

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 2 mg di exenatide.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Polvere: polvere da bianca a bianca sporca.

Solvente: soluzione limpida, incolore da giallo chiaro a marrone chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Bydureon è indicato in pazienti adulti, adolescenti e bambini dai 10 anni di età in su, con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa insulina basale, quando la terapia in uso, insieme alla dieta e all'esercizio fisico, non fornisce un adeguato controllo glicemico.

Per i risultati degli studi relativi alle associazioni, effetti sul controllo glicemico ed eventi cardiovascolari, e sulle popolazioni esaminate, vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata è 2 mg di exenatide una volta a settimana.

I pazienti che passano da exenatide a rilascio immediato (Byetta) a exenatide a rilascio prolungato (Bydureon o Bydureon BCise) possono manifestare degli aumenti transitori delle concentrazioni di glucosio nel sangue che generalmente migliorano entro le prime due settimane dopo l'inizio della terapia. I pazienti che passano ai medicinali a base di exenatide a rilascio prolungato (Bydureon o Bydureon BCise) possono farlo, senza alcun effetto atteso rilevante sulle concentrazioni di glucosio nel sangue.

Quando exenatide a rilascio prolungato viene aggiunto alla terapia in atto con metformina e/o tiazolidinone, la dose in corso di metformina e/o tiazolidinone può essere mantenuta. Quando è aggiunto alla terapia con una sulfanilurea, una riduzione della dose della sulfanilurea deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). La terapia di associazione con il tiazolidinedione è stata studiata solo in pazienti adulti.

Exenatide a rilascio prolungato deve essere somministrato una volta a settimana, lo stesso giorno di ogni settimana. Il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato se necessario purché l'ultima dose sia stata somministrata almeno tre giorni prima. Exenatide a rilascio prolungato può essere somministrato in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti.

Se una dose viene dimenticata, deve essere somministrata non appena possibile, a condizione che la dose successiva sia regolarmente programmata entro 3 o più giorni. Successivamente, i pazienti possono riprendere il loro consueto programma di dosaggio una volta alla settimana.

Se una dose viene dimenticata e la successiva dose regolarmente programmata è prevista 1 o 2 giorni dopo, il paziente non deve somministrare la dose dimenticata, ma deve invece riprendere exenatide a rilascio prolungato nel successivo giorno di somministrazione regolarmente programmato.

L'uso di exenatide a rilascio prolungato non richiede un automonitoraggio aggiuntivo 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 exenatide a rilascio prolungato e l'insulina viene ridotta. Si raccomanda un approccio graduale per la riduzione della dose di insulina.

Se, dopo l'interruzione di exenatide a rilascio prolungato, viene iniziato un differente trattamento ipoglicemizzante, è necessario fare attenzione al rilascio prolungato del medicinale (vedere paragrafo 5.2).

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non sono richiesti aggiustamenti della dose in base all'età. Tuttavia, poiché la funzionalità renale generalmente diminuisce con l'età, la funzione renale del paziente deve essere presa in considerazione (vedere *Danno renale*) (vedere paragrafo 5.2).

#### *Danno renale*

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con danno renale lieve o moderato.

Exenatide a rilascio prolungato non è raccomandato nei pazienti con malattia renale in stadio terminale o con danno renale severo (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] <30 mL/min) (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione epatica*

Non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per gli adolescenti e i bambini dai 10 anni di età in su. Non sono disponibili dati per i bambini di età inferiore ai 10 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

### Modo di somministrazione

#### *Uso sottocutaneo*

Exenatide a rilascio prolungato è adatto all'autosomministrazione da parte del paziente. Ogni kit deve essere usato da una sola persona ed è monouso.

Prima di iniziare il trattamento con exenatide a rilascio prolungato, si raccomanda fortemente che i pazienti e il personale di assistenza non sanitario vengano istruiti da un operatore sanitario. Le "Istruzioni per l'utilizzatore" allegate alla confezione devono essere seguite attentamente.

Ogni dose deve essere somministrata mediante iniezione sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte alta posteriore delle braccia immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.

Quando è usato in associazione ad insulina, exenatide a rilascio prolungato ed insulina devono essere somministrati in due iniezioni separate.

Per le istruzioni sulla sospensione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6 e le "Istruzioni per l'utilizzatore".

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Exenatide a rilascio prolungato non è un sostituto dell'insulina. E' 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 prolungato non deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa o intramuscolare.

#### Danno renale

Nei pazienti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi, dosi singole di exenatide a rilascio immediato hanno causato un aumento della frequenza e della severità delle reazioni avverse gastrointestinali; pertanto, exenatide a rilascio prolungato non è raccomandato nei pazienti con malattia renale in fase terminale o con danno renale severo (GFR <30 mL/min).

Con exenatide ci sono stati casi non comuni di alterazione della funzione renale, incluso aumento della creatinemia, danno renale, peggioramento dell'insufficienza renale cronica e insufficienza renale acuta, che talvolta hanno richiesto l'emodialisi. Alcuni di questi eventi si sono verificati in pazienti che presentavano eventi 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, farmaci 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 di medicinali potenzialmente responsabili di questi eventi, incluso exenatide.

#### Patologia gastrointestinale severa

Exenatide a rilascio prolungato non è stato studiato in pazienti con patologia gastrointestinale severa, 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 a rilascio prolungato non è raccomandato nei pazienti con patologie gastrointestinali severe.

#### Pancreatite acuta

L'uso di agonisti del recettore del peptide 1 glucagone-simile (Glucagon-like peptide 1 GLP-1) è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. In studi clinici con exenatide a rilascio prolungato, si sono verificate pancreatiti acute nello 0,3% di pazienti. Sono stati riportati spontaneamente casi di pancreatite acuta con exenatide a rilascio prolungato. 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 caratteristico della pancreatite acuta: forte e persistente dolore addominale. Se esiste il sospetto di pancreatite, exenatide a rilascio prolungato deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, il trattamento con exenatide a rilascio prolungato non deve essere ripreso. Si deve esercitare cautela nei pazienti con storia di pancreatite.

#### Medicinali usati contemporaneamente

L'uso di exenatide a rilascio prolungato 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. L'uso di exenatide a rilascio prolungato in associazione ad exenatide a rilascio immediato non è stato studiato e non è raccomandato.

### Mancanza di efficacia dovuta agli anticorpi anti-farmaco (ADA) nei pazienti pediatrici

I pazienti pediatrici sono probabilmente più inclini a sviluppare titoli elevati di ADA rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con un titolo di anticorpi più alto possono avere una risposta di HbA<sub>1c</sub> attenuata.

Non sono disponibili test commerciali di anticorpi anti-farmaco, ma se il controllo glicemico mirato non viene raggiunto nonostante la compliance del paziente confermata, indipendentemente dal motivo della mancanza di efficacia, i medici dovrebbero considerare una terapia antidiabetica alternativa.

### Interazioni con warfarin

Durante l'uso contemporaneo di warfarin ed exenatide sono stati riportati spontaneamente casi di aumentato Rapporto Normalizzato Internazionale (International Normalised Ratio, INR), talvolta associati a sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

### Ipoglicemia

Quando negli studi clinici exenatide a rilascio prolungato è stato usato in associazione ad una sulfanilurea, il rischio di ipoglicemia è aumentato. Inoltre, negli studi clinici, i pazienti con lieve danno renale, sottoposti al trattamento in associazione ad una sulfanilurea, 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 sulfanilurea, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose della sulfanilurea.

### Rapida perdita di peso

In pazienti trattati con exenatide è stata osservata una rapida perdita di peso >1,5 kg a settimana. Una perdita di peso di questa entità può avere conseguenze dannose. Pazienti con rapida perdita di peso devono essere monitorati per i segni e sintomi di colelitiasi.

### Interruzione del trattamento

Dopo l'interruzione, l'effetto di exenatide a rilascio prolungato può continuare dal momento che i livelli plasmatici di exenatide diminuiscono nell'arco di 10 settimane. La scelta di altri medicinali e la scelta della dose devono essere valutate di conseguenza, poiché le reazioni avverse possono continuare e l'efficacia può persistere, almeno in parte, fino a quando i livelli di exenatide non diminuiscono.

### Eccipienti

Contenuto di sodio: questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

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

### Sulfaniluree

La dose di una sulfanilurea potrebbe richiedere un aggiustamento dovuto all'aumentato rischio di ipoglicemia associata alla terapia con sulfanilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### Svuotamento gastrico

I risultati di uno studio che usa paracetamolo come marcatore dello svuotamento gastrico suggeriscono che l'effetto di exenatide a rilascio prolungato sul rallentamento dello svuotamento gastrico sia minore e non si prevede che determini delle riduzioni clinicamente significative della velocità e del grado dell'assorbimento dei medicinali orali somministrati contemporaneamente. Pertanto, non sono necessari aggiustamenti della dose per i medicinali sensibili al ritardato svuotamento gastrico.

Quando, dopo 14 settimane di terapia con exenatide a rilascio prolungato, sono stati somministrati 1000 mg di paracetamolo in compresse, indipendentemente dai pasti, non sono state osservate variazioni significative dell'area sotto la curva (Area Under the Curve, AUC) del paracetamolo rispetto al periodo di controllo. La concentrazione ematica di picco ( $C_{max}$ ) del paracetamolo è diminuita del 16% (a digiuno) e del 5% (a stomaco pieno) e il tempo per raggiungere la  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) è aumentato da circa 1 ora nel periodo di controllo a 1,4 ore (a digiuno) e 1,3 ore (a stomaco pieno).

I seguenti studi di interazione sono stati condotti usando 10 microgrammi di exenatide a rilascio immediato ma non con exenatide a rilascio prolungato:

#### Warfarin

Quando warfarin è stato somministrato 35 minuti dopo exenatide a rilascio immediato, 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. È stato riportato spontaneamente un aumentato valore dell'INR durante l'uso concomitante di warfarin e exenatide a rilascio prolungato. L'INR deve essere controllato all'inizio della terapia di exenatide a rilascio prolungato nei pazienti in trattamento con warfarin e/o derivati cumarinici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Inibitori della Idrossi metil glutaril coenzima A (HMG CoA) reductasi

L'AUC e la  $C_{max}$  di lovastatina sono state diminuite rispettivamente di circa il 40% e 28%, e il  $t_{max}$  è stato ritardato di circa 4 ore quando exenatide a rilascio immediato è stato somministrato in associazione ad una singola dose di lovastatina (40 mg) rispetto a lovastatina somministrata da sola. Negli studi clinici a 30 settimane, controllati con placebo, con exenatide a rilascio immediato, l'uso concomitante di exenatide con inibitori della HMG CoA reductasi non è stato associato ad una corrispondente variazione del profilo lipidico (vedere paragrafo 5.1). Non è richiesto un aggiustamento predeterminato della dose; tuttavia, i profili lipidici devono essere monitorati in maniera appropriata.

#### Digossina e lisinopril

In studi di interazione dell'effetto di exenatide a rilascio immediato sulla digossina e sul lisinopril non sono stati osservati effetti clinici rilevanti sulla  $C_{max}$  o sull'AUC; tuttavia, è stato osservato un ritardo del  $t_{max}$  di circa 2 ore.

#### Etinilestradiolo e levonorgestrel

La somministrazione di un contraccettivo orale combinato (30 microgrammi di etinilestradiolo più 150 microgrammi di levonorgestrel) un'ora prima di exenatide a rilascio immediato non ha modificato l'AUC, la  $C_{max}$  o la  $C_{min}$  di etinilestradiolo o levonorgestrel. La somministrazione del contraccettivo orale combinato 35 minuti dopo exenatide non ha modificato l'AUC, ma ha determinato una riduzione del 45% della  $C_{max}$  di etinilestradiolo e una riduzione del 27-41% della  $C_{max}$  di levonorgestrel ed un ritardo di 2-4 ore del  $t_{max}$  dovuto allo 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 con exenatide solo negli adulti.

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

#### Donne in età fertile

A causa del lungo periodo di eliminazione di exenatide a rilascio prolungato, le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo durante il trattamento con exenatide a rilascio prolungato. Questo medicinale deve essere interrotto almeno 3 mesi prima della gravidanza pianificata.

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di exenatide a rilascio prolungato in donne in gravidanza non sono adeguati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Exenatide a rilascio prolungato non deve essere usato durante la gravidanza ed è raccomandato l'uso di insulina.

#### Allattamento

Non è noto se exenatide sia escreto nel latte materno. Exenatide a rilascio prolungato non deve essere usato 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 a rilascio prolungato altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando exenatide a rilascio prolungato viene usato in associazione ad una sulfanilurea, 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 negli adulti sono state principalmente a livello gastrointestinale (nausea che è stata la reazione più frequente e associata all'inizio del trattamento ed è diminuita con il proseguo della terapia, e diarrea). In aggiunta, si sono verificate reazioni a livello del sito d'iniezione (prurito, noduli, eritema), ipoglicemia (con una sulfanilurea) e mal di testa. La maggior parte delle reazioni avverse associate ad exenatide a rilascio prolungato sono state di intensità da lieve a moderata.

##### Elenco tabellare delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse di exenatide a rilascio prolungato identificate da studi clinici e segnalazioni spontanee negli adulti (non osservate negli studi clinici, frequenza non nota) sono riassunte di seguito nella Tabella 1.

Negli studi clinici di exenatide a rilascio prolungato negli adulti, le terapie di base comprendevano dieta ed esercizio fisico, metformina, una sulfanilurea, un tiazolidindione un'associazione di medicinali ipoglicemizzanti orali o insulina basale.

Le reazioni sono di seguito elencate secondo i termini stabiliti dal 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 prolungato identificate dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee negli adulti**

| 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>4</sup> |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                         |                |                  |                |                |            |                |
| Colecistite   |                |                  | X <sup>6</sup> |                |            |                |
| Colelitiasi   |                |                  | X <sup>6</sup> |                |            |                |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>               |                |                  |                |                |            |                |
| Reazione anafilattica                                 |                |                  |                | X <sup>1</sup> |            |                |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>    |                |                  |                |                |            |                |
| Ipoglicemia (con una sulfanilurea)                    | X <sup>1</sup> |                  |                |                |            |                |
| Ipoglicemia (con insulina)                            |                | X <sup>2,3</sup> |                |                |            |                |
| Riduzione dell'appetito                               |                | X <sup>1</sup>   |                |                |            |                |
| Disidratazione  |                |                  | X <sup>1</sup> |                |            |                |

|  |                |                |                |  |  |                |
|--|----------------|----------------|----------------|--|--|----------------|
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>   |                |                |                |  |  |                |
| Cefalea  |                | 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> |  |  |                |
| Pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4)   |                |                | 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> |                |  |  |                |
| Eruttazione  |                |                | X <sup>1</sup> |  |  |                |
| Costipazione   |                | X <sup>1</sup> |                |  |  |                |
| Flatulenza   |                | X <sup>1</sup> |                |  |  |                |
| Svuotamento gastrico rallentato  |                |                | X <sup>5</sup> |  |  |                |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>   |                |                |                |  |  |                |
| Rash maculare e papulare   |                |                |                |  |  | X <sup>4</sup> |
| Prurito e/o orticaria  |                | X <sup>1</sup> |                |  |  |                |
| Edema angioneurotico   |                |                |                |  |  | X <sup>4</sup> |
| Ascesso e cellulite al sito di iniezione   |                |                |                |  |  | X <sup>4</sup> |
| Iperidrosi   |                |                | X <sup>1</sup> |  |  |                |
| Alopecia   |                |                | X <sup>1</sup> |  |  |                |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>   |                |                |                |  |  |                |
| Alterata funzione renale comprendente insufficienza renale acuta, peggioramento della insufficienza renale cronica, danno renale, aumento della creatininemia (vedere paragrafo 4.4) |                |                | X <sup>1</sup> |  |  |                |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>  |                |                |                |  |  |                |
| Prurito a livello del sito d'iniezione   |                | X <sup>1</sup> |                |  |  |                |
| Affaticamento  |                | X <sup>1</sup> |                |  |  |                |
| Eritema a livello del sito di iniezione  |                | X <sup>1</sup> |                |  |  |                |
| Rash a livello del sito di iniezione   |                |                | X <sup>1</sup> |  |  |                |



|   |  |                |  |                |  |                |
|---|--|----------------|--|----------------|--|----------------|
| Astenia   |  | X <sup>1</sup> |  |                |  |                |
| Sensazione di nervosismo  |  |                |  | X <sup>1</sup> |  |                |
| <b>Esami diagnostici</b>  |  |                |  |                |  |                |
| Aumento del Rapporto Normalizzato Internazionale (vedere paragrafo 4.4) |  |                |  |                |  | X <sup>4</sup> |

<sup>1</sup> Incidenza basata su dodici studi di efficacia e sicurezza a lungo termine completati con exenatide a rilascio prolungato n=2868 totale (pazienti trattati con sulfanilurea n=1002).

<sup>2</sup> Basata su eventi ipoglicemici che 1. Risultano in perdita di coscienza, crisi convulsive, o coma, che si risolvono dopo la somministrazione di glucagone o glucosio OR 2. È richiesta assistenza da terze parti per la cura dei sintomi a causa della compromissione della coscienza o del comportamento e del livello del glucosio <54 mg/dL (3 mmol/L) OR 3. I sintomi risultano consistenti con una ipoglicemia con un concomitante valore del glucosio <54 mg/dL (3 mmol/L) prima del trattamento.

<sup>3</sup> Frequenza riportata dal trattamento controllato nel periodo di 28 settimane con exenatide a rilascio prolungato nello studio in associazione ad insulina glargine (N=231).

<sup>4</sup> Incidenza basata sui dati di segnalazioni spontanee con exenatide a rilascio prolungato (denominatore non noto).

<sup>5</sup> Prevalenza basata su sedici studi completati sull'efficacia a lungo termine e la sicurezza di exenatide a rilascio prolungato n = 4086 totali.

<sup>6</sup> Tasso basato sugli studi di sicurezza ed efficacia completati con BYDUREON (n=3560 in totale); include gli studi DURATION 7 e DURATION 8.

#### Descrizione di selezionate reazioni avverse

##### *Trombocitopenia indotta da farmaci*

La trombocitopenia indotta da farmaci (DITP) con anticorpi anti-piastrine dipendenti da exenatide è stata riscontrata negli adulti 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*

L'incidenza dell'ipoglicemia è risultata aumentata quando exenatide a rilascio prolungato è stato usato negli adulti in associazione con una sulfanilurea (24,0% *versus* 5,4%) (vedere paragrafo 4.4). Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato all'uso di una sulfanilurea, può essere considerata la riduzione della dose della sulfanilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Exenatide a rilascio prolungato è stato associato ad un'incidenza significativamente inferiore di episodi di ipoglicemia rispetto all'insulina basale nei pazienti che ricevevano anche una terapia di metformina (3% *versus* 19%) e anche nei pazienti che ricevevano una terapia di metformina associata a sulfanilurea (20% *versus* 42%).

In 12 studi con exenatide a rilascio prolungato, la maggior parte degli episodi (99,9% n=649) di ipoglicemia sono stati minori e si sono risolti con la somministrazione orale di carboidrati. Un solo paziente ha riportato un episodio di ipoglicemia maggiore poiché ha avuto un basso valore di glicemia (2,2 mmol/L) e ha richiesto assistenza con un trattamento orale di carboidrati che ha risolto l'evento.

Quando exenatide a rilascio prolungato è stato aggiunto ad insulina basale, non è stato richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di insulina. Exenatide a rilascio prolungato in associazione con insulina basale non ha mostrato differenze clinicamente significative nell'incidenza di episodi di ipoglicemia, rispetto ad insulina. Non ci sono stati episodi maggiori di ipoglicemia nel gruppo di exenatide a rilascio prolungato in associazione ad insulina.

##### *Nausea*

La reazione avversa riportata più frequentemente negli adulti è stata la nausea. Nei pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato, generalmente il 20% ha riportato almeno un episodio di nausea rispetto al 34% dei pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato. La maggior parte degli episodi

di nausea sono stati da lievi a moderati. Con la continuazione della terapia, la frequenza si è ridotta nella maggior parte dei pazienti che inizialmente avevano avuto la nausea.

L'incidenza della sospensione della terapia a causa degli eventi avversi durante lo studio clinico controllato a 30 settimane è stata del 6% nei pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato, del 5% nei pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato. Gli eventi avversi più comuni che hanno portato alla sospensione del trattamento in ciascun gruppo di trattamento sono stati la nausea e il vomito. La sospensione a causa della nausea o del vomito è stata <1% per i pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato e dell'1% nei pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato.

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

Durante i 6 mesi della fase controllata degli studi sono state riportate reazioni a livello del sito di iniezione negli adulti con una frequenza maggiore nei pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato rispetto ai pazienti trattati con il medicinale di confronto (16% *versus* il range 2-7%). Queste reazioni a livello del sito di iniezione sono state generalmente lievi e normalmente non hanno portato al ritiro dagli studi. I pazienti possono essere trattati per alleviare i sintomi mentre continuano il trattamento. Per le iniezioni successive deve essere usato un diverso sito di iniezione ogni settimana. Nelle esperienze post commercializzazione, sono stati segnalati casi di ascesso e cellulite al sito di iniezione.

Negli studi clinici sono stati osservati molto frequentemente dei piccoli noduli sottocutanei a livello del sito di iniezione, in linea con le proprietà note delle formulazioni in microsferi del polimero poly (D,L-lactide-co-glicolide). La maggior parte dei noduli individuali sono stati asintomatici, non hanno interferito con la partecipazione allo studio e si sono risolti in 4-8 settimane.

#### *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 prolungato. Nella maggior parte dei pazienti che sviluppano anticorpi, il titolo anticorpale diminuisce nel tempo.

La presenza di anticorpi (titolo alto o basso) non è predittiva del controllo della glicemia per un singolo paziente.

Negli studi clinici di exenatide a rilascio prolungato negli adulti, circa il 45% dei pazienti ha avuto un titolo di anticorpi anti-exenatide basso alla fine dello studio. La percentuale complessiva dei pazienti con positività anticorpale è stata consistente in tutti gli studi clinici. In generale, il livello di controllo glicemico (emoglobina glicata, HbA<sub>1c</sub>) è stato paragonabile a quello osservato nei pazienti senza risposta anticorpale. Negli studi di fase 3, in media, il 12% dei pazienti hanno avuto un titolo anticorpale più alto. In una parte di questi la risposta glicemica a exenatide a rilascio prolungato è stata assente alla fine del periodo controllato degli studi; il 2,6% dei pazienti non ha mostrato miglioramenti della glicemia con titoli anticorpali più alti, mentre l'1,6% non ha mostrato miglioramenti con negatività anticorpale.

I pazienti che hanno sviluppato 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 tipologia simili ai pazienti che non hanno sviluppato anticorpi anti-exenatide.

Per i pazienti adulti trattati con exenatide a rilascio prolungato, l'incidenza di reazioni potenzialmente immunogeniche a livello del sito di iniezione (più comunemente prurito con o senza eritema) nel corso dello studio a 30 settimane e dei due studi a 26 settimane, è stata del 9%. Queste reazioni sono state osservate meno comunemente nei pazienti con negatività anticorpale (4%) rispetto ai pazienti con positività anticorpale (13%), con un'incidenza maggiore in quelli con un maggiore titolo di anticorpi.

L'esame di campioni anticorpo-positivi non ha evidenziato alcuna significativa reattività crociata con peptidi endogeni simili (glucagone o GLP-1).

#### *Rapida perdita di peso*

In uno studio clinico a 30 settimane negli adulti, circa il 3% dei pazienti (n=4/148) trattati con exenatide a rilascio prolungato ha manifestato almeno un periodo di tempo di rapida perdita di peso (la perdita di peso corporeo rilevata tra 2 visite di controllo consecutive nello studio è stata maggiore di 1,5 kg/settimana).

#### *Aumento della frequenza cardiaca*

Un incremento medio della frequenza cardiaca di 2,6 battiti al minuto (bpm) rispetto al basale (74 bpm) è stato osservato in studi clinici aggregati di exenatide a rilascio prolungato negli adulti. Il quindici per cento dei pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato ha avuto incrementi medi della FC  $\geq 10$  bpm; approssimativamente dal 5% al 10% di soggetti all'interno degli altri gruppi di trattamento ha avuto incrementi medi della frequenza cardiaca  $\geq 10$  bpm.

#### *Popolazione pediatrica*

Il profilo di sicurezza di exenatide in uno studio clinico con adolescenti e bambini dai 10 anni di età in su (vedere paragrafo 5.1) è stato simile a quello osservato negli studi sugli adulti.

Nello studio pediatrico non ci sono stati eventi maggiori di ipoglicemia.

Durante il periodo di trattamento in doppio cieco di 24 settimane, un paziente (1,7%) nel gruppo exenatide a rilascio prolungato e un paziente (4,3%) nel gruppo placebo hanno avuto un'ipoglicemia minore (definita come un evento non-maggiore di ipoglicemia con sintomi coerenti con ipoglicemia e un valore glicemico inferiore a 3 mmol/L [54 mg/dL] prima del trattamento dell'episodio). Entrambi i pazienti stavano ricevendo insulina come terapia di base.

Altri eventi di ipoglicemia, episodi che non hanno soddisfatto i criteri maggiori o minori, sono stati segnalati dallo sperimentatore in 8 pazienti (13,6%) e 1 paziente (4,3%) nei gruppi exenatide a rilascio prolungato e placebo, rispettivamente. Di questi, 6 pazienti nel gruppo exenatide a rilascio prolungato e 1 paziente nel gruppo placebo hanno ricevuto insulina come terapia di base.

Nello studio pediatrico il titolo anticorpale massimo ottenuto in qualsiasi momento durante lo studio è stato basso ( $< 625$ ) per circa il 30% dei pazienti e alto ( $\geq 625$ ) per circa il 63% dei pazienti. La percentuale di pazienti con titoli anticorpali positivi ha raggiunto il picco approssimativamente alla settimana 12. Poiché lo studio è proseguito fino alla settimana 52, la percentuale di pazienti con titoli alti è diminuita (31%) e la percentuale di pazienti con titoli bassi (40%) è aumentata. I pazienti con un titolo anticorpale più elevato possono avere una risposta HbA<sub>1c</sub> attenuata (vedere paragrafo 4.4).

#### 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**

Gli effetti del sovradosaggio con exenatide (sulla base degli studi clinici con exenatide a rilascio immediato) includono nausea severa, vomito severo e rapida riduzione della glicemia. In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto a seconda dei segni clinici e dei sintomi manifestati dal paziente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, analoghi del recettore GLP-1 (Glucagon – Like Peptide -1) – Codice ATC: A10BJ01.

### Meccanismo d'azione

Exenatide è un agonista del recettore del peptide 1 glucagone simile (glucagon-like-peptide-1, GLP-1) che condivide numerose azioni antiiperglicemiche del 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'Adenosina Mono Fosfato (Adenosine Mono Phosphate, 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 si riduce. Quando exenatide è stato usato in associazione con metformina e/o tiazolidindione, non è stato osservato nessun aumento dell'incidenza di ipoglicemia rispetto al placebo in associazione con metformina e/o tiazolidindione, 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.

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

### Effetti farmacodinamici

Exenatide migliora il controllo glicemico attraverso gli effetti prolungati sulla riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete di tipo 2. A differenza del GLP-1 endogeno, exenatide a rilascio prolungato ha un profilo farmacocinetico e farmacodinamico negli uomini adeguato per una somministrazione una volta a settimana.

Uno studio farmacodinamico con exenatide ha dimostrato nei pazienti con diabete di tipo 2 (n=13) un ripristino della prima fase della secrezione dell'insulina e un miglioramento della seconda fase della secrezione dell'insulina in risposta alla somministrazione di un bolo intravenoso di glucosio.

### Efficacia e sicurezza clinica

I risultati degli studi clinici a lungo termine di exenatide a rilascio prolungato sono di seguito presentati; questi studi hanno coinvolto 1356 soggetti adulti trattati con exenatide a rilascio prolungato, 52% uomini e 48% donne; 230 soggetti (17%) avevano un'età  $\geq 65$  anni.

In aggiunta, uno studio di outcome cardiovascolare in doppio cieco controllato verso il placebo (EXSCEL) ha coinvolto 14.752 soggetti adulti con diabete di tipo 2 e qualsiasi livello di rischio CV se aggiunto alla terapia abituale.

### Controllo glicemico

In due studi negli adulti exenatide a rilascio prolungato 2 mg una volta a settimana è stato confrontato con exenatide a rilascio immediato 5 microgrammi due volte al giorno per 4 settimane seguito da exenatide a rilascio immediato 10 microgrammi due volte al giorno. Uno studio è durato 24 settimane (n=252) e l'altro studio è durato 30 settimane (n=295) ed è stato seguito da una fase di estensione in aperto dove tutti i pazienti sono stati trattati con exenatide a rilascio prolungato 2 mg una volta a settimana per altri 7 anni (n=258). In ambedue gli studi le riduzioni dell'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) sono state evidenti in entrambi i gruppi di trattamento già alla prima misurazione dell'HbA<sub>1c</sub> (4 o 6 settimane) dopo l'inizio del trattamento.

Exenatide a rilascio prolungato ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto ai pazienti che hanno ricevuto exenatide a rilascio immediato (Tabella 2).

Un effetto clinicamente rilevante sull'HbA<sub>1c</sub> è stato osservato sia nei soggetti trattati con exenatide a rilascio prolungato che in quelli trattati con exenatide a rilascio immediato, in entrambi gli studi, indipendentemente dalla terapia antidiabetica di base.

Un numero maggiore di soggetti trattati con exenatide a rilascio prolungato rispetto ai pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato ha ottenuto una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> ≤7% o <7%, in maniera statisticamente e clinicamente significativa, in entrambi gli studi (rispettivamente, p <0,05 e p ≤0,0001).

Sia i pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato che quelli trattati con exenatide a rilascio immediato hanno ottenuto una riduzione del peso corporeo rispetto al valore basale, sebbene le differenze tra i due bracci di trattamento non siano state significative.

Nell'estensione non controllata dello studio, i pazienti valutabili che sono passati da exenatide a rilascio immediato a exenatide a rilascio prolungato alla settimana 30 (n=121), hanno raggiunto lo stesso miglioramento dell'HbA<sub>1c</sub> pari a -2,0%, alla settimana 52 rispetto al valore basale così come i pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato.

Per tutti i pazienti che hanno completato l'estensione non controllata dello studio a 7 anni (n= 122 dei 258 pazienti inclusi nella fase di estensione), l'HbA<sub>1c</sub> è gradualmente aumentata nel tempo dalla settimana 52 in poi ma è risultata ancora ridotta rispetto al valore basale dopo 7 anni (-1,5%). In questi pazienti la riduzione di peso è stata mantenuta durante i 7 anni.

**Tabella 2: Risultati di due studi di exenatide a rilascio prolungato versus exenatide a rilascio immediato in associazione solo a dieta ed esercizio fisico, a metformina e/o sulfanilurea e a metformina e/o tiazolidindione (pazienti *intent-to-treat*)**

| <b>Studio a 24 settimane</b>   | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg</b> | <b>Exenatide a rilascio immediato 10 microgrammi due volte al giorno</b> |
|--|---|--|
| N  | 129   | 123  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |   |  |
| Basale   | 8,5   | 8,4  |
| Variazione dal basale (±ES)  | -1,6 (±0,1)**                               | -0,9 (±0,1)  |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)</b> | -0,67 (-0,94, -0,39)**                      |  |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>              | 58  | 30   |
| <b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)</b>                      | -1,4 (±0,2)                                 | -0,3 (±0,2)  |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |   |  |
| Basale   | 97  | 94   |
| Variazione dal basale (±ES)  | -2,3 (±0,4)                                 | -1,4 (±0,4)  |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)</b> | -0,95 (-1,91; 0,01)                         |  |
| <b>Studio a 30 settimane</b>   |   |  |
| N  | 148   | 147  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |   |  |
| Basale   | 8,3   | 8,3  |
| Variazione dal basale (±ES)  | -1,9 (±0,1)*                                | -1,5 (±0,1)  |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)</b> | -0,33 (-0,54; -0,12)*                       |  |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> ≤7 %</b>                | 73  | 57   |
| <b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)</b>                      | -2,3 (±0,2)                                 | -1,4 (±0,2)  |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |   |  |
| Basale   | 102   | 102  |
| Variazione dal basale (±ES)  | -3,7 (±0,5)                                 | -3,6 (±0,5)  |

|  |                     |
|--|---------------------|
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)</b> | -0,08 (-1,29; 1,12) |
|--|---------------------|

ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, \* p < 0,05, \*\*p < 0,0001

È stato condotto uno studio di 26 settimane negli adulti, in cui exenatide a rilascio prolungato 2 mg è stato confrontato con insulina glargine una volta al giorno. Rispetto al trattamento con insulina glargine, exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato una maggiore variazione dell'HbA<sub>1c</sub>, ha significativamente ridotto il peso corporeo medio ed è stato associato a un minor numero di eventi di ipoglicemia (Tabella 3).

**Tabella 3: Risultati di uno studio a 26 settimane di exenatide a rilascio prolungato *versus* insulina glargine in associazione a metformina da sola o metformina e sulfanilurea (pazienti *intent-to-treat*)**

|  | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg</b> | <b>Insulina glargine<sup>1</sup></b> |
|--|---|--------------------------------------|
| N  | 233   | 223                                  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |   |                                      |
| Basale   | 8,3   | 8,3                                  |
| Variazione dal basale (±ES)  | -1,5 (±0,1)*                                | -1,3 (±0,1)*                         |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)</b> | -0,16 (-0,29, -0,03)*                       |                                      |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> ≤7%</b>                 | 62  | 54                                   |
| <b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)</b>                      | -2,1 (±0,2)                                 | -2,8 (±0,2)                          |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |   |                                      |
| Basale   | 91  | 91                                   |
| Variazione dal basale (±ES)  | -2,6 (±0,2)                                 | +1,4 (±0,2)                          |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)</b> | -4,05 (-4,57; -3,52)*                       |                                      |

ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, \* p < 0,05

<sup>1</sup> L'insulina glargine è stata dosata al target della concentrazione di glucosio pari a 4,0-5,5 mmol/L (72-100 mg/dL). La dose media di insulina glargine all'inizio del trattamento è stata pari a 10,1 UI/die con aumenti fino a 31,1 UI/die per i pazienti trattati con insulina glargine.

I risultati alla settimana 156 erano compatibili con quelli precedentemente riportati nel report ad interim alla settimana 26. Il trattamento con exenatide a rilascio prolungato migliorava persistentemente e significativamente il controllo glicemico e il controllo del peso, rispetto al trattamento con insulina glargine. I risultati relativi alla sicurezza dopo 156 settimane erano compatibili con quelli riportati a 26 settimane.

In uno studio a 26 settimane in doppio cieco exenatide a rilascio prolungato è stato confrontato alle massime dosi giornaliere di sitagliptin e pioglitazone in soggetti adulti che stavano assumendo anche metformina. Tutti i gruppi di trattamento hanno avuto una riduzione significativa dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto al valore basale. Exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato una superiorità in termini di variazione dell'HbA<sub>1c</sub> dal valore basale rispetto sia a sitagliptin che a pioglitazone.

Exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato una riduzione del peso corporeo significativamente maggiore rispetto a sitagliptin. I pazienti trattati con pioglitazone hanno avuto un aumento del peso corporeo (Tabella 4).

**Tabella 4: Risultati di uno studio a 26 settimane di Exenatide a rilascio prolungato *versus* sitagliptin e *versus* pioglitazone in associazione a metformina (pazienti *intent-to-treat*)**

|   | Exenatide a rilascio prolungato 2 mg | Sitagliptin 100 mg | Pioglitazone 45 mg |
|---|--------------------------------------|--------------------|--------------------|
| N   | 160                                  | 166                | 165                |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>   |                                      |                    |                    |
| Basale  | 8,6                                  | 8,5                | 8,5                |
| Variazione dal basale (±ES)   | -1,6 (±0,1)*                         | -0,9(±0,1)*        | -1,2 (±0,1)*       |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) <i>versus</i> sitagliptin</b>  | -0,63 (-0,89; -0,37)**               |                    |                    |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) <i>versus</i> pioglitazone</b> | -0,32 (-0,57; -0,06)*                |                    |                    |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> ≤7%</b>  | 62                                   | 36                 | 49                 |
| <b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)</b>   | -1,8 (±0,2)                          | -0,9 (±0,2)        | -1,5 (±0,2)        |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>   |                                      |                    |                    |
| Basale  | 89                                   | 87                 | 88                 |
| Variazione dal basale (±ES)   | -2,3 (±0,3)                          | -0,8 (±0,3)        | +2,8 (±0,3)        |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) <i>versus</i> sitagliptin</b>  | -1,54 (-2,35; -0,72)*                |                    |                    |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) <i>versus</i> pioglitazone</b> | -5,10 (-5,91; -4,28)**               |                    |                    |

ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, \* p < 0,05, \*\*p < 0,0001

In uno studio a 28 settimane negli adulti, in doppio cieco, l'associazione a rilascio prolungato di exenatide e dapagliflozin è stata confrontata con exenatide a rilascio prolungato da solo e a dapagliflozin da solo in soggetti che stavano assumendo metformina. Tutti i gruppi di trattamento hanno avuto una riduzione in HbA<sub>1c</sub>, rispetto al valore basale. Il gruppo di trattamento con exenatide a rilascio prolungato e dapagliflozin ha dimostrato riduzioni in HbA<sub>1c</sub> superiori dal valore basale rispetto a exenatide a rilascio prolungato da solo e a dapagliflozin da solo (Tabella 5).

L'associazione di exenatide a rilascio prolungato e dapagliflozin ha dimostrato una riduzione del peso corporeo significativamente più grande rispetto ad altri farmaci da soli (Tabella 5).

**Tabella 5: Risultati di uno studio a 28 settimane di exenatide a rilascio prolungato e dapagliflozin *versus* exenatide a rilascio prolungato da solo e dapagliflozin da solo, in associazione con metformina (pazienti *intent-to-treat*)**

|   | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW + Dapagliflozin 10 mg QD</b> | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW + Placebo QD</b> | <b>Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW</b> |
|---|---|---|--|
| <b>N</b>  | <b>228</b>  | <b>227</b>  | <b>230</b>                                 |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>   |   |   |  |
| Basale  | 9,3   | 9,3   | 9,3  |
| Variazione dal basale (±ES) <sup>a</sup>  | -2,0 (±0,1)   | -1,6 (±0,1)   | -1,4 (±0,1)                                |
| Differenza media della variazione dal basale tra l'associazione e il singolo medicinale attivo (IC 95%)           |   | -0,38*<br>(-0,63, -0,13)                                    | -0,59**<br>(-0,84, -0,34)                  |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>   | 45  | 27  | 19   |
| <b>Variazione media dal basale della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)<sup>a</sup></b>                            | -3,7 (±0,2)   | -2,5 (±0,2)   | -2,7 (±0,2)                                |
| Differenza media della variazione dal basale tra l'associazione e il singolo prodotto medicinale attivo (IC 95 %) |   | -1,12**<br>(-1,55, -0,68)                                   | -0,92**<br>(-1,36, -0,49)                  |
| Variazione media dal basale della glicemia a 2 ore dopo il pranzo (mmol/L) (±ES) <sup>a</sup>                     | -4,9 (±0,2)   | -3,3 (±0,2)   | -3,4 (±0,2)                                |
| Variazione media dal valore basale tra l'associazione e il singolo medicinale attivo (95 % CI)                    |   | -1,54**<br>(-2,10, -0,98)                                   | -1,49**<br>(-2,04, -0,93)                  |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>   |   |   |  |
| Basale  | 92  | 89  | 91   |
| Variazione dal basale (±ES) <sup>a</sup>  | -3,6 (±0,3)   | -1,6 (±0,3)   | -2,2 (±0,3)                                |
| Differenza media dalla variazione dal basale tra l'associazione e il singolo medicinale attivo (IC 95 %)          |   | -2,00**<br>(-2,79, -1,20)                                   | -1,33**<br>(-2,12, -0,55)                  |

QW=once weekly=una volta alla settimana, QD=once daily=una volta al giorno, ES=errore standard, IC=intervallo di confidenza, N=numero di pazienti.

<sup>a</sup> Metodo dei minimi quadrati aggiustato (Metodo LS) e differenza(e) nella variazione nel gruppo di trattamento dai valori del basale alla settimana 28 sono stati modellati usando un modello misto con misurazioni ripetute (MMRM) inclusi trattamento, area geografica, basale HbA<sub>1c</sub> (< 9,0 % or ≥ 9,0 %), settimana, e interazione di trattamento per settimana come fattori fissati e valore basale come covariato.

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

P-values sono tutti aggiustati e p-values per molteplicità.

Analisi escludono misurazioni post terapia di salvataggio e post sospensione prematura del medicinale in uso.

In uno studio a doppio cieco della durata di 28 settimane negli adulti, exenatide a rilascio prolungato aggiunto ad insulina glargine da sola o con metformina è stato confrontato con placebo aggiunto ad insulina glargine da sola o con metformina. L'insulina glargine è stata dosata sulla base della glicemia a digiuno da 4,0 a 5,5 mmol/L (72 a 99 mg/dL). Exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato una superiorità rispetto al placebo nella riduzione di HbA<sub>1c</sub> dal basale alla settimana 28 (Tabella 6).



Exenatide a rilascio prolungato ha mostrato una superiorità rispetto al placebo nella riduzione del peso corporeo alla settimana 28 (Tabella 6).

**Tabella 6: Risultati di uno studio a 28 settimane di exenatide a rilascio prolungato versus placebo in associazione con insulina glargine da sola o con metformina (pazienti *intent-to-treat*)**

|  | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg + Insulina glargine<sup>a</sup></b> | <b>Placebo + Insulina glargine<sup>a</sup></b> |
|--|---|--|
| N  | 230   | 228  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |   |  |
| Basale   | 8,5   | 8,5  |
| Variatione dal basale ( $\pm$ ES) <sup>b</sup>   | -1,0 ( $\pm$ 0.1)   | -0,2 ( $\pm$ 0,1)                              |
| Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)  | -0,74*<br>(-0,94, -0,54)  |  |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %<sup>c</sup></b>  | 33*   | 7  |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |   |  |
| Basale   | 94  | 94   |
| Variatione dal basale ( $\pm$ ES) <sup>b</sup>   | -1,0 ( $\pm$ 0.3)   | 0,5 ( $\pm$ 0,3)                               |
| Variatione media dal valore basale tra i trattamenti (IC 95%)  | -1,52*<br>(-2,19, -0,85)  |  |
| <b>Variatione dal basale del glucosio plasmatico nelle 2 ore dal post-prandiale (mmol/L) (<math>\pm</math> ES)<sup>b,d</sup></b> | -1,6 ( $\pm$ 0,3)   | -0,1 ( $\pm$ 0,3)                              |
| Variatione media dal valore basale tra i trattamenti (IC 95%)  | -1,54*<br>(-2,17, -0,91)  |  |

N=numero di pazienti in ogni gruppo di trattamento, ES = errore standard, IC= intervallo di confidenza, \*p-value <0.001 (aggiustato per molteplicità).

- Il LS significa che la modifica della dose media giornaliera di insulina è stata di 1,6 unità per il gruppo di exenatide a rilascio prolungato e 3,5 unità per il gruppo placebo.
- Metodo dei minimi quadrati aggiustato (Metodo LS) e differenza(e) tra i gruppi di trattamento nella variazione dal basale alla settimana 28 sono stati messi in un modello usando un modello misto con misurazioni ripetute (MMRM) che ha incluso trattamento, area geografica, HbA<sub>1c</sub> basale per stratum (< 9,0 % or  $\geq$  9,0 %), trattamento al baseline di SU (si o no), settimana, e interazione trattamento per settimana come fattori fissi e valore basale come covariata. Il cambiamento assoluto nella glicemia 2 ore post prandiale alla settimana 28 è modellata in modo simile utilizzando ANCOVA
- Tutti i pazienti con dati di endpoint mancanti sono stati classificati come non-respondenti.
- Dopo un test standard di tolleranza del pasto.

Le analisi escludono le misurazioni post terapia di soccorso e post discontinuazione prematura del medicinale in studio

### Valutazione cardiovascolare

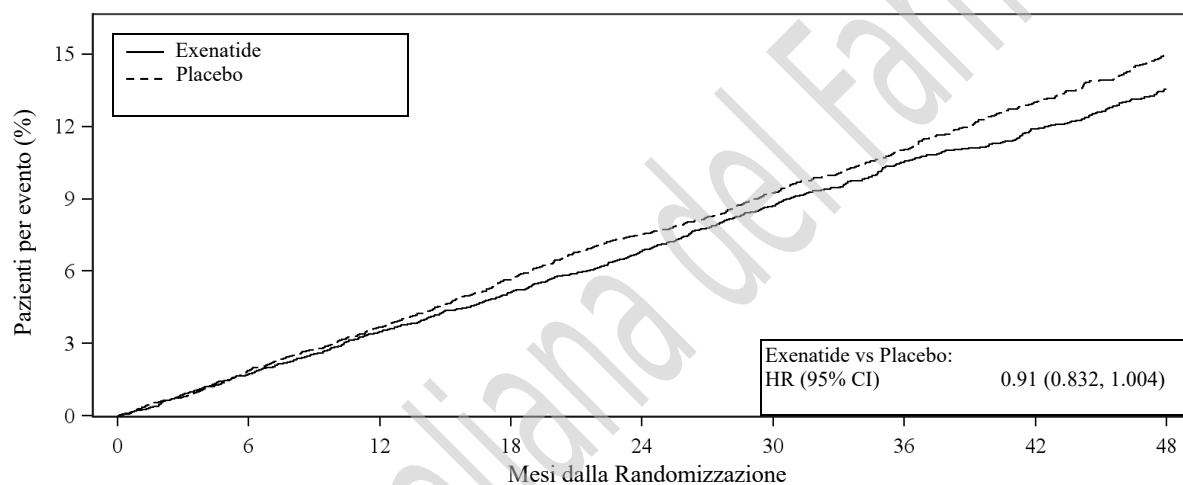
EXSCEL era uno studio pragmatico di outcome cardiovascolare (CV) in pazienti adulti con diabete di tipo 2 e qualsiasi livello di rischio CV. Un totale di 14.752 pazienti erano randomizzati 1:1 per entrambi exenatide 2 mg a rilascio prolungato una volta a settimana o placebo, aggiunto alla terapia abituale che potrebbe includere l'utilizzo di inibitori dell' SGLT2. I pazienti sono stati seguiti come in una pratica clinica di routine per una media di 38.7 mesi con una durata media del trattamento di 27.8 mesi. Lo stato vitale era noto al termine dello studio per il 98.9% e il 98.8% dei pazienti trattati nel gruppo con exenatide a rilascio prolungato e placebo, rispettivamente. L'età media all'inizio dello studio era 62 anni (con l'8,5% dei pazienti di età  $\geq$ 75). Approssimativamente il 62% dei pazienti era di sesso maschile. La media dell'Indice di Massa Corporea (IMC) era di 32.7 kg/m<sup>2</sup> e la media di durata del diabete era 13,1 anni. La media della HbA<sub>1c</sub> era 8.1%. Approssimativamente il 49,3% ha una lieve insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] da  $\geq$ 60 a

$\leq 89$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) e il 21.6% ha un'insufficienza renale moderata (eGFR da  $\geq 30$  a  $\leq 59$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Complessivamente, il 26.9% dei pazienti non ha alcun evento CV precedente, il 73.1% ha avuto almeno un precedente evento CV.

L'endpoint primario di sicurezza (non inferiorità) ed efficacia (superiorità) in EXSCEL era il tempo fino al primo Evento Avverso Cardiaco Confermato (MACE): morte cardiovascolare (CV)- correlata, infarto miocardico (IM) non fatale o ictus non fatale. La mortalità correlata a tutte le cause era valutata dall'endpoint secondario iniziale.

Exenatide a rilascio prolungato non aumenta il rischio cardiovascolare in pazienti con diabete mellito di tipo 2 paragonato al placebo se aggiunto alla terapia abituale (HR:0.91; 95% IC: 0.832, 1.004; P<0.001 per non-inferiorità) vedere Figura 1. In un'analisi dei sottogruppi pre-specificati in EXSCEL, l'HR per MACE era 0,86 (IC 95%: 0,77-0,97) nei pazienti con eGFR basale  $\geq 60$  mL / min / 1,73 m<sup>2</sup> e 1,01 (IC 95%: 0,86-1,19) in pazienti con eGFR basale  $< 60$  mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>. I risultati degli endpoints compositi primario e secondario sono mostrati in Figura 2.

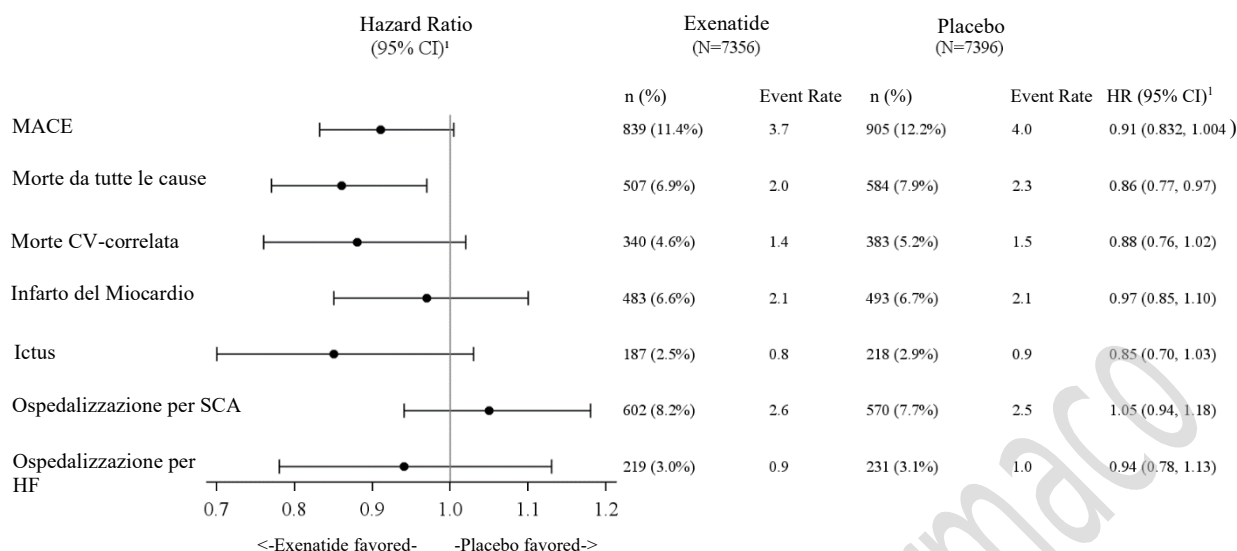
**Figura 1: Tempo fino al primo giudicato MACE (pazienti *intent-to-treat*)**



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

HR=hazard ratio, CI=intervallo di confidenza

**Figura 2: Forest Plot: Analisi degli Endpoints primario e secondario (pazienti *intent-to-treat*)**



SCA=sindrome coronarica acuta; IC= intervallo di confidenza; CV= cardiovascolare; HF=insufficienza cardiaca ; HR=hazard ratio; MACE=evento avverso cardiaco maggiore; MI=infarto miocardico; n=numero di pazienti con un evento; N=numero di pazienti nel gruppo di trattamento.

<sup>1</sup> HR (attivo/placebo) e IC sono basati sul modello degli hazards di regressione di Cox, stratificato da un evento CV precedente, con un gruppo di trattamento solo come esplicativa.

Il bisogno di un anti iperglicemico aggiuntivo era ridotto del 33% nel gruppo trattato con exenatide a rilascio prolungato (incidenza di esposizione corretta del 10.5 per 100 pt-anno) in confronto al gruppo trattato con il placebo (incidenza di esposizione corretta del 15.7 per 100 pt-anno). Una riduzione della HbA<sub>1c</sub> era osservata nel corso del trial clinici con una differenza di trattamento complessiva del -0.53% (exenatide a rilascio prolungato vs. placebo).

#### Peso corporeo

Una riduzione del peso corporeo rispetto al basale è stata osservata in tutti gli studi con exenatide a rilascio prolungato. Nei 4 studi controllati verso il medicinale di confronto, questa riduzione del peso corporeo è stata osservata nei pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato indipendentemente dal fatto che si sia verificata la nausea sebbene la riduzione sia stata maggiore nel gruppo con la nausea (riduzione media da -2,9 kg a -5,2 kg in presenza di nausea rispetto ad una riduzione media da -2,2 kg a -2,9 kg con assenza di nausea).

Nei 4 studi controllati verso il medicinale di confronto la proporzione di pazienti che ha avuto sia una riduzione del peso corporeo che dell'HbA<sub>1c</sub> varia dal 70 al 79% (la proporzione di pazienti che ha avuto una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> varia dall'88% al 96%).

#### Glicemia plasmatica/sierica

Il trattamento con exenatide a rilascio prolungato ha determinato riduzioni significative della glicemia plasmatica/sierica a digiuno, queste riduzioni sono state osservate già dopo 4 settimane. Nello studio controllato verso placebo con insulina glargine, alla settimana 28 la variazione dal basale della glicemia a digiuno è stata di -0,7 mmol/L per il gruppo con exenatide a rilascio prolungato e -0,1 mmol/L per il gruppo con placebo.

Ulteriori riduzioni sono state osservate nelle concentrazioni postprandiali. Il miglioramento della glicemia plasmatica/sierica a digiuno è stato mantenuto per 52 settimane.

#### Funzione beta-cellulare

Gli studi clinici di exenatide a rilascio prolungato hanno indicato un miglioramento della funzione beta-cellulare, usando metodi di misurazione come "l'homeostasis model assessment" (HOMA-B). La durata dell'effetto sulla funzione beta-cellulare è stata mantenuta per 52 settimane.

### Pressione del sangue

Nei 4 studi controllati di exenatide a rilascio prolungato verso il medicinale di confronto è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica (da 2,9 mmHg a 4,7 mmHg). In uno studio di confronto con exenatide a rilascio immediato a 30 settimane sia exenatide a rilascio prolungato che exenatide a rilascio immediato hanno ridotto in maniera significativa la pressione del sangue sistolica dal valore basale (4,7±1,1 mmHg e 3,4±1,1 mmHg rispettivamente) e la differenza tra i trattamenti non è stata significativa. Il miglioramento della pressione sanguigna è stato mantenuto per 52 settimane.

Nello studio con insulina glargine controllato verso placebo, alla settimana 28 le variazioni dal basale nella pressione del sangue sistolica è stata di -2,6 mmHg per il gruppo trattato con exenatide a rilascio prolungato e di -0,7 mmHg per il gruppo con placebo.

Alla settimana 28 il trattamento con exenatide a rilascio prolungato in associazione e dapagliflozin ha determinato una riduzione significativa di -4,3±0,8 mmHg del cambiamento medio nella pressione sanguigna sistolica rispetto a exenatide a rilascio prolungato da solo di -1,2±0,8 mmHg (p<0,01) o a dapagliflozin da solo di -1,8±0,8 mmHg (p<0,05).

### Lipidi a digiuno

Exenatide a rilascio prolungato non ha mostrato effetti negativi sui parametri dei lipidi.

### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di exenatide a rilascio prolungato 2 mg una volta alla settimana o del placebo sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli in adolescenti e bambini dai 10 anni di età in su con diabete di tipo 2 trattati con dieta ed esercizio fisico da soli o in associazione con una dose stabile di agenti antidiabetici orali e/o insulina. L'exenatide a rilascio prolungato è risultata superiore al placebo nel ridurre l' HbA<sub>1c</sub> dopo 24 settimane (Tabella 7).

**Tabella 7: Risultati di uno studio di 24 settimane di exenatide a rilascio prolungato versus placebo in pazienti adolescenti e pediatrici dai 10 anni di età in su (pazienti *intent-to-treat*)**

|  | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW</b> | <b>Placebo QW</b> |
|--|--|-------------------|
| <b>Popolazione <i>Intent-to-Treat</i> (N)</b>                                  | 58   | 24                |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |  |                   |
| Basale   | 8,11   | 8,22              |
| Variazione dal basale (± ES)   | -0,36 (0,18)                                   | 0,49 (0,27)       |
| Differenza media della variazione dal basale vs. Placebo (IC 95%) <sup>a</sup> | -0,85 (-1,51; -0,19)*                          |                   |
| <b>Glicemia media a digiuno (mmol/L)</b>                                       |  |                   |
| Basale   | 9,24   | 9,08              |
| Variazione dal basale (± ES)   | -0,29 (0,424)                                  | 0,91 (0,63)       |
| Differenza media della variazione dal basale vs. Placebo (IC 95%) <sup>b</sup> | -1,2 (-2,72; 0,32)                             |                   |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |  |                   |
| Basale   | 100,33   | 96,96             |
| Variazione dal basale (± ES)   | -0,59 (0,67)                                   | 0,63 (0,98)       |
| Variazione media della differenza (IC 95%) <sup>b</sup>                        | -1,22 (-3,59; 1,15)                            |                   |
| <b>Percentuale che ottiene HbA<sub>1c</sub>&lt;7.0%</b>                        | 31,0%  | 8,3%              |
| <b>Percentuale che ottiene HbA<sub>1c</sub>≤6.5%</b>                           | 19,0%  | 4,2%              |

|  | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW</b> | <b>Placebo QW</b> |
|--|--|-------------------|
| <b>Percentuale che ottiene HbA<sub>1c</sub> &lt;6.5%</b> | 19,0%  | 4,2%              |

\*p=0,012

<sup>a</sup> La media LS aggiustata e la differenza del gruppo di trattamento nella variazione rispetto ai valori basali ad ogni visita sono modellate utilizzando un MMRM che include gruppo di trattamento, regione, visita, interazione gruppo di trattamento per visita, HbA<sub>1c</sub> basale e HbA<sub>1c</sub> basale per interazione visita come effetti fissi, utilizzando una matrice di covarianza non strutturata.

<sup>b</sup> La media LS aggiustata e la differenza del gruppo di trattamento nella variazione rispetto ai valori basali ad ogni visita sono modellate utilizzando un MMRM che include gruppo di trattamento, regione, visita, interazione gruppo di trattamento per visita, valore basale, HbA<sub>1c</sub> di screening (< 9,0% o ≥ 9,0%), e valore basale per interazione visita come effetti fissi, utilizzando una matrice di covarianza non strutturata.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le caratteristiche di assorbimento di exenatide riflettono le caratteristiche del rilascio prolungato proprie della formulazione di exenatide a rilascio prolungato. Una volta assorbito in circolo, exenatide viene distribuito ed eliminato secondo le proprietà farmacocinetiche sistemiche conosciute (come descritte in questo paragrafo).

### Assorbimento

Dopo la somministrazione settimanale di exenatide a rilascio prolungato 2 mg, le concentrazioni medie di exenatide hanno superato le concentrazioni minime efficaci (~50 pg/mL) in 2 settimane con un aumento graduale della concentrazione plasmatica media di exenatide in 6-7 settimane. Successivamente sono state mantenute delle concentrazioni di exenatide di circa 151-265 pg/mL indicando che è stato raggiunto lo stato stazionario. Le concentrazioni di exenatide allo stato stazionario sono mantenute nell'intervallo di tempo di una settimana tra i dosaggi con una minima fluttuazione (di picchi e depressioni) da questa concentrazione terapeutica media.

### 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 eliminato principalmente per filtrazione glomerulare con successiva degradazione proteolitica. La clearance apparente media di exenatide è 9 l/h. Queste caratteristiche farmacocinetiche di exenatide sono indipendenti dalla dose. Circa 10 settimane dopo la sospensione della terapia con exenatide a rilascio prolungato, le concentrazioni plasmatiche medie di exenatide sono scese sotto le concentrazioni minime rilevabili.

### Popolazioni speciali

#### *Danno renale*

L'analisi farmacocinetica della popolazione dei pazienti con danno renale che hanno ricevuto 2 mg di exenatide a rilascio prolungato indica che ci può essere un aumento dell'esposizione sistemica di circa il 74% e il 23% (previsione mediana in ciascun gruppo), rispettivamente nei pazienti con danno renale moderato (N=10) e lieve (N=56) rispetto ai pazienti con funzione renale normale (N=84).

#### *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, etnia e peso corporeo*

Sesso, etnia e peso corporeo non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulle proprietà farmacocinetiche di exenatide.

#### *Anziani*

I dati nei pazienti anziani sono limitati, ma non suggeriscono alcuna variazione marcata nell'esposizione ad exenatide con l'aumento dell'età fino a circa 75 anni.

In uno studio di farmacocinetica con exenatide a rilascio immediato in pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione di exenatide (10 microgrammi) ha determinato un aumento medio dell'AUC di exenatide del 36% in 15 soggetti anziani di età compresa 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*

L'analisi farmacocinetica di popolazione in adolescenti e bambini con basso titolo ADA dai 10 anni di età in su con diabete mellito di tipo 2 ha dimostrato che la somministrazione di exenatide a rilascio prolungato (2 mg) ha determinato un'esposizione simile a quella osservata negli adulti.

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità condotti con exenatide a rilascio immediato o exenatide a rilascio prolungato.

Sono stati osservati tumori tiroidei in ratti e topi trattati con agonisti del recettore GLP1 a lunga durata d'azione. In uno studio di carcinogenesi della durata di 2 anni condotto sul ratto con exenatide a rilascio prolungato, è stata osservata un'aumentata incidenza di adenomi delle cellule C e carcinomi a cellule C a dosi  $\geq 2$  volte l'esposizione sistemica umana in base all'AUC. La rilevanza clinica di questi risultati è attualmente sconosciuta.

Gli studi su animali con exenatide non hanno indicato effetti dannosi diretti sulla fertilità; alte dosi di exenatide hanno causato effetti sullo scheletro e ridotto lo sviluppo fetale e neonatale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

poly (D,L-lactide-co-glicolide)  
saccarosio

#### Solvente

croscarmellosa sodica  
sodio cloruro  
polisorbato 20  
fosfato sodico diidrogeno monoidrato  
fosfato disodico eptaidrato  
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.

#### Dopo la sospensione

La sospensione deve essere iniettata immediatamente dopo avere miscelato la polvere e il solvente.

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

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

Non congelare.

Prima dell'uso, il kit può essere tenuto fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la miscelazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

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

La polvere è confezionata in un flaconcino di vetro Tipo I di 3 mL chiuso con un disco di gomma clorobutile e una ghiera di alluminio con un cappuccio di plastica flip-off.

Il solvente è confezionato in una siringa preriempita da 1,5 mL di vetro Tipo I chiusa con un cappuccio di gomma bromobutile e un pistone di gomma.

Ogni kit monodose contiene un flaconcino con 2 mg di exenatide, una siringa preriempita con 0,65 mL di solvente, un connettore del flaconcino e due aghi per iniezione (uno di riserva).

Confezione da 4 kit monodose e una confezione multipla contenente 12 kit monodose (3 confezioni x 4).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Il paziente deve essere informato di gettare via la siringa in maniera sicura, con l'ago ancora inserito dopo ogni iniezione. Il paziente non ha bisogno di conservare alcun componente del kit monouso.

Il solvente deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. Il solvente deve essere usato solo se è limpido e privo di particelle. Dopo la sospensione, la miscela deve essere usata solo se appare da bianca a bianca sporca e torbida.

Exenatide a rilascio prolungato deve essere iniettato immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.

Exenatide a rilascio prolungato non deve essere usato se è stato congelato.

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

## **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/1/11/696/001-002

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

Data della prima autorizzazione: 17 Giugno 2011

Data del rinnovo più recente: 18 Febbraio 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>

Agenzia Italiana del Farmaco



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 2 mg di exenatide. Dopo sospensione, ogni penna rilascia una dose di 2 mg in 0,65 mL.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Polvere: polvere da bianca a bianca sporca.

Solvente: soluzione limpida, incolore da giallo chiaro a marrone chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Bydureon è indicato in pazienti adulti, adolescenti e bambini dai 10 anni di età in su, con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa insulina basale, quando la terapia in uso, insieme alla dieta e all'esercizio fisico, non fornisce un adeguato controllo glicemico.

Per i risultati degli studi relativi alle associazioni, effetti sul controllo glicemico ed eventi cardiovascolari, e sulle popolazioni esaminate, vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata è 2 mg di exenatide una volta a settimana.

I pazienti che passano da exenatide a rilascio immediato (Byetta) a exenatide a rilascio prolungato (Bydureon o Bydureon BCise) possono manifestare degli aumenti transitori delle concentrazioni di glucosio nel sangue che generalmente migliorano entro le prime due settimane dopo l'inizio della terapia. I pazienti che passano ai medicinali a base di exenatide a rilascio prolungato (Bydureon o Bydureon BCise) possono farlo, senza alcun effetto atteso rilevante sulle concentrazioni di glucosio nel sangue.

Quando exenatide a rilascio prolungato viene aggiunto alla terapia in atto con metformina e/o un tiazolidindione, la dose in corso di metformina e/o tiazolidindione può essere mantenuta. Quando è aggiunto alla terapia con una sulfanilurea, una riduzione della dose della sulfanilurea deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). La terapia di associazione con il tiazolidinedione è stata studiata solo in pazienti adulti.

Exenatide a rilascio prolungato deve essere somministrato una volta a settimana, lo stesso giorno di ogni settimana. Il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato se necessario, purché l'ultima dose sia stata somministrata almeno tre giorni prima. Exenatide a rilascio prolungato può essere somministrato in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti.

Se una dose viene dimenticata, deve essere somministrata non appena possibile, a condizione che la dose successiva sia regolarmente programmata entro 3 o più giorni. Successivamente, i pazienti possono riprendere il loro consueto programma di dosaggio una volta a settimana.

Se una dose viene dimenticata e la successiva dose regolarmente programmata è prevista 1 o 2 giorni dopo, il paziente non deve somministrare la dose dimenticata, ma deve invece riprendere exenatide nel successivo giorno di somministrazione regolarmente programmato.

L'uso di exenatide a rilascio prolungato non richiede un automonitoraggio aggiuntivo 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 exenatide a rilascio prolungato e l'insulina viene ridotta. Si raccomanda un approccio graduale per la riduzione della dose di insulina.

Se, dopo l'interruzione di exenatide a rilascio prolungato, viene iniziato un differente trattamento ipoglicemizzante è necessario fare attenzione al rilascio prolungato di exenatide a rilascio prolungato (vedere paragrafo 5.2).

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non sono richiesti aggiustamenti della dose in base all'età. Tuttavia, poiché la funzionalità renale generalmente diminuisce con l'età, la funzione renale del paziente deve essere presa in considerazione (vedere *Danno renale*) (vedere paragrafo 5.2).

#### *Danno renale*

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con danno renale lieve o moderato.

Exenatide a rilascio prolungato non è raccomandato nei pazienti con malattia renale in stadio terminale o con danno renale severo (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] <30 mL/min) (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione epatica*

Non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per gli adolescenti e i bambini dai 10 anni di età in su. Non sono disponibili dati per i bambini di età inferiore ai 10 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

### Modo di somministrazione

#### *Uso sottocutaneo*

Exenatide a rilascio prolungato è adatto all'autosomministrazione da parte del paziente. Ogni penna può solo essere usata da una persona ed è monouso.

Prima di iniziare il trattamento con exenatide a rilascio prolungato, si raccomanda fortemente che i pazienti e il personale di assistenza non sanitario vengano istruiti da un operatore sanitario. Le "Istruzioni per l'utilizzatore" allegate alla confezione devono essere seguite attentamente.

Ogni dose deve essere somministrata mediante iniezione sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte alta posteriore delle braccia immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.

Quando è usato in associazione ad insulina, exenatide a rilascio prolungato ed insulina devono essere somministrati in due iniezioni separate.

Per le istruzioni sulla sospensione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6 e le "Istruzioni per l'utilizzatore".

### 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 a rilascio prolungato non deve essere usato nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Exenatide a rilascio prolungato non è un sostituto dell'insulina. E' 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 prolungato non deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa o intramuscolare.

#### Danno renale

Nei pazienti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi, dosi singole di exenatide a rilascio immediato hanno causato un aumento della frequenza e della severità delle reazioni avverse gastrointestinali; pertanto, exenatide a rilascio prolungato non è raccomandato nei pazienti con malattia renale in fase terminale o con danno renale severo (GFR < 30 mL/min).

Con exenatide ci sono stati casi non comuni di alterazione della funzione renale, incluso aumento della creatinemia, danno renale, peggioramento dell'insufficienza renale cronica e insufficienza renale acuta, che talvolta hanno richiesto la emodialisi. Alcuni di questi eventi si sono verificati in pazienti che presentavano eventi 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, farmaci 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 di medicinali potenzialmente responsabili di questi eventi, incluso exenatide.

#### Patologia gastrointestinale severa

Exenatide a rilascio prolungato non è stato studiato in pazienti con patologia gastrointestinale severa, 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 a rilascio prolungato non è raccomandato nei pazienti con patologie gastrointestinali severe.

#### Pancreatite acuta

L'uso di agonisti del recettore del peptide 1 glucagone simile (Glucagon-like peptide 1, GLP-1) è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. In studi clinici con exenatide a rilascio prolungato, si sono verificate pancreatiti acute nello 0,3% di pazienti. Sono stati riportati spontaneamente casi di pancreatite acuta con exenatide a rilascio prolungato. 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 caratteristico della pancreatite acuta: forte e persistente dolore addominale. Se esiste il sospetto di pancreatite, exenatide a rilascio prolungato deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, il trattamento con exenatide a rilascio prolungato non deve essere ripreso. Si deve esercitare cautela nei pazienti con storia di pancreatite.

#### Medicinali usati contemporaneamente

L'uso di exenatide a rilascio prolungato in associazione, a derivati della D-fenilalanina (meglitinidi), inibitori dell'alfa-glucosidasi, inibitori della dipetidil peptidasi-4 o altri agonisti del recettore del GLP-1 non è stato studiato. L'uso di exenatide a rilascio prolungato in associazione ad exenatide a rilascio immediato non è stato studiato e non è raccomandato.

### Mancanza di efficacia dovuta agli anticorpi anti-farmaco (ADA) nei pazienti pediatrici

I pazienti pediatrici sono probabilmente più inclini a sviluppare titoli elevati di ADA rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con un titolo di anticorpi più alto possono avere una risposta di HbA<sub>1c</sub> attenuata.

Non sono disponibili test commerciali di anticorpi anti-farmaco, ma se il controllo glicemico mirato non viene raggiunto nonostante la compliance del paziente confermata, indipendentemente dal motivo della mancanza di efficacia, i medici dovrebbero considerare una terapia antidiabetica alternativa.

### Interazioni con warfarin

Durante l'uso contemporaneo di warfarin ed exenatide sono stati riportati spontaneamente casi di aumentato Rapporto Normalizzato Internazionale (International Normalised Ratio, INR), talvolta associati a sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

### Ipoglicemia

Quando negli studi clinici exenatide a rilascio prolungato è stato usato in associazione ad una sulfanilurea, il rischio di ipoglicemia è aumentato. Inoltre, negli studi clinici, i pazienti con lieve danno renale, sottoposti al trattamento in associazione ad una sulfanilurea, 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 sulfanilurea, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose della sulfanilurea.

### Rapida perdita di peso

In pazienti trattati con exenatide è stata osservata una rapida perdita di peso >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 i segni e sintomi di colelitiasi.

### Interruzione del trattamento

Dopo l'interruzione, l'effetto di exenatide a rilascio prolungato può continuare dal momento che i livelli plasmatici di exenatide diminuiscono nell'arco di 10 settimane. La scelta di altri medicinali e la scelta della dose devono essere valutate di conseguenza, poiché le reazioni avverse possono continuare e l'efficacia può persistere, almeno in parte, fino a quando i livelli di exenatide non diminuiscono.

### Eccipienti

Contenuto di sodio: Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

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

### Sulfaniluree

La dose di una sulfanilurea può richiedere un aggiustamento dovuto all'aumentato rischio di ipoglicemia associata alla terapia con sulfanilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### Svuotamento gastrico

I risultati di uno studio che usa paracetamolo come marcatore dello svuotamento gastrico suggeriscono che l'effetto di exenatide a rilascio prolungato sul rallentamento dello svuotamento gastrico sia minore e non si prevede che determini delle riduzioni clinicamente significative della velocità e del grado dell'assorbimento dei medicinali orali somministrati contemporaneamente. Pertanto, non sono necessari aggiustamenti della dose per i medicinali sensibili al ritardato svuotamento gastrico.

Quando, dopo 14 settimane di terapia con exenatide a rilascio prolungato, sono stati somministrati 1000 mg di paracetamolo in compresse, indipendentemente dai pasti, non sono state osservate variazioni significative dell'area sotto la curva (Area Under the Curve, AUC) del paracetamolo rispetto al periodo di controllo. La concentrazione ematica di picco ( $C_{max}$ ) del paracetamolo è diminuita del 16% (a digiuno) e del 5% (a stomaco pieno) e il tempo per raggiungere la  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) è aumentato da circa 1 ora nel periodo di controllo a 1,4 ore (a digiuno) e 1,3 ore (a stomaco pieno).

I seguenti studi di interazione sono stati condotti usando 10 microgrammi di exenatide a rilascio immediato ma non con exenatide a rilascio prolungato:

#### Warfarin

Quando warfarin è stato somministrato 35 minuti dopo exenatide a rilascio immediato, 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. E' stato riportato spontaneamente un aumentato valore dell'INR durante l'uso concomitante di warfarin e exenatide a rilascio prolungato. L'INR deve essere controllato all'inizio della terapia di exenatide a rilascio prolungato nei pazienti in trattamento con warfarin e/o derivati cumarinici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Inibitori della Idrossi metil glutaryl coenzima A (HMG CoA) reduttasi

L'AUC e la  $C_{max}$  di lovastatina sono state diminuite rispettivamente di circa il 40% e 28%, e il  $t_{max}$  è stato ritardato di circa 4 ore quando exenatide a rilascio immediato è stato somministrato in associazione ad una singola dose di lovastatina (40 mg) rispetto a lovastatina somministrata da sola. Negli studi clinici a 30 settimane, controllati con placebo, con exenatide a rilascio immediato, l'uso concomitante di exenatide con inibitori della HMG CoA reduttasi non è stato associato ad una corrispondente variazione del profilo lipidico (vedere paragrafo 5.1). Non è richiesto un aggiustamento predeterminato della dose; tuttavia, i profili lipidici devono essere monitorati in maniera appropriata.

#### Digossina e lisinopril

In studi di interazione dell'effetto di exenatide a rilascio immediato sulla digossina e sul lisinopril non sono stati osservati effetti clinici rilevanti sulla  $C_{max}$  o sull'AUC; tuttavia, è stato osservato un ritardo del  $t_{max}$  di circa 2 ore.

#### Etinilestradiolo e levonorgestrel

La somministrazione di un contraccettivo orale combinato (30 microgrammi di etinilestradiolo più 150 microgrammi di levonorgestrel) un'ora prima di exenatide a rilascio immediato non ha modificato l'AUC, la  $C_{max}$  o la  $C_{min}$  di etinilestradiolo o levonorgestrel. La somministrazione del contraccettivo orale combinato 35 minuti dopo exenatide non ha modificato l'AUC, ma ha determinato una riduzione del 45% della  $C_{max}$  di etinilestradiolo e una riduzione del 27-41% della  $C_{max}$  di levonorgestrel ed un ritardo di 2-4 ore del  $t_{max}$  dovuto allo 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 con exenatide solo negli adulti.

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

#### Donne in età fertile

A causa del lungo periodo di eliminazione di exenatide a rilascio prolungato, le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo durante il trattamento con exenatide a rilascio prolungato. Questo medicinale deve essere interrotto almeno 3 mesi prima della gravidanza pianificata.

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di exenatide a rilascio prolungato in donne in gravidanza non sono adeguati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Exenatide a rilascio prolungato non deve essere usato durante la gravidanza ed è raccomandato l'uso di insulina.

#### Allattamento

Non è noto se exenatide sia escreto nel latte materno. Exenatide a rilascio prolungato non deve essere usato 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 a rilascio prolungato altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando exenatide a rilascio prolungato viene usato in associazione ad una sulfanilurea, 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 negli adulti sono state principalmente a livello gastrointestinale (nausea che è stata la reazione più frequente e associata all'inizio del trattamento ed è diminuita con il proseguo della terapia e diarrea). In aggiunta, si sono verificate reazioni a livello del sito d'iniezione (prurito, noduli, eritema), ipoglicemia (con una sulfanilurea) e mal di testa. La maggior parte delle reazioni avverse associate ad exenatide a rilascio prolungato sono state di intensità da lieve a moderata.

##### Elenco tabellare delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse di exenatide a rilascio prolungato identificate da studi clinici e segnalazioni spontanee negli adulti (non osservate negli studi clinici, frequenza non nota) sono riassunte di seguito nella Tabella 1.

Negli studi clinici di exenatide a rilascio prolungato negli adulti, le terapie di base comprendevano dieta ed esercizio fisico, metformina, una sulfanilurea, un tiazolidindione un' associazione di medicinali ipoglicemizzanti orali o insulina basale.

Le reazioni sono di seguito elencate secondo i termini stabiliti dal 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 prolungato identificate dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee negli adulti**

| 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>4</sup> |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                         |                |                  |                |                |            |                |
| Colecistite   |                |                  | X <sup>6</sup> |                |            |                |
| Colelitiasi   |                |                  | X <sup>6</sup> |                |            |                |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>               |                |                  |                |                |            |                |
| Reazione anafilattica                                 |                |                  |                | X <sup>1</sup> |            |                |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>    |                |                  |                |                |            |                |
| Ipoglicemia (con una sulfanilurea)                    | X <sup>1</sup> |                  |                |                |            |                |
| Ipoglicemia (con insulina)                            |                | X <sup>2,3</sup> |                |                |            |                |
| Riduzione dell'appetito                               |                | X <sup>1</sup>   |                |                |            |                |

|   |                      |                      |                      |                |  |                      |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------|--|----------------------|
| Disidratazione  |                      |                      | X <sup>1</sup>       |                |  |                      |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>  |                      |                      |                      |                |  |                      |
| Cefalea   |                      | 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>       |                |  |                      |
| Pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4)  |                      |                      | <u>X<sup>1</sup></u> |                |  |                      |
| Nausea  | <u>X<sup>1</sup></u> |                      |                      |                |  |                      |
| 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>       |                      |                |  |                      |
| Eruttazione   |                      |                      | <u>X<sup>1</sup></u> |                |  |                      |
| Costipazione  |                      | X <sup>1</sup>       |                      |                |  |                      |
| Flatulenza  |                      | X <sup>1</sup>       |                      |                |  |                      |
| Svuotamento gastrico rallentato   |                      |                      | X <sup>5</sup>       |                |  |                      |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>  |                      |                      |                      |                |  |                      |
| Rash maculare e papulare  |                      |                      |                      |                |  | <u>X<sup>4</sup></u> |
| Prurito e/o orticaria   |                      | <u>X<sup>1</sup></u> |                      |                |  |                      |
| Edema angioneurotico  |                      |                      |                      |                |  | <u>X<sup>4</sup></u> |
| Ascesso e cellulite al sito di iniezione  |                      |                      |                      |                |  | <u>X<sup>4</sup></u> |
| Iperidrosi  |                      |                      | <u>X<sup>1</sup></u> |                |  |                      |
| Alopecia  |                      |                      | <u>X<sup>1</sup></u> |                |  |                      |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |                      |                      |                      |                |  |                      |
| Alterata funzione renale comprendente insufficienza renale acuta, peggioramento dell'insufficienza renale cronica, danno renale, aumento della creatininemia (vedere paragrafo 4.4) |                      |                      | X <sup>1</sup>       |                |  |                      |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>   |                      |                      |                      |                |  |                      |
| Prurito a livello del sito d'iniezione  |                      | X <sup>1</sup>       |                      |                |  |                      |
| Affaticamento   |                      | X <sup>1</sup>       |                      |                |  |                      |
| Eritema a livello del sito di iniezione   |                      | X <sup>1</sup>       |                      |                |  |                      |
| Rash a livello del sito di iniezione  |                      |                      | X <sup>1</sup>       |                |  |                      |
| Astenia   |                      | X <sup>1</sup>       |                      |                |  |                      |
| Sensazione di nervosismo  |                      |                      |                      | X <sup>1</sup> |  |                      |
| <b>Esami diagnostici</b>  |                      |                      |                      |                |  |                      |

|   |  |  |  |  |  |                |
|---|--|--|--|--|--|----------------|
| Aumento del Rapporto Normalizzato Internazionale (vedere paragrafo 4.4) |  |  |  |  |  | X <sup>4</sup> |
|---|--|--|--|--|--|----------------|

<sup>1</sup> Incidenza basata su dodici studi di efficacia e sicurezza a lungo termine completati con exenatide a rilascio prolungato n=2868 totale (pazienti trattati con sulfanilurea n=1002).

<sup>2</sup> Basata su eventi ipoglicemici che 1. Risultano in perdita di coscienza, crisi convulsive, o coma che si risolvono dopo la somministrazione di glucagone o glucosio OR 2. È richiesta assistenza da terze parti per la cura dei sintomi a causa della compromissione della coscienza o del comportamento e del livello del glucosio <54 mg/dL (3 mmol/L) OR 3. I sintomi risultano consistenti con una ipoglicemia con un concomitante valore del glucosio <54 mg/dL (3 mmol/L) prima del trattamento.

<sup>3</sup> Frequenza riportata dal trattamento controllato nel periodo di 28 settimane con exenatide a rilascio prolungato nello studio in associazione ad insulina glargine (N=231).

<sup>4</sup> Incidenza basata sui dati di segnalazioni spontanee con exenatide a rilascio prolungato (denominatore non noto).

<sup>5</sup> Prevalenza basata su sedici studi completati sull'efficacia a lungo termine e la sicurezza di exenatide a rilascio prolungato n = 4086 totali.

<sup>6</sup> Tasso basato sugli studi di sicurezza ed efficacia completati con BYDUREON (n=3560 in totale); include gli studi DURATION 7 e DURATION 8.

### Descrizione di selezionate reazioni avverse

#### *Trombocitopenia indotta da farmaci*

La trombocitopenia indotta da farmaci (DITP) con anticorpi anti-piastrine dipendenti da exenatide è stata riscontrata negli adulti 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*

L'incidenza dell'ipoglicemia è risultata aumentata quando exenatide a rilascio prolungato è stato usato negli adulti in associazione con una sulfanilurea (24,0% *versus* 5,4%) (vedere paragrafo 4.4). Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato all'uso di una sulfanilurea, può essere considerata la riduzione della dose della sulfanilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Exenatide a rilascio prolungato è stato associato ad un'incidenza significativamente inferiore di episodi di ipoglicemia rispetto all'insulina basale nei pazienti che ricevevano anche una terapia di metformina (3% *versus* 19%) e anche nei pazienti che ricevevano una terapia di metformina associata a sulfanilurea (20% *versus* 42%).

In 12 studi di exenatide a rilascio prolungato la maggior parte degli episodi (99,9% n=649) di ipoglicemia sono stati minori e si sono risolti con la somministrazione orale di carboidrati. Un solo paziente ha riportato un episodio di ipoglicemia maggiore poiché ha avuto un basso valore di glicemia (2,2 mmol/L) e ha richiesto assistenza con un trattamento orale di carboidrati che ha risolto l'evento.

Quando exenatide a rilascio prolungato è stato aggiunto ad insulina basale, non è stato richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di insulina. Exenatide a rilascio prolungato in associazione con insulina basale non ha mostrato differenze clinicamente significative nell'incidenza di episodi di ipoglicemia, rispetto ad insulina. Non ci sono stati episodi maggiori di ipoglicemia nel gruppo di exenatide a rilascio prolungato in associazione ad insulina.

#### *Nausea*

La reazione avversa riportata più frequentemente negli adulti è stata la nausea. Nei pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato, generalmente il 20% ha riportato almeno un episodio di nausea rispetto al 34% dei pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato. La maggior parte degli episodi di nausea sono stati da lievi a moderati. Con la continuazione della terapia, la frequenza si è ridotta nella maggior parte dei pazienti che inizialmente avevano avuto la nausea.

L'incidenza della sospensione della terapia a causa degli eventi avversi durante lo studio clinico controllato a 30 settimane è stata del 6% nei pazienti trattati con Exenatide a rilascio prolungato, del



5% nei pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato. Gli eventi avversi più comuni che hanno portato alla sospensione del trattamento in ciascun gruppo di trattamento sono stati la nausea e il vomito. La sospensione a causa della nausea o del vomito è stata <1% per i pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato e dell'1% nei pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato.

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

Durante i 6 mesi della fase controllata degli studi sono state riportate reazioni a livello del sito di iniezione negli adulti con una frequenza maggiore nei pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato rispetto ai pazienti trattati con il medicinale di confronto (16% versus il range 2-7%). Queste reazioni a livello del sito di iniezione sono state generalmente lievi e normalmente non hanno portato al ritiro dagli studi. I pazienti possono essere trattati per alleviare i sintomi mentre continuano il trattamento. Per le iniezioni successive deve essere usato un diverso sito di iniezione ogni settimana. Nelle esperienze post-commercializzazione, sono stati segnalati casi di ascesso e cellulite al sito di iniezione.

Negli studi clinici sono stati osservati molto frequentemente dei piccoli noduli sottocutanei a livello del sito di iniezione, in linea con le proprietà note delle formulazioni in microsferi del polimero poly (D,L-lactide-co-glicolide). La maggior parte dei noduli individuali sono stati asintomatici, non hanno interferito con la partecipazione allo studio e si sono risolti in 4-8 settimane.

#### *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 prolungato. Nella maggior parte dei pazienti che sviluppano anticorpi, il titolo anticorpale diminuisce nel tempo.

La presenza di anticorpi (titolo alto o basso) non è predittiva del controllo della glicemia per un singolo paziente.

Negli studi clinici di exenatide a rilascio prolungato negli adulti, circa il 45% dei pazienti ha avuto un titolo di anticorpi anti-exenatide basso alla fine dello studio. La percentuale complessiva dei pazienti con positività anticorpale è stata consistente in tutti gli studi clinici. In generale, il livello di controllo glicemico (emoglobina glicata, HbA<sub>1c</sub>) è stato paragonabile a quello osservato nei pazienti senza risposta anticorpale. Negli studi di fase 3, in media, il 12% dei pazienti hanno avuto un titolo anticorpale più alto. In una parte di questi la risposta glicemica a exenatide a rilascio prolungato è stata assente alla fine del periodo controllato degli studi; il 2,6% dei pazienti non ha mostrato miglioramenti della glicemia con titoli anticorpali più alti, mentre l'1,6% non ha mostrato miglioramenti con negatività anticorpale.

I pazienti che hanno sviluppato 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 tipologia simili ai pazienti che non hanno sviluppato anticorpi anti-exenatide.

Per i pazienti adulti trattati con exenatide a rilascio prolungato, l'incidenza di reazioni potenzialmente immunogeniche a livello del sito di iniezione (più comunemente prurito con o senza eritema) nel corso dello studio a 30 settimane e dei due studi a 26 settimane, è stata del 9%. Queste reazioni sono state osservate meno comunemente nei pazienti con negatività anticorpale (4%) rispetto ai pazienti con positività anticorpale (13%), con un'incidenza maggiore in quelli con un maggiore titolo di anticorpi.

L'esame di campioni anticorpo-positivi non ha evidenziato alcuna significativa reattività crociata con peptidi endogeni simili (glucagone o GLP-1).

#### *Rapida perdita di peso*

In uno studio clinico a 30 settimane negli adulti, circa il 3% dei pazienti (n=4/148) trattati con exenatide a rilascio prolungato ha manifestato almeno un periodo di tempo di rapida perdita di peso (la perdita di peso corporeo rilevata tra 2 visite di controllo consecutive nello studio è stata maggiore di 1,5 kg/settimana).

### *Aumento della frequenza cardiaca*

Un incremento medio della frequenza cardiaca di 2,6 battiti al minuto (bpm) rispetto al basale (74 bpm) è stato osservato in studi clinici aggregati di exenatide a rilascio prolungato negli adulti. Il quindici per cento dei pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato ha avuto incrementi medi della FC  $\geq 10$  bpm; approssimativamente dal 5% al 10% di soggetti all'interno degli altri gruppi di trattamento ha avuto incrementi medi della frequenza cardiaca  $\geq 10$  bpm.

### *Popolazione pediatrica*

Il profilo di sicurezza di exenatide in uno studio clinico con adolescenti e bambini dai 10 anni di età in su (vedere paragrafo 5.1) è stato simile a quello osservato negli studi sugli adulti.

Nello studio pediatrico non ci sono stati eventi maggiori di ipoglicemia.

Durante il periodo di trattamento in doppio cieco di 24 settimane, un paziente (1,7%) nel gruppo exenatide a rilascio prolungato e un paziente (4,3%) nel gruppo placebo hanno avuto un'ipoglicemia minore (definita come un evento non-maggiore di ipoglicemia con sintomi coerenti con ipoglicemia e un valore glicemico inferiore a 3 mmol/L [54 mg/dL] prima del trattamento dell'episodio). Entrambi i pazienti stavano ricevendo insulina come terapia di base.

Altri eventi di ipoglicemia, episodi che non hanno soddisfatto i criteri maggiori o minori, sono stati segnalati dallo sperimentatore in 8 pazienti (13,6%) e 1 paziente (4,3%) nei gruppi exenatide a rilascio prolungato e placebo, rispettivamente. Di questi, 6 pazienti nel gruppo exenatide a rilascio prolungato e 1 paziente nel gruppo placebo hanno ricevuto insulina come terapia di base.

Nello studio pediatrico il titolo anticorpale massimo ottenuto in qualsiasi momento durante lo studio è stato basso ( $< 625$ ) per circa il 30% dei pazienti e alto ( $\geq 625$ ) per circa il 63% dei pazienti. La percentuale di pazienti con titoli anticorpali positivi ha raggiunto il picco approssimativamente alla settimana 12. Poiché lo studio è proseguito fino alla settimana 52, la percentuale di pazienti con titoli alti è diminuita (31%) e la percentuale di pazienti con titoli bassi (40%) è aumentata. I pazienti con un titolo anticorpale più elevato possono avere una risposta HbA<sub>1c</sub> attenuata (vedere paragrafo 4.4).

### 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**

Gli effetti del sovradosaggio con exenatide (sulla base degli studi clinici con exenatide due volte al giorno) includono nausea severa, vomito severo e rapida riduzione della glicemia. In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto a seconda dei segni clinici e dei sintomi manifestati dal paziente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, analoghi del recettore GLP-1 (Glucagon – Like Peptide -1) – Codice ATC: A10BJ01.

### Meccanismo d'azione

Exenatide è un agonista del recettore del peptide 1 glucagone simile (glucagon-like-peptide-1, GLP-1) che condivide numerose azioni antiiperglicemiche del 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'Adenosina Mono Fosfato (Adenosine Mono Phosphate, 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 si riduce. Quando exenatide è stato usato in associazione con metformina e/o tiazolidindione, non è stato osservato nessun aumento dell'incidenza di ipoglicemia rispetto al placebo in associazione con metformina e/o tiazolidindione, 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.

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

#### Effetti farmacodinamici

Exenatide migliora il controllo glicemico attraverso gli effetti prolungati sulla riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete di tipo 2. A differenza del GLP-1 endogeno, exenatide a rilascio prolungato ha un profilo farmacocinetico e farmacodinamico negli uomini adeguato per una somministrazione una volta a settimana.

Uno studio farmacodinamico con exenatide ha dimostrato nei pazienti con diabete di tipo 2 (n=13) un ripristino della prima fase della secrezione dell'insulina e un miglioramento della seconda fase della secrezione dell'insulina in risposta alla somministrazione di un bolo intravenoso di glucosio.

#### Efficacia e sicurezza clinica

I risultati degli studi clinici a lungo termine di exenatide a rilascio prolungato sono di seguito presentati; questi studi hanno coinvolto 1356 soggetti adulti trattati con exenatide a rilascio prolungato, 52% uomini e 48% donne; 230 soggetti (17 %) avevano un'età  $\geq 65$  anni.

In aggiunta, uno studio di outcome cardiovascolare in doppio cieco controllato verso il placebo (EXSCEL) ha coinvolto 14.752 soggetti adulti con diabete di tipo 2 e qualsiasi livello di rischio CV se aggiunto alla terapia abituale.

#### Controllo glicemico

In due studi negli adulti exenatide a rilascio prolungato 2 mg una volta a settimana è stato confrontato con exenatide a rilascio immediato 5 microgrammi due volte al giorno per 4 settimane seguito da exenatide a rilascio immediato 10 microgrammi due volte al giorno. Uno studio è durato 24 settimane (n=252) e l'altro studio è durato 30 settimane (n=295) ed è stato seguito da una fase di estensione in aperto dove tutti i pazienti sono stati trattati con exenatide a rilascio prolungato 2 mg una volta a settimana per altri 7 anni (n=258). In ambedue gli studi le riduzioni dell'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) sono state evidenti in entrambi i gruppi di trattamento già alla prima misurazione dell'HbA<sub>1c</sub> (4 o 6 settimane) dopo l'inizio del trattamento.

Exenatide a rilascio prolungato ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto ai pazienti che hanno ricevuto exenatide a rilascio immediato (Tabella 2).

Un effetto clinicamente rilevante sull'HbA<sub>1c</sub> è stato osservato sia nei soggetti trattati con exenatide a rilascio prolungato che in quelli trattati con exenatide a rilascio immediato, in entrambi gli studi, indipendentemente dalla terapia antidiabetica di base.

Un numero maggiore di soggetti trattati con exenatide a rilascio prolungato rispetto ai pazienti trattati con exenatide a rilascio immediato ha ottenuto una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> ≤7% o <7%, in maniera statisticamente e clinicamente significativa, in entrambi gli studi (rispettivamente, p <0,05 e p ≤0,0001).

Sia i pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato che quelli trattati con exenatide a rilascio immediato hanno ottenuto una riduzione del peso corporeo rispetto al valore basale, sebbene le differenze tra i due bracci di trattamento non siano state significative.

Nell'estensione non controllata, i pazienti valutabili che sono passati da exenatide a rilascio immediato a exenatide a rilascio prolungato alla settimana 30 (n=121), hanno raggiunto lo stesso miglioramento dell'HbA<sub>1c</sub> pari a -2,0%, alla settimana 52 rispetto al valore basale così come i pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato.

Per tutti i pazienti che hanno completato l'estensione non controllata dello studio a 7 anni (n=122 dei 258 pazienti inclusi nella fase di estensione), l'HbA<sub>1c</sub> è gradualmente aumentata nel tempo dalla settimana 52 in poi ma è risultata ancora ridotta rispetto al valore basale dopo 7 anni (-1,5%). In questi pazienti la riduzione di peso è stata mantenuta durante i 7 anni.

**Tabella 2: Risultati di due studi di exenatide a rilascio prolungato versus exenatide a rilascio immediato in associazione solo a dieta ed esercizio fisico, a metformina e/o sulfanilurea e a metformina e/o tiazolidindione (pazienti *intent-to-treat*)**

| <b>Studio a 24 settimane</b>   | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg</b> | <b>Exenatide a rilascio immediato 10 microgrammi due volte al giorno</b> |
|--|---|--|
| N  | 129   | 123  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |   |  |
| Basale   | 8,5   | 8,4  |
| Variazione dal basale (±ES)  | -1,6 (±0,1)**                               | -0,9 (±0,1)  |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)</b> | -0,67 (-0,94; -0,39)**                      |  |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>              | 58  | 30   |
| <b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)</b>                      | -1,4 (±0,2)                                 | -0,3 (±0,2)  |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |   |  |
| Basale   | 97  | 94   |
| Variazione dal basale (±ES)  | -2,3 (±0,4)                                 | -1,4 (±0,4)  |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)</b> | -0,95 (-1,91; 0,01)                         |  |
| <b>Studio a 30 settimane</b>   |   |  |
| N  | 148   | 147  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |   |  |
| Basale   | 8,3   | 8,3  |
| Variazione dal basale (±ES)  | -1,9 (±0,1)*                                | -1,5 (±0,1)  |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)</b> | -0,33 (-0,54; -0,12)*                       |  |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> ≤7%</b>                 | 73  | 57   |
| <b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)</b>                      | -2,3 (±0,2)                                 | -1,4 (±0,2)  |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |   |  |
| Basale   | 102   | 102  |
| Variazione dal basale (±ES)  | -3,7 (±0,5)                                 | -3,6 (±0,5)  |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)</b> | -0,08 (-1,29; 1,12)                         |  |

ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, \* p <0,05, \*\*p <0,0001

E' stato condotto uno studio di 26 settimane negli adulti, in cui exenatide a rilascio prolungato 2 mg è stato confrontato con insulina glargine una volta al giorno. Rispetto al trattamento con insulina glargine, exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato una maggiore variazione dell'HbA<sub>1c</sub>, ha significativamente ridotto il peso corporeo medio ed è stato associato ad un minor numero di eventi di ipoglicemia (Tabella 3).

**Tabella 3: Risultati di uno studio a 26 settimane di exenatide a rilascio prolungato versus insulina glargine in associazione a metformina da sola o metformina e sulfanilurea (pazienti intent-to-treat)**

|  | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg</b> | <b>Insulina glargine<sup>1</sup></b> |
|--|---|--------------------------------------|
| N  | 233   | 223                                  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |   |                                      |
| Basale   | 8,3   | 8,3                                  |
| Variazione dal basale (±ES)  | -1,5 (±0,1)*                                | -1,3 (±0,1)*                         |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)</b> | -0,16 (-0,29; -0,03)*                       |                                      |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> ≤7%</b>                 | 62  | 54                                   |
| <b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)</b>                      | -2,1 (±0,2)                                 | -2,8 (±0,2)                          |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |   |                                      |
| Basale   | 91  | 91                                   |
| Variazione dal basale (±ES)  | -2,6 (±0,2)                                 | +1,4 (±0,2)                          |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)</b> | -4,05 (-4,57; -3,52)*                       |                                      |

ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, \*p <0,05

<sup>1</sup> L'insulina glargine è stata dosata al target della concentrazione di glucosio pari a 4,0-5,5 mmol/L (72-100 mg/dL). La dose media di insulina glargine all'inizio del trattamento è stata pari a 10,1 UI/die con aumenti fino a 31,1 UI/die per i pazienti trattati con insulina glargine.

I risultati alla settimana 156 erano compatibili con quelli precedentemente riportati nel report ad interim alla settimana 26. Il trattamento con exenatide a rilascio prolungato migliorava persistentemente e significativamente il controllo glicemico e il controllo del peso, rispetto al trattamento con insulina glargine. I risultati relativi alla sicurezza dopo 156 settimane erano compatibili con quelli riportati a 26 settimane.

In uno studio a 26 settimane in doppio cieco exenatide a rilascio prolungato è stato confrontato alle massime dosi giornaliere di sitagliptin e pioglitazone in soggetti adulti che stavano assumendo anche metformina. Tutti i gruppi di trattamento hanno avuto una riduzione significativa dell'HbA<sub>1c</sub> rispetto al valore basale. Exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato una superiorità in termini di variazione dell'HbA<sub>1c</sub> dal valore basale rispetto sia a sitagliptin che a pioglitazone.

Exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato una riduzione del peso corporeo significativamente maggiore rispetto a sitagliptin. I pazienti trattati con pioglitazone hanno avuto un aumento del peso corporeo (Tabella 4).

**Tabella 4: Risultati di uno studio a 26 settimane di exenatide a rilascio prolungato versus sitagliptin e versus pioglitazone in associazione a metformina (pazienti intent-to-treat)**

|                                   | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg</b> | <b>Sitagliptin 100 mg</b> | <b>Pioglitazone 45 mg</b> |
|-----------------------------------|---|---------------------------|---------------------------|
| N                                 | 160   | 166                       | 165                       |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b> |   |                           |                           |
| Basale                            | 8,6   | 8,5                       | 8,5                       |

|   |                        |                   |                    |
|---|------------------------|-------------------|--------------------|
| Variazione dal basale ( $\pm$ ES)   | -1,6 ( $\pm$ 0,1)*     | -0,9( $\pm$ 0,1)* | -1,2 ( $\pm$ 0,1)* |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) <i>versus</i> sitagliptin</b>  | -0,63 (-0,89; -0,37)** |                   |                    |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) <i>versus</i> pioglitazone</b> | -0,32 (-0,57; -0,06)*  |                   |                    |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math>7%</b>                            | 62                     | 36                | 49                 |
| <b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (<math>\pm</math>ES)</b>                                  | -1,8 ( $\pm$ 0,2)      | -0,9 ( $\pm$ 0,2) | -1,5 ( $\pm$ 0,2)  |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>   |                        |                   |                    |
| Basale  | 89                     | 87                | 88                 |
| Variazione dal basale ( $\pm$ ES)   | -2,3 ( $\pm$ 0,3)      | -0,8 ( $\pm$ 0,3) | +2,8 ( $\pm$ 0,3)  |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) <i>versus</i> sitagliptin</b>  | -1,54 (-2,35; -0,72)*  |                   |                    |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) <i>versus</i> pioglitazone</b> | -5,10 (-5,91; -4,28)** |                   |                    |

ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, \*p <0,05, \*\*p <0,0001

In uno studio a 28 settimane negli adulti, in doppio cieco, l'associazione a rilascio prolungato di exenatide e dapagliflozin è stata confrontata con exenatide a rilascio prolungato da solo e a dapagliflozin da solo in soggetti che stavano assumendo metformina. Tutti i gruppi di trattamento hanno avuto una riduzione in HbA<sub>1c</sub>, rispetto al valore basale. Il gruppo di trattamento con exenatide a rilascio prolungato e dapagliflozin ha dimostrato riduzioni in HbA<sub>1c</sub> superiori dal valore basale rispetto a exenatide a rilascio prolungato da solo e a dapagliflozin da solo (Tabella 5).

L'associazione di exenatide a rilascio prolungato e dapagliflozin ha dimostrato una riduzione del peso corporeo significativamente più grande rispetto ad altri farmaci da soli (Tabella 5).

**Tabella 5: Risultati di uno studio a 28 settimane di exenatide a rilascio prolungato e dapagliflozin *versus* exenatide a rilascio prolungato da solo e dapagliflozin da solo, in associazione con metformina (pazienti *intent-to-treat*)**

|  | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW + Dapagliflozin 10 mg QD</b> | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW + Placebo QD</b> | <b>Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW</b> |
|--|---|---|--|
| <b>N</b>   | <b>228</b>  | <b>227</b>  | <b>230</b>                                 |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |   |   |  |
| Basale   | 9,3   | 9,3   | 9,3  |
| Variazione dal basale (±ES) <sup>a</sup>   | -2,0 (±0,1)   | -1,6 (±0,1)   | -1,4 (±0,1)                                |
| Differenza media della variazione dal basale tra l'associazione e il singolo medicinale attivo (IC 95%)  |   | -0,38*<br>(-0,63, -0,13)                                    | -0,59**<br>(-0,84, -0,34)                  |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>                                      | 45  | 27  | 19   |
| <b>Variazione media dal basale della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)<sup>a</sup></b>                   | -3,7 (±0,2)   | -2,5 (±0,2)   | -2,7 (±0,2)                                |
| Differenza media della variazione dal basale tra l'associazione e il singolo medicinale attivo (IC 95 %) |   | -1,12**<br>(-1,55, -0,68)                                   | -0,92**<br>(-1,36, -0,49)                  |
| Variazione media dal basale della glicemia a 2 ore dopo il pranzo (mmol/L) (±ES) <sup>a</sup>            | -4,9 (±0,2)   | -3,3 (±0,2)   | -3,4 (±0,2)                                |
| Variazione media dal valore basale tra l'associazione e il singolo medicinale attivo (IC 95 %)           |   | -1,54**<br>(-2,10, -0,98)                                   | -1,49**<br>(-2,04, -0,93)                  |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |   |   |  |
| Basale   | 92  | 89  | 91   |
| Variazione dal basale (±ES) <sup>a</sup>   | -3,6 (±0,3)   | -1,6 (±0,3)   | -2,2 (±0,3)                                |
| Differenza media della variazione dal basale tra l'associazione e il singolo medicinale attivo (IC 95 %) |   | -2,00**<br>(-2,79, -1,20)                                   | -1,33**<br>(-2,12, -0,55)                  |

QW=once weekly=una volta alla settimana, QD=once daily=una volta al giorno, ES=errore standard, IC=intervallo di confidenza, N=numero di pazienti.

<sup>a</sup> Metodo dei minimi quadrati aggiustato (Metodo LS) e differenza(e) nella variazione nel gruppo di trattamento dai valori del basale alla settimana 28 sono stati modellati usando un modello misto con misurazioni ripetute (MMRM) inclusi trattamento, area geografica, basale HbA<sub>1c</sub> (< 9.0 % or ≥ 9.0 %), settimana, e interazione di trattamento per settimana come fattori fissati e valore basale come covariato.

\*p < 0.01, \*\*p < 0.001.

p-values sono tutti aggiustati e p-values per molteplicità.

Analisi escludono misurazioni post terapia di salvataggio e post sospensione prematura del medicinale in uso.

In uno studio a doppio cieco della durata di 28 settimane negli adulti, exenatide a rilascio prolungato aggiunto ad insulina glargine da sola o con metformina è stato confrontato con placebo aggiunto ad insulina glargine da sola o con metformina. L'insulina glargine è stata dosata sulla base della glicemia a digiuno da 4,0 to 5,5 mmol/L (72 to 99 mg/dL). Exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato una superiorità rispetto al placebo nella riduzione di HbA<sub>1c</sub> dal basale alla settimana 28 (Tabella 6).

Exenatide a rilascio prolungato ha mostrato una superiorità rispetto al placebo nella riduzione del peso corporeo alla settimana 28 (Tabella 6).

**Tabella 6: Risultati di uno studio a 28-settimane di exenatide a rilascio prolungato versus placebo in associazione con insulina glargine da sola o con metformina (pazienti intent-to-treat)**

|   | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg + Insulina glargine<sup>a</sup></b> | <b>Placebo + Insulina glargine<sup>a</sup></b> |
|---|---|--|
| N   | 230   | 228  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>   |   |  |
| Basale  | 8,5   | 8,5  |
| Variatione dal basale (±ES) <sup>b</sup>  | -1,0 (±0.1)   | -0,2 (±0,1)                                    |
| Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)   | -0,74*<br>(-0,94, -0,54)  |  |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %<sup>c</sup></b>                                   | 33*   | 7  |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>   |   |  |
| Basale  | 94  | 94   |
| Variatione dal basale (± ES) <sup>b</sup>   | -1,0 (±0.3)   | 0,5 (±0,3)                                     |
| Variatione media dal valore basale tra i trattamenti (IC 95%)   | -1,52*<br>(-2,19, -0,85)  |  |
| <b>Variatione dal basale del glucosio plasmatico nelle 2 ore dal post-prandiale (mmol/L) (± ES)<sup>b,d</sup></b> | -1,6 (±0,3)   | -0,1 (±0,3)                                    |
| Variatione media dal valore basale tra i trattamenti (IC 95%)   | -1,54*<br>(-2,17, -0,91)  |  |

N=numero di pazienti in ogni gruppo di trattamento, ES = errore standard, IC= intervallo di confidenza, \*p-value <0.001 (aggiustato per molteplicità).

- a. Il LS significa che la modifica della dose media giornaliera di insulina è stata di 1,6 unità per il gruppo di exenatide a rilascio prolungato e 3,5 unità per il gruppo placebo.
- b. Metodo dei minimi quadrati aggiustato (Metodo LS) e differenza(e) tra i gruppi di trattamento nella variazione dal basale alla settimana 28 sono stati messi in un modello usando un modello misto con misurazioni ripetute (MMRM) che ha incluso trattamento, area geografica, HbA<sub>1c</sub> basale per stratum (< 9,0 % or ≥ 9,0 %), trattamento al baseline di SU (si o no), settimana, e interazione trattamento per settimana come fattori fissi e valore basale come covariata. Il cambiamento assoluto nella glicemia 2 ore post prandiale alla settimana 28 è modellata in modo simile utilizzando ANCOVA
- c. Tutti i pazienti con dati di endpoint mancanti sono stati classificati come non-responsivi.
- d. Dopo un test standard di tolleranza del pasto.

Le analisi escludono le misurazioni post terapia di soccorso e post discontinuazione prematura del farmaco in studio

#### Valutazione cardiovascolare

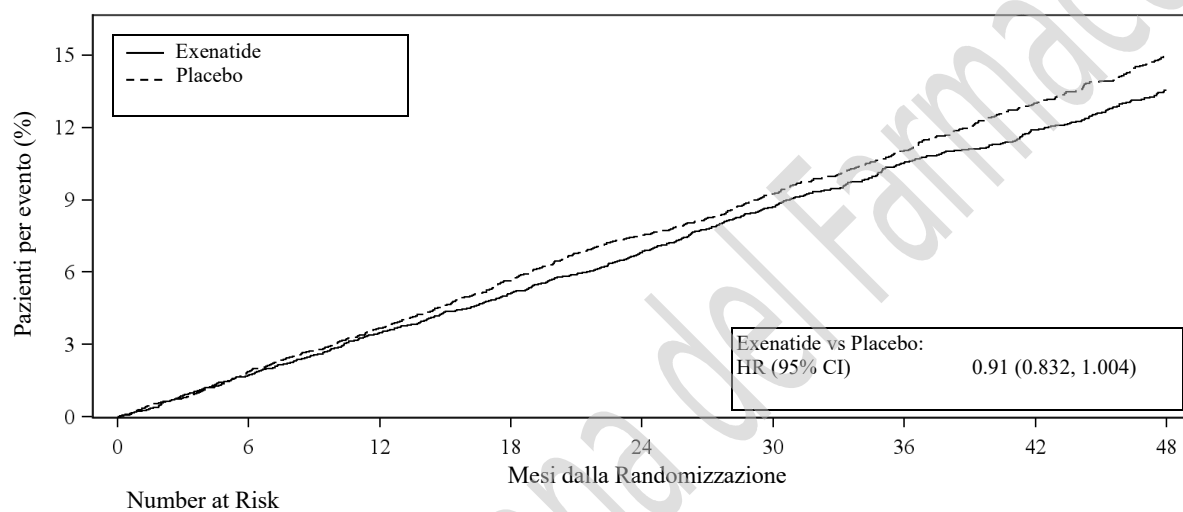
EXSCEL era uno studio pragmatico di outcome cardiovascolare (CV) in pazienti adulti con diabete di tipo 2 e qualsiasi livello di rischio CV. Un totale di 14.752 pazienti erano randomizzati 1:1 per entrambi exenatide 2 mg a rilascio prolungato una volta a settimana o placebo, aggiunto alla terapia abituale che potrebbe includere l'utilizzo di inibitori dell' SGLT2. I pazienti sono stati seguiti come in una pratica clinica di routine per una media di 38.7 mesi con una durata media del trattamento di 27.8 mesi. Lo stato vitale era noto al termine dello studio per il 98.9% e il 98.8% dei pazienti trattati nel gruppo con exenatide a rilascio prolungato e placebo, rispettivamente. L'età media all'inizio dello studio era 62 anni (con l'8,5% dei pazienti di età ≥75). Approssimativamente il 62% dei pazienti era di sesso maschile. La media dell'Indice di Massa Corporea (IMC) era di 32.7 kg/m<sup>2</sup> e la media di durata del diabete era 13,1 anni. La media della HbA<sub>1c</sub> era 8.1%. Approssimativamente il 49,3% ha una lieve insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] da ≥60 a ≤89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) e il 21.6% ha un'insufficienza renale moderata (eGFR da ≥30 a ≤59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Complessivamente, il 26.9% dei pazienti non ha alcun evento CV precedente, il 73.1% ha avuto almeno un precedente evento CV.



L'endpoint primario di sicurezza (non inferiorità) ed efficacia (superiorità) in EXSCEL era il tempo fino al primo Evento Avverso Cardiaco Confermato (MACE): morte cardiovascolare (CV)- correlata, infarto miocardico (IM) non fatale o ictus non fatale. La mortalità correlata a tutte le cause era valutata dall'endpoint secondario iniziale.

Exenatide a rilascio prolungato non aumenta il rischio cardiovascolare in pazienti con diabete mellito di tipo 2 paragonato al placebo se aggiunto alla terapia abituale (HR:0.91; 95% IC: 0.832, 1.004; P<0.001 per non-inferiorità) vedere Figura 1. In un'analisi dei sottogruppi pre-specificati in XSCCEL, l'HR per MACE era 0,86 (IC 95%: 0,77-0,97) nei pazienti con eGFR basale  $\geq 60$  mL / min / 1,73 m<sup>2</sup> e 1,01 (IC 95%: 0,86-1,19) in pazienti con eGFR basale <60 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>. I risultati degli endpoints composti primario e secondario sono mostrati in Figura 2.

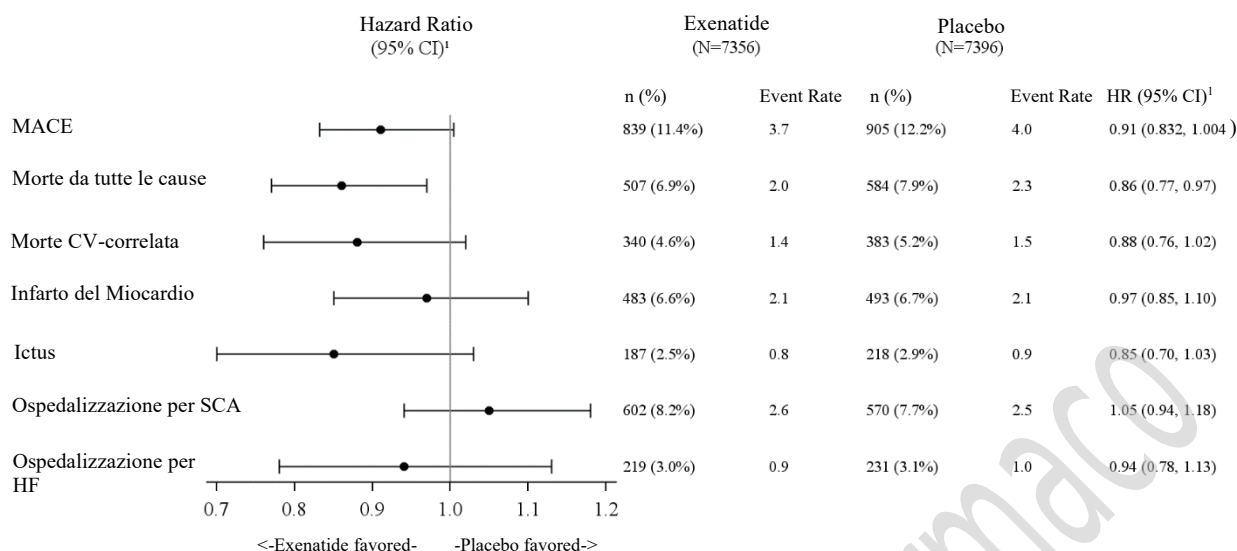
**Figura 1: Tempo fino al primo giudicato MACE (pazienti *intent-to-treat*)**



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

HR=hazard ratio, CI=intervallo di confidenza

**Figura 2: Forest Plot: Analisi degli Endpoints primario e secondario (pazienti *intent-to-treat*)**



SCA=sindrome coronarica acuta; IC= intervallo di confidenza; CV= cardiovascolare; HF=insufficienza cardiaca; HR=hazard ratio; MACE=evento avverso cardiaco maggiore; MI=infarto miocardico; n=numero di pazienti con un evento; N=numero di pazienti nel gruppo di trattamento.

<sup>1</sup> HR (attivo/placebo) e IC sono basati sul modello degli hazards di regressione di Cox, stratificato da un evento CV precedente, con un gruppo di trattamento solo come esplicativa.

Il bisogno di un anti iperglicemico aggiuntivo era ridotto del 33% nel gruppo trattato con exenatide a rilascio prolungato (incidenza di esposizione corretta del 10.5 per 100 pt-anno) in confronto al gruppo trattato con il placebo (incidenza di esposizione corretta del 15.7 per 100 pt-anno). Una riduzione della HbA<sub>1c</sub> era osservata nel corso del trial clinici con una differenza di trattamento complessiva del -0.53% (exenatide a rilascio prolungato vs. placebo).

#### Peso corporeo

Una riduzione del peso corporeo rispetto al basale è stata osservata in tutti gli studi con exenatide a rilascio prolungato. Nei 4 studi controllati verso il medicinale di confronto, questa riduzione del peso corporeo è stata osservata nei pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato indipendentemente dal fatto che si sia verificata la nausea sebbene la riduzione sia stata maggiore nel gruppo con la nausea (riduzione media da -2,9 kg a -5,2 kg in presenza di nausea rispetto ad una riduzione media da -2,2 kg a -2,9 kg con assenza di nausea).

Nei 4 studi controllati verso il medicinale di confronto la proporzione di pazienti che ha avuto sia una riduzione del peso corporeo che dell'HbA<sub>1c</sub> varia dal 70 al 79% (la proporzione di pazienti che ha avuto una riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> varia dall'88% al 96%).

#### Glicemia plasmatica/sierica

Il trattamento con exenatide a rilascio prolungato ha determinato riduzioni significative della glicemia plasmatica/sierica a digiuno, queste riduzioni sono state osservate già dopo 4 settimane. Nello studio controllato verso placebo con insulina glargine, alla settimana 28 la variazione dal basale della glicemia a digiuno è stata di -0,7 mmol/L per il gruppo con exenatide a rilascio prolungato e -0,1 mmol/L per il gruppo con placebo.

Ulteriori riduzioni sono state osservate nelle concentrazioni postprandiali. Il miglioramento della glicemia plasmatica/sierica a digiuno è stato mantenuto per 52 settimane.

#### Funzione beta-cellulare

Gli studi clinici con exenatide a rilascio prolungato hanno indicato un miglioramento della funzione beta-cellulare, usando metodi di misurazione come "l'homeostasis model assessment" (HOMA-B). La durata dell'effetto sulla funzione beta-cellulare è stata mantenuta per 52 settimane.

### Pressione del sangue

Nei 4 studi controllati di exenatide a rilascio prolungato verso il medicinale di confronto è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica (da 2,9 mmHg a 4,7 mmHg). In uno studio di confronto con exenatide a rilascio immediato a 30 settimane sia exenatide a rilascio prolungato che exenatide a rilascio immediato hanno ridotto in maniera significativa la pressione del sangue sistolica dal valore basale ( $4,7 \pm 1,1$  mmHg e  $3,4 \pm 1,1$  mmHg rispettivamente) e la differenza tra i trattamenti non è stata significativa. Il miglioramento della pressione sanguigna è stato mantenuto per 52 settimane.

Nello studio con insulina glargine controllato verso placebo, alla settimana 28 le variazioni dal basale nella pressione del sangue sistolica è stata di -2,6 mmHg per il gruppo trattato con exenatide a rilascio prolungato e di -0,7 mmHg per il gruppo con placebo.

Alla settimana 28 il trattamento con exenatide a rilascio prolungato in associazione e dapagliflozin ha determinato una riduzione significativa di  $-4,3 \pm 0,8$  mmHg del cambiamento medio nella pressione sanguigna sistolica rispetto a exenatide a rilascio prolungato da solo di  $-1,2 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,01$ ) o a dapagliflozin da sola di  $-1,8 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,05$ ).

### Lipidi a digiuno

Exenatide a rilascio prolungato non ha mostrato effetti negativi sui parametri dei lipidi.

### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di exenatide a rilascio prolungato 2 mg una volta alla settimana o del placebo sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli in adolescenti e bambini dai 10 anni di età in su con diabete di tipo 2 trattati con dieta ed esercizio fisico da soli o in associazione con una dose stabile di agenti antidiabetici orali e/o insulina. L'exenatide a rilascio prolungato è risultata superiore al placebo nel ridurre l'HbA<sub>1c</sub> dopo 24 settimane (Tabella 7).

**Tabella 7: Risultati di uno studio di 24 settimane di exenatide a rilascio prolungato versus placebo in pazienti adolescenti e pediatrici dai 10 anni di età in su (pazienti *intent-to-treat*)**

|  | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW</b> | <b>Placebo QW</b> |
|--|--|-------------------|
| <b>Popolazione <i>Intent-to-Treat</i> (N)</b>                                  | 58   | 24                |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |  |                   |
| Basale   | 8,11   | 8,22              |
| Variazione dal basale ( $\pm$ ES)  | -0,36 (0,18)                                   | 0,49 (0,27)       |
| Differenza media della variazione dal basale vs. Placebo (IC 95%) <sup>a</sup> | -0,85 (-1,51; -0,19)*                          |                   |
| <b>Glicemia media a digiuno (mmol/L)</b>                                       |  |                   |
| Basale   | 9,24   | 9,08              |
| Variazione dal basale ( $\pm$ ES)  | -0,29 (0,424)                                  | 0,91 (0,63)       |
| Differenza media della variazione dal basale vs. Placebo (IC 95%) <sup>b</sup> | -1,2 (-2,72; 0,32)                             |                   |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |  |                   |
| Basale   | 100,33   | 96,96             |
| Variazione dal basale ( $\pm$ ES)  | -0,59 (0,67)                                   | 0,63 (0,98)       |
| Variazione media della differenza (IC 95%) <sup>b</sup>                        | -1,22 (-3,59; 1,15)                            |                   |
| <b>Percentuale che ottiene HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>                       | 31,0%  | 8,3%              |
| <b>Percentuale che ottiene HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math>6.5%</b>          | 19,0%  | 4,2%              |

|  | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW</b> | <b>Placebo QW</b> |
|--|--|-------------------|
| <b>Percentuale che ottiene HbA<sub>1c</sub> &lt;6.5%</b> | 19,0%  | 4,2%              |

\*p=0,012

<sup>a</sup> La media LS aggiustata e la differenza del gruppo di trattamento nella variazione rispetto ai valori basali ad ogni visita sono modellate utilizzando un MMRM che include gruppo di trattamento, regione, visita, interazione gruppo di trattamento per visita, HbA<sub>1c</sub> basale e HbA<sub>1c</sub> basale per interazione visita come effetti fissi, utilizzando una matrice di covarianza non strutturata.

<sup>b</sup> La media LS aggiustata e la differenza del gruppo di trattamento nella variazione rispetto ai valori basali ad ogni visita sono modellate utilizzando un MMRM che include gruppo di trattamento, regione, visita, interazione gruppo di trattamento per visita, valore basale, HbA<sub>1c</sub> di screening (< 9,0% o ≥ 9,0%), e valore basale per interazione visita come effetti fissi, utilizzando una matrice di covarianza non strutturata.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le caratteristiche di assorbimento di exenatide riflettono le caratteristiche del rilascio prolungato proprie della formulazione di exenatide a rilascio prolungato. Una volta assorbito in circolo, exenatide viene distribuito ed eliminato secondo le proprietà farmacocinetiche sistemiche conosciute (come descritte in questo paragrafo).

### Assorbimento

Dopo la somministrazione settimanale di exenatide a rilascio prolungato 2 mg, le concentrazioni medie di exenatide hanno superato le concentrazioni minime efficaci (~50 pg/mL) in 2 settimane con un aumento graduale della concentrazione plasmatica media di exenatide in 6-7 settimane.

Successivamente sono state mantenute delle concentrazioni di exenatide di circa 151-265 pg/mL indicando che è stato raggiunto lo stato stazionario. Le concentrazioni di exenatide allo stato stazionario sono mantenute nell'intervallo di tempo di una settimana tra i dosaggi con una minima fluttuazione (di picchi e depressioni) da questa concentrazione terapeutica media.

### 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 eliminato principalmente per filtrazione glomerulare con successiva degradazione proteolitica. La clearance apparente media di exenatide è 9 l/h. Queste caratteristiche farmacocinetiche di exenatide sono indipendenti dalla dose. Circa 10 settimane dopo la sospensione della terapia con exenatide a rilascio prolungato, le concentrazioni plasmatiche medie di exenatide sono scese sotto le concentrazioni minime rilevabili.

### Popolazioni speciali

#### *Danno renale*

L'analisi farmacocinetica della popolazione dei pazienti con danno renale che hanno ricevuto 2 mg di exenatide a rilascio prolungato indica che ci può essere un aumento dell'esposizione sistemica di circa il 74% e il 23% (previsione mediana in ciascun gruppo), rispettivamente nei pazienti con danno renale moderato (N=10) e lieve (N=56) rispetto ai pazienti con funzione renale normale (N=84).

#### *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, etnia e peso corporeo*

Sesso, etnia e peso corporeo non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulle proprietà farmacocinetiche di exenatide.

#### *Anziani*

I dati nei pazienti anziani sono limitati, ma non suggeriscono alcuna variazione marcata nell'esposizione ad exenatide con l'aumento dell'età fino a circa 75 anni.

In uno studio di farmacocinetica con exenatide a rilascio immediato in pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione di exenatide (10 microgrammi) ha determinato un aumento medio dell'AUC di exenatide del 36% in 15 soggetti anziani di età compresa 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*

L'analisi farmacocinetica di popolazione in adolescenti e bambini con basso titolo ADA dai 10 anni di età in su con diabete mellito di tipo 2 ha dimostrato che la somministrazione di exenatide a rilascio prolungato (2 mg) ha determinato un'esposizione simile a quella osservata negli adulti.

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità condotti con exenatide a rilascio immediato o exenatide a rilascio prolungato.

Sono stati osservati tumori tiroidei in ratti e topi trattati con agonisti del recettore GLP-1 a lunga durata d'azione. In uno studio di carcinogenesi della durata di 2 anni condotto sul ratto con exenatide a rilascio prolungato, è stata osservata un'aumentata incidenza di adenomi delle cellule C e carcinomi a cellule C a dosi  $\geq 2$  volte l'esposizione sistemica umana in base all'AUC. La rilevanza clinica di questi risultati è attualmente sconosciuta.

Gli studi su animali con exenatide non hanno indicato effetti dannosi diretti sulla fertilità; alte dosi di exenatide hanno causato effetti sullo scheletro e ridotto lo sviluppo fetale e neonatale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

poly (D,L-lactide-co-glicolide)  
saccarosio

#### Solvente

croscarmellosa sodica  
sodio cloruro  
polisorbato 20  
fosfato sodico diidrogeno monoidrato  
fosfato disodico eptaidrato  
acqua per preparazioni iniettabili  
idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

### **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.

#### Dopo la sospensione

La sospensione deve essere iniettata immediatamente dopo avere miscelato la polvere e il solvente.

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

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare.

Prima dell'uso, le penne possono essere tenute fino a 4 settimane a una temperatura inferiore a 30 °C.

Dopo questo periodo le penne devono essere usate o gettate via.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la miscelazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

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

Ogni penna a doppia camera contiene exenatide in polvere e solvente in una cartuccia di vetro di Tipo 1 sigillata a un'estremità con un disco di gomma clorobutilica e una ghiera di alluminio e all'altra estremità con un pistone di gomma clorobutilica. Le due camere sono separate da un secondo pistone di gomma clorobutilica. Per ogni penna è fornito un ago. Ogni confezione contiene anche un ago di riserva. Usare soltanto gli aghi forniti con la penna.

Confezione da 4 penne preriempite monodose e una confezione multipla contenente 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite monodose.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Penna preriempita monouso.

La penna deve essere estratta dal frigorifero per almeno 15 minuti prima dell'iniezione. La polvere contenuta in una camera deve essere miscelata con il solvente nell'altra camera della penna preriempita. Il solvente deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. Il solvente deve essere usato solo se è limpido e privo di particelle. Dopo la sospensione, la miscela deve essere usata solo se appare da bianca a bianca sporca e torbida. Per ulteriori informazioni sulla sospensione e sulla somministrazione, vedere il foglio illustrativo e le "Istruzioni per l'utilizzatore".

Usare soltanto gli aghi su misura forniti con la penna.

Exenatide a rilascio prolungato deve essere iniettato per via sottocutanea immediatamente dopo la miscelazione della polvere con il solvente.

Exenatide a rilascio prolungato non deve essere usato se è stato congelato.

Il paziente deve essere istruito a gettare via la penna in modo sicuro, con l'ago ancora inserito, dopo ogni iniezione.

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

**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/1/11/696/003-004

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

Data della prima autorizzazione: 17 Giugno 2011  
Data del rinnovo più recente: 18 Febbraio 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>

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bydureon 2 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita rilascia una dose di 2 mg di exenatide in 0,85 ml.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita (BCise).

Sospensione opaca da bianca a bianca sporca.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Bydureon è indicato in pazienti adulti, adolescenti e bambini dai 10 anni di età in su, con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in associazione con altri medicinali ipoglicemizzanti inclusa insulina basale, quando la terapia in uso, insieme alla dieta e all'esercizio fisico, non fornisce un adeguato controllo glicemico.

Per i risultati degli studi relativi alle associazioni, effetti sul controllo glicemico ed eventi cardiovascolari, e sulle popolazioni esaminate, vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La dose raccomandata è 2 mg di exenatide una volta a settimana.

I pazienti che passano da exenatide a rilascio immediato (Byetta) a exenatide a rilascio prolungato (Bydureon o Bydureon BCise) possono manifestare degli aumenti transitori delle concentrazioni di glucosio nel sangue che generalmente migliorano entro le prime quattro settimane dopo l'inizio della terapia. I pazienti che passano ai medicinali a base di exenatide a rilascio prolungato (Bydureon o Bydureon BCise) possono farlo, senza alcun effetto atteso rilevante sulle concentrazioni di glucosio nel sangue.

Quando exenatide a rilascio prolungato viene aggiunto alla terapia in atto con metformina e/o un tiazolidindione, la dose in corso di metformina e/o tiazolidindione può essere mantenuta. Quando è aggiunto alla terapia con una sulfanilurea, una riduzione della dose della sulfanilurea deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). La terapia di associazione con il tiazolidinedione è stata studiata solo in pazienti adulti.

Exenatide a rilascio prolungato deve essere somministrato una volta a settimana, lo stesso giorno di ogni settimana. Il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato se necessario purché l'ultima dose sia stata somministrata almeno tre giorni prima. Exenatide a rilascio prolungato può essere somministrato in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti.

Se una dose viene dimenticata, deve essere somministrata non appena possibile, a condizione che la dose successiva sia regolarmente programmata entro 3 giorni o più. Successivamente, i pazienti possono riprendere il loro consueto programma di dosaggio una volta alla settimana.



Se una dose viene dimenticata e la successiva dose regolarmente programmata è prevista 1 o 2 giorni dopo, il paziente non deve somministrare la dose dimenticata, ma deve invece riprendere exenatide a rilascio prolungato nel successivo giorno di somministrazione regolarmente programmato.

L'uso di questo medicinale non richiede un automonitoraggio aggiuntivo 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 exenatide a rilascio prolungato e l'insulina viene ridotta. Si raccomanda un approccio graduale per la riduzione della dose di insulina.

Se, dopo l'interruzione di exenatide a rilascio prolungato, viene iniziato un differente trattamento ipoglicemizzante, è necessario fare attenzione al rilascio prolungato del medicinale (vedere paragrafo 5.2).

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non sono richiesti aggiustamenti della dose in base all'età. Tuttavia, poiché la funzionalità renale generalmente diminuisce con l'età, la funzione renale del paziente deve essere presa in considerazione (vedere Danno renale) (vedere paragrafo 5.2).

#### *Danno renale*

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con danno renale lieve o moderato.

Exenatide a rilascio prolungato non è raccomandato nei pazienti con malattia renale in stadio terminale o con danno renale severo (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] <30 mL/min) (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione epatica*

Non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per gli adolescenti e i bambini dai 10 anni di età in su. Non sono disponibili dati per i bambini di età inferiore ai 10 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

### Modo di somministrazione

#### Uso sottocutaneo

Exenatide a rilascio prolungato è adatto all'autosomministrazione da parte del paziente. Ogni penna può essere usata da una sola persona ed è monouso.

Prima di iniziare il trattamento con exenatide a rilascio prolungato, si raccomanda fortemente che i pazienti e il personale di assistenza non sanitario vengano istruiti da un operatore sanitario.

Le "Istruzioni per l'utilizzatore" allegate alla confezione devono essere seguite attentamente.

Ogni dose deve essere somministrata mediante iniezione sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte alta posteriore delle braccia immediatamente dopo che il medicinale è stato completamente miscelato.

Quando è usato in associazione ad insulina, exenatide a rilascio prolungato ed insulina devono essere somministrati in due iniezioni separate.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6 e le "Istruzioni per l'utilizzatore".

## **4.3 Controindicazioni**

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

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Exenatide a rilascio prolungato non è un sostituto dell'insulina. E' 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 prolungato non deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa o intramuscolare.

##### Danno renale

Nei pazienti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi, dosi singole di exenatide a rilascio immediato hanno causato un aumento della frequenza e della severità delle reazioni avverse gastrointestinali; pertanto, le formulazioni di exenatide a rilascio prolungato non sono raccomandate nei pazienti con malattia renale in fase terminale o con danno renale severo (GFR <30 mL/min).

Con exenatide ci sono stati casi non comuni di alterazione della funzione renale, incluso aumento della creatinemia, danno renale, peggioramento dell'insufficienza renale cronica e insufficienza renale acuta, che talvolta hanno richiesto l'emodialisi. Alcuni di questi eventi si sono verificati in pazienti che presentavano eventi 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, farmaci 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 di medicinali potenzialmente responsabili di questi eventi, incluso exenatide.

##### Patologia gastrointestinale severa

Exenatide a rilascio prolungato non è stato studiato in pazienti con patologia gastrointestinale severa, inclusa la gastroparesi. Il suo uso è comunemente associato a reazioni avverse a livello gastrointestinale, comprendenti nausea, vomito e diarrea. Pertanto, l'uso di questo medicinale non è raccomandato nei pazienti con patologie gastrointestinali severe.

##### Pancreatite acuta

L'uso di agonisti del recettore del peptide 1 glucagone-simile (Glucagon-like peptide 1 GLP-1) è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Negli studi clinici su Bydureon BCise, la pancreatite acuta si è verificata nello 0,4% dei pazienti. Sono stati riportati spontaneamente casi di pancreatite acuta con exenatide a rilascio prolungato. 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 caratteristico della pancreatite acuta: forte e persistente dolore addominale. Se esiste il sospetto di pancreatite, l'uso di questo medicinale deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, il trattamento non deve essere ripreso. Si deve esercitare cautela nei pazienti con storia di pancreatite.

##### Medicinali usati contemporaneamente

L'uso di formulazioni di exenatide a rilascio prolungato 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. L'uso di una formulazione di exenatide a rilascio prolungato in associazione ad exenatide a rilascio immediato non è stato studiato e non è raccomandato.

##### Mancanza di efficacia dovuta agli anticorpi anti-farmaco (ADA) nei pazienti pediatrici

I pazienti pediatrici sono probabilmente più inclini a sviluppare titoli elevati di ADA rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con un titolo di anticorpi più alto possono avere una risposta di HbA<sub>1c</sub> attenuata.

Non sono disponibili test commerciali di anticorpi anti-farmaco, ma se il controllo glicemico mirato non viene raggiunto nonostante la compliance del paziente confermata, indipendentemente dal motivo della mancanza di efficacia, i medici dovrebbero considerare una terapia antidiabetica alternativa.

#### Interazioni con warfarin

Durante l'uso contemporaneo di warfarin ed exenatide sono stati riportati spontaneamente casi di aumentato Rapporto Normalizzato Internazionale (International Normalised Ratio, INR), talvolta associati a sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

#### Ipoglicemia

Quando negli studi clinici exenatide a rilascio prolungato è stato usato in associazione ad una sulfanilurea, il rischio di ipoglicemia è aumentato. Inoltre, negli studi clinici, i pazienti con lieve danno renale, sottoposti al trattamento in associazione ad una sulfanilurea, 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 sulfanilurea, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose della sulfanilurea.

#### Rapida perdita di peso

In pazienti trattati con exenatide è stata osservata una rapida perdita di peso  $>1,5$  kg a settimana. Una perdita di peso di questa entità può avere conseguenze dannose. Pazienti con rapida perdita di peso devono essere monitorati per i segni e sintomi di colelitiasi.

#### Interruzione del trattamento

Dopo l'interruzione, l'effetto di exenatide a rilascio prolungato può continuare dal momento che i livelli plasmatici di exenatide diminuiscono nell'arco di 10 settimane. La scelta di altri medicinali e la scelta della dose devono essere valutate di conseguenza, poiché le reazioni avverse possono continuare e l'efficacia può persistere, almeno in parte, fino a quando i livelli di exenatide non diminuiscono.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Sulfaniluree

La dose di una sulfanilurea potrebbe richiedere un aggiustamento dovuto all'aumentato rischio di ipoglicemia associata alla terapia con sulfanilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

#### Svuotamento gastrico

I risultati di uno studio che usa paracetamolo come marcatore dello svuotamento gastrico suggeriscono che l'effetto di exenatide a rilascio prolungato sul rallentamento dello svuotamento gastrico sia minore e non si prevede che determini delle riduzioni clinicamente significative della velocità e del grado dell'assorbimento dei medicinali orali somministrati contemporaneamente. Pertanto, non sono necessari aggiustamenti della dose per i medicinali sensibili al ritardato svuotamento gastrico.

Quando, dopo 14 settimane di terapia con exenatide a rilascio prolungato, sono stati somministrati 1000 mg di paracetamolo in compresse, indipendentemente dai pasti, non sono state osservate variazioni significative dell'area sotto la curva (Area Under the Curve, AUC) del paracetamolo rispetto al periodo di controllo. La concentrazione ematica di picco ( $C_{max}$ ) del paracetamolo è diminuita del 16% (a digiuno) e del 5% (a stomaco pieno) e il tempo per raggiungere la  $C_{max}$  ( $t_{max}$ ) è aumentato da circa 1 ora nel periodo di controllo a 1,4 ore (a digiuno) e 1,3 ore (a stomaco pieno).

I seguenti studi di interazione sono stati condotti usando 10 microgrammi di exenatide a rilascio immediato ma non con formulazioni di exenatide a rilascio prolungato:

#### Warfarin

Quando warfarin è stato somministrato 35 minuti dopo exenatide a rilascio immediato, 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. È stato riportato spontaneamente un aumentato valore dell'INR durante l'uso concomitante di warfarin e exenatide a rilascio prolungato. L'INR deve essere controllato all'inizio

della terapia di exenatide a rilascio prolungato nei pazienti in trattamento con warfarin e/o derivati cumarinici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Inibitori della Idrossi metil glutaril coenzima A (HMG CoA) reductasi

L'AUC e la  $C_{max}$  di lovastatina sono state diminuite rispettivamente di circa il 40% e 28%, e il  $t_{max}$  è stato ritardato di circa 4 ore quando exenatide a rilascio immediato è stato somministrato in associazione ad una singola dose di lovastatina (40 mg) rispetto a lovastatina somministrata da sola. Negli studi clinici a 30 settimane, controllati con placebo, con exenatide a rilascio immediato, l'uso concomitante di exenatide con inibitori della HMG CoA reductasi non è stato associato ad una corrispondente variazione del profilo lipidico (vedere paragrafo 5.1). Non è richiesto un aggiustamento predeterminato della dose; tuttavia, i profili lipidici devono essere monitorati in maniera appropriata.

#### Digossina e lisinopril

In studi di interazione dell'effetto di exenatide a rilascio immediato sulla digossina e sul lisinopril non sono stati osservati effetti clinici rilevanti sulla  $C_{max}$  o sull'AUC; tuttavia, è stato osservato un ritardo del  $t_{max}$  di circa 2 ore.

#### Etinilestradiolo e levonorgestrel

La somministrazione di un contraccettivo orale combinato (30 microgrammi di etinilestradiolo più 150 microgrammi di levonorgestrel) un'ora prima di exenatide a rilascio immediato non ha modificato l'AUC, la  $C_{max}$  o la  $C_{min}$  di etinilestradiolo o levonorgestrel. La somministrazione del contraccettivo orale combinato 35 minuti dopo exenatide non ha modificato l'AUC, ma ha determinato una riduzione del 45% della  $C_{max}$  di etinilestradiolo e una riduzione del 27-41% della  $C_{max}$  di levonorgestrel ed un ritardo di 2-4 ore del  $t_{max}$  dovuto allo 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 con exenatide solo negli adulti.

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

#### Donne in età fertile

A causa del lungo periodo di eliminazione di exenatide a rilascio prolungato, le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo durante il trattamento con exenatide a rilascio prolungato. Questo medicinale deve essere interrotto almeno 3 mesi prima della gravidanza pianificata.

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di exenatide a rilascio prolungato in donne in gravidanza non sono adeguati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Exenatide a rilascio prolungato non deve essere usato durante la gravidanza ed è raccomandato l'uso di insulina.

#### Allattamento

Non è noto se exenatide sia escreto nel latte materno. Exenatide a rilascio prolungato non deve essere usato 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 a rilascio prolungato altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando exenatide a rilascio prolungato viene usato in associazione ad una sulfanilurea, 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 osservate durante gli studi clinici negli adulti si sono avute a livello gastrointestinale (principalmente nausea (8%) che tende a scomparire con un trattamento prolungato), mal di testa (4%) e reazioni al sito di iniezione, come prurito al sito di iniezione (3%) ed eritema al sito di iniezione (2%). In aggiunta, l'ipoglicemia con una sulfonilurea si è verificata molto comunemente (vedere di seguito la descrizione delle reazioni avverse). La maggior parte delle reazioni avverse sono state di intensità da lieve a moderata.

### Elenco tabellare delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse di Bydureon BCise identificate da studi clinici negli adulti sono riassunte di seguito nella Tabella 1.

Il set di dati di studi clinici riuniti per Bydureon BCise comprende due studi controllati verso comparatore di fase 3 della durata da 6 a 12 mesi negli adulti. Le fasi di follow-up e di estensione degli studi sono incluse nel pool. Le terapie di base includevano la dieta e l'esercizio fisico da soli o con metformina, una sulfonilurea, un tiazolidindione o una combinazione di medicinali ipoglicemizzanti orali. Reazioni avverse che sono state osservate con exenatide a rilascio prolungato ma non in studi clinici con Bydureon BCise sono incluse anche nella Tabella 1.

Negli studi clinici di exenatide a rilascio prolungato, le terapie di base comprendevano dieta ed esercizio fisico, metformina, una sulfonilurea, un tiazolidindione un'associazione di medicinali ipoglicemizzanti orali o insulina basale.

Le reazioni sono di seguito elencate secondo i termini stabiliti dal 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 Bydureon BCise identificate dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee negli adulti**

| Classificazione per sistemi e organi/reazione avversa | Frequenza <sup>1</sup> |        |            |      |            |          |
|---|------------------------|--------|------------|------|------------|----------|
|   | Molto comune           | Comune | Non comune | Raro | Molto raro | Non nota |
| <b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>         |                        |        |            |      |            |          |
| Trombocitopenia indotta da farmaci <sup>9</sup>       |                        |        |            |      |            | X        |
| <b>Patologie epatobiliari</b>                         |                        |        |            |      |            |          |
| Colecistite <sup>11</sup>                             |                        |        | X          |      |            |          |
| Colelitiasi   |                        |        | X          |      |            |          |
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>               |                        |        |            |      |            |          |
| Reazione anafilattica <sup>2</sup>                    |                        |        |            | X    |            |          |
| <b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>    |                        |        |            |      |            |          |
| Ipoglicemia (con una sulfonilurea) <sup>5,6,7</sup>   | X                      |        |            |      |            |          |
| Ipoglicemia (senza una sulfonilurea) <sup>5,6,7</sup> |                        |        | X          |      |            |          |
| Ipoglicemia (con insulina) <sup>3,4,5</sup>           |                        | X      |            |      |            |          |

|   |  |   |   |  |   |   |
|---|--|---|---|--|---|---|
| Riduzione dell'appetito   |  |   | X |  |   |   |
| Disidratazione  |  |   | X |  |   |   |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>  |  |   |   |  |   |   |
| Cefalea   |  | X |   |  |   |   |
| Vertigini   |  | X |   |  |   |   |
| Disgeusia   |  |   | X |  |   |   |
| Sonnolenza <sup>2</sup>   |  |   | X |  |   |   |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>  |  |   |   |  |   |   |
| Nausea <sup>5</sup>   |  | X |   |  |   |   |
| Diarrea   |  | X |   |  |   |   |
| Vomito  |  | X |   |  |   |   |
| Costipazione  |  | X |   |  |   |   |
| Dispepsia   |  | X |   |  |   |   |
| Malattia da reflusso gastroesofageo   |  | X |   |  |   |   |
| Distensione addominale  |  | X |   |  |   |   |
| Dolore addominale   |  | X |   |  |   |   |
| Flatulenza  |  |   | X |  |   |   |
| Pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4)  |  |   | X |  |   |   |
| Eruttazione <sup>2</sup>  |  |   | X |  |   |   |
| Ostruzione intestinale <sup>2</sup>   |  |   | X |  |   |   |
| Svuotamento gastrico rallentato   |  |   | X |  |   |   |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |  |   |   |  |   |   |
| Orticaria   |  |   | X |  |   |   |
| Iperidrosi  |  |   | X |  |   |   |
| Rash maculare e papulare  |  |   | X |  |   |   |
| Prurito   |  |   | X |  |   |   |
| Alopecia <sup>2</sup>   |  |   | X |  |   |   |
| Angioedema <sup>9</sup>   |  |   |   |  |   | X |
| Ascesso e cellulite al sito di iniezione <sup>9</sup>                           |  |   |   |  |   | X |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |  |   |   |  |   |   |
| Alterata funzione renale <sup>8</sup>   |  |   | X |  |   |   |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> |  |   |   |  |   |   |
| Prurito a livello del sito d'iniezione <sup>5</sup>                             |  | X |   |  |   |   |
| Eritema a livello del sito di iniezione <sup>5</sup>                            |  | X |   |  |   |   |
| Affaticamento   |  | X |   |  |   |   |
| Reazione a livello del sito di iniezione <sup>5</sup>                           |  |   | X |  |   |   |
| Astenia   |  |   | X |  |   |   |
| Rash a livello del sito di iniezione <sup>5</sup>                               |  |   | X |  |   |   |
| Sensazione di nervosismo <sup>2</sup>   |  |   |   |  | X |   |
| <b>Esami diagnostici</b>  |  |   |   |  |   |   |

|  |  |  |  |  |  |   |
|--|--|--|--|--|--|---|
| Aumento del Rapporto Normalizzato Internazionale <sup>9</sup> (vedere paragrafo 4.4) |  |  |  |  |  | X |
|--|--|--|--|--|--|---|

<sup>1</sup> Incidenza basata su studi di efficacia e sicurezza a lungo termine completati (n=526), salvo diversa indicazione. Include follow-up entro settanta giorni dall'ultima dose ricevuta e dal periodo di estensione.

<sup>2</sup> Incidenza basata su dodici studi di efficacia e sicurezza a lungo termine completati con exenatide a rilascio prolungato (n=2868 totale).

<sup>3</sup> Basata su eventi ipoglicemici che: 1. Risultano in perdita di coscienza, crisi convulsive, o coma, che si risolvono dopo la somministrazione di glucagone o glucosio OR; 2. È richiesta assistenza da terze parti per la cura dei sintomi a causa della compromissione della coscienza o del comportamento e del livello del glucosio <54 mg/dL (3 mmol/L) OR 3. I sintomi risultano consistenti con una ipoglicemia con un concomitante valore del glucosio <54 mg/dL (3 mmol/L) prima del trattamento.

<sup>4</sup> Frequenza riportata dal trattamento controllato nel periodo di 28 settimane con exenatide a rilascio prolungato come add-on nello studio con insulina glargine (N=231).

<sup>5</sup> Vedere la descrizione della sezione relativa alle reazioni avverse selezionate riportata di seguito.

<sup>6</sup> Frequenze riportate in dati aggregati relativi a periodi controllati dei due studi clinici di fase 3 (n = 410).

<sup>7</sup> Basata su eventi ipoglicemici che presentano sintomi compatibili con ipoglicemia con un valore di glucosio concomitante <54 mg / dL (3 mmol / L) prima del trattamento.

<sup>8</sup> Comprende insufficienza renale acuta, peggioramento dell'insufficienza renale cronica, insufficienza renale, aumento della creatinina sierica. Vedere la sezione 4.4.

<sup>9</sup> Incidenza basata sui dati di segnalazioni spontanee con exenatide a rilascio prolungato (denominatore non noto).

<sup>10</sup> Prevalenza basata su sedici studi completati sull'efficacia a lungo termine e la sicurezza di exenatide a rilascio prolungato n = 4086 totali.

<sup>11</sup> Tasso basato sugli studi di sicurezza ed efficacia completati con BYDUREON (n=3560 in totale); include gli studi DURATION 7 e DURATION 8.

#### Descrizione di selezionate reazioni avverse

##### *Trombocitopenia indotta da farmaci*

La trombocitopenia indotta da farmaci (DITP) con anticorpi anti-piastrine dipendenti da exenatide è stata riscontrata negli adulti 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*

Non ci sono stati eventi di grave ipoglicemia con Bydureon BCise negli studi clinici negli adulti. L'incidenza complessiva di lieve ipoglicemia è stata del 6,3%. Questa incidenza è aumentata quando exenatide a rilascio prolungato è stato usato in combinazione con una sulfonilurea (26,1%) rispetto a nessuna sulfonilurea (0,9%) (vedere paragrafo 4.4).

Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato all'uso di una sulfonilurea, può essere considerata la riduzione della dose della sulfonilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Quando exenatide a rilascio prolungato è stato aggiunto ad insulina basale, non è stato richiesto alcun aggiustamento della dose iniziale di insulina. Exenatide a rilascio prolungato in associazione con insulina basale non ha mostrato differenze clinicamente significative nell'incidenza di episodi di ipoglicemia, rispetto ad insulina. Non ci sono stati episodi maggiori di ipoglicemia nel gruppo di exenatide a rilascio prolungato in associazione ad insulina.

##### *Nausea*

La reazione avversa gastrointestinale riportata più frequentemente negli adulti è stata la nausea. Durante il periodo controllato dello studio clinico che confronta Bydureon BCise con exenatide a rilascio immediato, la nausea è stata riportata nel 9,6% e nel 20,5% dei pazienti in ciascun gruppo. Complessivamente, il 9,3% dei pazienti trattati con Bydureon BCise ha riportato nausea durante il periodo controllato di entrambi gli studi clinici. La maggior parte degli episodi di nausea erano da lievi a moderati, associati all'inizio del trattamento e diminuiti nel tempo.

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

Durante la fase controllata degli studi clinici negli adulti, sono state riportate reazioni a livello del sito di iniezione con una frequenza maggiore nei pazienti trattati con Bydureon BCise rispetto ai pazienti trattati con il medicinale di confronto (24% *versus* 4% con exenatide a rilascio immediato). Queste reazioni a livello del sito di iniezione sono state generalmente lievi e normalmente non hanno portato all'interruzione del trattamento. I pazienti possono essere trattati per alleviare i sintomi mentre continuano il trattamento. Per le iniezioni successive deve essere usato un diverso sito di iniezione ogni settimana. Nelle esperienze post commercializzazione con exenatide a rilascio prolungato, sono stati segnalati casi di ascesso e cellulite al sito di iniezione.

Negli studi clinici sono stati osservati frequentemente noduli sottocutanei a livello del sito di iniezione, in linea con le proprietà note delle formulazioni in microsfele del polimero poly (D,L-lactide-co-glicolide). La maggior parte dei noduli individuali non hanno interferito con la partecipazione allo studio e si sono risolti nel tempo.

### *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 prolungato.

Approssimativamente il 42% dei pazienti ha sviluppato anticorpi a basso titolo per exenatide e il 32% dei pazienti ha sviluppato anticorpi ad alto titolo in qualsiasi momento durante gli studi negli adulti. La percentuale di questi soggetti con titoli anticorpali positivi, in particolare titoli alti, ha raggiunto il picco approssimativamente tra le settimane 8 e 16 della somministrazione e successivamente è diminuita nel tempo. All'endpoint dello studio, circa il 43% dei pazienti aveva anticorpi a basso titolo per exenatide e il 14% dei pazienti aveva anticorpi ad alto titolo. Complessivamente, il livello di controllo glicemico (HbA1c) in pazienti trattati con Bydureon BCise con anticorpi a basso titolo all'ultima visita (da - 1,1% a - 1,5%) era paragonabile a quello osservato in quelli senza titoli anticorpali (da - 1,1% a - 1,4%). Mentre i pazienti con anticorpi ad alto titolo all'ultima visita presentavano una risposta attenuata di HbA1c, le riduzioni di HbA1c in questi pazienti erano clinicamente rilevanti (da - 0,6% a - 0,7%).

Tra i pazienti adulti trattati con Bydureon BCise valutabile per gli anticorpi (N = 393), l'incidenza di reazioni al sito di iniezione potenzialmente immunogeniche (più comunemente nodulo del sito di iniezione) durante i due studi era approssimativamente del 20%. Queste reazioni sono state osservate meno comunemente nei pazienti con anticorpi negativi (16%) e nei pazienti con anticorpi a basso titolo (16%) rispetto a quelli con anticorpi ad alto titolo (27%).

### *Rapida perdita di peso*

In uno studio clinico a 30 settimane negli adulti, circa il 3% dei pazienti (n=4/148) trattati con exenatide a rilascio prolungato ha manifestato almeno un periodo di tempo di rapida perdita di peso (la perdita di peso corporeo rilevata tra 2 visite di controllo consecutive nello studio è stata maggiore di 1,5 kg/settimana).

### *Aumento della frequenza cardiaca*

Un incremento medio della frequenza cardiaca (FC) di 2,4 battiti al minuto (bpm) rispetto al basale (74 bpm) è stato osservato nella fase controllata di studi clinici con Bydureon BCise negli adulti. Negli studi clinici con Bydureon, il quindici per cento dei pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato ha avuto incrementi medi della FC  $\geq 10$  bpm; approssimativamente dal 5% al 10% di soggetti all'interno degli altri gruppi di trattamento ha avuto incrementi medi della frequenza cardiaca  $\geq 10$  bpm.

### *Popolazione pediatrica*

Il profilo di sicurezza di exenatide in uno studio clinico con adolescenti e bambini dai 10 anni di età in su (vedere paragrafo 5.1) è stato simile a quello osservato negli studi sugli adulti.

Nello studio pediatrico non ci sono stati eventi maggiori di ipoglicemia.



Durante il periodo di trattamento in doppio cieco di 24 settimane, un paziente (1,7%) nel gruppo exenatide a rilascio prolungato e un paziente (4,3%) nel gruppo placebo hanno avuto un'ipoglicemia minore (definita come un evento non-maggiore di ipoglicemia con sintomi coerenti con ipoglicemia e un valore glicemico inferiore a 3 mmol/L [54 mg/dL] prima del trattamento dell'episodio). Entrambi i pazienti stavano ricevendo insulina come terapia di base.

Altri eventi di ipoglicemia, episodi che non hanno soddisfatto i criteri maggiori o minori, sono stati segnalati dallo sperimentatore in 8 pazienti (13,6%) e 1 paziente (4,3%) nei gruppi exenatide a rilascio prolungato e placebo, rispettivamente. Di questi, 6 pazienti nel gruppo exenatide a rilascio prolungato e 1 paziente nel gruppo placebo hanno ricevuto insulina come terapia di base.

Nello studio pediatrico il titolo anticorpale massimo ottenuto in qualsiasi momento durante lo studio è stato basso (<625) per circa il 30% dei pazienti e alto ( $\geq 625$ ) per circa il 63% dei pazienti. La percentuale di pazienti con titoli anticorpali positivi ha raggiunto il picco approssimativamente alla settimana 12. Poiché lo studio è proseguito fino alla settimana 52, la percentuale di pazienti con titoli alti è diminuita (31%) e la percentuale di pazienti con titoli bassi (40%) è aumentata. I pazienti con un titolo anticorpale più elevato possono avere una risposta HbA<sub>1c</sub> attenuata (vedere paragrafo 4.4).

#### 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**

Gli effetti del sovradosaggio con exenatide (sulla base degli studi clinici con exenatide a rilascio immediato) includono nausea severa, vomito severo e rapida riduzione della glicemia. In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto a seconda dei segni clinici e dei sintomi manifestati dal paziente.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, analoghi del recettore GLP-1 (Glucagon – Like Peptide -1) – Codice ATC: A10BJ01.

#### Meccanismo d'azione

Exenatide è un agonista del recettore del peptide 1 glucagone simile (glucagon-like-peptide-1, GLP-1) che condivide numerose azioni antiiperglicemiche del 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'Adenosina Mono Fosfato (Adenosine Mono Phosphate, 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 si riduce. Quando exenatide è stato usato in associazione con metformina e/o tiazolidindione, non è stato osservato nessun aumento dell'incidenza di ipoglicemia rispetto al placebo in associazione con metformina e/o tiazolidindione, 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.

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

#### Effetti farmacodinamici

Exenatide migliora il controllo glicemico attraverso gli effetti prolungati sulla riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete di tipo 2. A differenza del GLP-1 endogeno, exenatide a rilascio prolungato ha un profilo farmacocinetico e farmacodinamico negli uomini adeguato per una somministrazione una volta a settimana.

Uno studio farmacodinamico con exenatide ha dimostrato nei pazienti con diabete di tipo 2 (n=13) un ripristino della prima fase della secrezione dell'insulina e un miglioramento della seconda fase della secrezione dell'insulina in risposta alla somministrazione di un bolo intravenoso di glucosio.

#### Efficacia e sicurezza clinica

I risultati di due studi clinici con Bydureon BCise e 6 studi clinici a lungo termine con exenatide a rilascio prolungato sono di seguito presentati; questi studi hanno coinvolto 1766 soggetti adulti (556 trattati con Bydureon BCise), 53% uomini e 47% donne, 304 soggetti (17%) avevano un'età  $\geq 65$  anni.

In aggiunta, uno studio di outcome cardiovascolare in doppio cieco controllato verso il placebo (EXSCEL) ha coinvolto 14.752 soggetti adulti con diabete di tipo 2 e qualsiasi livello di rischio CV se aggiunto alla terapia abituale.

#### Controllo glicemico

##### *Bydureon BCise*

In uno studio open-label di 28 settimane negli adulti, Bydureon BCise è stato confrontato con exenatide a rilascio immediato in soggetti con solo un programma di dieta ed esercizio fisico o con un regime stabile di medicinali ipoglicemizzanti orali. Entrambi i gruppi di trattamento hanno avuto una riduzione di HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale. Bydureon BCise ha dimostrato la superiorità rispetto a exenatide a rilascio immediato nel ridurre l'HbA<sub>1c</sub> dal basale alla settimana 28 (Tabella 2). Il periodo dello studio di 28 settimane controllato con comparatore è stato seguito da un periodo di estensione di 24 settimane durante il quale tutti i soggetti partecipanti hanno ricevuto un trattamento con il medicinale. L'effetto su HbA<sub>1c</sub> è rimasto clinicamente significativo nell'arco di 52 settimane, ma è diminuito parzialmente nel tempo nel gruppo che aveva inizialmente ricevuto Bydureon BCise.

Sia i pazienti che hanno ricevuto Bydureon BCise che exenatide a rilascio immediato hanno raggiunto una riduzione di peso alla settimana 28 rispetto al basale (Tabella 2). La differenza tra i due gruppi di trattamento non era significativa. Le riduzioni del peso corporeo sono state sostenute alla settimana 52.

**Tabella 2: Risultati di uno studio di 28 settimane con Bydureon BCise versus exenatide a rilascio immediato in associazione solo a dieta ed esercizio fisico o in associazione con un regime stabile di agenti ipoglicemizzanti per via orale (pazienti modified *intent-to-treat*<sup>1</sup>).**

|   | <b>Bydureon BCise<br/>2 mg QW</b> | <b>Exenatide a rilascio<br/>immediato 10<br/>microgrammi<br/>due volte al giorno<br/>(<b>BID</b>)</b> |
|---|-----------------------------------|---|
| N   | 229                               | 146   |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>                         |                                   |   |
| Basale  | 8,5                               | 8,5   |
| Variazione dal basale ( $\pm$ ES) <sup>2</sup>            | -1,4 ( $\pm$ 0,1)                 | -1,0 ( $\pm$ 0,1)   |
| <b>Differenza media della variazione dal basale verso</b> | <b>-0,37*</b>                     |   |

|   |                        |                   |
|---|------------------------|-------------------|
| <b>exenatide a rilascio immediato (IC 95%)<sup>2</sup></b>  | (-0,63, -0,10)         |                   |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> &lt;7%<sup>3</sup></b>                                 | 49                     | 43                |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>   |                        |                   |
| Basale  | 97                     | 97                |
| Variazione dal basale ( $\pm$ ES) <sup>2</sup>  | -1,5 ( $\pm$ 0,3)      | -1,9 ( $\pm$ 0,4) |
| <b>Differenza media della variazione dal basale verso exenatide a rilascio immediato (IC 95%)<sup>2</sup></b> | +0,40<br>(-0,48, 1,28) |                   |
| <b>Differenza media dal basale nella glicemia a digiuno (mmol/L) (<math>\pm</math> SE)<sup>2</sup></b>        | -1,8 ( $\pm$ 0,2)      | -1,3 ( $\pm$ 0,3) |
| <b>Differenza media della variazione dal basale verso exenatide a rilascio immediato (IC 95%)<sup>2</sup></b> | -0,56<br>(-1,20, 0,08) |                   |

QW = una volta alla settimana, BID = due volte al giorno, N = numero di pazienti per gruppo di trattamento, SE = errore standard, IC = intervallo di confidenza.

\* valore  $p < 0,01$ .

<sup>1</sup> Tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio.

<sup>2</sup> Metodo dei minimi quadrati.

<sup>3</sup> Ultima osservazione portata a termine (LOCF).

In uno studio open-label di 28 settimane (farmaco orale in cieco), Bydureon BCise è stato confrontato con sitagliptin e placebo nei soggetti che utilizzavano anche metformina a dosi  $\geq 1.500$  mg al giorno. Bydureon BCise ha dimostrato di essere superiore sia a sitagliptin che al placebo nel ridurre l'HbA<sub>1c</sub> dal basale alla settimana 28 (Tabella 3).

I pazienti che hanno assunto sia Bydureon BCise che sitagliptin hanno raggiunto una riduzione di peso alla settimana 28 rispetto al basale (Tabella 3). La differenza tra i due gruppi di trattamento non era significativa.

**Tabella 3: Risultati di uno studio a 28 settimane di Bydureon BCise versus sitagliptin e placebo in associazione a metformina (pazienti modified *intent-to-treat*<sup>1</sup>)**

|  | <b>Bydureon BCise 2 mg QW</b> | <b>Sitagliptin 100 mg QD</b> | <b>Placebo QD</b>  |
|--|-------------------------------|------------------------------|--------------------|
| N  | 181                           | 122                          | 61                 |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |                               |                              |                    |
| Basale   | 8,4                           | 8,5                          | 8,5                |
| Variazione dal basale ( $\pm$ SE) <sup>2</sup>   | -1,1 ( $\pm$ 0,1)             | -0,8 ( $\pm$ 0,1)            | -0,4 ( $\pm$ 0,2)  |
| <b>Differenza media della variazione dal basale versus sitagliptin (95 % IC)<sup>2</sup></b>                   | -0,38*<br>(-0,70, -0,06)      |                              |                    |
| <b>Differenza media della variazione dal basale versus placebo (95 % IC)<sup>2</sup></b>                       | -0,72**<br>(-1,15, -0,30)     |                              |                    |
| <b>Pazienti (%) che hanno ricevuto un HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %<sup>3</sup></b>                                | 43*                           | 32                           | 25                 |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |                               |                              |                    |
| Basale   | 89                            | 88                           | 89                 |
| Variazione dal basale ( $\pm$ SE) <sup>2</sup>   | -1,1 ( $\pm$ 0,3)             | -1,2 ( $\pm$ 0,3)            | + 0,2 ( $\pm$ 0,5) |
| <b>Differenza media della variazione dal basale versus sitagliptin (95 % IC)<sup>2</sup></b>                   | +0,07<br>(-0,73, 0,87)        |                              |                    |
| <b>Differenza media della variazione dal basale versus placebo (95 % IC)<sup>2</sup></b>                       | -1,27#<br>(-2,34, -0,20)      |                              |                    |
| <b>Variazione media rispetto al basale della glicemia a digiuno (mmol/L) (<math>\pm</math> SE)<sup>2</sup></b> | -1,2 ( $\pm$ 0,2)             | -0,6 ( $\pm$ 0,3)            | +0,5 ( $\pm$ 0,4)  |
| <b>Differenza media della variazione dal basale versus sitagliptin (95 % IC)<sup>2</sup></b>                   | -0,56<br>(-1,21, 0,09)        |                              |                    |
| <b>Differenza media della variazione dal basale versus placebo (95 % IC)<sup>2</sup></b>                       | -1,71§<br>(-2,59, -0,83)      |                              |                    |

QW = una volta alla settimana, QD = una volta al giorno, N = numero di pazienti per gruppo di trattamento, SE = errore standard, IC = intervallo di confidenza.

\* p-value <0.05, \*\* p-value <0.01, #nominal p-value <0.05, \$nominal p-value <0.001.

<sup>1</sup> Tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco in studio.

<sup>2</sup> Metodo dei minimi quadrati.

<sup>3</sup> Ultima osservazione portata a termine (LOCF).

#### *Exenatide a rilascio prolungato*

In due studi negli adulti exenatide 2 mg a rilascio prolungato una volta alla settimana è stato confrontato con exenatide a rilascio immediato 5 mcg somministrato due volte al giorno per 4 settimane, seguito da exenatide a rilascio immediato 10 mcg somministrato due volte al giorno. Uno studio era della durata di 24 settimane (n = 252) e l'altro di 30 settimane (n = 295) seguito da un'estensione in open-label in cui tutti i pazienti sono stati trattati con exenatide 2 mg a rilascio prolungato una volta alla settimana, per ulteriori 7 anni (n = 258). In entrambi gli studi, le diminuzioni di HbA<sub>1c</sub> erano evidenti in entrambi i gruppi di trattamento già nella prima misurazione di HbA<sub>1c</sub> dopo trattamento (settimane 4 o 6).

Exenatide a rilascio prolungato ha determinato una riduzione statisticamente significativa di HbA<sub>1c</sub> rispetto ai pazienti che hanno ricevuto exenatide a rilascio immediato (Tabella 4).

Un numero di soggetti clinicamente e statisticamente rilevante trattati con exenatide a rilascio prolungato ha raggiunto una riduzione di HbA<sub>1c</sub> versus exenatide a rilascio immediato, indipendentemente dalla terapia antidiabetica di base in entrambi gli studi.

Un numero di soggetti clinicamente e statisticamente rilevante trattati con exenatide a rilascio prolungato ha raggiunto una riduzione di HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% o <7% nei due studi (p <0,05 e p ≤ 0,0001 rispettivamente) versus exenatide a rilascio immediato.

Sia i pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato che a rilascio immediato hanno raggiunto una riduzione di peso rispetto al basale, sebbene la differenza tra i due bracci di trattamento non fosse significativa.

Nell'estensione non controllata dello studio, i pazienti valutabili che passavano da exenatide a rilascio immediato a exenatide a rilascio prolungato alla settimana 30 (n = 121), hanno ottenuto lo stesso miglioramento di HbA<sub>1c</sub> del - 2,0% alla settimana 52 rispetto al basale così come i pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato. Per tutti i pazienti che hanno completato l'estensione dello studio non controllata di 7 anni (n = 122 su 258 pazienti inclusi nella fase di estensione), l'HbA<sub>1c</sub> è gradualmente aumentata nel tempo dalla settimana 52 in poi, ma è risultata comunque ridotta rispetto al basale dopo 7 anni (-1,5%). La perdita di peso è stata mantenuta per 7 anni in questi pazienti.

**Tabella 4: Risultati di due studi di exenatide a rilascio prolungato versus exenatide a rilascio immediato in associazione solo a dieta ed esercizio fisico, a metformina e/o sulfanilurea e a metformina e/o tiazolidindione (pazienti *intent-to-treat*)**

| <b>Studio a 24 settimane</b>   | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg</b> | <b>Exenatide a rilascio immediato 10 microgrammi due volte al giorno</b> |
|--|---|--|
| N  | 129   | 123  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |   |  |
| Basale   | 8,5   | 8,4  |
| Variazione dal basale (±ES)  | -1,6 (±0,1)**                               | -0,9 (±0,1)  |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)</b> | -0,67 (-0,94, -0,39)**                      |  |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</b>              | 58  | 30   |
| <b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)</b>                      | -1,4 (±0,2)                                 | -0,3 (±0,2)  |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |   |  |
| Basale   | 97  | 94   |

|  |                       |                   |
|--|-----------------------|-------------------|
| Variazione dal basale ( $\pm$ ES)  | -2,3 ( $\pm$ 0,4)     | -1,4 ( $\pm$ 0,4) |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)</b>   | -0,95 (-1,91, 0,01)   |                   |
| <b>Studio a 30 settimane</b>   |                       |                   |
| N  | 148                   | 147               |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |                       |                   |
| Basale   | 8,3                   | 8,3               |
| Variazione dal basale ( $\pm$ ES)  | -1,9 ( $\pm$ 0,1)*    | -1,5 ( $\pm$ 0,1) |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)</b>   | -0,33 (-0,54, -0,12)* |                   |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math> 7 %</b> | 73                    | 57                |
| <b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (<math>\pm</math>ES)</b>         | -2,3 ( $\pm$ 0,2)     | -1,4 ( $\pm$ 0,2) |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |                       |                   |
| Basale   | 102                   | 102               |
| Variazione dal basale ( $\pm$ ES)  | -3,7 ( $\pm$ 0,5)     | -3,6 ( $\pm$ 0,5) |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)</b>   | -0,08 (-1,29, 1,12)   |                   |

ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, \* p <0,05, \*\*p <0,0001

È stato condotto uno studio di 26 settimane negli adulti in cui exenatide a rilascio prolungato 2 mg è stato confrontato con insulina glargine una volta al giorno. Rispetto al trattamento con insulina glargine, exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato una maggiore variazione dell'HbA<sub>1c</sub>, ha significativamente ridotto il peso corporeo medio ed è stato associato a un minor numero di eventi di ipoglicemia (Tabella 5).

**Tabella 5: Risultati di uno studio clinico della durata di 26 settimane su exenatide a rilascio prolungato versus insulina glargine in associazione con metformina da sola o metformina e sulfonilurea (pazienti *intent-to-treat*).**

|  | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg</b> | <b>Insulina glargine<sup>1</sup></b> |
|--|---|--------------------------------------|
| N  | 233   | 223                                  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |   |                                      |
| Basale   | 8,3   | 8,3                                  |
| Variazione dal basale ( $\pm$ SE)  | -1,5 ( $\pm$ 0,1)*                          | -1,3 ( $\pm$ 0,1)*                   |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (95 % IC)</b>  | -0,16 (-0,29, -0,03)*                       |                                      |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math> 7 %</b> | 62  | 54                                   |
| <b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (<math>\pm</math> SE)</b>        | -2,1 ( $\pm$ 0,2)                           | -2,8 ( $\pm$ 0,2)                    |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |   |                                      |
| Basale   | 91  | 91                                   |
| Variazione dal basale ( $\pm$ SE)  | -2,6 ( $\pm$ 0,2)                           | +1,4 ( $\pm$ 0,2)                    |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (95 % IC)</b>  | -4,05 (-4,57, -3,52)*                       |                                      |

SE = errore standard, IC= intervallo di confidenza, \* p <0,05

<sup>1</sup> L'insulina glargine è stata dosata a una concentrazione target di glucosio compresa tra 4,0 e 5,5 mmol/L (da 72 a 100 mg/dL).

La dose media di insulina glargine all'inizio del trattamento è stata di 10,1 UI/die in aumento a 31,1 UI/die per i pazienti trattati con insulina glargine.

I risultati alla settimana 156 erano coerenti con quelli precedentemente riportati nella relazione provvisoria alla settimana 26. Il trattamento con exenatide a rilascio prolungato ha migliorato in maniera persistente e significativa il controllo glicemico e il controllo del peso, rispetto al trattamento con insulina glargine. I risultati sulla sicurezza a 156 settimane sono stati coerenti con quelli riportati a

26 settimane.

In uno studio in doppio cieco della durata di 26 settimane, exenatide a rilascio prolungato è stato confrontato con dosi giornaliere massime di sitagliptin e pioglitazone in soggetti adulti che utilizzavano anche metformina. Tutti i gruppi di trattamento hanno avuto una significativa riduzione di HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale. Exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato superiorità sia verso sitagliptin che pioglitazone nel cambiamento di HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale.

Exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato una riduzione di peso significativamente maggiore rispetto a sitagliptin. I pazienti trattati con pioglitazone hanno aumentato il peso (Tabella 6).

**Tabella 6: Risultati di uno studio a 26 settimane di exenatide a rilascio prolungato versus sitagliptin e versus pioglitazone in associazione a metformina (pazienti *intent-to-treat*)**

|  | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg</b> | <b>Sitagliptin 100 mg</b> | <b>Pioglitazone 45 mg</b> |
|--|---|---------------------------|---------------------------|
| N  | 160   | 166                       | 165                       |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |   |                           |                           |
| Basale   | 8,6   | 8,5                       | 8,5                       |
| Variazione dal basale (±ES)  | -1,6 (±0,1)*                                | -0,9 (±0,1)*              | -1,2 (±0,1)*              |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) versus sitagliptin</b>  | -0,63 (-0,89, -0,37)**                      |                           |                           |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) versus pioglitazone</b> | -0,32 (-0,57, -0,06)*                       |                           |                           |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> ≤7%</b>                                     | 62  | 36                        | 49                        |
| <b>Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)</b>  | -1,8 (±0,2)                                 | -0,9 (±0,2)               | -1,5 (±0,2)               |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |   |                           |                           |
| Basale   | 89  | 87                        | 88                        |
| Variazione dal basale (±ES)  | -2,3 (±0,3)                                 | -0,8 (±0,3)               | +2,8 (±0,3)               |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) versus sitagliptin</b>  | -1,54 (-2,35, -0,72)*                       |                           |                           |
| <b>Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) versus pioglitazone</b> | -5,10 (-5,91, -4,28)**                      |                           |                           |

ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, \* p < 0,05, \*\*p < 0,0001

In uno studio negli adulti a 28 settimane, in doppio cieco, l'associazione a rilascio prolungato di exenatide e dapagliflozin è stata confrontata con exenatide a rilascio prolungato da solo e a dapagliflozin da solo in soggetti che stavano assumendo metformina. Tutti i gruppi di trattamento hanno avuto una riduzione in HbA<sub>1c</sub>, rispetto al valore basale. Il gruppo di trattamento con exenatide a rilascio prolungato e dapagliflozin ha dimostrato riduzioni in HbA<sub>1c</sub> superiori dal valore basale rispetto a exenatide a rilascio prolungato da solo e a dapagliflozin da solo (Tabella 7).

L'associazione di exenatide a rilascio prolungato e dapagliflozin ha dimostrato una riduzione del peso corporeo significativamente più grande rispetto ad altri medicinali da soli (Tabella 7).

**Tabella 7: Risultati di uno studio a 28 settimane di exenatide a rilascio prolungato e dapagliflozin versus exenatide a rilascio prolungato da solo e dapagliflozin da solo, in associazione con metformina (pazienti *intent-to-treat*)**

|  | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW + Dapagliflozin 10 mg QD</b> | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW + Placebo QD</b> | <b>Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW</b> |
|--|---|---|--|
| <b>N</b>   | <b>228</b>  | <b>227</b>  | <b>230</b>                                 |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |   |   |  |
| Basale   | 9,3   | 9,3   | 9,3  |
| Variazione dal basale (±ES) <sup>a</sup>   | -2,0 (±0,1)   | -1,6 (±0,1)   | -1,4 (±0,1)                                |
| Differenza media della variazione dal basale tra l'associazione e il singolo medicinale attivo (IC 95%)  |   | -0,38*<br>(-0,63, -0,13)                                    | -0,59**<br>(-0,84, -0,34)                  |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>                                      | 45  | 27  | 19   |
| <b>Variazione media dal basale della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)<sup>a</sup></b>                   | -3,7 (±0,2)   | -2,5 (±0,2)   | -2,7 (±0,2)                                |
| Differenza media della variazione dal basale tra l'associazione e il singolo medicinale attivo (IC 95 %) |   | -1,12**<br>(-1,55, -0,68)                                   | -0,92**<br>(-1,36, -0,49)                  |
| <b>Variazione media dal basale della glicemia a 2 ore dopo il pranzo (mmol/L) (±ES)<sup>a</sup></b>      | -4,9 (±0,2)   | -3,3 (±0,2)   | -3,4 (±0,2)                                |
| Differenza media della variazione dal basale tra l'associazione e il singolo medicinale attivo (95 % IC) |   | -1,54**<br>(-2,10, -0,98)                                   | -1,49**<br>(-2,04, -0,93)                  |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |   |   |  |
| Basale   | 92  | 89  | 91   |
| Variazione dal basale (±ES) <sup>a</sup>   | -3,6 (±0,3)   | -1,6 (±0,3)   | -2,2 (±0,3)                                |
| Differenza media della variazione dal basale tra l'associazione e il singolo medicinale attivo (IC 95 %) |   | -2,00**<br>(-2,79, -1,20)                                   | -1,33**<br>(-2,12, -0,55)                  |

QW=once weekly=una volta alla settimana, QD=once daily=una volta al giorno, ES=errore standard, IC=intervallo di confidenza, N=numero di pazienti.

<sup>a</sup> Metodo dei minimi quadrati aggiustato (Metodo LS) e differenza(e) nella variazione nel gruppo di trattamento dai valori del basale alla settimana 28 sono stati modellati usando un modello misto con misurazioni ripetute (MMRM) inclusi trattamento, area geografica, basale HbA<sub>1c</sub> (< 9,0 % o ≥ 9,0 %), settimana, e interazione di trattamento per settimana come fattori fissati e valore basale come covariato.

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

P-values sono tutti aggiustati e p-values per molteplicità.

Analisi escludono misurazioni post terapia di salvataggio e post sospensione prematura del medicinale in uso.

In uno studio a doppio cieco della durata di 28 settimane negli adulti, exenatide a rilascio prolungato aggiunto ad insulina glargine da sola o con metformina è stato confrontato con placebo aggiunto ad insulina glargine da sola o con metformina. L'insulina glargine è stata dosata sulla base della glicemia a digiuno da 4,0 a 5,5 mmol/L (da 72 a 99 mg/dL). Exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato una superiorità rispetto al placebo nella riduzione di HbA<sub>1c</sub> dal basale alla settimana 28 (Tabella 8).

Exenatide a rilascio prolungato ha mostrato una superiorità rispetto al placebo nella riduzione del peso corporeo alla settimana 28 (Tabella 8).

**Tabella 8: Risultati di uno studio a 28-settimane di exenatide a rilascio prolungato versus placebo in associazione con insulina glargine da sola o con metformina (pazienti *intent-to-treat*)**

|   | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg + Insulina glargine<sup>a</sup></b> | <b>Placebo + Insulina glargine<sup>a</sup></b> |
|---|---|--|
| N   | 230   | 228  |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>   |   |  |
| Basale  | 8,5   | 8,5  |
| Variatione dal basale (±ES) <sup>b</sup>  | -1,0 (±0,1)   | -0,2 (±0,1)                                    |
| Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)   | -0,74*<br>(-0,94, -0,54)  |  |
| <b>Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %<sup>c</sup></b>                                   | 33*   | 7  |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>   |   |  |
| Basale  | 94  | 94   |
| Variatione dal basale (± ES) <sup>b</sup>   | -1,0 (±0,3)   | 0,5 (±0,3)                                     |
| Variatione media dal valore basale tra i trattamenti (IC 95%)   | -1,52*<br>(-2,19, -0,85)  |  |
| <b>Variatione dal basale del glucosio plasmatico nelle 2 ore dal post-prandiale (mmol/L) (± ES)<sup>b,d</sup></b> | -1,6 (±0,3)   | -0,1 (±0,3)                                    |
| Variatione media dal valore basale tra i trattamenti (IC 95%)   | -1,54*<br>(-2,17, -0,91)  |  |

N=numero di pazienti in ogni gruppo di trattamento, ES = errore standard, IC= intervallo di confidenza, \*p-value <0.001 (aggiustato per molteplicità).

- a. Il LS significa che la modifica della dose media giornaliera di insulina è stata di 1,6 unità per il gruppo di exenatide a rilascio prolungato e 3,5 unità per il gruppo placebo.
- b. Metodo dei minimi quadrati aggiustato (Metodo LS) e differenza(e) tra i gruppi di trattamento nella variazione dal basale alla settimana 28 sono stati messi in un modello usando un modello misto con misurazioni ripetute (MMRM) che ha incluso trattamento, area geografica, HbA<sub>1c</sub> basale (< 9,0 % o ≥ 9,0 %), trattamento al basale di SU (si o no), settimana, e interazione trattamento per settimana come fattori fissi e valore basale come covariata. Il cambiamento assoluto nella glicemia 2 ore post prandiale alla settimana 28 è modellata in modo simile utilizzando ANCOVA.
- c. Tutti i pazienti con dati di endpoint mancanti sono stati classificati come non-responsivi.
- d. Dopo un test standard di tolleranza del pasto.

Le analisi escludono le misurazioni post terapia di soccorso e post discontinuazione prematura del farmaco in studio

### Valutazione cardiovascolare

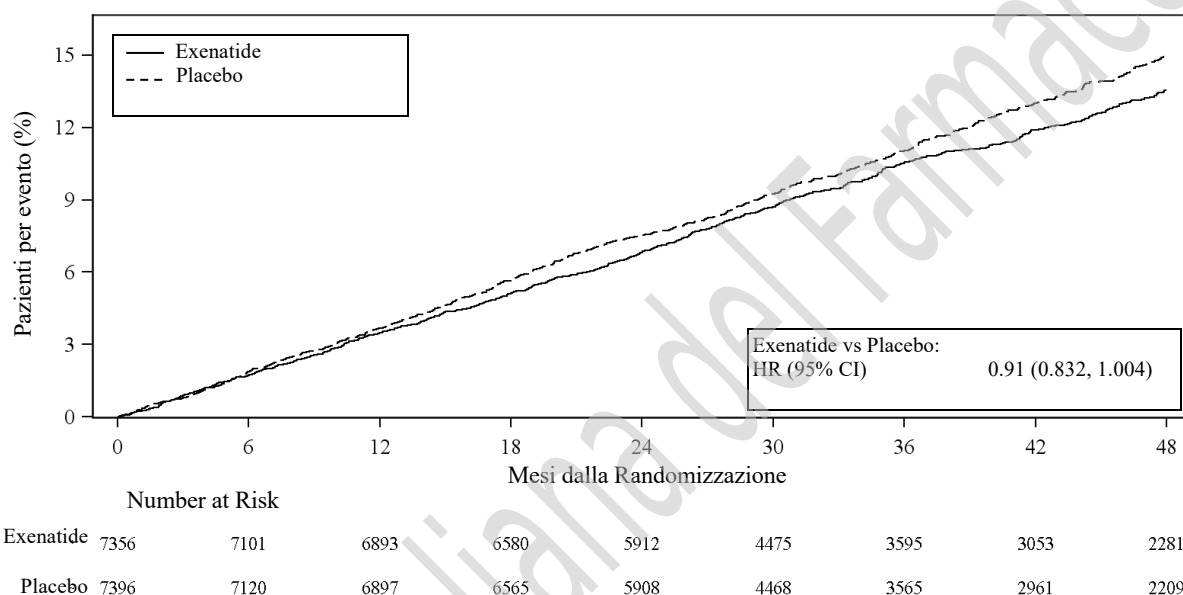
EXSCEL era uno studio pragmatico di outcome cardiovascolare (CV) in pazienti adulti con diabete di tipo 2 e qualsiasi livello di rischio CV. Un totale di 14.752 pazienti erano randomizzati 1:1 per entrambi exenatide 2 mg a rilascio prolungato una volta a settimana o placebo, aggiunto alla terapia abituale che potrebbe includere l'utilizzo di inibitori dell' SGLT2. I pazienti sono stati seguiti come in una pratica clinica di routine per una media di 38.7 mesi con una durata media del trattamento di 27.8 mesi. Lo stato vitale era noto al termine dello studio per il 98.9% e il 98.8% dei pazienti trattati nel gruppo con exenatide a rilascio prolungato e placebo, rispettivamente. L'età media all'inizio dello studio era 62 anni (con l'8,5% dei pazienti di età ≥75). Approssimativamente il 62% dei pazienti era di sesso maschile. La media dell'Indice di Massa Corporea (IMC) era di 32.7 kg/m<sup>2</sup> e la media di durata del diabete era 13,1 anni. La media della HbA<sub>1c</sub> era 8.1%. Approssimativamente il 49,3% ha una lieve insufficienza renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] da ≥60 a ≤89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) e il 21.6% ha un'insufficienza renale moderata (eGFR da ≥30 a ≤59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Complessivamente, il 26.9% dei pazienti non ha avuto alcun evento CV precedente, il 73.1% ha avuto almeno un precedente evento CV.



L'endpoint primario di sicurezza (non inferiorità) ed efficacia (superiorità) in EXSCEL era il tempo fino al primo Evento Avverso Cardiaco Confermato (MACE): morte cardiovascolare (CV)- correlata, infarto miocardico (IM) non fatale o ictus non fatale. La mortalità correlata a tutte le cause era valutata dall'endpoint secondario iniziale.

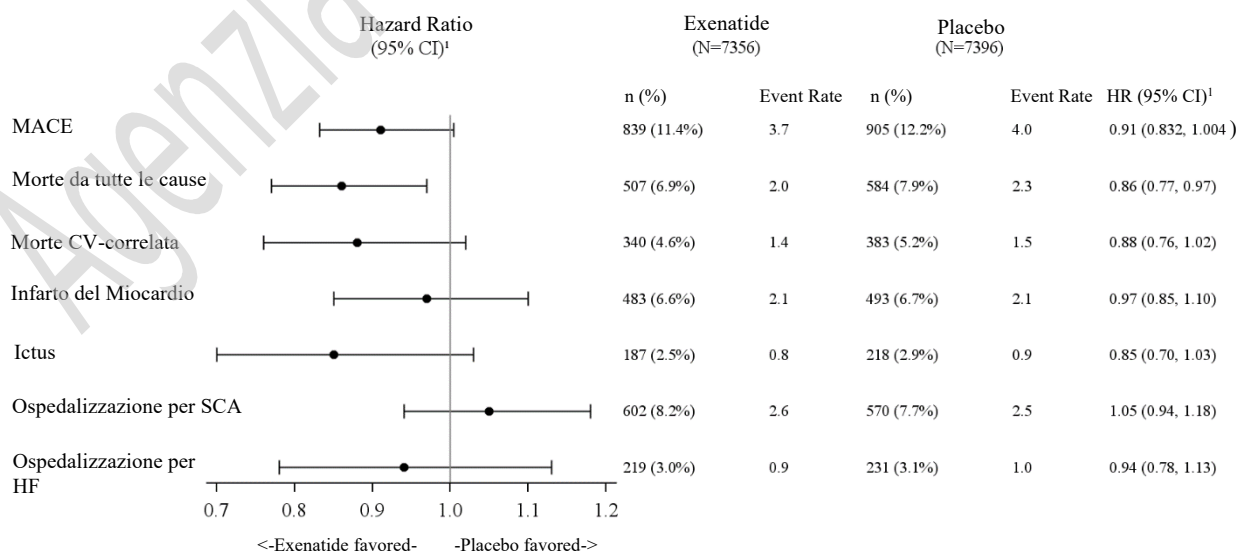
Exenatide a rilascio prolungato non aumenta il rischio cardiovascolare in pazienti con diabete mellito di tipo 2 paragonato al placebo se aggiunto alla terapia abituale (HR:0.91; 95% IC: 0.832, 1.004; P<0.001 per non-inferiorità) vedere Figura 1. In un'analisi dei sottogruppi pre-specificati in EXSCEL, l'HR per MACE era 0,86 (95% IC: 0,77–0,97) nei pazienti con eGFR basale  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e 1,01 (95% IC: 0,86–1,19) in pazienti con eGFR basale < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. I risultati degli endpoints composti primario e secondario sono mostrati in Figura 2.

**Figura 1: Tempo fino al primo giudicato MACE (pazienti *intent-to-treat*)**



HR=hazard ratio, CI=intervallo di confidenza

**Figura 2: Forest Plot: Analisi degli Endpoints primario e secondario (pazienti *intent-to-treat*)**



SCA=sindrome coronarica acuta; IC= intervallo di confidenza; CV= cardiovascolare; HF=insufficienza cardiaca ; HR=hazard ratio; MACE=evento avverso cardiaco maggiore; MI=infarto miocardico; n=numero di pazienti con un evento; N=numero di pazienti nel gruppo di trattamento.

<sup>1</sup> HR (attivo/placebo) e IC sono basati sul modello degli hazards di regressione di Cox, stratificato da un evento CV precedente, con un gruppo di trattamento solo come esplicativa.

Il bisogno di un anti iperglicemico aggiuntivo era ridotto del 33% nel gruppo trattato con exenatide a rilascio prolungato (incidenza di esposizione corretta del 10.5 per 100 pt-anno) in confronto al gruppo trattato con il placebo (incidenza di esposizione corretta del 15.7 per 100 pt-anno). Una riduzione della HbA<sub>1c</sub> era osservata nel corso del trial clinici con una differenza di trattamento complessiva del -0.53% (exenatide a rilascio prolungato vs. placebo).

#### Peso corporeo

Una riduzione del peso corporeo rispetto al basale è stata osservata in tutti gli studi con formulazioni di exenatide a rilascio prolungato. Questa riduzione del peso corporeo è stata osservata indipendentemente dal verificarsi di nausea sebbene la riduzione fosse maggiore nel gruppo con la nausea (riduzione media da -1,9 kg a -5,2 kg in presenza di nausea rispetto a una riduzione da -1,0 kg a -2,9 kg con assenza di nausea).

#### Glicemia plasmatica/sierica

Il trattamento con exenatide a rilascio prolungato ha determinato riduzioni significative della glicemia plasmatica/sierica a digiuno, queste riduzioni sono state osservate già dopo 4 settimane. Nello studio controllato verso placebo con insulina glargine, alla settimana 28 la variazione dal basale della glicemia a digiuno è stata di -0,7 mmol/L per il gruppo con exenatide a rilascio prolungato e -0,1 mmol/L per il gruppo con placebo.

Ulteriori riduzioni sono state osservate nelle concentrazioni postprandiali.

Per entrambe le formulazioni di exenatide a rilascio prolungato, il miglioramento della glicemia plasmatica a digiuno è stato mantenuto per 52 settimane.

#### Funzione beta-cellulare

Gli studi clinici con formulazioni di exenatide a rilascio prolungato hanno indicato un miglioramento della funzione beta-cellulare, usando metodi di misurazione come "l'homeostasis model assessment" (HOMA-B). La durata dell'effetto sulla funzione beta-cellulare è stata mantenuta per 52 settimane.

#### Pressione del sangue

Negli studi con formulazioni di exenatide a rilascio prolungato è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica (da 0,8 mmHg a 4,7 mmHg). In uno studio di confronto con exenatide a rilascio immediato a 30 settimane sia exenatide a rilascio prolungato che exenatide a rilascio immediato hanno ridotto in maniera significativa la pressione del sangue sistolica dal valore basale (4,7±1,1 mmHg e 3,4±1,1 mmHg rispettivamente) e la differenza tra i trattamenti non è stata significativa. Il miglioramento della pressione sanguigna è stato mantenuto per 52 settimane.

Nello studio con insulina glargine controllato verso placebo, alla settimana 28 le variazioni dal basale nella pressione del sangue sistolica è stata di -2,6 mmHg per il gruppo trattato con exenatide a rilascio prolungato e di -0,7 mmHg per il gruppo con placebo.

Alla settimana 28 il trattamento con exenatide a rilascio prolungato in associazione e dapagliflozin ha determinato una riduzione significativa di -4,3±0,8 mmHg del cambiamento medio nella pressione sanguigna sistolica rispetto a exenatide a rilascio prolungato da solo di -1,2±0,8 mmHg (p<0,01) o a dapagliflozin da solo di -1,8±0,8 mmHg (p<0,05).

#### Lipidi a digiuno

Exenatide a rilascio prolungato non ha mostrato effetti negativi sui parametri dei lipidi.

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza di exenatide a rilascio prolungato 2 mg una volta alla settimana o del placebo sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli in adolescenti e bambini dai 10 anni di età in su con diabete di tipo 2 trattati con dieta ed esercizio fisico da soli o in associazione con una dose stabile di agenti antidiabetici orali e/o

insulina. L'exenatide a rilascio prolungato è risultata superiore al placebo nel ridurre l'HbA<sub>1c</sub> dopo 24 settimane (Tabella 9).

**Tabella 9: Risultati di uno studio di 24 settimane di exenatide a rilascio prolungato versus placebo in pazienti adolescenti e pediatrici dai 10 anni di età in su (pazienti *intent-to-treat*)**

|  | <b>Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW</b> | <b>Placebo QW</b> |
|--|--|-------------------|
| <b>Popolazione <i>Intent-to-Treat</i> (N)</b>                                  | 58   | 24                |
| <b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>  |  |                   |
| Basale   | 8,11   | 8,22              |
| Variazione dal basale (± ES)   | -0,36 (0,18)                                   | 0,49 (0,27)       |
| Differenza media della variazione dal basale vs. Placebo (IC 95%) <sup>a</sup> | -0,85 (-1,51; -0,19)*                          |                   |
| <b>Glicemia media a digiuno (mmol/L)</b>                                       |  |                   |
| Basale   | 9,24   | 9,08              |
| Variazione dal basale (± ES)   | -0,29 (0,424)                                  | 0,91 (0,63)       |
| Differenza media della variazione dal basale vs. Placebo (IC 95%) <sup>b</sup> | -1,2 (-2,72; 0,32)                             |                   |
| <b>Peso corporeo medio (kg)</b>  |  |                   |
| Basale   | 100,33   | 96,96             |
| Variazione dal basale (± ES)   | -0,59 (0,67)                                   | 0,63 (0,98)       |
| Variazione media della differenza (IC 95%) <sup>b</sup>                        | -1,22 (-3,59; 1,15)                            |                   |
| <b>Percentuale che ottiene HbA<sub>1c</sub> &lt;7.0%</b>                       | 31,0%  | 8,3%              |
| <b>Percentuale che ottiene HbA<sub>1c</sub> ≤6.5%</b>                          | 19,0%  | 4,2%              |
| <b>Percentuale che ottiene HbA<sub>1c</sub> &lt;6.5%</b>                       | 19,0%  | 4,2%              |

\*p=0,012

<sup>a</sup> La media LS aggiustata e la differenza del gruppo di trattamento nella variazione rispetto ai valori basali ad ogni visita sono modellate utilizzando un MMRM che include gruppo di trattamento, regione, visita, interazione gruppo di trattamento per visita, HbA<sub>1c</sub> basale e HbA<sub>1c</sub> basale per interazione visita come effetti fissi, utilizzando una matrice di covarianza non strutturata.

<sup>b</sup> La media LS aggiustata e la differenza del gruppo di trattamento nella variazione rispetto ai valori basali ad ogni visita sono modellate utilizzando un MMRM che include gruppo di trattamento, regione, visita, interazione gruppo di trattamento per visita, valore basale, HbA<sub>1c</sub> di screening (< 9,0% o ≥ 9,0%), e valore basale per interazione visita come effetti fissi, utilizzando una matrice di covarianza non strutturata.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le caratteristiche di assorbimento di exenatide riflettono le caratteristiche del rilascio prolungato proprie della formulazione di exenatide a rilascio prolungato. Una volta assorbito in circolo, exenatide viene distribuito ed eliminato secondo le proprietà farmacocinetiche sistemiche conosciute (come descritte in questo paragrafo).

### Assorbimento

Dopo la somministrazione settimanale di Bydureon BCise 2 mg, le concentrazioni medie di exenatide hanno superato le concentrazioni minime efficaci (~50 pg/mL) in 2 settimane con un aumento graduale della concentrazione plasmatica media di exenatide fino alla settimana 8. Successivamente sono state mantenute delle concentrazioni di exenatide di circa 153-208 pg/mL indicando che è stato raggiunto lo stato stazionario. Le concentrazioni di exenatide allo stato stazionario sono mantenute

nell'intervallo di tempo di una settimana tra i dosaggi con una minima fluttuazione (di picchi e depressioni) da questa concentrazione terapeutica media.

#### 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 eliminato principalmente per filtrazione glomerulare con successiva degradazione proteolitica. La clearance apparente media di exenatide è 9 l/h. Queste caratteristiche farmacocinetiche di exenatide sono indipendenti dalla dose. Circa 10 settimane dopo la sospensione della terapia con exenatide a rilascio prolungato, le concentrazioni plasmatiche medie di exenatide sono scese sotto le concentrazioni minime rilevabili.

#### Popolazioni speciali

##### *Danno renale*

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nelle concentrazioni di exenatide allo stadio stazionario o nella tollerabilità in pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (eGFR da 30 a 89 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) trattati con Bydureon BCisrispetto a quelli con funzionalità renale normale.

##### *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, etnia e peso corporeo*

Sesso, etnia e peso corporeo non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulle proprietà farmacocinetiche di exenatide.

##### *Anziani*

I dati nei pazienti anziani sono limitati, ma non suggeriscono alcuna variazione marcata nell'esposizione ad exenatide con l'aumento dell'età fino a circa 75 anni.

In uno studio di farmacocinetica con exenatide a rilascio immediato in pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione di exenatide (10 microgrammi) ha determinato un aumento medio dell'AUC di exenatide del 36% in 15 soggetti anziani di età compresa 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*

L'analisi farmacocinetica di popolazione in adolescenti e bambini con basso titolo ADA dai 10 anni di età in su con diabete mellito di tipo 2 ha dimostrato che la somministrazione di exenatide a rilascio prolungato (2 mg) ha determinato un'esposizione simile a quella osservata negli adulti.

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità condotti con formulazioni di exenatide a rilascio immediato o exenatide a rilascio prolungato.

Tumori tiroidei sono stati osservati in ratti e topi con agonisti del recettore GLP-1 a lunga durata d'azione. In uno studio di carcinogenesi a 2 anni sul ratto con exenatide a rilascio prolungato, è stata osservata un'aumentata incidenza di adenomi delle cellule C e carcinomi a cellule C a dosi  $\geq 2$  volte l'esposizione sistemica umana in base all'AUC. La rilevanza clinica di questi risultati è attualmente sconosciuta.

Gli studi su animali con exenatide non hanno indicato effetti dannosi diretti sulla fertilità; alte dosi di exenatide hanno causato effetti sullo scheletro e ridotto lo sviluppo fetale e neonatale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Polvere

poly (D,L-lactide-co-glicolide)  
saccarosio

#### Solvente

Trigliceridi a catena media

### **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.

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

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

Prima dell'uso, le penne possono essere tenute fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Le penne devono essere conservate in posizione orizzontale.

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

La sospensione è confezionata in un flaconcino di vetro Tipo I di 2 mL chiuso ad un'estremità con una combinazione gomma/cappuccio (bromobutile) e all'altra estremità con uno stantuffo in gomma (bromobutile). Il medicinale finito è costituito dalla cartuccia riempita con la sospensione montata nella penna. La penna contiene un ago integrato.

Confezione da 4 singole dosi di penne preriempite (BCise) e una confezione multipla contenente 12 (3 confezioni da 4) singole dosi di penne preriempite (BCise).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

La penna preriempita è monouso.

I pazienti e il personale di assistenza non sanitario devono essere istruiti da un operatore sanitario.

La penna BCise deve essere estratta dal frigorifero e lasciata riposare in posizione orizzontale per almeno 15 minuti prima dell'iniezione. La sospensione deve essere miscelata agitando energicamente per almeno 15 secondi. La sospensione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. La sospensione deve essere utilizzata solo se è uniformemente miscelata, da bianca a bianca sporca e torbida, senza polvere bianca visibile lungo il lato, la parte inferiore o superiore della finestra della penna. Dopo che la sospensione è stata completamente miscelata, le fasi di preparazione devono essere

completate immediatamente e la sospensione deve essere iniettata per via sottocutanea. Si prega di consultare il foglio illustrativo e le "Istruzioni per l'utilizzatore" per ulteriori informazioni sulla sospensione e la somministrazione.

Il paziente deve essere istruito su come smaltire la penna in modo sicuro dopo ogni iniezione.

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

#### **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/1/11/696/005-006

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

Data della prima autorizzazione: 17 giugno 2011

Data del rinnovo più recente: 18 Febbraio 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 produttore responsabile del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Svezia

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park,  
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA  
Regno Unito

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

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*, paragrafo 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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate 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).