ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eperzan 30 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Eperzan 50 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Eperzan 30 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Dopo ricostituzione, ogni penna rilascia 30 mg di albiglutide per 0,5 ml.

Eperzan 50 mg polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Dopo ricostituzione, ogni penna rilascia 50 mg di albiglutide per 0,5 ml.

Albiglutide è una proteina ricombinante di fusione costituita da due copie di una sequenza di 30 amminoacidi del peptide 1 umano simile al glucagone modificato, geneticamente fuse in serie all'albumina umana.

Albiglutide è prodotta da cellule di *Saccharomyces cerevisiae* mediante tecnologia del DNA ricombinante.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.
Polvere: liofilizzata di colore da bianco a giallo.

Solvente: soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Eperzan è indicato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 negli adulti per migliorare il controllo glicemico in:

<u>Monoterapia</u>
Quando la dieta e l'esercizio fisico da soli non forniscono un adeguato controllo della glicemia nei pazienti per i quali l'uso di metformina è considerato inappropriato per controindicazioni o intolleranza.

<u>Terapia di associazione</u>
In associazione con altri prodotti ipoglicemizzanti, tra cui l'insulina basale, quando questi, insieme con la dieta e l'esercizio fisico, non forniscono un adeguato controllo glicemico (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse associazioni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

<u>Posologia</u>
La dose raccomandata di Eperzan è di 30 mg alla settimana, somministrati per via sottocutanea.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose può aumentare fino a 50 mg una volta alla settimana sulla base della risposta glicemica individuale.

Quando Eperzan viene aggiunto alla terapia esistente con metformina, non è necessario alcun aggiustamento della dose di metformina. Può essere necessario ridurre la dose dei secretagoghi dell'insulina (come le sulfaniluree) o dell'insulina somministrati in concomitanza per ridurre il rischio di ipoglicemia all'inizio della terapia con Eperzan (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). L'uso di Eperzan non richiede un auto-controllo specifico della glicemia. Tuttavia, se usato in associazione con una sulfanilurea o una insulina basale, l'auto-controllo della glicemia può diventare necessario per aggiustare la dose di sulfanilurea o di insulina basale.

Eperzan può essere somministrato in ogni momento del giorno indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Eperzan deve essere somministrato una volta alla settimana, lo stesso giorno ogni settimana. Il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato, se necessario, tenendo presente che l'ultima dose sia stata assunta almeno 4 giorni prima.

Se una dose viene dimenticata, è necessario somministrarla appena possibile entro 3 giorni dopo la dose dimenticata. Successivamente, i pazienti possono riprendere la somministrazione nel loro giorno abituale di somministrazione. Se i pazienti si accorgono della dimenticanza oltre 3 giorni dalla data di somministrazione abituale, devono aspettare e somministrare la loro dose settimanale regolarmente programmata.

Popolazione anziana (≥65 anni)
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in funzione dell'età. L'esperienza clinica in pazienti ≥75 anni è molto limitata (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale lieve e moderata (eGFR da 60 a 89 e da 30 a 59 ml/min/1,73m^2, rispettivamente) (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1, 5.2).
L'esperienza in pazienti con insufficienza renale grave (<30 ml/min/1,73m^2) o in dialisi è limitata e quindi Eperzan non è raccomandato in questa popolazione (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1, 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica. Non ci sono studi in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
Non è stata stabilita la sicurezza e l'efficacia di Eperzan nei bambini ed adolescenti al di sotto dei 18 anni (vedere paragrafo 5.2). Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
Eperzan si autosomministra per via sottocutanea nell'addome, coscia, o parte superiore del braccio.

Non deve essere somministrato per via endovenosa o per via intramuscolare.

Ogni iniettore a penna deve essere utilizzato da una sola persona ed una sola volta.

La polvere liofilizzata contenuta nella penna deve essere ricostituita prima della somministrazione. Per le istruzioni sulla ricostituzione di Eperzan prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e le istruzioni per l'uso incluse nel Foglio Illustrativo.

Quando si usa Eperzan ed insulina, ogni medicinale deve essere somministrato con iniezioni separate.
Non mescolare mai i due medicinali. È accettabile iniettare Eperzan e insulina nella stessa regione del corpo ma le iniezioni non devono essere adiacenti l'una all'altra.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Non c'è esperienza con Eperzan in pazienti con diabete mellito tipo 1 e non deve essere usato in questi pazienti. Eperzan non deve essere usato per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Pancreatite acuta
L'uso di agonisti dei recettori GLP-1 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. In studi clinici, è stata riportata pancreatite acuta in associazione con Eperzan (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta. Se c'è un sospetto di pancreatite, Eperzan deve essere sospeso; se la pancreatite viene confermata, Eperzan non deve essere ripreso. È necessario prestare cautela in pazienti con storia di pancreatite.

Ipoglicemia
Il rischio di ipoglicemia aumenta quando Eperzan è utilizzato in associazione con secretagoghi dell'insulina (come la sulfanilurea) o con l'insulina. Quindi, i pazienti potrebbero richiedere una dose più bassa di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafi 4.2, 4.8).

Malattie gastrointestinali gravi
L'uso di agonisti dei recettori GLP-1 può essere associato a reazioni avverse gastrointestinali. Eperzan non è stato studiato in pazienti con malattie gastrointestinali gravi, inclusa gastroparesi grave, l'uso non è quindi raccomandato in questi pazienti.

Insufficienza renale
Pazienti con insufficienza renale grave che assumono Eperzan hanno sperimentato una più alta frequenza di diarrea, nausea, e vomito rispetto ai pazienti con insufficienza renale lieve o moderata. Questi tipi di eventi gastrointestinali possono portare a disidratazione, e peggiorare la funzione renale.

Interruzione del trattamento
Dopo interruzione, l'effetto di Eperzan può continuare a causa del lento calo del livello di albiglutide nel plasma nel corso di circa 3 o 4 settimane. Ciò deve essere preso in considerazione nella scelta di altri farmaci e nel selezionarne la dose in maniera appropriata, perché l'effetto indesiderato può continuare e l'efficacia può, almeno parzialmente persistere, fino a quando il livello di albiglutide è sceso.

Popolazioni non studiate
Non c'è esperienza in pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA III-IV.
Eperzan non è stato studiato in associazione con insulina prandiale, inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), o inibitori del cotrasportatore sodio/glucosio 2 (SGLT2).

C'è limitata esperienza di albiglutide in associazione solo con tiazolidinedioni, sulfanilurea+ tiazolidinedioni, e metformina + sulfanilurea + tiazolidinedioni.

Contenuto di sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 0,5 ml per dose, quindi è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Albiglutide ritarda lo svuotamento gastrico, e ha un potenziale impatto sull'assorbimento di medicinali somministrati contemporaneamente per via orale. A seguito di somministrazione di 100 mg di albiglutide in soggetti sani, in dose singola, è stato riscontrato un rallentamento dello svuotamento gastrico che riguarda sia

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

i solidi che i liquidi comparato con placebo (vedere paragrafo 5.1). È necessario usare cautela nei pazienti che assumono medicinali con un indice terapeutico molto stretto o medicinali che richiedono un attento monitoraggio clinico.

Acarbosio
Acarbosio è controindicato nei pazienti con ostruzione intestinale. Si consiglia cautela se usato in concomitanza con albiglutide (vedere paragrafo 4.8).

Simvastatina
Una singola dose di simvastatina (80 mg) è stata somministrata con albiglutide allo steady-state (50 mg alla settimana). L'AUC di simvastatina si è ridotta del 40% e la Cmax di simvastatina è aumentata del 18%. L'AUC di simvastatina acida è aumentata del 36% e la Cmax è aumentata di circa il 100%. È stata osservata una diminuzione del tempo di emivita di simvastatina e simvastatina acida da ~ 7 ore a 3,5 ore. Albiglutide non ha mostrato alcun impatto sulla sicurezza di simvastatina negli studi clinici.

Digossina
Albiglutide non ha alterato significativamente la farmacocinetica di una singola dose di digossina (0,5 mg) quando co-somministrata con albiglutide allo steady-state (50 mg/settimana).

Warfarin
Non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica degli enantiomeri R e S di warfarin quando è stata somministrata una singola dose di warfarin racemico (25 mg) con albiglutide allo steady-state (50 mg/settimana). Inoltre, albiglutide non ha alterato significativamente gli effetti farmacodinamici di warfarin misurati dal rapporto internazionale normalizzato.

Contraccettivi orali
Albiglutide (50 mg a settimana allo steady-state) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica allo steady-state di un contraccettivo orale combinato contenente 0,5 mg di noretindrone ed etinilestradiolo 0,035 mg. Inoltre, non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti sull'ormone luteinizzante, ormone follicolo-stimolante, o progesterone quando sono stati somministrati albiglutide in associazione con contraccettivi orali combinati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non esistono o sono in numero molto limitato i dati riguardanti l'uso di Eperzan in donne in gravidanza. Gli studi su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Eperzan non deve essere usato durante la gravidanza, e non è raccomandato nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive efficaci.

Eperzan deve essere interrotto almeno 1 mese prima di pianificare una gravidanza a causa del lungo periodo di eliminazione di albiglutide.

Allattamento
Non esistono dati adeguati a supporto dell'uso di Eperzan durante l'allattamento nella specie umana.
Non è noto se albiglutide è escreta nel latte materno. Considerato che albiglutide è un agente terapeutico costituito da una proteina, è probabile che sia presente nel latte umano. Sulla base delle considerazioni sul rapporto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e della terapia per la madre, si dovrà valutare se interrompere l'allattamento o la terapia. Nei topi trattati con albiglutide, durante la gestazione e l'allattamento, è stata osservata una diminuzione del peso corporeo nella prole (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità
Non ci sono dati sugli effetti di Eperzan sulla fertilità umana. Studi nei topi hanno mostrato un ridotto ciclismo estrale a dosi tossiche per la madre, ma non hanno indicato effetti dannosi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Eperzan non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando Eperzan è usato in associazione con secretagoghi dell'insulina (come con sulfaniluree) o insulina, bisogna avvisare i pazienti di prendere precauzioni per evitare situazioni di ipoglicemia durante la guida o l'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Più di 2300 pazienti hanno ricevuto Eperzan in 8 studi di fase III condotti verso placebo o farmaco attivo.

Le terapie di base in questi studi includevano la dieta e l'esercizio fisico, metformina, sulfanilurea, tiazolidinedione, insulina glargine, o una associazione di farmaci anti-diabetici.

Il range di durata degli studi va da 32 settimane a 3 anni. Le categorie di frequenza sotto elencate riflettono i dati combinati di 2 dosi di Eperzan, 30 mg o 50 mg settimanali per via sottocutanea.

L'effetto indesiderato più grave osservato negli studi clinici è stata la pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4).

Gli effetti indesiderati più frequenti durante gli studi clinici che si sono verificati in ≥5% di pazienti riceventi Eperzan sono stati diarrea, nausea, reazione nella sede di iniezione incluso eruzione cutanea, eritema, o prurito al sito di iniezione.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse
La tabella presenta le reazioni avverse che si sono verificate più frequentemente nei pazienti trattati con Eperzan rispetto ai pazienti trattati con tutti i comparatori. Le reazioni avverse riportate in un'analisi cumulativa (pooled) di 7 studi di fase III controllati con placebo e con controllo attivo durante l'intero periodo di trattamento sono presentate nella Tabella 1.

Le frequenze sono definite come: molto comune ≥ 1/10; comune da ≥ 1/100 a < 1/10; non comune da ≥ 1/1000 a < 1/100; raro da ≥1/10.000 a <1/1.000; molto raro <1/10.000 e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1. Effetti indesiderati dagli studi di Fase III durante tutto il periodo di trattamento e dai reports di post-marketing.

Classificazione per sistemi e organi	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Non nota**
Infezioni e Infestazioni		Polmonite			
Disturbi del sistema immunitario				Reazione di ipersensibilità	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia (quando Eperzan è usato in associazione con insulina o sulfanilurea)	Ipoglicemia (quando Eperzan è usato in monoterapia o in associazione con metformina o pioglitazone)			Riduzione dell' appetito
Patologie cardiache		Fibrillazione atriale/flutter			
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea	Vomito, costipazione, dispepsia, reflusso gastroesofageo	Pancreatite, ostruzione intestinale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni al sito di iniezione				

Descrizione degli effetti indesiderati selezionati:

Reazioni allergiche
Sono state riportate possibili reazioni di ipersensibilità in presenza di albiglutide, inclusi angioedema, eritema, prurito generalizzato e rash con dispnea.

Pancreatite
L'incidenza delle pancreatiti (giudicate come probabilmente associate alla terapia) negli studi clinici sono di 0,3% per Eperzan verso 0% per il placebo e 0,1% per i comparatori (per esempio liraglutide, pioglitazone, glimepiride, sitagliptin, e insulina glargina) con o senza terapia antidiabetica addizionale di fondo (es. metformina).

Eventi gastrointestinali
Si sono verificati eventi gastrointestinali con una frequenza più alta con Eperzan rispetto a tutti i comparatori (38% contro 32%). Diarrea (13% contro 9%), nausea (12% contro 11%), vomito (5% contro 4%) e costipazione (5% contro 4%) sono stati i più frequentemente riportati, e la maggior parte degli eventi si sono verificati durante i primi 6 mesi.

Si sono verificati con Eperzan eventi gastrointestinali più frequentemente nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m^2) che in quelli con insufficienza renale lieve o con funzione renale normale.

Reazioni al sito di iniezione
Si sono verificate reazioni al sito di iniezione (tra cui tipicamente rash, eritema, prurito al sito di iniezione) nel 15% dei pazienti trattati con Eperzan rispetto al 7% trattati con tutti i comparatori, e ha portato alla

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

sospensione del trattamento nel 2% di tutti i pazienti trattati con Eperzan. In generale, le reazioni al sito di iniezione sono state di lieve intensità e non hanno richiesto trattamento.

Immunogenicità

La percentuale di pazienti che hanno sviluppato anticorpi all'albiglutide durante il trattamento era del 4% (137/3.267). Nessuno di questi anticorpi ha mostrato di neutralizzare l'attività di albiglutide in un test in vitro e la formazione degli anticorpi era generalmente transitoria e non è stata associata ad una riduzione dell'efficacia (HbA1c e FPG). Sebbene la maggior parte dei pazienti con reazioni al sito di iniezione sono risultati anticorpo negativi (~ 85%), reazioni al sito di iniezione sono state riportate più frequentemente per gli anticorpi positivi (41%, n = 116) rispetto ai pazienti anticorpi negativi (14%, n = 1.927). Questi eventi sono stati prevalentemente lievi e non hanno portato all'interruzione del trattamento. Per il resto, la tipologia degli eventi avversi è stata generalmente simile per i pazienti con anticorpi positivi e negativi.

Ipoglicemia

L'ipoglicemia grave, che richiede l'assistenza di un'altra persona per il trattamento, si è verificata non comunemente: 0,3% tra i pazienti riceventi Eperzan e 0,4% tra i pazienti riceventi un comparatore. La maggior parte dei pazienti con ipoglicemia grave era in trattamento, negli studi clinici, con sulfanilurea o insulina e nessuno ha richiesto l'ospedalizzazione o ha portato alla sospensione del trattamento.

Quando Eperzan è stato usato in monoterapia, l'incidenza dell'ipoglicemia sintomatica (<3,9 mmol/L) è stata simile sia con Eperzan 30 mg (2%), che con Eperzan 50 mg (1%) e placebo (3%).

Il tasso di ipoglicemia sintomatica era più alto per Eperzan quando utilizzato in associazione con una sulfanilurea (dal 15 al 22%) o con insulina (18%) in confronto alle associazioni che non includevano una sulfanilurea o insulina (dall'1% al 4%). Tra i pazienti randomizzati ad altri comparatori, l'incidenza di ipoglicemia sintomatica è stata dal 7% al 33% se utilizzato con una sulfanilurea o insulina e dal 2% al 4% in associazioni senza questi medicinali.

Polmonite

È stata osservata polmonite nel 2% dei pazienti riceventi Eperzan comparata allo 0,8% dei pazienti trattati con tutti gli altri comparatori. Per Eperzan, questi sono stati singoli episodi di polmonite in pazienti che hanno partecipato a studi da 32 settimane fino a 3 anni di osservazione.

Fibrillazione atriale/flutter

Fibrillazione atriale/flutter si è verificata nell'1% dei pazienti riceventi Eperzan e nello 0,5% dei pazienti trattati con tutti gli altri comparatori. In entrambi i gruppi con Eperzan o con tutti i comparatori, i pazienti con eventi erano generalmente di sesso maschile, più anziani, o con precedente insufficienza renale.

Frequenza cardiaca

Negli studi di fase III in pazienti affetti da diabete di tipo 2, piccoli aumenti della frequenza cardiaca (1-2 bpm) sono stati osservati con albiglutide. In uno studio approfondito del QT in soggetti sani, è stato osservato un incremento della frequenza cardiaca (6-8 bpm) dopo somministrazioni ripetute di albiglutide 50 mg rispetto ai valori basali.

Sospensione del trattamento

Negli studi clinici di almeno 2 anni di durata, l'8% dei soggetti nel gruppo di trattamento con Eperzan ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso rispetto al 6% nel gruppo di tutti i comparatori. Gli eventi più comuni che hanno portato alla sospensione di Eperzan sono stati reazioni al sito di iniezione e eventi correlati al tratto GI, ciascuno in meno del 2% dei casi.

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*.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.9 Sovradosaggio

Durante gli studi clinici di pazienti con diabete tipo 2, la dose più alta somministrata di Eperzan è stata di 100 mg per via sottocutanea ogni quattro settimane per 12 settimane. Questa dose è stata associata ad un aumento della frequenza di nausea, vomito e mal di testa.

Non esiste uno specifico antidoto per un sovradosaggio di Eperzan. In caso di sospetto sovradosaggio, deve essere istituito un appropriato trattamento clinico, in funzione dello stato di salute del paziente. Sintomi anticipatori di sovradosaggio possono essere nausea grave, vomito e mal di testa. Può essere necessario un periodo prolungato di osservazione e un trattamento dei sintomi, prendendo in considerazione la possibilità di somministrare mezza dose di albiglutide (5 giorni).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete. Altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline. Analoghi del glucagone-like peptide-1 (GLP-1). Codice ATC: A10BJ04

Meccanismo d'azione
Albiglutide è un agonista del recettore glucagone-like peptide-1 (GLP-1) e aumenta la secrezione di insulina glucosio-dipendente. Albiglutide rallenta anche lo svuotamento gastrico.

Effetti farmacodinamici

Controllo del glucosio
Eperzan abbassa la glicemia a digiuno e riduce escursioni glicemiche post-prandiali. La maggioranza della riduzione del glucosio plasmatico a digiuno si verifica dopo una singola dose, coerente con il profilo farmacocinetico di albiglutide.

Nei pazienti con diabete di tipo 2 che avevano ricevuto 2 dosi di albiglutide 32 mg (al giorno 1 e al giorno 8), è stata osservata una riduzione statisticamente significativa del glucosio postprandiale (24%) $AUC_{(0,5\text{-}4,5\ h)}$ rispetto al placebo dopo una colazione standard al giorno 9.

Una dose singola di 50 mg di albiglutide non peggiora la risposta ipoglicemica di glucagone, epinefrina, norepinefrina, cortisolo, e ormone della crescita.

Motilità gastrica
Quando Eperzan 100 mg è stato somministrato in dose singola in soggetti sani, ha rallentato lo svuotamento gastrico di solidi e liquidi rispetto al placebo. Per i solidi, lo svuotamento gastrico t1 / 2 è aumentato da 1,14 ore a 2,23 h (p = 0,0112). Per i liquidi, il $t_{1/2}$ dello svuotamento gastrico è aumentato da 0,28 h a 0,69 h (p = 0,0018).

Efficacia e sicurezza clinica
Un totale di 2365 pazienti con diabete di tipo 2 è stato trattato con Eperzan e 2530 hanno ricevuto altri farmaci in 8 studi clinici di fase III controllati verso placebo o farmaco attivo. Gli studi hanno valutato l'uso di Eperzan 30 mg e 50 mg una volta alla settimana, consentendo la titolazione opzionale di Eperzan da 30 mg a 50 mg una volta alla settimana in 5 degli 8 studi. I soggetti di tutti i gruppi degli 8 studi clinici erano così distribuiti, il 19% dei pazienti (n = 937) di 65 anni di età, 2% (n = 112) di 75 anni di età e anziani, 52% erano di sesso maschile, con un indice di massa corporea (BMI) medio di 33 kg/m2. Sessantasette per cento dei pazienti erano Caucasici, 15% Afro Americano /Africani e l'11% Asiatici, il 26% dei pazienti erano Ispanico / Latini.

Non si sono osservate differenze nell'efficacia glicemica o del peso corporeo nei sottogruppi demografici (età, sesso, razza/etnia, durata del diabete).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Monoterapia

L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio multicentrico randomizzato della durata di 3 anni in doppio cieco, controllato verso placebo, (n = 296) in pazienti non adeguatamente controllati con dieta ed esercizio fisico. I pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a Eperzan 30 mg una volta a settimana, Eperzan 30 mg una volta alla settimana titolata a 50 mg una volta alla settimana alla 12esima settimana, o placebo. L'endpoint primario era la variazione di HbA1c dal basale a 52 settimane. Rispetto al placebo, il trattamento con Eperzan 30 mg e 50 mg sottocute settimanale ha determinato una riduzione statisticamente significativa di HbA1c dal basale alla settimana 52. Anche la variazione dal basale dell'HbA1c al 6° mese è risultata statisticamente significativa per dosi settimanali di Eperzan di 30 mg (0,9%) e 50 mg (1,1%) (vedere Tabella 2).

Tabella 2. Risultati a 52 settimane in uno studio controllato verso placebo con due dosi di Eperzan (30 vs. 50 mg sottocute a settimana) in monoterapia

	Eperzan 30 mg/settimana	**Eperzan 50 mg/settimana**	**Placebo**
ITT[a] (N)	N = 100	N = 97	N = 99
HbA_{1c} (%)			
Basale (media) Variazione alla 52a settimana[b] Differenza dal placebo[b] (95% IC)	8,05 -0,70 -0,8 (-1,1, -0,6) [c]	8,21 -0,9 -1,0 (-1,3, -0,8) [c]	8,02 +0,2
Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA_{1c} <7%	49	40	21
Peso corporeo (kg)			
Basale (media) Variazione alla 52a settimana[b] Differenza dal placebo[b] (95% IC)	96 -0,4 0,3 (-0,9, 1,5)	97 -0,9 -0,2 (-1,4, 1,0)	96 -0,7

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC: Intervallo di confidenza

Terapia in associazione

Trattamento aggiuntivo a metformina
L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio della durata di 3 anni, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico (n = 999). Su terapia di base con metformina ≥ 1.500 mg al giorno, Eperzan 30 mg sottocute settimanalmente (con titolazione opzionale fino a 50 mg a settimana dopo un minimo di 4 settimane) è stato confrontato con sitagliptin 100 mg al giorno, glimepiride 2 mg al giorno (con titolazione opzionale a 4 mg al giorno), o placebo. L'endpoint primario era la variazione di HbA1c dal basale a 2 anni rispetto al placebo. I risultati a 104 settimane sono presentati in Tabella 3. Eperzan ha dimostrato decrementi della glicemia ed era statisticamente più efficace nel ridurre HbA1c rispetto al basale, confrontato con placebo, sitagliptin o glimepiride (vedere Tabella 3).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 3. Risultati a 104 settimane in uno studio controllato verso placebo che confronta Eperzan 30 mg sottocute settimanalmente (con titolazione opzionale fino a 50 mg alla settimana) a sitagliptin 100 mg al giorno e glimepiride da 2 a 4 mg al giorno come trattamento aggiuntivo in pazienti non adeguatamente controllati con metformina ≥1.500 mg al giorno.

	Eperzan 30 mg/50 mg/Settimana + Metformina ≥1.500 mg al giorno	**Placebo + Metformina ≥1.500 mg al giorno**	**Sitagliptin 100 mg al giorno + Metformina ≥1.500 mg al giorno**	**Glimepiride da 2 a 4 mg al giorno + Metformina ≥1.500 mg al giorno**
ITT [a] (N)	**297**	**100**	**300**	**302**
HbA_{1c} (%)				
Basale (media)	8,1	8,1	8,1	8,1
Variazione alla 104a settimana[b]	-0,6	+0,3	-0,3	-0,.4
Differenza da placebo + metformina[b], (95% IC)	-0,9 (-1,2, -0,7)[c]			
Differenza da sitagliptina + metformina[b,] (95% IC)	-0,4 (-0,5, -0,2)[c]			
Differenza da glimepiride + metformina[b], (95% IC)	-0,3 (-0,5, -0,1)[c]			
Proporzione che ha raggiungiunto HbA_{1c} <7%	39	16	32	31
Peso corporeo (kg)				
Basale (media)	90	92	90	92
Variazione alla 104a settimana[b]	-1,2	-1,0	-0,9	+1,2
Differenza da placebo + metformina[b], (95% IC)	-0,2 (-1,1, 0,7)			
Differenza da sitagliptina + metformina[b], (95% IC)	-0,4 (-1,0, 0,3)			
Differenza da glimepiride + metformina[b], (95% IC)	-2,4 (-3,0, -1,7)[c]			

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata (last observation carried forward)
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC: Intervallo di confidenza

Trattamento aggiuntivo a pioglitazone

L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio della durata di 3 anni, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico (n = 299). Eperzan 30 mg sottocute settimanalmente è stato confrontato con placebo in pazienti non adeguatamente controllati con pioglitazone ≥ 30 mg al giorno (con o senza metformina ≥ 1.500 mg al giorno).

Rispetto al placebo, il trattamento con Eperzan ha portato a riduzioni statisticamente significative rispetto al basale di HbA1c (-0,8% per Eperzan verso -0,1% per il placebo, p<0,05) e FPG (-1,3 mmol/l per Eperzan verso 0,4 mmol/l per placebo, p<0,05) a 52 settimane. La variazione del peso dal basale non differiva significativamente tra i gruppi di trattamento (vedere Tabella 4).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 4. Risultati a 52 settimane in uno studio controllato verso placebo che confronta Eperzan 30 mg sottocute settimanalmente come terapia aggiuntiva in pazienti non adeguatamente controllati con pioglitazone >30 mg sottocute al giorno ± metformina >1.500 mg al giorno.

	Eperzan 30 mg /settimana + Pioglitazone ≥30 mg al giorno (+/- Metformina ≥1500 mg al giorno)	**Placebo + Pioglitazone ≥30 mg al giorno (+/- Metformina ≥1500 mg al giorno)**
ITT[a] (N)	**N = 150**	**N = 149**
HbA_{1c} (%)		
Basale (media) Variazione alla 52a settimana[b] Differenza da placebo + pioglitazone[b] (95% IC)	8,1 -0,8 -0,8 (-1,0, -0,6) [c]	8,1 -0,05
Proporzione che ha raggiunto HbA_{1c} <7%	44	15
Peso corporeo (kg)		
Basale (media) Variazione alla 52a settimana[b] Differenza da placebo + pioglitazone[b] (95% IC)	98 0,3 -0,2 (-1,2, 0,8)	100 +0,5

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata (last observation carried forward)
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC: Intervallo di confidenza

Trattamento aggiuntivo a metformina in associazione con sulfanilurea
L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio della durata di 3 anni, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico (n = 657). Su terapia di base con metformina ≥1.500 mg al giorno più glimepiride 4 mg al giorno, Eperzan 30 mg sottocute settimanalmente (con titolazione opzionale fino a 50 mg a settimana, dopo un minimo di 4 settimane) è stato confrontato con placebo o pioglitazone 30 mg al giorno (con titolazione opzionale a 45 mg al giorno). L'endpoint primario era la variazione di HbA1c dal basale a 52 settimane verso placebo. A 52 settimane, il trattamento con Eperzan ha portato a riduzioni statisticamente significative di HbA1c dal valore basale rispetto al placebo. Il trattamento con Eperzan non ha raggiunto il margine di non-inferiorità pre-specificata (0,3%) contro pioglitazone per l'HbA1c. La variazione rispetto al basale del peso per Eperzan non differiva in modo significativo rispetto al placebo, ma è stato significativamente inferiore rispetto a pioglitazone (vedere Tabella 5).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 5. Risultati a 52 settimane in uno studio controllato verso placebo che confronta Eperzan 30 mg sottocute settimanalmente (con titolazione opzionale fino a 50 mg settimanali) a pioglitazone 30 mg al giorno (con titolazione opzionale a 45 mg/die) come terapia aggiuntiva in pazienti non adeguatamente controllati con metformina + sulfanilurea (glimepiride 4 mg al giorno).

	Eperzan 30 mg/50 mg /settimana + Metformina ≥1500 mg al giorno+ Glimepiride 4 mg al giorno	**Placebo + Metformina ≥1500 mg al giorno + Glimepiride 4 mg al giorno**	**Pioglitazone + Metformina ≥1500 mg al giorno + Glimepiride 4 mg al giorno**
ITT[a] (N)	269	115	273
HbA_{1c} (%)			
Basale (media) Variazione alla 52a settimana[b] Differenza da placebo + met + glim[b] (95% IC) Differenza da pioglitazone + met + glim[b] (95% IC)	8,2 -0,6 -0,9 (-1,1, -0,7)[c] 0,3 (0,1, 0,4)	8,3 +0,33	8,3 -0,80
Proporzione che ha raggiunto e HbA_{1c} <7%	30	9	35
Peso corporeo (kg)			
Basale (media) Variazione alla 52a settimana[b] Differenza da placebo + met + glim[b] (95% IC) Differenza da pioglitazone + met + glim[b] (95% IC)	91 -0,4 -0,03 (-0,9, 0,8) -4,9 (-5,5, -4,2)[c]	90 -0,4	91 +4,4

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata (last observation carried forward)
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC: Intervallo di confidenza

Trattamento aggiuntivo a insulina glargine

L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio multicentrico randomizzato di non inferiorità in aperto della durata di 52 settimane (n = 563). Su pazienti in terapia di base con insulina glargine (iniziata a 10 unità e titolata a ≥ 20 unità al giorno), Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione a 50 mg se non adeguatamente controllati dopo la Settimana 8) è stato confrontato con insulina lispro prandiale (somministrata quotidianamente ai pasti, iniziato secondo standard di cura e titolata secondo l'efficacia). L'endpoint primario era la variazione di HbA1c dal basale a 26 settimane. Alla Settimana 26, la dose media giornaliera di insulina glargine è 53 IU per Eperzan e 51 IU per lispro. La dose media giornaliera di insulina lispro alla settimana 26 è stata di 31 UI, e alla settimana 52, il 69 % dei pazienti trattati con Eperzan era al dosaggio di 50 mg a settimana. A 26 settimane, la differenza tra trattamento di HbA1c dello 0,2 % per Eperzan e insulina lispro ha incontrato il valore di non-inferiorità pre-specificata (0,4%). Il trattamento con Eperzan ha provocato una perdita di peso medio con Eperzan (-0,7 kg) rispetto ad un aumento del peso medio con insulina lispro (+0,8 kg) e la differenza tra i gruppi di trattamento è risultata statisticamente significativa tra i gruppi di trattamento (vedere tabella 6).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 6. Risultati a 26 settimane di uno studio di confronto tra Eperzan 30 mg sottocute settimanalmente (con titolazione opzionale fino a 50 mg la settimana) e insulina prandiale lispro come terapia aggiuntiva in pazienti non adeguatamente controllati con insulina glargine da sola.

	Eperzan + Insulina glargine (≥ 20 unità al giorno)	**Insulina lispro + Insulina glargine (≥ 20 unità al giorno)**
ITT [a] (N)	**N = 282**	**N = 281**
HbA_{1c} (%)		
Basale (media)	8,47	8,43
Variazione alla 26a settimana[b]	-0,8	-0,6
Differenza da lispro insulina[b] (95% IC)	-0,2 (-0,3, 0,0)	
P (non inferiorità)	<0,0001	
Proporzione che ha raggiunto e HbA_{1c} <7%	30%	25%
Peso corporeo (kg)		
Basale (media)	93	92
Variazione alla 26a settimana[b]	-0,7	+0,8
Differenza da lispro insulina[b] (95% IC)	-1,5 (-2,1, -1,0) [c]	

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata (last observation carried forward)
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC: Intervallo di confidenza

Nei pazienti che hanno completato lo studio (52 settimane), la variazione media aggiustata rispetto al basale dell'HbA1c è stata di 1,0% per Eperzan (N = 121) e dello 0,9% per l'insulina lispro (N = 141). La variazione media aggiustata del peso corporeo dal basale a 52 settimane era di -1,0 kg per Eperzan (N = 122) e + 1,7 kg per insulina lispro (N = 141). Questi dati escludono l'uso di terapie antidiabetiche ammesse dopo la valutazione di efficacia se sono state superate le soglie glicemiche.

Studio controllato verso insulina glargine in terapia aggiuntiva a metformina ± sulfanilurea
L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio di non inferiorità della durata di 3 anni, randomizzato (2:1), in aperto, controllato verso insulina glargine (n = 735). Su pazienti trattati con metformina ≥1.500 mg al giorno (con o senza sulfanilurea) , Eperzan 30 mg sottocute settimanalmente (con titolazione opzionale fino a 50 mg a settimana) è stato confrontato con insulina glargine (iniziata a 10 unità e titolata settimanalmente secondo prescrizione). L'endpoint primario era la variazione di HbA1c dal basale a 52 settimane. La dose giornaliera totale iniziale di insulina glargine variava tra 2 e 40 unità (dose giornaliera mediana di 10 unità) e variava tra 3 e 230 unità (una dose giornaliera mediana di 30 unità) alla settimana 52. La dose mediana giornaliera di insulina glargine utilizzata prima di un evento iperglicemico di recupero era di 10 unità (da 2 a 40 unità) all'inizio dello studio e 30 unità (range 3-230 unità) alla settimana 52. Alla settimana 156, il 77% dei pazienti trattati con Eperzan sono stati titolati a 50 mg somministrati sottocute settimanalmente. La differenza tra i trattamenti di HbA1c dello 0,1 % (-0,04, 0,27), dal basale a 52 settimane per Eperzan e insulina glargine ha incontrato il valore di non-inferiorità pre-specificata (0,3%). È stata osservata una diminuzione statisticamente significativa del peso corporeo con Eperzan rispetto ad un aumento del peso corporeo con glargine e la differenza di variazione di peso era statisticamente significativa (vedere tabella 7).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 7. Risultati a 52 settimane in uno studio controllato che confronta Eperzan 30 mg sottocute settimanalmente (con opzionale titolazione fino a 50 mg settimanale) verso insulina glargine (titolata settimanalmente secondo prescrizione) come terapia aggiuntiva in pazienti non adeguatamente controllati con metformina ± sulfanilurea.

	Eperzan 30 mg/50 mg /settimana ± Metformina (con o senza sulfanilurea)	**Insulina glargine ± Metformina (con o senza sulfanilurea)**
ITT[a] (N)	496	239
HbA_{1c} (%)		
Basale (media)	8,28	8,36
Variazione alla 52a settimana[b]	-0,7	-0,8
Differenza da insulina glargine[b] (95% IC)	0,1 (-0,04, 0,3)	
P (non inferiorità)	<0,0086	
Proporzione che ha raggiunto e HbA_{1c} <7%	32	33
Peso corporeo (kg)		
Basale (media)	95	92
Variazione alla 52a settimana[b]	-1,1	1,6
Differenza da insulina glargine[b] (95% IC)	-2,6 (-3,2, -2,0) [c]	

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata (last observation carried forward)
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC: Intervallo di confidenza

Nei pazienti che sono stati trattati per almeno 104 settimane, la variazione media aggiustata rispetto al basale di HbA1c è stata di -0,97% per Eperzan (N = 182) e di -1,04% per l'insulina glargine (N = 102). La variazione media aggiustata del peso corporeo dal basale a 104 settimane è stata di -2,6 kg per Eperzan (N = 184) e +1,4 kg per insulina glargine (N = 104). Questi dati escludono l'uso di terapie antidiabetiche ammesse dopo la valutazione di efficacia se sono state superate le soglie glicemiche.

Studio controllato verso liraglutide in associazione con metformina, tiazolidinedione o sulfanilurea (come monoterapia o terapia duplice)

L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio di non inferiorità della durata di 32 settimane, randomizzato, in aperto, controllato con liraglutide (N = 805). Eperzan 30 mg sottocute settimanalmente (con titolazione fino a 50 mg settimanalmente alla Settimana 6) è stato confrontato con liraglutide 1,8 mg al giorno (titolato fino a 0,6 mg alla Settimana 1 e 1,2 mg dalla Settimana 1 alla Settimana 2) nei pazienti non adeguatamente controllati con monoterapia o in terapia di combinazione con antidiabetici orali (metformina, tiazolidinedione, o sulfaniluree). L'obiettivo primario era la variazione di HbA1c dal basale a 32 settimane. Il trattamento con Eperzan non ha raggiunto il valore dinon-inferiorità pre-specificata (0,3%) di HbA1c verso liraglutide (vedere tabella 8).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 8. Risultati di uno studio controllato di Eperzan 30 mg sottocute settimanalmente (con titolazione fino a 50 mg settimanalmente) verso liraglutide 1,8 mg al giorno alla 32esima settimana[a]

	Eperzan 30 mg/50 mg/ settimana	**Liraglutide 1.8 mg al giorno**
Popolazione Intent to Treat (N)	402	403
HbA_{1c} (%)		
Basale (media) Variazione alla 32a settimana[b] Differenza da liraglutide[b] (95% IC) P (non inferiorità)	8,2 -0,8 0,2 (0,1, 0,3) p = 0,0846	8,2 -1,0
Proporzione che ha raggiunto e HbA_{1c} <7%	42%	52%
Peso corporeo (kg)		
Basale (media) Variazione alla 32a settimana[b] Differenza da liraglutide[b] (95% IC)	92 -0,6 1,55 (1,05, 2,06) [c]	93 -2,2

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata (last observation carried forward)
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC: Intervallo di confidenza

Studio controllato verso sitagliptin in pazienti con diabete di tipo 2 e gradi differenti di insufficienza renale
L'efficacia di Eperzan è stata valutata in uno studio controllato, randomizzato, in doppio cieco, di 52 settimane in 486 pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave non adeguatamente controllati con un regime di dieta ed esercizio fisico o di altra terapia antidiabetica. Eperzan 30 mg somministrato sottocute settimanalmente (con titolazione a 50 mg a settimana se necessario) è stato confrontato con sitagliptin. Sitagliptin è stato dosato in base alla clearance della creatinina stimata dalla formula di Cockcroft-Gault 100 mg al giorno in lieve, 50 mg al giorno in moderata, e 25 mg al giorno in caso di insufficienza renale grave. L'obiettivo primario era la variazione di HbA1c dal basale a 26 settimane. Il trattamento con Eperzan ha portato a riduzioni statisticamente significative di HbA1c dal basale alla settimana 26 rispetto a sitagliptin. La riduzione media aggiustata in HbA1c rispetto al basale con Eperzan era -0,80 (n = 125), -0,83 (n = 98), e -1,08 (n = 19) nei pazienti con insufficienza renale lieve (eGFR 60-89 ml/min/1,73m^2), moderata (eGFR 30-59 ml/min/1,73m^2), e grave (eGFR < 30 ml/min/1,73m^2), rispettivamente (vedere Tabella 9).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 9. Risultati a 26 settimane in uno studio di Eperzan 30 mg sottocute settimanalmente (con titolazione fino a 50 mg a settimana, se necessario) verso sitagliptin (dosati in base alla funzionalità renale) in pazienti con diversi gradi di insufficienza renale.

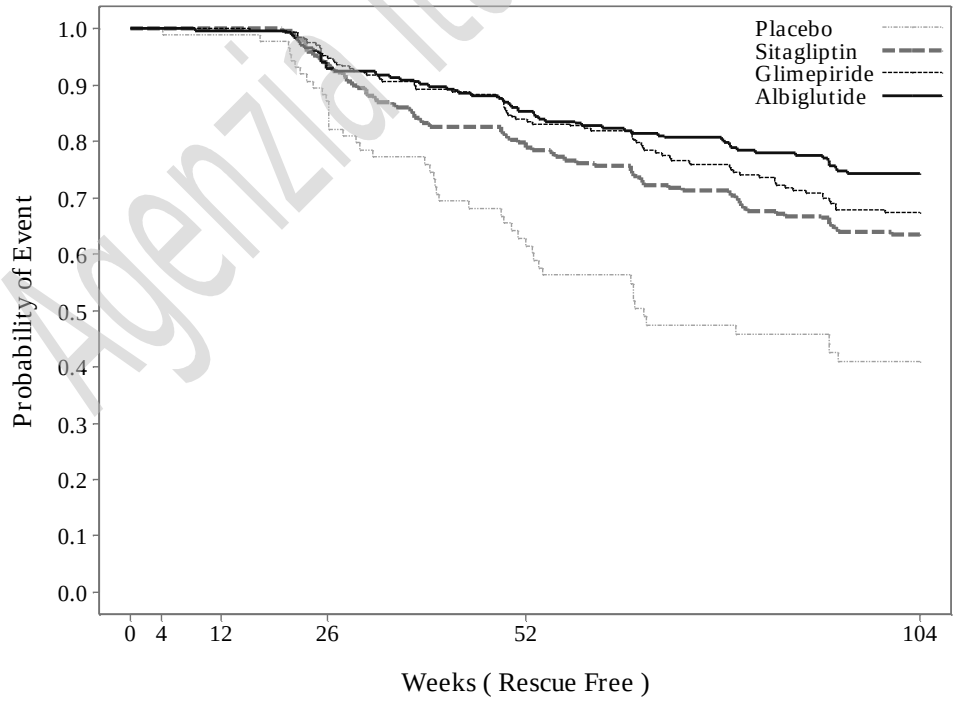
	Eperzan 30 mg/50 mg / settimana	**Sitagliptin**
Popolazione Intent to Treat (N)	246 (125 lieve, 98 moderato, 19 grave)[a]	240 (122 lieve, 99 moderato, 15 grave)[a]
HbA_{1c} (%)		
Basale (media) Variazione alla 26a settimana[b] Differenza da sitagliptin[b] (95% IC)	8,1 -0,8 -0,3 (-0,5, -0,2)[c]	8,2 -0,5
Proporzione che ha raggiunto e HbA_{1c} <7%	43%	31%
Peso corporeo (kg)		
Basale (media) Variazione alla 26a settimana[b] Differenza da sitagliptin[b] (95% IC)	84 -0,8 -0,6 (-1,1, -0,1)[c]	83 -0,19

[a] Popolazione intention to treat – ultima osservazione effettuata (last observation carried forward)
[b] Valore medio aggiustato
[c] differenza di trattamento P<0,05
IC: Intervallo di confidenza

Durata del controllo glicemico

La durata del controllo glicemico per Eperzan nel tempo rispetto ad altre classi di antidiabetici di Tipo 2 e placebo è mostrato in Figura 1 come trattamento aggiuntivo a metformina.

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier che mostra la durata del controllo glicemico (misurato come tempo al ricorso di un trattamento di salvataggio ~~di recupero~~) per Eperzan, verso due controlli attivi (sitagliptin e glimepiride) e placebo.



asse x; Settimane (Libere da trattamento di salvataggio), asse y; Probabilità dell'evento

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Glicemia a digiuno
Il trattamento con Eperzan in monoterapia o in associazione con uno o due farmaci antidiabetici orali ha comportato una riduzione della glicemia a digiuno dal basale rispetto al placebo da 1,3 a 2,4 mmol/l. La maggior parte di tale riduzione è stata osservata entro le prime due settimane di trattamento.

Valutazione Cardiovascolare: È stata condotta un meta-analisi di 9 studi clinici (8 principali studi di efficacia e 1 studio di fase II dose finding) fino a 3 anni di durata, per valutare la sicurezza cardiovascolare di Eperzan (n = 2524) rispetto a tutti i comparatori (N = 2583) all'interno di questi studi. L'obiettivo MACE + (eventi avversi cardiaci maggiori) incluso ospedalizzazione per angina instabile, in aggiunta agli obiettivi MACE (infarto miocardico acuto, ictus, e morte cardiovascolare). L'hazard ratio per Eperzan contro comparatori di MACE + era 1,0 (95% IC 0,68, 1,49). I tassi di incidenza osservati per il primo MACE + erano 1,2 e 1,1 eventi per 100 persone/anno per Eperzan verso tutti i comparatori rispettivamente.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha richiesto l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Eperzan in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento del diabete mellito tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Dopo somministrazione sottocutanea di una singola dose di 30 mg a soggetti con diabete di tipo 2, le concentrazioni massime sono state raggiunte da 3 a 5 giorni dopo la somministrazione con un picco medio di albiglutide (Cmax) di 1,74 microgrammi /ml e l'area media sotto la curva (AUC) di 465 mcg.h/ml. Le concentrazioni medie settimanali stimate allo steady-state dopo somministrazione sottocutanea di 30 mg o 50 mg di albiglutide nell'analisi PK nella popolazione di pazienti degli studi di fase III erano circa 2,6 mcg/ml e 4,4 mcg/ml, rispettivamente. Esposizioni di steady-state vengono raggiunte dopo 3-5 settimane di somministrazione una volta alla settimana. Le esposizioni a 30 mg e 50 mg di dose erano coerenti con un aumento dose-dipendente. Tuttavia, in volontari sani dopo 50 mg la concentrazione allo steady-state era 7,39 microgrammi / ml al giorno 36, quindi superiore a quella prevista nell'analisi PK nella popolazione di pazienti degli studi di fase III. Livelli simili sono stati raggiunti con la somministrazione sottocute di albiglutide in addome, coscia o parte superiore del braccio.

Distribuzione
La media stimata del volume di distribuzione apparente dopo somministrazione sottocute di albiglutide è di 11 litri. Essendo albiglutide una molecola legata all'albumina, il legame alle proteine del plasma non è stato valutato.

Biotrasformazione
Albiglutide è una proteina per la quale la via metabolica attesa è la degradazione a piccoli peptidi e singoli aminoacidi da enzimi proteolitici ubiquitari.

Eliminazione
La clearance apparente media di albiglutide è di 67 ml/h con un'emivita di eliminazione di circa 5 giorni in base ai valori misurati dall'analisi PK della popolazione di pazienti di studi di fase III.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale
In un'analisi farmacocinetica della popolazione dello studio di fase III in pazienti con insufficienza renale lieve, moderata e grave, i livelli sono aumentate di circa il 30 - 40% in caso di insufficienza renale grave rispetto a quelli osservati in pazienti diabetici di tipo 2 con funzione renale normale. Inoltre, uno studio di farmacologia clinica ha mostrato un livello incrementale simile nei pazienti con insufficienza renale

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

moderata o grave o in emodialisi rispetto ai pazienti senza insufficienza renale. Queste differenze non sono state considerate clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti con insufficienza epatica
Non sono stati condotti studi clinici per esaminare l'effetto dei disordini epatici sulla farmacocinetica di Eperzan. Le proteine terapeutiche come albiglutide sono catabolizzate da enzimi proteolitici ampiamente distribuiti, che non si limitano al tessuto epatico, pertanto, i cambiamenti nella funzione epatica non avranno alcun effetto sulla eliminazione di Eperzan (vedere paragrafo 4.2).

Genere
Sulla base dei risultati delle analisi farmacocinetiche di popolazione, non vi è effetto clinicamente rilevante del sesso sulla clearance.

Razza ed etnia
Sulla base dei risultati delle analisi farmacocinetiche della popolazione che includeva pazienti Caucasici, Afro-Americani/Africani, Asiatici ed Ispanici/Non-ispanici, razza ed etnia hanno avuto un effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica della clearance di Eperzan.
I pazienti giapponesi hanno mostrato livelli superiori di circa il 30-40% rispetto ai caucasici, probabilmente attribuibili al peso corporeo inferiore. Questo effetto non è stato considerato clinicamente rilevante.

Pazienti anziani (≥65 anni)
Sulla base di un'analisi della popolazione di soggetti dai 24 agli 83 anni è stato rilevato che l'età non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di albiglutide (vedere paragrafo 4.2).

Peso corporeo
Il peso corporeo non ha alcun effetto clinicamente rilevante sull'AUC di albiglutide sopra il range 44-158 kg. Un aumento del 20% del peso corporeo ha portato ad un aumento di circa il 18,5% della clearance.

Popolazione pediatrica
Non sono disponibili dati farmacocinetici sui pazienti pediatrici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di farmacologia di sicurezza o tossicità a dosi ripetute. Essendo albiglutide una proteina ricombinante, non sono stati condotti studi di genotossicità.

In uno studio sulle scimmie di 52 settimane, si è osservato un piccolo aumento nel peso del tessuto pancreatico a 50 mg / kg / settimana (75 volte l'esposizione clinica basata sulla AUC) associato ad ipertrofia delle cellule acinose. È stato inoltre osservato un piccolo aumento del numero delle cellule insulari. I cambiamenti del pancreas non sono stati associati ad anomalie istomorfologiche o evidenza di un aumento della proliferazione.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con albiglutide a causa dell'immunogenicità nei roditori. I tumori della tiroide a cellule C sono stati osservati in studi di carcinogenicità su roditori con altri agonisti del recettore GLP-1. L'aumento dei livelli di calcitonina nel siero sono stati associati con l'iperplasia tiroidea delle cellule C e i tumori osservati in studi su roditori con questi agenti. Albiglutide ha anche prodotto un aumento dei livelli di calcitonina nel siero dose-dipendente in uno studio di 21 giorni nel topo, suggerendo teoricamente la possibilità dei tumori della tiroide nei roditori. Non ci sono dati correlabili ad albiglutide in tiroidi di scimmie esposte fino a 50 mg/kg/settimana per ≤52 settimane (75 volte l'esposizione clinica basata su AUC). La rilevanza clinica dei tumori tiroidei a cellule C osservati nei roditori è sconosciuto.

In studi di tossicologia riproduttiva con albiglutide nei topi, non ci sono stati effetti sull'accoppiamento o sulla fertilità a dosi fino a 50 mg/kg/die (a bassi multipli di esposizione clinica). Sono state osservate riduzioni di cicli estrali a 50 mg/kg/die, una dose associata a tossicità materna (perdita di peso corporeo e ridotto consumo di cibo) (a bassi multipli di esposizione clinica). Effetti sullo sviluppo embrio-fetale

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

(mortalità embrio-fetale e variazioni scheletriche) sono stati osservati a 50 mg/kg/die. Prole di topi dosati con 50 mg/kg/die durante l'organogenesi aveva peso ridotto durante il periodo pre-svezzamento (che ha recuperato dopo lo svezzamento), disidratazione e freddezza, e un ritardo nella separazione balano-prepuziale. Non sono stati osservati effetti a 5 mg/kg/die (ad esposizioni simili all'esposizione clinica).

Negli studi di sviluppo pre-e post-natale in topi a cui è stata somministrata albiglutide durante la gravidanza o durante l'allattamento, è stata osservato un ridotto peso corporeo pre-svezzamento della prole F1 ≥1 mg/kg/die (ad esposizioni inferiori all'esposizione clinica). La riduzione del peso corporeo F1 si inverte post-svezzamento, con l'eccezione delle femmine F1 da madri trattate perinatalmente (fine della gestazione a 10 giorni dopo il parto) a ≥ 5 mg/kg/die senza altri effetti sullo sviluppo. Tracce di albiglutide sono stati rilevati nel plasma della prole. Non è noto se la riduzione del peso corporeo nella prole sia stato causato da un effetto di albiglutide diretto sulla prole o secondario agli effetti sulla madre.

E' stato osservato un aumento della mortalità e morbilità a tutti i dosaggi (≥ 1 mg/kg/giorno) in femmine di topo in allattamento in studi sullo sviluppo pre e postnatale. Non era stata osservata mortalità in studi di tossicologia precedenti in topi non in allattamento e non gravidi, né nei topi in gravidanza. Questi risultati sono coerenti con la sindrome da ostruzione intestinale nell'allattamento che è stata precedentemente riportata nei topi. Dal momento che la richiesta di energia e il relativo stress nell'allattamento è molto più basso negli esseri umani rispetto ai topi e gli esseri umani hanno grandi riserve energetiche, la mortalità osservata nei topi in allattamento sono considerati non rilevanti per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere per soluzione iniettabile:

Sodio fosfato monobasico

Sodio fosfato bibasico, anidro

Trealosio diidrato

Mannitolo (E421)

Polisorbato 80

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere mescolato ad altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo ricostituzione, la penna deve essere usata entro 8 ore. Usare la penna immediatamente dopo l'inserimento dell'ago, altrimenti la soluzione può seccarsi all'interno dell'ago e bloccarlo.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero tra 2 e 8°C. Non congelare.

I pazienti possono conservare le penne a temperature ambiente, non superiori a 30°C, per non più di 4 settimane prima dell'uso. Al termine di questo periodo la penna deve essere usata o scartata.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Per il periodo di validità del prodotto ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia a doppia camera - Dual Chamber Cartridge (DCC) composta di una canna di vetro di Tipo I sigillata con un tappo in gomma bromobutilica e una chiusura a disco di gomma bromobutilica chiusa con un cappuccio a pressione in polipropilene. Ogni cartuccia è assemblata in un iniettore in plastica monouso a penna (penna).

Ogni penna rilascia una dose singola di 30 mg o 50 mg di Eperzan in un volume di 0,5 ml.

Confezioni:
Astuccio contenente 4 penne monouso e 4 aghi da penna.
Confezione multipla contenente 12 penne monouso e 12 aghi da penna (3 confezioni da 4 penne e 4 aghi).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Istruzioni per l'uso
Eperzan se è stato congelato non deve essere usato.

Controllare la penna per assicurarsi che il numero "1" sia visibile nella finestra numerica. Se il numero "1" non è visibile la penna non deve essere usata.

Ricostituzione e somministrazione al paziente
Istruzioni complete per la ricostituzione e la somministrazione sono riportate nel Foglio Illustrativo alla sezione Istruzioni per l'uso.

Istruire il paziente a leggere tutte le Istruzioni per l'uso, comprensive anche del paragrafo Domande e Risposte, prima di iniziare la terapia e di rileggere le Istruzioni per l'uso ogni volta prima di iniettare la dose.

Metodo alternativo di ricostituzione (informazioni destinate esclusivamente agli operatori sanitari**):**
Le istruzioni per l'uso incluse nel Foglio Illustrativo forniscono l'informazione al paziente di attendere 15 minuti per la penna da 30 mg e 30 minuti per la penna da 50 mg dopo che la polvere liofilizzata e il diluente sono stati mescolati al fine di assicurare la ricostituzione. Gli operatori sanitari possono utilizzare il seguente metodo alternativo di ricostituzione che permette una dissoluzione più rapida. Poiché questo metodo si basa su un appropriato mescolamento e sulla ispezione visiva della soluzione, è riservato solo agli operatori sanitari.

Controllare la penna per assicurarsi che il numero "1" sia visibile nella finestra numerica e controllare la data di scadenza. Seguire le istruzioni per posizionare la cartuccia fino a quando appare "2" nella finestra dei numeri e si sente un "click". Questa operazione mescola il diluente posizionato nella camera posteriore della cartuccia con la polvere liofilizzata posizionata nella camera anteriore. Con la cartuccia trasparente rivolta verso l'alto, agitare delicatamente la penna per un minuto. Evitare di agitare perché ciò potrebbe provocare la formazione di schiuma. Ispezionare e continuare ad agitare la penna fino a quando la polvere è disciolta. La completa dissoluzione per la penna da 30 mg si ottiene di solito in 2 minuti ma può durare fino a 5 minuti, come confermato da un'ispezione visiva, per una soluzione trasparente, priva di particelle. La dissoluzione completa per la penna da 50 mg si ottiene di solito in 7 minuti ma può durare fino a 10 minuti. Una piccola quantità di schiuma sulla parte superiore della soluzione, alla fine della ricostituzione, è normale. Dopo

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ricostituzione, continuare a seguire i passaggi delle istruzioni per l'uso per collegare l'ago, innescare l'iniettore a penna e somministrare l'iniezione.
Utilizzare Eperzan solo se la soluzione è di colore giallo limpido ed è priva di particelle.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GlaxoSmithKline Trading Services Limited,
Currabinny,
Carrigaline,
County Cork,
Irlanda

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

EU/1/13/908/001
EU/1/13/908/002
EU/1/13/908/003
EU/1/13/908/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

GlaxoSmithKline LLC
Building 40
893 River Road
Conshohocken, PA 19428
USA

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Glaxo Operations UK Limited (Trading as Glaxo Wellcome Operations)
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL12 8DT
Regno Unito

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco