

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Byetta 5 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

Byetta 10 microgrammi soluzione iniettabile in penna preriempita

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni dose contiene 5 microgrammi (mcg) di exenatide in 20 microlitri (mcl), (0,25 mg di exenatide per mL).

Ogni dose contiene 10 microgrammi (mcg) di exenatide in 40 microlitri (mcl), (0,25 mg di exenatide per mL).

Eccipiente con effetto noto

Byetta 5 mcg: Ogni dose contiene 44 mcg di metacresolo.

Byetta 10 mcg: Ogni dose contiene 88 mcg di metacresolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida ed incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Byetta è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a:

- metformina
- sulfoniluree
- tiazolidindioni
- metformina e una sulfonilurea
- metformina e un tiazolidindione

in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.

Byetta è indicato anche come terapia aggiuntiva a insulina basale con o senza metformina e/o pioglitazone in adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con questi medicinali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La terapia con exenatide a rilascio immediato (Byetta) deve essere iniziata con una dose di 5 mcg di exenatide due volte al giorno (BID) per almeno un mese, al fine di migliorare la tollerabilità. La dose di exenatide può, poi, essere aumentata a 10 mcg BID per migliorare ulteriormente il controllo glicemico. Non sono raccomandate dosi superiori a 10 mcg BID.

Exenatide a rilascio immediato è disponibile in penna preriempita da 5 mcg o 10 mcg di exenatide per dose.

Exenatide a rilascio immediato può essere somministrata in qualsiasi momento nei 60 minuti precedenti il pasto della mattina e della sera (o i due principali pasti del giorno, distanti l'uno dall'altro circa 6 ore o più). Exenatide a rilascio immediato non deve essere somministrata dopo i pasti. Se viene saltata un'iniezione, il trattamento deve essere continuato con la successiva dose prevista.

Exenatide a rilascio immediato è raccomandata per un impiego in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 che stanno già ricevendo metformina, una sulfonilurea, pioglitazone e/o un'insulina basale. L'uso di exenatide a rilascio immediato può essere continuato quando un'insulina basale viene aggiunta alla terapia esistente. Quando exenatide a rilascio immediato viene aggiunta alla terapia in atto con metformina e/o pioglitazone, la dose di metformina e/o pioglitazone può essere mantenuta poiché non è previsto nessun aumento del rischio di ipoglicemia, se confrontato alla metformina da sola o al pioglitazone da solo. Quando exenatide a rilascio immediato è aggiunta alla terapia con una sulfonilurea, una riduzione della dose della sulfonilurea deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). Quando exenatide a rilascio immediato è usata in combinazione con insulina basale, la dose di insulina basale deve essere valutata. Nei pazienti ad aumentato rischio di ipoglicemia si deve prendere in considerazione di ridurre la dose di insulina basale (vedere paragrafo 4.8).

La dose di exenatide a rilascio immediato non ha bisogno di essere aggiustata giorno per giorno sulla base dell'automonitoraggio dei livelli di glicemia. L'automonitoraggio della glicemia è necessario per correggere la dose di sulfonilurea o di insulina, in particolare quando si inizia il trattamento con Byetta e l'insulina viene ridotta. Si raccomanda un approccio graduale per la riduzione della dose di insulina.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Nei pazienti sopra i 70 anni exenatide a rilascio immediato deve essere usata con cautela e l'incremento di dose da 5 mcg a 10 mcg deve essere effettuato con particolare attenzione. L'esperienza clinica nei pazienti sopra i 75 anni è molto limitata.

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 mL/min) non è necessario un aggiustamento della dose.

Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 mL/min), l'incremento di dose da 5 mcg a 10 mcg deve essere effettuato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Exenatide non è consigliata per l'uso in pazienti con una malattia renale in stadio terminale o con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 mL/min) (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia di exenatide in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stata dimostrata. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

### Modo di somministrazione

Ogni dose deve essere somministrata mediante iniezione sottocutanea nella coscia, nell'addome o nella parte alta delle braccia.

Exenatide a rilascio immediato e l'insulina basale devono essere somministrati in due iniezioni separate.

Per le istruzioni sull'uso della penna, vedere il paragrafo 6.6 e il manuale per l'utilizzatore allegato al foglio illustrativo.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Exenatide non deve essere usata nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Exenatide non è un sostituto dell'insulina. È stata segnalata l'insorgenza di chetoacidosi diabetica in pazienti insulino-dipendenti a seguito di rapida interruzione o di riduzione della dose di insulina (vedere paragrafo 4.2).

Exenatide a rilascio immediato non deve essere somministrata mediante iniezione endovenosa o intramuscolare.

#### Compromissione renale

Nei pazienti con una malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi, dosi singole di 5 mcg di exenatide a rilascio immediato hanno causato un aumento della frequenza e della severità delle reazioni avverse gastrointestinali. Exenatide a rilascio immediato non è consigliata per un uso nei pazienti con una malattia renale in fase terminale o con compromissione renale severa (clearance della creatinina <30 mL/min). L'esperienza clinica in pazienti con compromissione renale moderata è molto limitata (vedere paragrafo 4.2).

Sono stati riportati spontaneamente casi non comuni di alterazione della funzione renale, incluso aumento della creatinemia, compromissione renale, peggioramento dell'insufficienza renale cronica e insufficienza renale acuta, che talvolta hanno richiesto la dialisi. Alcuni di questi eventi si sono verificati in pazienti che presentavano condizioni in grado di alterare lo stato di idratazione, inclusi nausea, vomito e/o diarrea e/o che erano in trattamento con medicinali noti per alterare lo stato di idratazione/la funzione renale. I medicinali assunti contemporaneamente includevano gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, gli antagonisti dell'angiotensina-II, prodotti medicinali antinfiammatori non steroidei e diuretici. La reversibilità dell'alterazione della funzione renale è stata osservata con un trattamento di supporto e con l'interruzione dell'assunzione dei medicinali potenzialmente responsabili di questi eventi, inclusa exenatide.

#### Pancreatite acuta

L'uso di agonisti del recettore GLP-1 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Sono stati riportati casi spontanei di pancreatite acuta con exenatide. La risoluzione della pancreatite è stata osservata con un trattamento di supporto, ma sono stati riportati casi molto rari di pancreatite necrotizzante o emorragica e/o morte. I pazienti devono essere informati del sintomo che caratterizza la pancreatite acuta: forte e persistente dolore addominale. Se esiste il sospetto di pancreatite, exenatide deve essere interrotta; se la pancreatite acuta è confermata, il trattamento con exenatide non deve essere ripreso. Si deve esercitare cautela nei pazienti con storia di pancreatite.

#### Patologia gastrointestinale severa

Exenatide non è stata studiata in pazienti con patologie gastrointestinali severe, inclusa la gastroparesi. Il suo uso è comunemente associato a reazioni avverse a livello gastrointestinale, comprendenti nausea, vomito e diarrea. Pertanto, l'uso di exenatide non è consigliato nei pazienti con patologie gastrointestinali severe.

### Ipoglicemia

Quando exenatide a rilascio immediato è stata usata in associazione ad una sulfonilurea, l'incidenza di ipoglicemia è stata superiore a quella osservata con placebo in associazione ad una sulfonilurea. Negli studi clinici, i pazienti con lieve compromissione renale, sottoposti al trattamento in associazione ad una sulfonilurea, hanno avuto un aumento dell'incidenza dell'ipoglicemia rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato all'uso di una sulfonilurea, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose della sulfonilurea.

### Rapida perdita di peso

In circa il 5% dei pazienti trattati con exenatide negli studi clinici è stata osservata una perdita di peso maggiore di 1,5 kg a settimana. Una perdita di peso di questa entità può avere conseguenze dannose. I pazienti con rapida perdita di peso devono essere monitorati per segni e sintomi di colelitiasi.

### Medicinali usati in maniera concomitante

L'effetto di exenatide a rilascio immediato nel rallentare lo svuotamento gastrico può ridurre il grado e la velocità di assorbimento di prodotti medicinali somministrati per via orale. Exenatide a rilascio immediato deve essere usata con cautela nei pazienti in trattamento con medicinali per via orale che richiedono un rapido assorbimento gastrointestinale o che presentano un intervallo terapeutico molto stretto. Nel paragrafo 4.5 sono fornite specifiche raccomandazioni per l'assunzione di questi prodotti medicinali rispetto a exenatide a rilascio immediato. L'uso di exenatide a rilascio immediato in associazione a derivati della D-fenilalanina (meglitinidi), inibitori dell'alfa-glucosidasi, inibitori della dipeptidil peptidasi-4 o altri agonisti del recettore del GLP-1 non è stato studiato e non può essere raccomandato.

### Eccipienti

Questo medicinale contiene metacresolo, che può causare reazioni allergiche.

Questo medicinale contiene meno di una 1 mmole di sodio per dose, cioè è praticamente senza sodio.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

L'effetto di exenatide a rilascio immediato nel rallentare lo svuotamento gastrico può ridurre il grado e la velocità di assorbimento di prodotti medicinali somministrati per via orale. Pazienti che assumono medicinali con un intervallo terapeutico molto stretto o medicinali che richiedono un attento monitoraggio clinico devono essere seguiti attentamente. Questi medicinali devono essere assunti secondo una modalità standard rispetto all'iniezione di exenatide a rilascio immediato. Se questi prodotti medicinali devono essere somministrati con il cibo, i pazienti devono essere avvertiti di assumerli, se possibile, con il pasto quando exenatide a rilascio immediato non è somministrata.

Per prodotti medicinali orali che per l'efficacia sono particolarmente dipendenti dai livelli di concentrazione, come gli antibiotici, i pazienti devono essere avvisati di assumere questi medicinali almeno 1 ora prima dell'iniezione di exenatide a rilascio immediato.

Formulazioni gastroresistenti contenenti sostanze sensibili alla degradazione gastrica, come gli inibitori della pompa protonica, devono essere assunti almeno 1 ora prima o più di 4 ore dopo l'iniezione di exenatide a rilascio immediato.

### Digossina, lisinopril e warfarin

Quando digossina, lisinopril e warfarin sono stati somministrati 30 minuti dopo exenatide, è stato osservato un ritardo del  $t_{max}$  di circa 2 ore. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla  $C_{max}$  o l'AUC. Tuttavia, dopo la commercializzazione, è stato riportato spontaneamente un aumentato valore dell'INR (Rapporto Internazionale Normalizzato) durante l'uso concomitante di warfarin e exenatide. L'INR deve essere tenuto sotto stretto controllo all'inizio della terapia e durante l'aumento della dose di exenatide a rilascio immediato nei pazienti in trattamento con warfarin e/o derivati cumarinici (vedere paragrafo 4.8).

### Metformina o sulfoniluree

Non sono attesi effetti clinici rilevanti di exenatide a rilascio immediato sulla farmacocinetica di metformina o sulfoniluree. Pertanto, non sono necessarie limitazioni nei tempi di assunzione di questi prodotti medicinali rispetto all'iniezione di exenatide a rilascio immediato.

#### Paracetamolo

Il paracetamolo è stato usato come esempio di farmaco per valutare l'effetto di exenatide sullo svuotamento gastrico. Quando 1000 mg di paracetamolo sono stati somministrati insieme a 10 mcg di exenatide a rilascio immediato, al tempo 0 (zero) e 1 ora, 2 ore e 4 ore dopo l'iniezione di exenatide a rilascio immediato, l'AUC di paracetamolo si è ridotta rispettivamente del 21%, 23%, 24% e 14%; la  $C_{max}$  si è ridotta rispettivamente del 37%, 56%, 54% e 41%; il  $T_{max}$  è aumentato da 0.6 ore nel periodo di controllo a, rispettivamente, 0.9 ore, 4.2 ore, 3.3 ore e 1.6 ore. L'AUC, la  $C_{max}$  e il  $T_{max}$  del paracetamolo non sono variati in maniera significativa quando il paracetamolo è stato somministrato 1 ora prima dell'iniezione di exenatide a rilascio immediato. In base ai risultati di questo studio non è richiesto un aggiustamento della dose di paracetamolo.

#### Inibitori della Idrossi Metil Glutaril Coenzima A (HMG CoA) reduttasi

L'AUC e la  $C_{max}$  di lovastatina sono diminuite rispettivamente di circa il 40% e 28%, e il  $t_{max}$  è stato ritardato di circa 4 ore quando exenatide a rilascio immediato (10 mcg due volte al giorno) è stata somministrata in associazione con una singola dose di lovastatina (40 mg) rispetto a lovastatina somministrata da sola. Negli studi clinici a 30 settimane, controllati con placebo, l'uso concomitante di exenatide a rilascio immediato con inibitori della HMG CoA reduttasi non è stato associato ad una corrispondente variazione del profilo lipidico (vedere paragrafo 5.1). Variazioni del LDL-C o colesterolo totale sono possibili, tuttavia, non è richiesto un aggiustamento predeterminato della dose. I profili lipidici devono essere regolarmente monitorati.

#### Etinilestradiolo e levonorgestrel

La somministrazione di un contraccettivo orale combinato (30 mcg di etinilestradiolo più 150 mcg di levonorgestrel) un'ora prima di exenatide a rilascio immediato (10 mcg due volte al giorno) non ha modificato l'AUC, la  $C_{max}$  o la  $C_{min}$  di etinilestradiolo o levonorgestrel. La somministrazione del contraccettivo orale combinato 30 minuti dopo exenatide a rilascio immediato non ha modificato l'AUC, ma ha determinato una riduzione del 45% della  $C_{max}$  di etinilestradiolo, una riduzione del 27-41% della  $C_{max}$  di levonorgestrel ed un ritardo di 2-4 ore del  $T_{max}$  dovuto ad uno svuotamento gastrico più lento. La riduzione della  $C_{max}$  è di limitata rilevanza clinica e non è necessario nessun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali.

#### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne potenzialmente fertili

Se una paziente desidera iniziare una gravidanza o se si verifica una gravidanza, il trattamento con exenatide deve essere interrotto.

#### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di exenatide in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Exenatide non deve essere usata durante la gravidanza ed è raccomandato l'uso di insulina.

#### Allattamento

Non è noto se exenatide passi nel latte umano. Exenatide non deve essere usata durante l'allattamento.

#### Fertilità

Non sono stati effettuati studi di fertilità sull'essere umano.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Exenatide altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Quando exenatide viene usata in associazione ad una sulfonilurea o ad un'insulina basale, i pazienti devono essere informati di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando un veicolo o usando un macchinario.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti si sono verificate principalmente a livello gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea). La reazione avversa riportata più frequentemente da sola è stata la nausea che è stata associata all'inizio del trattamento ed è diminuita con il proseguimento della terapia. I pazienti possono manifestare ipoglicemia quando exenatide a rilascio immediato è usata con una sulfonilurea. La maggior parte delle reazioni avverse associate con l'uso di exenatide a rilascio immediato sono state di intensità da lieve a moderata.

Da quando exenatide a rilascio immediato è stata commercializzata, la pancreatite acuta è stata riportata con una frequenza non nota e l'insufficienza renale acuta è stata riportata non comunemente (vedere paragrafo 4.4).

##### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La tabella 1 elenca le reazioni avverse riportate con exenatide a rilascio immediato nel corso degli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee (non osservate durante gli studi clinici, frequenza non nota).

Negli studi clinici, le terapie di base comprendevano metformina, una sulfonilurea, un tiazolidinone o una combinazione di medicinali ipoglicemizzanti orali.

Le reazioni sono di seguito elencate secondo i termini preferiti MedDRA sulla base della classificazione per sistemi ed organi e alla frequenza assoluta. La frequenza è così definita: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 1: Reazioni avverse di exenatide a rilascio immediato identificate dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee**

Classificazione per sistemi e organi/reazione avversa	Frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>						
Trombocitopenia indotta da farmaci						X <sup>3</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b>						
Colecistite			X <sup>1</sup>			
Colelitiasi			X <sup>1</sup>			
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>						
Reazione anafilattica				X <sup>1</sup>		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>						
Ipoglicemia (con metformina e una sulfonilurea) <sup>2</sup>	X <sup>1</sup>					

Ipoglicemia (con una sulfonilurea)	X <sup>1</sup>					
Riduzione dell'appetito		X <sup>1</sup>				
Disidratazione, generalmente associata a nausea, vomito e/o diarrea			X <sup>1</sup>			
<b>Patologie del sistema nervoso</b>						
Cefalea <sup>2</sup>		X <sup>1</sup>				
Vertigini		X <sup>1</sup>				
Disgeusia			X <sup>1</sup>			
Sonnolenza			X <sup>1</sup>			
<b>Patologie gastrointestinali</b>						
Ostruzione Intestinale				X <sup>1</sup>		
Nausea	X <sup>1</sup>					
Vomito	X <sup>1</sup>					
Diarrea	X <sup>1</sup>					
Dispepsia		X <sup>1</sup>				
Dolore addominale		X <sup>1</sup>				
Malattia da reflusso gastroesofageo		X <sup>1</sup>				
Distensione addominale		X <sup>1</sup>				
Pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4)						X <sup>3</sup>
Eruttazione			X <sup>1</sup>			
Costipazione		X <sup>1</sup>				
Flatulenza		X <sup>1</sup>				
Svuotamento gastrico rallentato			X <sup>1</sup>			
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>						
Iperidrosi <sup>2</sup>		X <sup>1</sup>				
Alopecia			X <sup>1</sup>			
Rash maculare e papulare						X <sup>3</sup>
Prurito e/o orticaria		X <sup>1</sup>				
Edema angioneurotico						X <sup>3</sup>
<b>Patologie renali e urinarie</b>						
Alterata funzione renale comprendente insufficienza renale acuta, peggioramento dell'insufficienza renale cronica, compromissione della funzione renale, aumento della creatinemia			X <sup>1</sup>			
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>						
Nervosismo		X <sup>1</sup>				
Astenia <sup>2</sup>		X <sup>1</sup>				
Reazioni a livello del sito d'iniezione			X <sup>1</sup>			
<b>Esami diagnostici</b>						
Diminuzione del peso corporeo			X <sup>1</sup>			



Aumento dell'INR (International Normalised Ratio: Rapporto Normalizzato Internazionale) in associazione all'uso concomitante di warfarin, in alcuni casi accompagnato da sanguinamento						X <sup>3</sup>
--	--	--	--	--	--	----------------

<sup>1</sup> Incidenza basata sugli studi di efficacia e sicurezza a lungo termine completati con exenatide a rilascio immediato n=5763 totale (pazienti in trattamento con sulfonilurea n=2971).

<sup>2</sup> In studi controllati con insulina come comparatore, in cui metformina e una sulfonilurea sono stati somministrati in associazione, l'incidenza per queste reazioni avverse è stata simile nei pazienti trattati con insulina e con exenatide a rilascio immediato.

<sup>3</sup> Dati di segnalazioni spontanee (denominatore non noto).

Quando exenatide a rilascio immediato viene usata in associazione ad una terapia con insulina basale, l'incidenza e il tipo degli altri eventi avversi osservati sono stati simili a quelli rilevati negli studi clinici controllati con exenatide in monoterapia, in associazione a metformina e/o sulfonilurea o a un tiazolidindione, con o senza metformina.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Trombocitopenia indotta da farmaci*

La trombocitopenia indotta da farmaci (DITP) con anticorpi anti-piastrine dipendenti da exenatide è stata riscontrata nel post marketing. La DITP è una reazione immuno-mediata causata da anticorpi anti-piastrine farmaco dipendenti. Questi anticorpi causano la distruzione delle piastrine in presenza di un farmaco sensibilizzante.

##### *Ipoglicemia*

Nel corso degli studi clinici su pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato e una sulfonilurea (con o senza metformina), l'incidenza dell'ipoglicemia è stata maggiore rispetto al placebo (23,5 % e 25,2 % versus 12,6 % e 3,3 %) ed è apparsa essere dipendente dalle dosi sia di exenatide a rilascio immediato che della sulfonilurea.

Non ci sono state differenze clinicamente rilevanti nell'incidenza o nella gravità dell'ipoglicemia con exenatide rispetto al placebo, in associazione a un tiazolidindione, con o senza metformina.

L'ipoglicemia è stata riportata nell'11% e nel 7% dei pazienti trattati rispettivamente con exenatide e placebo.

La maggior parte degli episodi di ipoglicemia sono stati di intensità da lieve a moderata e si sono risolti con la somministrazione di carboidrati per via orale.

In uno studio a 30-settimane quando exenatide a rilascio immediato o il placebo sono stati aggiunti alla terapia esistente con insulina basale (insulina glargine), la dose di insulina basale è stata diminuita del 20% nei pazienti con HbA<sub>1c</sub> ≤ 8,0 % nel disegno del protocollo per minimizzare il rischio di ipoglicemia. Entrambi i bracci di trattamento sono stati titolati per ottenere i livelli target di glicemia a digiuno (vedere paragrafo 5.1). Non ci sono state differenze clinicamente significative nell'incidenza degli episodi di ipoglicemia nel gruppo in trattamento con exenatide a rilascio immediato rispetto al gruppo in trattamento con placebo (rispettivamente 25% e 29%). Non ci sono stati episodi di ipoglicemia maggiore nel braccio trattato con exenatide a rilascio immediato.

In uno studio a 24-settimane in cui una sospensione di insulina lispro protamina o insulina glargine sono state aggiunte alla terapia esistente di exenatide a rilascio immediato e metformina o metformina più tiazolidindione, l'incidenza di pazienti con almeno un episodio di ipoglicemia minore è stata rispettivamente del 18% e 9% e un solo paziente ha riportato un episodio di ipoglicemia maggiore. Nei pazienti la cui terapia esistente includeva anche una sulfonilurea, l'incidenza di pazienti con almeno un episodio di ipoglicemia minore è stata rispettivamente del 48% e 54% e un solo paziente ha riportato un episodio di ipoglicemia maggiore.

#### *Nausea*

La reazione avversa riportata più frequentemente è stata la nausea. Nei pazienti trattati con 5 mcg o 10 mcg di exenatide a rilascio immediato, il 36% ha riportato almeno un episodio di nausea. La maggior parte degli episodi di nausea sono stati da lievi a moderati e si sono verificati con modalità dose-dipendente. Con il prosieguo della terapia, la frequenza e la gravità si sono ridotte nella maggior parte dei pazienti che inizialmente avevano avuto la nausea.

L'incidenza della sospensione della terapia a causa degli eventi avversi è stata dell'8% nei pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato, del 3% nei pazienti trattati con placebo e dell'1% nei pazienti trattati con insulina negli studi controllati a lungo termine (16 settimane o più). Gli eventi avversi più comuni che hanno portato alla sospensione del trattamento per i pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato sono stati la nausea (4% dei pazienti) e il vomito (1% dei pazienti). La sospensione a causa della nausea o del vomito è stata <1% nei pazienti trattati con placebo o con insulina.

I pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato in studi clinici di estensione in aperto a 82 settimane hanno mostrato eventi avversi simili a quelli osservati negli studi controllati.

#### *Reazioni a livello del sito di iniezione*

Sono state riportate reazioni a livello del sito di iniezione in circa il 5,1% dei soggetti che hanno ricevuto exenatide a rilascio immediato negli studi controllati a lungo termine (16 settimane o più). Queste reazioni sono state di solito lievi e non hanno causato un'interruzione del trattamento con exenatide a rilascio immediato.

#### *Immunogenicità*

In linea con la potenziale immunogenicità dei farmaci proteici e peptidici, i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-exenatide a seguito del trattamento con exenatide a rilascio immediato. Nella maggior parte dei pazienti che sviluppano anticorpi, il titolo anticorpale diminuisce nel tempo e rimane basso per tutte le 82 settimane di osservazione.

La percentuale complessiva dei pazienti con positività anticorpale è stata consistente in tutti gli studi clinici. I pazienti che sviluppano anticorpi anti-exenatide tendono ad avere più reazioni a livello del sito di iniezione (per esempio: arrossamento della cute e prurito) ma, d'altro canto, manifestano eventi avversi di incidenza e tipo simili ai pazienti che non hanno sviluppato anticorpi. Nei tre studi clinici controllati con placebo (n=963), il 38% dei pazienti ha avuto un titolo basso di anticorpi anti-exenatide a 30 settimane. Per questo gruppo, il livello di controllo glicemico (HbA<sub>1c</sub>) è stato generalmente paragonabile a quello osservato nei pazienti senza risposta anticorpale. Un ulteriore 6% dei pazienti ha avuto un titolo anticorpale più alto a 30 settimane. In circa la metà di questo 6% (3% del totale dei pazienti a cui è stato somministrato exenatide a rilascio immediato nel corso degli studi clinici), la risposta glicemica a exenatide a rilascio immediato è risultata assente. In tre studi clinici controllati con insulina come comparatore (n=790), nei pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato sono stati osservati efficacia ed eventi avversi confrontabili indipendentemente dal titolo anticorpale.

L'esame di campioni anticorpo-positivi da uno studio non controllato a lungo termine non ha evidenziato alcuna significativa reattività crociata con peptidi endogeni simili (glucagone o GLP-1).

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi di sovradosaggio possono includere nausea grave, vomito grave e rapida riduzione della glicemia. In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto (possibilmente somministrato per via parenterale) a seconda dei segni clinici e dei sintomi manifestati dal paziente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analoghi del recettore GLP-1 (Glucagon -Like Peptide-1) – Codice ATC: A10BJ01.

#### Meccanismo di azione

Exenatide è un agonista del recettore del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) che mostra numerose azioni antiiperglicemiche del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1). La sequenza degli aminoacidi di exenatide si sovrappone in parte a quella del GLP-1 umano. Exenatide ha mostrato *in vitro* di legarsi al recettore del GLP-1 umano e di attivarlo con un meccanismo di azione mediato dall'AMP ciclico e/o da altre vie di segnalazione intracellulare.

Exenatide aumenta la secrezione di insulina dalle cellule beta del pancreas con una modalità glucosio-dipendente. Man mano che la glicemia diminuisce, la secrezione di insulina rallenta. Quando exenatide è stato usato in combinazione con metformina da sola, non è stato osservato nessun aumento dell'incidenza di ipoglicemia rispetto al placebo in combinazione con metformina, ciò può essere dovuto a questo meccanismo insulintropico glucosio-dipendente (vedere paragrafo 4.4).

Exenatide sopprime la secrezione di glucagone che è noto essere inappropriatamente elevata nei pazienti con diabete di tipo 2. Concentrazioni più basse di glucagone determinano una riduzione dell'output epatico di glucosio. Tuttavia, exenatide non altera la normale risposta del glucagone e le altre risposte ormonali all'ipoglicemia.

Exenatide rallenta lo svuotamento gastrico e di conseguenza riduce la velocità con cui il glucosio introdotto con il pasto compare in circolo.

#### Effetti farmacodinamici

Exenatide a rilascio immediato migliora il controllo glicemico attraverso gli effetti immediati e prolungati sulla riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete di tipo 2.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Studi di exenatide a rilascio immediato in associazione a metformina, una sulfonilurea o entrambe come terapia di base

Gli studi clinici hanno coinvolto 3945 soggetti (2997 trattati con exenatide), 56% uomini e 44% donne, 319 soggetti (230 trattati con exenatide) avevano un'età  $\geq 70$  anni e 34 soggetti (27 trattati con exenatide) avevano un'età  $\geq 75$  anni.

Exenatide a rilascio immediato ha ridotto l'HbA<sub>1c</sub> e il peso corporeo nei pazienti trattati per 30 settimane in tre studi controllati con placebo quando exenatide a rilascio immediato è stato aggiunto a metformina, ad una sulfonilurea o ad una combinazione di entrambe. Queste riduzioni dell'HbA<sub>1c</sub> sono

state osservate generalmente dopo 12 settimane dall'inizio del trattamento. Vedere la Tabella 2. La riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> è stata mantenuta nel tempo e la diminuzione di peso è continuata per almeno 82 settimane nel sottogruppo di pazienti trattati con 10 mcg BID che hanno completato gli studi controllati con placebo e lo studio di estensione non controllato (n=137).

**Tabella 2: Risultati combinati degli studi controllati con placebo a 30 settimane (campione di pazienti "intent to treat")**

	Placebo	Exenatide a rilascio immediato 5mcg BID	Exenatide a rilascio immediato 10mcg BID
N	483	480	483
HbA <sub>1c</sub> (%) basale	8,48	8,42	8,45
Variazione dall'HbA <sub>1c</sub> dal basale (%)	0,08	-0,59	-0,89
Percentuale di pazienti che hanno ottenuto un HbA <sub>1c</sub> ≤ 7%	7,9	25,3	33,6
Percentuale di pazienti che hanno ottenuto un HbA <sub>1c</sub> ≤ 7% (pazienti che hanno completato gli studi)	10,0	29,6	38,5
Peso corporeo basale (kg)	99,26	97,10	98,11
Variazione del peso corporeo dal basale (kg)	-0,65	-1,41	-1,91

Negli studi di confronto con insulina, exenatide a rilascio immediato (5 mcg BID per 4 settimane, seguiti da 10 mcg BID) in associazione a metformina e una sulfonilurea ha migliorato in maniera significativa (statistica e clinica) il controllo glicemico, come dimostrato dalla riduzione dell'HbA<sub>1c</sub>. Questo effetto del trattamento è stato paragonabile a quello di insulina glargine in uno studio a 26 settimane (dose media di insulina 24,9 UI/die, range 4-95 UI/die, alla fine dello studio) e di insulina aspart bifasica in uno studio a 52 settimane (dose media di insulina 24,4 UI/die, range 3-78 UI/die, alla fine dello studio). Exenatide a rilascio immediato ha ridotto l'HbA<sub>1c</sub> da un valore basale di 8,21% (n=228) e 8,6% (n=222) dell'1,13% e 1,01%, mentre l'insulina glargine ha ridotto l'HbA<sub>1c</sub> da un valore basale di 8,24% (n=227) dell'1,10% e l'insulina aspart bifasica da un valore basale di 8,67% (n=224) dello 0,86%. Una riduzione del peso corporeo di 2,3 kg (2,6%) è stato ottenuto con exenatide a rilascio immediato nello studio a 26 settimane ed una riduzione di 2,5 Kg (2,7%) in uno studio a 52 settimane, mentre il trattamento con insulina è stato associato con un aumento di peso. Le differenze correlate al trattamento (exenatide a rilascio immediato meno il comparatore) sono state -4,1 kg nello studio a 26 settimane e -5,4 kg nello studio a 52 settimane. I profili glicemici a 7 punti automatisati (prima e dopo i pasti e alle 3 di notte) hanno evidenziato valori di glicemia significativamente ridotti rispetto all'insulina nei periodi post-prandiali dopo l'iniezione di exenatide a rilascio immediato. I valori della glicemia precedenti il pasto sono stati generalmente più bassi nei pazienti trattati con insulina rispetto ai pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato. I valori medi giornalieri della glicemia sono stati simili tra exenatide a rilascio immediato e l'insulina. In questi studi l'incidenza dell'ipoglicemia è stata simile tra i due trattamenti con exenatide a rilascio immediato e con insulina.

### Studi di exenatide a rilascio immediato in associazione a metformina, un tiazolidindione o entrambi come terapia di base

Sono stati condotti due studi controllati con placebo: uno della durata di 16 settimane e uno di 26 settimane, rispettivamente con 121 e 111 pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato e 112 e 54 pazienti trattati con placebo, in aggiunta al trattamento in atto con un tiazolidindione, con o senza metformina. Dei pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato, il 12% è stato trattato con un tiazolidindione e exenatide a rilascio immediato e l'82% è stato trattato con un tiazolidindione, metformina e exenatide a rilascio immediato. Exenatide a rilascio immediato (5 mcg BID per 4 settimane, seguito da 10 mcg BID) ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA<sub>1c</sub> basale rispetto al placebo (-0,7% versus +0,1%) così come è stata osservata anche una significativa riduzione del peso corporeo (-1,5 versus 0 kg) nello studio a 16 settimane. Lo studio a 26 settimane ha mostrato risultati simili con riduzioni statisticamente significative dell'HbA<sub>1c</sub> basale rispetto al placebo (-0,8% versus -0,1%). Non c'è stata una differenza significativa del peso corporeo tra i gruppi in trattamento nella variazione dal valore basale all'endpoint (-1,4 versus 0,8 kg).

Quando exenatide a rilascio immediato è stato usato in associazione a un tiazolidindione, l'incidenza dell'ipoglicemia è stata simile a quella osservata con placebo in associazione a un tiazolidindione. L'esperienza in pazienti con età >65 anni e nei pazienti con compromissione renale è limitata. L'incidenza e il tipo degli altri eventi avversi osservati sono stati simili a quelli rilevati negli studi clinici controllati a 30 settimane con una sulfonilurea, metformina o entrambe.

### Studi di exenatide a rilascio immediato in associazione a insulina basale

In uno studio a 30 settimane, exenatide a rilascio immediato (5 mcg BID per 4 settimane, seguito da 10 mcg BID) o placebo sono stati aggiunti all'insulina glargine (con o senza metformina, pioglitazone o entrambi). Durante lo studio in entrambi i bracci di trattamento, l'insulina glargine è stata titolata usando un algoritmo che rifletteva l'attuale pratica clinica per ottenere un livello target di glicemia a digiuno di circa 5,6 mmol/L. L'età media dei soggetti è stata di 59 anni e la durata media del diabete di 12,3 anni.

Alla fine dello studio, exenatide a rilascio immediato (n=137) ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA<sub>1c</sub> e del peso corporeo rispetto al placebo (n=122). Exenatide a rilascio immediato ha diminuito l'HbA<sub>1c</sub> del 1,7 % rispetto ad un valore basale di 8,3 % mentre il placebo ha diminuito l'HbA<sub>1c</sub> del 1,0 % rispetto ad un valore basale di 8,5 %. La proporzione di pazienti che ha ottenuto un valore di HbA<sub>1c</sub> < 7% e un valore di HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5% è stata del 56 % e 42 % con exenatide a rilascio immediato e del 29 % e 13 % con placebo. Con exenatide a rilascio immediato è stata osservata una diminuzione di peso di 1,8 kg da un valore basale di 95 kg mentre con placebo è stato osservato un aumento di peso di 1,0 kg da un valore basale di 94 kg.

Nel braccio di trattamento con exenatide a rilascio immediato la dose di insulina è aumentata di 13 unità/die rispetto a 20 unità/die del braccio di trattamento con placebo. Exenatide a rilascio immediato ha ridotto la glicemia a digiuno di 1,3 mmol/L e il placebo di 0,9 mmol/L. Il braccio di trattamento con exenatide a rilascio immediato rispetto a quello di trattamento con placebo ha mostrato escursioni significativamente più basse della glicemia postprandiale al pasto del mattino (- 2,0 versus - 0,2 mmol/L) e al pasto della sera (- 1,6 versus + 0,1 mmol/L), mentre non ci sono state differenze tra i due trattamenti al pasto di mezzogiorno.

In uno studio a 24-settimane in cui una sospensione di insulina lispro protamina o insulina glargine è stata aggiunta alla terapia esistente di exenatide a rilascio immediato e metformina, metformina e sulfonilurea o metformina e pioglitazone, l'HbA<sub>1c</sub> è diminuita rispettivamente dell'1,2 % (n=170) e dell'1,4 % (n=167) da un valore basale di 8,2 %. E' stato osservato un aumento del peso corporeo di 0,2 kg per i pazienti trattati con la sospensione di insulina lispro protamina e di 0,6 kg per i pazienti trattati con insulina glargine da un valore basale rispettivamente di 102 kg e 103 kg.

In uno studio a 30 settimane, in aperto, controllato con comparatore attivo, di non inferiorità, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di exenatide a rilascio immediato (n=315) versus insulina lispro titolata tre volte al giorno (n=312) in aggiunta a terapia ottimizzata con insulina basale glargine e metformina in pazienti con diabete di tipo 2.

A seguito della fase di ottimizzazione dell'insulina basale (BIO), i pazienti con HbA<sub>1c</sub> >7,0% sono stati randomizzati all'aggiunta di exenatide a rilascio immediato oppure di insulina lispro al loro esistente regime di insulina glargine e metformina. In entrambi i gruppi di trattamento, i soggetti continuavano a titolare la loro dose di insulina glargine usando un algoritmo che rifletteva la pratica clinica corrente.

Tutti i pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato inizialmente hanno ricevuto 5 mcg due volte al giorno per quattro settimane. Dopo le quattro settimane, la loro dose è stata aumentata a 10 mcg due volte al giorno. Nei pazienti del gruppo in trattamento con exenatide a rilascio immediato con una HbA<sub>1c</sub> ≤8,0% alla fine della fase BIO la dose di insulina glargine è diminuita di almeno il 10%.

Exenatide a rilascio immediato ha ridotto l'HbA<sub>1c</sub> dell'1,1% da un valore basale di 8,3% e l'insulina lispro ha ridotto l'HbA<sub>1c</sub> dell'1,1% da un valore basale di 8,2% ed è stata dimostrata la non inferiorità di exenatide a rilascio immediato rispetto all'insulina lispro titolata.

La percentuale di pazienti che hanno raggiunto una HbA<sub>1c</sub> < 7% è stata 47,9% con exenatide a rilascio immediato e 42,8% con insulina lispro. Una riduzione del peso corporeo di 2,6 kg da un valore basale di 89,9 kg è stata osservata con exenatide a rilascio immediato mentre un aumento di peso corporeo di 1,9 kg da un valore basale di 89,3 kg è stato osservato con insulina lispro.

#### Lipidi a digiuno

Exenatide a rilascio immediato non ha mostrato effetti avversi sui parametri lipidici. Con la riduzione del peso corporeo è stata osservata una tendenza ad una riduzione dei trigliceridi.

#### Funzione beta-cellulare

Gli studi clinici con exenatide a rilascio immediato hanno indicato un miglioramento della funzione beta-cellulare, documentata tramite indicatori quali l'"homeostasis model assessment" (HOMA-B) per la funzione beta-cellulare e il rapporto proinsulina/insulina.

Uno studio farmacodinamico ha dimostrato nei pazienti con diabete di tipo 2 (n=13) il ripristino della prima fase di secrezione insulinica e un miglioramento della seconda fase di secrezione insulinica in risposta ad un bolo endovenoso di glucosio.

#### Peso corporeo

Una riduzione del peso corporeo è stato osservato nei pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato indipendentemente dal manifestarsi di nausea, sebbene la riduzione sia maggiore nel gruppo di pazienti con nausea (riduzione media 2,4 kg versus 1,7 kg) negli studi controllati a lungo termine fino a 52 settimane.

E' stato dimostrato che la somministrazione di exenatide riduce l'assunzione di cibo, a seguito di una riduzione dell'appetito ed un aumento del senso di sazietà.

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di exenatide a rilascio immediato sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 28 settimane, condotto su 120 pazienti di età compresa tra 10 e 17 anni con diabete di tipo 2, con HbA<sub>1c</sub> compresa tra 6,5% e 10,5% e che erano naive agli agenti anti-diabete o erano trattati con metformina da sola, una sulfonilurea da sola, o metformina in combinazione con una sulfonilurea. I pazienti hanno ricevuto un trattamento due volte al giorno con exenatide a rilascio immediato 5 mcg, exenatide a rilascio immediato 10 mcg o una dose equivalente di placebo per 28 settimane. L'endpoint primario di efficacia era il cambiamento di HbA<sub>1c</sub> dal basale a 28 settimane di trattamento; la differenza di trattamento (dosaggi aggregati) rispetto al placebo non era statisticamente significativa [-0.28% (95% CI: -1.01, 0.45)]. Nessun nuovo risultato di sicurezza è stato identificato in questo studio pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea a pazienti con diabete di tipo 2, exenatide raggiunge il picco mediano della concentrazione plasmatica in 2 ore. Il picco medio di concentrazione di exenatide ( $C_{max}$ ) è stato 211 pg/mL e l'intera area sotto la curva ( $AUC_{0-inf}$ ) è stata di 1036 pg•h/mL dopo la somministrazione sottocutanea di una dose di 10 mcg di exenatide. L'esposizione ad exenatide è aumentata proporzionalmente all'incremento della dose terapeutica da 5 mcg a 10 mcg. Un'esposizione simile viene ottenuta con la somministrazione sottocutanea di exenatide nell'addome, nella coscia o nelle braccia.

#### Distribuzione

Il volume apparente medio di distribuzione di exenatide dopo somministrazione sottocutanea di una singola dose di exenatide è 28 L.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

Studi non-clinici hanno mostrato che exenatide è eliminata principalmente per filtrazione glomerulare con successiva degradazione proteolitica. Negli studi clinici la clearance apparente media di exenatide è di 9 L/h e l'emivita media terminale è di 2,4 h. Queste caratteristiche farmacocinetiche di exenatide sono indipendenti dalla dose.

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 mL/min) o moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 mL/min), la clearance di exenatide è stata lievemente ridotta rispetto alla clearance in individui con funzione renale normale (riduzione del 13% e del 36% rispettivamente nell'compromissione renale lieve e moderata). La clearance è stata significativamente ridotta per l'84% nei pazienti con malattia renale in stadio terminale sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.2).

##### *Insufficienza epatica*

Nei pazienti con insufficienza epatica non sono stati condotti studi di farmacocinetica. Exenatide è eliminato principalmente per via renale, pertanto non è atteso che una disfunzione epatica alteri le concentrazioni plasmatiche di exenatide.

##### *Sesso e razza*

Sesso e razza non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulle proprietà farmacocinetiche di exenatide.

##### *Anziani*

I dati controllati a lungo termine nei pazienti anziani sono limitati, ma non suggeriscono alcuna variazione marcata nell'esposizione ad exenatide con un aumento dell'età fino a circa 75 anni. In uno studio di farmacocinetica su pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione di exenatide (10mcg) ha determinato un aumento medio dell'AUC di exenatide del 36% in 15 soggetti anziani di età tra 75 e 85 anni rispetto a 15 soggetti di età tra 45 e 65 anni probabilmente in relazione alla ridotta funzionalità renale nel gruppo di età maggiore (vedere paragrafo 4.2).

##### *Popolazione pediatrica*

In uno studio di farmacocinetica condotto su 13 pazienti con diabete di tipo 2 di età compresa tra i 12 e 16 anni, la somministrazione di exenatide (5mcg) in dose singola ha determinato valori leggermente inferiori dell'AUC media (16% inferiore) e della  $C_{max}$  (25% inferiore) rispetto a quelli osservati in pazienti adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati pre-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

In ratti femmina a cui è stato somministrato exenatide per 2 anni, è stato osservato un aumento dell'incidenza di adenomi benigni a cellule C tiroidee alla dose più alta, 250 mcg/kg/die, una dose che

ha prodotto un'esposizione plasmatica ad exenatide 130 volte superiore all'esposizione clinica nell'uomo. Questa incidenza non ha avuto una significatività statistica quando aggiustata per la sopravvivenza. Non c'è stata una risposta cancerogena nei ratti maschio o nei topi di ambo i sessi.

Gli studi su animali non hanno indicato effetti dannosi diretti su fertilità o gravidanza. Alte dosi di exenatide durante il periodo intermedio di gravidanza hanno causato effetti sullo scheletro e ridotto lo sviluppo fetale nel topo, hanno inoltre ridotto lo sviluppo fetale nei conigli. Lo sviluppo neonatale è stato ridotto nel topo esposto ad alte dosi durante la fase finale della gravidanza e l'allattamento.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

metacresolo  
mannitolo  
acido acetico glaciale  
sodio acetato triidrato  
acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Penna in uso:  
30 giorni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).  
Non congelare.

*Durante l'uso*

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

La penna non deve essere conservata con l'ago inserito.  
Riposizionare il cappuccio sulla penna per proteggerla dalla luce.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Cartuccia di vetro di Tipo I con un pistone di gomma (bromobutile), disco di gomma e ghiera di alluminio. Ogni cartuccia è assemblata in un dispositivo di iniezione a penna (penna).

5 mcg: Ogni penna pre-riempita contiene 60 dosi (circa 1,2 mL di soluzione).  
10 mcg: Ogni penna pre-riempita contiene 60 dosi (circa 2,4 mL di soluzione).

Confezione da 1 e 3 penne. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Gli aghi da iniezione non sono inclusi.

Gli aghi Becton Dickinson and Company sono compatibili per un impiego con la penna di Byetta.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**



Il paziente deve essere informato di gettare via l'ago dopo ogni iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

*Istruzioni per l'uso*

Byetta deve essere usato da una sola persona.

Le istruzioni per usare la penna, riportate con il foglio illustrativo, devono essere seguite attentamente.

La penna deve essere conservata senza l'ago inserito.

Byetta non deve essere usato in presenza di particelle o se la soluzione appare torbida e/o colorata.

Non usare Byetta se è stato congelato.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/06/362/001-4

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 Novembre 2006  
Data del rinnovo più recente: 22 Luglio 2016

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttori responsabili del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB  
Global External Sourcing (GES)  
Astraallén  
Gärtunaporten (B 674:5)  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).