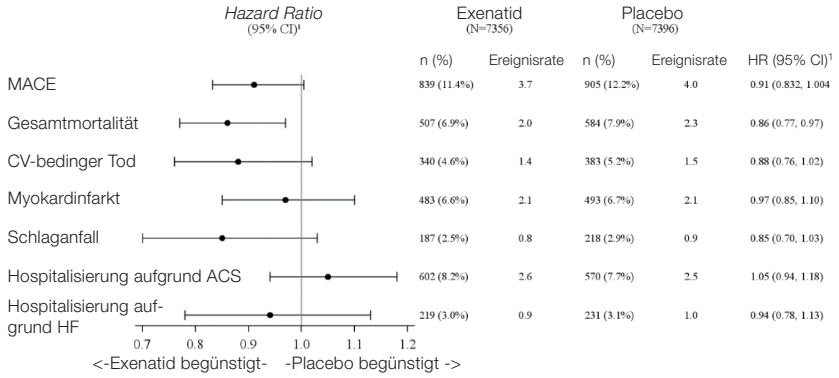


Tabelle 9: Ergebnisse einer 24-wöchigen Studie mit Depot-Exenatid versus Placebo bei Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 Jahren und älter (*Intent-to-treat*-Patienten)

	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 (±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)
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.

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)
Sucrose

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 ºC 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

Juli 2023

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

---

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

4 × 1 Einzeldosis Fertigpen N 2
3 × (4 × 1) Einzeldosis Fertigpens (Bündelpackung) N 3

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

AstraZeneca GmbH
Friesenweg 26
22763 Hamburg
Tel.: +49 40 809034100
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt