

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BYETTA, 5 microgram, oplossing voor injectie, voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke dosis bevat 5 microgram (μg) exenatide in 20 microliter (μl), (0,25 mg exenatide per ml).

Hulpstoffen:

Elke dosis bevat 44 μg metacresol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie), voorgevulde pen.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BYETTA is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus type 2 in combinatie met:

- metformine
- sulfonylureumderivaten
- thiazolidinedionen
- metformine en een sulfonylureumderivaat
- metformine en een thiazolidinedion

bij volwassenen bij wie geen adequate glykemische controle werd bereikt bij maximaal verdraagbare doseringen van deze orale behandelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ter verbetering van de verdraagbaarheid dient behandeling met BYETTA te worden gestart met 5 μg exenatide per dosis tweemaal daags gedurende ten minste één maand. De dosis van exenatide kan voor verdere verbetering van de glykemische controle vervolgens worden verhoogd tot 10 μg tweemaal daags. Doseringen hoger dan 10 μg tweemaal daags worden niet aanbevolen.

BYETTA is zowel beschikbaar als een 5 μg of een 10 μg exenatide per dosis voorgevulde pen.

BYETTA kan worden toegediend op elk gewenst moment binnen de 60 minuten voorafgaand aan de ochtend- en avondmaaltijd (of de twee hoofdmaaltijden, met daartussen een interval van ongeveer 6 uur of langer). BYETTA **mag niet** na een maaltijd worden toegediend. Als er een injectie is vergeten, dient de behandeling met de volgende geplande dosis te worden voortgezet.

BYETTA wordt aanbevolen voor gebruik door patiënten met diabetes mellitus type 2 die al metformine, een sulfonylureumderivaat of een thiazolidinedion krijgen. Wanneer BYETTA wordt toegevoegd aan behandeling met metformine en/of thiazolidinedion, kan de huidige dosis metformine en/of thiazolidinedion worden voortgezet aangezien geen verhoogd risico van hypoglykemie wordt verwacht in vergelijking met metformine of thiazolidinedion alleen. Wanneer BYETTA wordt toegevoegd aan behandeling met een sulfonylureumderivaat, moet een verlaging van de dosis

sulfonylureumderivaat worden overwogen om het risico van hypoglykemie te verlagen (zie rubriek 4.4.).

De dosering van BYETTA hoeft niet dagelijks aangepast te worden op basis van zelfcontrole van bloedglucosewaarden. Echter, het zelf meten van de bloedglucose kan nodig zijn om de dosering van het sulfonylureumderivaat aan te passen.

Speciale populaties

Ouderen

BYETTA dient voorzichtig gebruikt te worden. De dosisverhoging van 5 µg naar 10 µg dient met conservatief beleid te gebeuren bij patiënten ouder dan 70 jaar. De klinische ervaring met patiënten ouder dan 75 jaar is erg beperkt.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er is geen doseringsaanpassing van BYETTA noodzakelijk voor patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50 - 80 ml/min).

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring : 30 – 50 ml/min) moet de dosisverhoging van 5 µg naar 10 µg voorzichtig worden uitgevoerd (zie rubriek 5.2).

BYETTA wordt niet aanbevolen voor gebruik door patiënten met terminale nierziekte of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Patiënten met leverfunctiestoornis

Er is geen doseringsaanpassing van BYETTA nodig bij patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van exenatide is nog niet vastgesteld voor patiënten onder de 18 jaar (zie rubriek 5.2). De huidige beschikbare data worden beschreven in rubriek 5.2, maar er kan geen dosering worden aanbevolen.

Wijze van toediening

Elke dosis moet subcutaan in de dij, buik of bovenarm worden geïnjecteerd.

Voor gebruiksinstructies van de pen, zie rubriek 6.6 en de gebruikshandleiding die bij de bijsluiter is meegeleverd.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

BYETTA mag niet worden gebruikt bij patiënten met type 2 diabetes mellitus die insuline behandeling nodig hebben als gevolg van disfunctie van de bètacellen.

BYETTA mag niet via intraveneuze of intramusculaire injectie worden toegediend.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met terminale nierziekte die worden gedialyseerd, namen de frequentie en ernst van gastro-intestinale bijwerkingen toe bij toediening van enkelvoudige doses BYETTA 5 µg. BYETTA wordt niet aanbevolen voor gebruik door patiënten met terminale nierziekte of ernstige

nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min). De klinische ervaring bij patiënten met matige nierinsufficiëntie is erg beperkt (zie rubriek 4.2).

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

Ernstige ziekte van het maag-darmstelsel

BYETTA is niet onderzocht bij patiënten met ernstige ziekte van het maag-darmstelsel, waaronder gastroparese. Het gebruik van BYETTA gaat vaak gepaard met gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder misselijkheid, braken en diarree. Daarom wordt het gebruik van BYETTA niet aanbevolen bij patiënten met ernstige gastro-intestinale ziekte.

Acute pancreatitis

Er zijn zeldzame, spontaan gemelde voorvallen van acute pancreatitis geweest. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de karakteristieke kenmerken van acute pancreatitis: aanhoudende, ernstige abdominale pijn. Genezing van pancreatitis is waargenomen bij ondersteunende behandeling, maar zeer zelden voorkomende gevallen van necrotiserende of hemorrhagische pancreatitis en/of overlijden zijn gerapporteerd. Als er een vermoeden van pancreatitis is, dient het gebruik van BYETTA en andere mogelijk verdachte geneesmiddelen gestaakt te worden. Behandeling met BYETTA dient niet hervat te worden nadat pancreatitis is gediagnosticeerd.

Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen

Het vertragende effect van BYETTA op de maaglediging kan de mate en snelheid van de absorptie van oraal toegediende geneesmiddelen verminderen. BYETTA dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten die orale geneesmiddelen krijgen waarvoor snelle gastro-intestinale absorptie noodzakelijk is en geneesmiddelen met een smalle therapeutische ratio. Specifieke aanbevelingen betreffende de inname van deze geneesmiddelen in relatie tot BYETTA worden gegeven in rubriek 4.5.

Het gelijktijdige gebruik van BYETTA met insuline, derivaten van D-fenylalanine (meglitiniden), alfa-glucosidaseremmers, dipeptidylpeptidase-4-remmers of andere GLP-1-receptoragonisten is niet onderzocht en kan niet worden aanbevolen.

Patiënten met een BMI ≤ 25

De ervaring bij patiënten met een BMI ≤ 25 is beperkt.

Snel gewichtsverlies

Gewichtsverlies van meer dan 1,5 kg per week is waargenomen bij ongeveer 5% van de met exenatide in klinisch onderzoek behandelde patiënten. Gewichtsverlies op deze schaal kan schadelijke gevolgen hebben.

Hypoglykemie

Bij gebruik van BYETTA in combinatie met een sulfonylureumderivaat was de incidentie van hypoglykemie hoger dan bij placebo in combinatie met een sulfonylureumderivaat. In klinische studies hadden patiënten met lichte nierinsufficiëntie die een combinatie met een sulfonylureumderivaat kregen, een verhoogd optreden van hypoglykemie vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie. Om het risico van hypoglykemie bij gebruik van een

sulfonylureumderivaat te verlagen, dient verlaging van de dosis van het sulfonylureumderivaat te worden overwogen.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium per dosis, d.w.z. het is in essentie “natrium-vrij”.

Dit geneesmiddel bevat metacresol, wat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het vertragende effect van BYETTA op de maaglediging kan de mate en snelheid van de absorptie van oraal toegediende geneesmiddelen verminderen. Patiënten die geneesmiddelen krijgen met een smalle therapeutische ratio of geneesmiddelen die zorgvuldige klinische controle vereisen, moeten nauwlettend worden gevolgd. Deze geneesmiddelen dienen op een gestandaardiseerde manier te worden ingenomen in relatie tot de BYETTA-injectie. Als dergelijke geneesmiddelen met voedsel moeten worden ingenomen, moet patiënten worden geadviseerd deze, indien mogelijk, in te nemen met een maaltijd waarbij BYETTA niet wordt toegediend.

Voor orale geneesmiddelen die voor de werkzaamheid hoofdzakelijk afhankelijk zijn van drempelconcentraties, zoals antibiotica, moet patiënten worden geadviseerd deze geneesmiddelen ten minste 1 uur voor de BYETTA-injectie in te nemen.

Maagsapresistente recepturen die bestanddelen bevatten die gevoelig zijn voor degradatie in de maag, zoals protonpompremmers, dienen ten minste 1 uur vóór of meer dan 4 uur ná injectie met BYETTA ingenomen te worden.

Digoxine, lisinopril en warfarine

Een vertraging in T_{max} van ongeveer 2 uur werd waargenomen wanneer digoxine, lisinopril of warfarine 30 min. na exenatide werd toegediend. Er werden geen klinisch relevante effecten op de C_{max} of AUC waargenomen. Echter, sinds de marktintroductie is een verhoogd INR (International Normalised Ratio) gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van warfarine en BYETTA. De INR dient nauwlettend gecontroleerd te worden bij aanvang en dosisverhoging van de BYETTA-behandeling bij patiënten die warfarine en/of cumarinderivaten krijgen (zie rubriek 4.8).

Metformine of sulfonylureumderivaten

Het is niet aannemelijk dat BYETTA enig klinisch relevant effect heeft op de farmacokinetiek van metformine of sulfonylureumderivaten. Daarom is er geen voorbehoud nodig voor het tijdstip waarop deze geneesmiddelen dienen te worden ingenomen in relatie tot de BYETTA-injectie.

Paracetamol

Paracetamol werd gebruikt als een modelgeneesmiddel voor de beoordeling van het effect van exenatide op de maaglediging. Wanneer 1000 mg paracetamol werd toegediend met 10 µg BYETTA (0 uur) en 1 uur, 2 uur en 4 uur na injectie van BYETTA, nam de AUC van paracetamol af met respectievelijk 21 %, 23 %, 24 % en 14 %, daalde de C_{max} met respectievelijk 37 %, 56 %, 54 % en 41 %, en nam de t_{max} toe van 0,6 uur in de controleperiode tot respectievelijk 0,9 uur, 4,2 uur, 3,3 uur en 1,6 uur. AUC, C_{max} en t_{max} van paracetamol veranderden niet significant wanneer paracetamol 1 uur vóór injectie van BYETTA werd toegediend. Gebaseerd op deze onderzoeksresultaten is er geen dosisaanpassing vereist voor paracetamol.

Hydroxymethylglutaryl-coënzym-A-reductaseremmers

AUC en C_{max} van lovastatine werden met respectievelijk ongeveer 40 % en 28 % verlaagd, en T_{max} werd met ongeveer 4 uur vertraagd wanneer BYETTA (10 µg tweemaal daags) gelijktijdig met een enkelvoudige dosis lovastatine (40 mg) werd toegediend in vergelijking met toediening van alleen lovastatine. In de 30 weken durende placebogecontroleerde klinische onderzoeken ging gelijktijdig gebruik van BYETTA en HMG-CoA-reductaseremmers niet gepaard met consistente veranderingen in lipidenprofielen (zie rubriek 5.1). Hoewel er geen vooraf vastgestelde aanpassing van de dosis nodig

is, dient men bedacht te zijn op mogelijke veranderingen in LDL-C of totaal cholesterol. Lipidenprofielen dienen regelmatig gecontroleerd te worden.

Ethinylestradiol en levonorgestrel

De toediening van een combinatie van orale anticonceptiva (30 µg ethinylestradiol plus 150 µg levonorgestrel) één uur voor BYETTA (10 µg BID) gaf geen veranderingen in de AUC, C_{max} of de C_{max} van zowel ethinylestradiol als levonorgestrel. Toediening van orale anticonceptiva 30 minuten na BYETTA had geen effect op de AUC, maar resulteerde in een vermindering van de C_{max} van ethinylestradiol met 45 % en de C_{max} van levonorgestrel met 41 % en een vertraging van de T_{max} van 2 tot 4 uur door een vertraagde maaglediging. De vermindering van de C_{max} is van beperkte klinische relevantie en een dosisaanpassing van orale anticonceptiva is niet nodig.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Indien een patiënt zwanger wenst te worden of indien zwangerschap optreedt, dient behandeling met BYETTA te worden gestaakt.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van BYETTA bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. BYETTA dient niet door zwangere vrouwen te worden gebruikt en het gebruik van insuline wordt aanbevolen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of exenatide bij de mens overgaat in de moedermelk. BYETTA mag niet worden gebruikt wanneer borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies bij mensen uitgevoerd.

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

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Wanneer BYETTA wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat moet patiënten worden geadviseerd voorzorgen te nemen om hypoglykemie tijdens het besturen van voertuigen/deelname aan het verkeer en het gebruik van machines te voorkomen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren hoofdzakelijk gastro-intestinaal (misselijkheid, overgeven en diarree). De meest gemelde enkele bijwerking is misselijkheid; dit was geassocieerd met het starten van de behandeling en verdween na verloop van tijd. Patiënten kunnen hypoglykemie ondervinden wanneer BYETTA wordt gebruikt met een sulfonylureumderivaat. De meeste bijwerkingen geassocieerd met BYETTA waren licht tot matig ernstig.

Acute pancreatitis en acuut nierfalen zijn zelden gerapporteerd sinds het op de markt brengen van de exenatide tweemaaldaagse dosering (zie rubriek 4.4).

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

In tabel 1 staan de bijwerkingen die zijn gemeld tijdens fase-3-onderzoeken. De tabel vermeldt bijwerkingen die optraden met een incidentie van $\geq 5\%$ en zich vaker voordeden bij met BYETTA behandelde patiënten dan bij patiënten behandeld met insuline of placebo. De tabel vermeldt tevens bijwerkingen die optraden met een incidentie van $\geq 1\%$ en met een statistisch significant hogere en/of

≥ 2 maal zo hoge incidentie bij met BYETTA behandelde patiënten dan bij patiënten behandeld met insuline of placebo.

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

Tabel 1: Bijwerkingen gemeld in langlopende gecontroleerde fase 3-onderzoeken¹ en spontane bijwerkingen³

Systeem/orgaanklasse / bijwerking	Frequentie van optreden					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen						
Anafylactische reactie					X ³	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen						
Hypoglykemie (met metformine en een sulfonylureumderivaat) ²	X ¹					
Hypoglykemie (met een sulfonylureumderivaat)	X ¹					
Verminderde eetlust		X ¹				
Uitdroging, doorgaans als gevolg van misselijkheid, braken en/of diarree				X ³		
Zenuwstelselaandoeningen						
Hoofdpijn ²		X ¹				
Duizeligheid		X ¹				
Stoornis in de smaakvorming			X ³			
Slaperigheid				X ³		
Maagdarmstelsel-aandoeningen						
Misselijkheid	X ¹					
Braken	X ¹					
Diarree	X ¹					
Dyspepsie		X ¹				
Buikpijn		X ¹				
Gastro-oesofageale refluxziekte		X ¹				
Abdominale distensie		X ¹				
Acute pancreatitis				X ³		
Oprispingen			X ³			
Obstipatie			X ³			
Flatulentie			X ³			
Huid- en onderhuidaandoeningen						
Hyperhidrose ²		X ¹				
Alopecia				X ³		
Vlekkerige en pukkeltvormige huiduitslag				X ³		
Jeuk en/of urticaria				X ³		
Angioneurotisch oedeem				X ³		

Nier- en urinegewaandoeningen						
Veranderde nierfunctie, waaronder acuut nierfalen, verslechterd chronische nierfalen, nierinsufficiëntie, toegenomen serumkreatinine				X ³		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen						
Schrikachtigheid		X ¹				
Asthenie ²		X ¹				
Reacties op de injectieplaats		X ^{1,3}				
Onderzoeken						
Gewichtsafname		X ¹				
Verhoogd <i>international normalised ratio</i> bij gelijktijdig gebruik met warfarine, in sommige rapportages geassocieerd met bloedingen						X

¹ Gegevens afkomstig van comparator gecontroleerde fase 3-onderzoeken versus placebo, insuline glargine of 30 % oplosbaar insuline aspart/ 70 % insuline aspart protamine in kristallijne vorm (bifasisch insuline aspart) waarin de patiënten naast BYETTA of een comparator metformine, thiazolidinedionen of sulfonyleureumderivaten kregen toegediend. (N= 1788 met BYETTA behandelde intent-to-treat (ITT) patiënten.)

² In met insuline als comparator gecontroleerde onderzoeken waarin metformine en een sulfonyleureumderivaat gelijktijdig werden toegediend, was voor patiënten behandeld met insuline en BYETTA de incidentie ten aanzien van deze bijwerkingen vergelijkbaar.

³ Bijwerkingen gemeld na het op de markt brengen van het product

Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen

Hypoglykemie

In onderzoeken met patiënten die behandeld werden met BYETTA en een sulfonyleureumderivaat (met of zonder metformine), was het optreden van hypoglykemie toegenomen in vergelijking tot placebo (23,5 % en 25,2 % versus 12,6 % en 3,3 %) en bleek afhankelijk van de dosering van zowel BYETTA als het sulfonyleureum.

Er waren geen klinisch relevante verschillen in optreden of ernst van hypoglykemie met exenatide, vergeleken met placebo, in combinatie met een thiazolidinedion, met of zonder metformine.

Hypoglykemie werd gerapporteerd bij 11% en 7% van de patiënten behandeld met respectievelijk exenatide en placebo.

De meeste episodes van hypoglykemie waren licht tot matig in intensiteit en verdwenen na orale toediening van carbohydraat.

Misselijkheid

De meest gemelde bijwerking was misselijkheid. Van de patiënten behandeld met 5 µg of 10 µg BYETTA maakte over het algemeen 40 – 50 % melding van ten minste één episode van misselijkheid. De meeste episodes van misselijkheid waren licht tot matig van aard en traden dosisafhankelijk op. Bij voortzetting van de behandeling namen bij de meeste patiënten die in eerste instantie last hadden van misselijkheid, de frequentie en ernst hiervan af.

De incidentie van terugtrekking uit de langlopende gecontroleerde onderzoeken (16 weken of langer) in verband met bijwerkingen was 8 % voor patiënten behandeld met BYETTA, 3 % voor patiënten behandeld met placebo en 1 % voor patiënten behandeld met insuline. De meest voorkomende bijwerkingen bij patiënten behandeld met BYETTA die leidden tot terugtrekking waren misselijkheid (4 % van de patiënten) en braken (1 %). Van de patiënten behandeld met placebo of insuline trok < 1 % zich terug in verband met misselijkheid of braken.

Na 82 weken werden gedurende de open-label-extensie-onderzoeken vergelijkbare typen bijwerkingen waargenomen bij met BYETTA behandelde patiënten als bij de controletrials.

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats zijn gemeld bij ongeveer 5,1 % van de proefpersonen die BYETTA kregen in langlopende (16 weken of langer) gecontroleerde onderzoeken. Deze reacties waren doorgaans licht van aard en leidden gewoonlijk niet tot stopzetting van BYETTA.

Immunogeniciteit

Overeenkomstig de potentieel immunogene eigenschappen van geneesmiddelen op basis van eiwitten en peptiden kunnen patiënten na behandeling met BYETTA antilichamen tegen exenatide ontwikkelen. Bij de meeste patiënten die antilichamen ontwikkelen, dalen de antilichaamtiters na verloop van tijd en blijven laag gedurende de 82 weken.

Over het geheel genomen was het percentage antilichaampositieve patiënten in de verschillende klinische onderzoeken consistent. Patiënten die antilichamen tegen exenatide ontwikkelen hebben de neiging meer injectieplaatsstoornissen te vertonen (bijvoorbeeld roodheid van de huid en jeuk), maar overigens kwamen de aantallen en typen bijwerkingen overeen met die van degenen zonder antilichamen tegen exenatide. In de drie placebogecontroleerde onderzoeken had bij 30 weken (n = 963) 38 % van de patiënten lage titers van antilichamen tegen exenatide. In deze groep was de mate van glykemische controle (HbA_{1c}) over het algemeen vergelijkbaar met die bij degenen zonder antilichaamtiters. Nog eens 6 % van de patiënten had hogere antilichaamtiters bij 30 weken. Ongeveer de helft van deze 6 % (3 % van het totale aantal patiënten dat BYETTA in de gecontroleerde onderzoeken kreeg toegediend) had geen duidelijke glykemische respons op BYETTA; de rest had een glykemische respons die overeenkwam met die van patiënten zonder antilichamen. In twee met insuline als comparator gecontroleerde onderzoeken (n = 475) werden vergelijkbare werkzaamheid en bijwerkingen waargenomen bij met BYETTA behandelde patiënten met en zonder antilichaamtiters.

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

4.9 Overdosering

Klachten en verschijnselen van een overdosis kunnen onder meer zijn ernstige misselijkheid, ernstig braken en snel dalende bloedglucoseconcentraties. In geval van een overdosis moet de aangewezen ondersteunende behandeling (mogelijk parenteraal) worden gestart afhankelijk van de klinische klachten en verschijnselen van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, overige bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, met uitzondering van insulines, ATC-code: A10BX04.

Werkingsmechanisme

Exenatide is een glucagonachtige peptide-1 (GLP-1) receptoragonist dat een aantal antihyperglykemische werkingen vertoont van glucagonachtig peptide-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1). De aminozuurvolgorde van exenatide overlapt gedeeltelijk die van humaan GLP-1. Het is

aangetoond dat exenatide *in vitro* bindt aan de bekende humane GLP-1-receptor en deze activeert; het werkingsmechanisme ervan wordt gemedieerd door cyclisch AMP en/of andere intracellulaire signaleringsroutes.

Exenatide verhoogt de secretie van insuline door pancreatische bètacellen op een glucose-afhankelijke basis. Als bloedglucoseconcentraties dalen, neemt de insulineafgifte af. Wanneer exenatide werd gebruikt in combinatie met metformine alleen, werd geen toename in het optreden van hypoglykemie gezien in vergelijking tot placebo in combinatie met metformine. Dit zou veroorzaakt kunnen worden door het glucose-afhankelijke insulintropisch mechanisme (zie rubriek 4.4).

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

Exenatide vertraagt de maaglediging waardoor de snelheid van opname van de maaltijdafkomstige glucose in het bloed afneemt.

Farmacodynamische effecten

BYETTA verbetert de glykemische controle door middel van de onmiddellijke en langdurige effecten van verlaging van zowel de postprandiale als nuchtere glucoseconcentraties bij patiënten met type 2 diabetes.

Klinische werkzaamheid

De klinische onderzoeken bestonden uit 3945 proefpersonen (2997 behandeld met exenatide), 56 % mannen en 44 % vrouwen, 319 proefpersonen (230 behandeld met exenatide) waren ≥ 70 jaar oud en 34 proefpersonen (27 behandeld met exenatide) waren ≥ 75 jaar oud.

BYETTA verlaagde het HbA_{1c} en lichaamsgewicht bij patiënten die gedurende 30 weken werden behandeld in drie placebogecontroleerde onderzoeken, ongeacht of BYETTA werd toegevoegd aan metformine, een sulfonylureumderivaat of een combinatie van beide. Deze verlagingen van HbA_{1c} werden doorgaans waargenomen op 12 weken na aanvang van de behandeling. Zie tabel 2. In de groep van patiënten met 10 µg tweemaal daags die beide placebogecontroleerde onderzoeken en de niet-gecontroleerde extensie voltooiden (n = 137) hield de daling van HbA_{1c} aan en bleef het gewichtsverlies doorgaan gedurende ten minste 82 weken.

Tabel 2: De gecombineerde resultaten van de 30 weken durende placebogecontroleerde onderzoeken (intent-to-treat patiënten)

	Placebo	BYETTA 5µg tweemaal daags	BYETTA 10µg tweemaal daags
N	483	480	483
Uitgangswaarde HbA _{1c} (%)	8,48	8,42	8,45
HbA _{1c} (%) verandering t.o.v. uitgangswaarde	0,08	-0,59	-0,89
Deel van de patiënten (%) die een HbA _{1c} bereikten lager dan 7%	7,9	25,3	33,6
Deel van de patiënten (%) die een HbA _{1c} bereikten lager dan 7% (patiënten die onderzoek voltooiden)	10,0	29,6	38,5
Uitgangswaarde gewicht (kg)	99,26	97,10	98,11
Verandering van gewicht t.o.v. uitgangswaarde (kg)	-0,65	-1,41	-1,91

Er zijn twee placebo-gecontroleerde onderzoeken gedaan, één met een duur van 16 weken en één met een duur van 26 weken, waarin respectievelijk 121 en 111 met BYETTA en 112 en 54 met placebo behandelde patiënten, toegevoegd aan de bestaande thiazolidinedionbehandeling, met of zonder metformine, deelnamen. Van de BYETTA-patiënten werd 12 % behandeld met een thiazolidinedion en BYETTA, terwijl 82 % werd behandeld met een thiazolidinedion, metformine en BYETTA.

BYETTA (5 µg tweemaal daags gedurende 4 weken, gevolgd door 10 µg tweemaal daags) bereikte een statistisch significante afname t.o.v. uitgangswaarde HbA_{1c} in vergelijking met placebo (-0,7 % versus +0,1 %) evenals een significante afname van het lichaamsgewicht (-1,5 versus 0 kg) in het onderzoek van 16 weken. Het onderzoek van 26 weken vertoonde gelijke resultaten met statistisch significante afnames ten opzichte van uitgangswaarde HbA_{1c} in vergelijking met placebo (-0,8% versus -0,1%). Er was geen significant verschil in lichaamsgewicht tussen de behandelgroepen voor wat betreft de verandering van uitgangswaarde naar eindpunt (-1,4 versus -0,8 kg). Wanneer BYETTA werd gebruikt in combinatie met een thiazolidinedion was de frequentie van optreden van hypoglykemie vergelijkbaar met dat van placebo in combinatie met een thiazolidinedion. De ervaring bij patiënten > 65 jaar en bij patiënten met een nierfunctiestoornis is beperkt. Het optreden en het soort van andere bijwerkingen waren gelijk aan die zoals gezien in de 30-weken-durende gecontroleerde klinische onderzoeken met een sulfonyleureumderivaat, metformine of beide.

In insuline-comparator onderzoeken, verbeterde BYETTA (5 µg tweemaal daags gedurende 4 weken, gevolgd door 10 µg tweemaal daags) in combinatie met metformine en een sulfonyleureumderivaat significant (statistisch en klinisch) de glykemische controle zoals gemeten d.m.v. HbA_{1c} daling. Dit behandelingseffect was vergelijkbaar met dat van insuline glargine in een 26 weken durend onderzoek (gemiddelde insulinedosis 24,9 IE/dag met een spreiding van 4-95 IE/dag aan het einde van het onderzoek) en bifasisch insuline aspart in een 52 weken durend onderzoek (gemiddelde insulinedosis 24,4 IE/dag met een spreiding van 3-78 IE/dag, aan het einde van het onderzoek). BYETTA verlaagde het HbA_{1c} van 8,21 (n=228) en 8,6 % (n=222) met 1,13 en 1,01 % terwijl insuline glargine dit verlaagde van 8,24 (n=227) met 1,10 % en bifasisch insuline aspart van 8,67 (n=224) met 0,86 %. Gewichtsverlies vanaf het oorspronkelijke lichaamsgewicht van 2,3 kg (2,6 %) werd bereikt met BYETTA in de 26 weken durende studie en een verlies van 2,5 kg (2,7 %) in de 52 weken durende studie terwijl behandeling met insuline werd geassocieerd met gewichtstoename. Verschillen in de behandeling (BYETTA minus comparator) waren -4,1 kg in de 26 weken durende studie en -5,4 kg in de 52 weken durende studie. In insuline comparator onderzoeken lieten 7-punts zelfbepaalde bloedglucoseprofielen (vóór en na de maaltijden en om 3 uur 's nachts) significant afgenomen glucosewaarden zien vergeleken bij insuline in de postprandiale perioden na BYETTA-injectie. De bloedglucosewaarden voor de maaltijd waren over het algemeen lager bij patiënten die insuline namen in vergelijking tot BYETTA. Gemiddelde dagelijkse bloedglucosewaarden waren vergelijkbaar voor BYETTA en insuline. In deze studies was het optreden van hypoglykemie vergelijkbaar voor BYETTA en insulinebehandeling.

Nuchtere lipiden

BYETTA heeft geen nadelige effecten op lipidenparameters laten zien. Een trend van een afname van de triglyceriden is waargenomen bij gewichtsverlies.

Bèta-celfunctie

Klinische onderzoeken met BYETTA duiden op een verbeterde bèta-celfunctie aan de hand van maten als de beoordeling met het homeostasemodel van de bèta-celfunctie (homeostasis model assessment for beta-cell function, HOMA-B) en de pro-insuline/insulineratio. Een farmacodynamisch onderzoek bij patiënten met type 2 diabetes (n=13) liet een herstel zien van eerste fase insuline secretie en verbeterde tweede fase insuline secretie als respons op een intraveneuze bolus van glucose.

Lichaamsgewicht

Een afname in het lichaamsgewicht werd geconstateerd bij patiënten behandeld met BYETTA onafhankelijk van het optreden van misselijkheid hoewel de afname groter was in de groep met misselijkheid (gemiddelde afname 2,4 kg versus 1,7 kg) in de lange termijn gecontroleerde onderzoeken t/m 52 weken.

Toediening van exenatide heeft aangetoond de voedselinname te verlagen als gevolg van verminderde eetlust en verhoogde verzadiging.

Pediatrische patiënten

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met BYETTA in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening aan patiënten met type 2 diabetes bereikt exenatide mediane piekplasmaconcentraties in 2 uur. De gemiddelde piekconcentratie van exenatide (C_{max}) bedroeg 211 pg/ml en de algehele gemiddelde oppervlakte onder de curve ($AUC_{0-\infty}$) bedroeg 1036 pg •h/ml na subcutane toediening van een 10 µg dosis exenatide. Blootstelling aan exenatide nam proportioneel toe binnen het therapeutische dosisbereik van 5 µg tot 10 µg. Een vergelijkbare blootstelling wordt bereikt met subcutane toediening van exenatide in de buik, dij of arm.

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

Biotransformatie en eliminatie

Uit niet-klinische onderzoeken is gebleken dat exenatide hoofdzakelijk wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie met daaropvolgende proteolytische afbraak. In klinische onderzoeken bedroeg de gemiddelde klaring van exenatide 9 l/uur en de gemiddelde terminale halfwaardetijd bedraagt 2,4 uur. Deze farmacokinetische kenmerken van exenatide zijn onafhankelijk van de dosis.

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte (creatinineklaring 50 tot 80 ml/min) of matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 tot 50 ml/min) was de klaring van exenatide licht verminderd in vergelijking met de klaring bij personen met normale nierfunctie (afname met 13 % bij lichte en met 36 % bij matige nierinsufficiëntie). De klaring was significant verminderd met 84 % bij patiënten met terminale nierziekte die werden gedialyseerd (zie rubriek 4.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Geslacht en ras

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

Ouderen

Gecontroleerde gegevens over de langetermijn bij ouderen zijn beperkt, maar duiden niet op opvallende veranderingen in blootstelling aan exenatide bij een hogere leeftijd tot ongeveer 75 jaar. In een farmacokinetische studie bij patiënten met type 2 diabetes, resulteerde de toediening van exenatide (10 µg) bij 15 oudere individuen van 75 tot 85 jaar in een gemiddelde toename van de AUC van exenatide met 36% vergeleken met 15 individuen van 45 tot 65 jaar, waarschijnlijk gerelateerd aan een verminderde nierfunctie in de ouderengroep (zie rubriek 4.2).

Pediatriche patiënten

In een farmacokinetische studie met enkelvoudige dosering bij 13 patiënten met type 2 diabetes tussen de 12 en 16 jaar, resulteerde de toediening van exenatide (5 µg) in een iets lagere gemiddelde AUC (16% lager) en C_{max} (25% lager) vergeleken met die zijn waargenomen bij volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele onderzoeken op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering of genotoxiciteit.

Bij vrouwtjesratten die 2 jaar exenatide kregen, werd een verhoogde incidentie van goedaardige C-celadenoma's in de schildklier waargenomen bij de hoogste dosis, 250 µg/kg/dag, een dosis die een plasmablootstelling aan exenatide opleverde die 130 maal de klinische blootstelling bij de mens is. Deze incidentie was niet statistisch significant bij aanpassing voor overleving. Er was geen tumorigene respons bij mannetjesratten of bij muizen van beide geslachten.

Onderzoeken bij dieren duiden niet op directe schadelijke effecten ten aanzien van vruchtbaarheid of zwangerschap. Hoge doses exenatide in de periode halverwege de zwangerschapsduur hadden effect op het skelet en verminderden de foetusgroei bij muizen en bij konijnen. Neonatale groei bleef achter bij muizen die aan hoge doses waren blootgesteld aan het eind van de zwangerschapsduur en tijdens de lactatieperiode.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

metacresol
mannitol
ijsazijnzuur
natriumacetaat trihydraat
water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Houdbaarheid van pen in gebruik: 30 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

Bij gebruik

Bewaren beneden 25 °C.

De pen mag niet worden bewaard met de naald erop bevestigd.
Plaats de dop terug op de pen om te beschermen tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een type-I glazen patroon met een (bromobutyl) rubber zuiger, rubber schijf en aluminium verzegeling. Elke patroon is gemonteerd in een wegwerppen-injector (pen).

Elke voorgevulde pen bevat 60 doses van de steriel bewaarde oplossing (ca. 1,2 ml).

Verpakkingsgrootten van 1 en 3 pennen. Het kan voorkomen dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Injectienaalden zijn niet bijgesloten. De volgende zijn voorbeelden van wegwerpnaalden die gebruikt kunnen worden voor de BYETTA pen: 29, 30 of 31 gauge (diameter 0,25 – 0,33 mm) en 12,7, 8 of 5 mm lengte.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies.

De patiënt moet instructie krijgen om na elke injectie de naald weg te gooien.

Alles van het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd in overeenstemming met lokale voorschriften.

Instructies voor gebruik

BYETTA dient door één enkel persoon gebruikt te worden. De instructies voor gebruik van de pen, ingesloten bij de bijsluiter, dienen zorgvuldig gevolgd te worden. De pen wordt bewaard zonder de naald.

BYETTA dient niet gebruikt te worden indien er deeltjes zichtbaar zijn of indien de oplossing troebel en/of gekleurd is.

BYETTA dat bevroren is geweest, mag niet gebruikt worden.

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

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Nederland.

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

EU/1/06/362/001 –2

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2006

Datum van laatste hernieuwing: 20 november 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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