ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

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 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.

Medicinale non più autorizzato

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".

Medicinale non più autorizzato

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 creatininemia, 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.

Medicinale non più autorizzato

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_{1c} 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.

Aspirazione in associazione con anestesia generale o sedazione profonda
Sono stati segnalati casi di aspirazione polmonare in pazienti trattati con agonisti del recettore GLP-1 sottoposti ad anestesia generale o sedazione profonda. Pertanto, prima di eseguire procedure con anestesia generale o sedazione profonda, deve essere considerato il rischio aumentato di contenuto gastrico residuo dovuto a svuotamento gastrico ritardato (vedere paragrafo 4.8).

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.

Medicinale non più autorizzato

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) 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.

Medicinale non più autorizzato

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 (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥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
Patologie del sistema emolinfopoietico						
Trombocitopenia indotta da farmaci						X[4]
Patologie epatobiliari						
Colecistite			X[6]			
Colelitiasi			X[6]			
Disturbi del sistema immunitario						
Reazione anafilattica				X[1]		
Disturbi del metabolismo						

Medicinale non più autorizzato

e della nutrizione						
Ipoglicemia (con una sulfanilurea)	X[1]					
Ipoglicemia (con insulina)		X[2,3]				
Riduzione dell'appetito		X[1]				
Disidratazione			X[1]			
Patologie del sistema nervoso						
Cefalea		X[1]				
Vertigini		X[1]				
Disgeusia			X[1]			
Sonnolenza			X[1]			
Patologie gastrointestinali						
Ostruzione intestinale			X[1]			
Pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4)			X[1]			
Nausea	X[1]					
Vomito		X[1]				
Diarrea	X[1]					
Dispepsia		X[1]				
Dolore addominale		X[1]				
Malattia da reflusso gastroesofageo		X[1]				
Distensione addominale		X[1]				
Eruttazione			X[1]			
Costipazione		X[1]				
Flatulenza		X[1]				
Svuotamento gastrico rallentato			X[5]			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Rash maculare e papulare						X[4]
Prurito e/o orticaria		X[1]				
Edema angioneurotico						X[4]
Ascesso e cellulite al sito di iniezione						X[4]
Iperidrosi			X[1]			
Alopecia			X[1]			
Patologie renali e urinarie						
Alterata funzione renale comprendente insufficienza renale acuta, peggioramento della insufficienza renale cronica, danno renale, aumento della creatininemia (vedere paragrafo 4.4)			X[1]			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Prurito a livello del sito		X[1]				

Medicinale non più autorizzato

d'iniezione						
Affaticamento		X[1]				
Eritema a livello del sito di iniezione		X[1]				
Rash a livello del sito di iniezione			X[1]			
Astenia		X[1]				
Sensazione di nervosismo				X[1]		
Esami diagnostici						
Aumento del Rapporto Normalizzato Internazionale (vedere paragrafo 4.4)						X[4]

[1] 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).
[2] 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.
[3] Frequenza riportata dal trattamento controllato nel periodo di 28 settimane con exenatide a rilascio prolungato nello studio in associazione ad insulina glargine (N=231).
[4] Incidenza basata sui dati di segnalazioni spontanee con exenatide a rilascio prolungato (denominatore non noto).
[5] Prevalenza basata su sedici studi completati sull'efficacia a lungo termine e la sicurezza di exenatide a rilascio prolungato n = 4086 totali.
[6] Tasso basato sugli studi di sicurezza ed efficacia completati con BYDUREON (n=3560 in totale); include gli studi DURATION 7 e DURATION 8.

Medicinale non più autorizzato

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 fomulazioni in microsfere 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_{1c}) 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

Medicinale non più autorizzato

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 percento dei pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato ha avuto incrementi medi della FC ≥10 bpm; approssimativamente dal 5% al 10% di soggetti all'interno degli altri gruppi di trattamento ha avuto incrementi medi della frequenza cardiaca ≥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 29,3% dei pazienti e alto (≥625) per circa il 63,8% 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 (30,4%) e la percentuale di pazienti con titoli bassi (41,3%) è aumentata. I pazienti con un titolo anticorpale più elevato possono avere una risposta HbA_{1c} 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.

Medicinale non più autorizzato

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 insulinotropico 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 ≥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

Medicinale non più autorizzato

settimana per altri 7 anni (n=258). In ambedue gli studi le riduzioni dell'emoglobina glicata (HbA_{1c}) sono state evidenti in entrambi i gruppi di trattamento già alla prima misurazione dell'HbA_{1c} (4 o 6 settimane) dopo l'inizio del trattamento.

Exenatide a rilascio prolungato ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA_{1c} rispetto ai pazienti che hanno ricevuto exenatide a rilascio immediato (Tabella 2).

Un effetto clinicamente rilevante sull'HbA_{1c} 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_{1c} ≤7% o <7%, in maniera statisticamente e clinicamente significativa, in entrambi gli studi (rispettivamente, $p < 0,05$ e $p \leq 0,0001$).

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_{1c} 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_{1c} 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*)

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

Medicinale non più autorizzato

trattamenti (IC 95%)		
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} ≤7 %	73	57
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	102	102
Variazione dal basale (±ES)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)	-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_{1c}, 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*)

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

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

[1] 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_{1c} rispetto al valore basale. Exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato una superiorità in termini di variazione dell'HbA_{1c} 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).

Medicinale non più autorizzato

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
HbA_{1c} media (%)			
Basale	8,6	8,5	8,5
Variazione dal basale (±ES)	-1,6 (±0,1)*	-0,9(±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) *versus* sitagliptin	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) *versus* pioglitazone	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} ≤7%	62	36	49
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)			
Basale	89	87	88
Variazione dal basale (±ES)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) *versus* sitagliptin	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) *versus* pioglitazone	-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 HbA1c, rispetto al valore basale. Il gruppo di trattamento con exenatide a rilascio prolungato e dapagliflozin ha dimostrato riduzioni in HbA_{1c} 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).

Medicinale non più autorizzato

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*)

	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW + Dapagliflozin 10 mg QD	**Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW + Placebo QD**	**Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW**
N	**228**	**227**	**230**
HbA_{1c} media (%)			
Basale	9,3	9,3	9,3
Variazione dal basale (±ES)[a]	-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* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA1c < 7 %	45	27	19
Variazione media dal basale della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)[a]	-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** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Variazione media dal basale della glicemia a 2 ore dopo il pranzo (mmol/L) (±ES)a	-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** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Peso corporeo medio (kg)			
Basale	92	89	91
Variazione dal basale (±ES)[a]	-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** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-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.

[a] 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 HbA1c (< 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_{1c} dal basale alla settimana 28 (Tabella 6).

Medicinale non più autorizzato

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*)

	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg + Insulina glargine[a]	**Placebo + Insulina glargine**[a]
N	230	228
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,5	8,5
Variazione dal basale (±ES)[b]	-1,0 (±0.1)	-0,2 (±0,1)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA1c < 7 %[c]	33*	7
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	94	94
Variazione dal basale (± ES)[b]	-1,0 (±0.3)	0,5 (±0,3)
Variazione media dal valore basale tra i trattamenti (IC 95%)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Variazione dal basale del glucosio plasmatico nelle 2 ore dal post-prandiale (mmol/L) (± ES)[b,d]	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Variazione media dal valore basale tra i trattamenti (IC 95%)	-1,54* (-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 moltiplicità).

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_{1c} 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 medicinale in studio

Medicinale non più autorizzato

Valutazione cardiovascolare

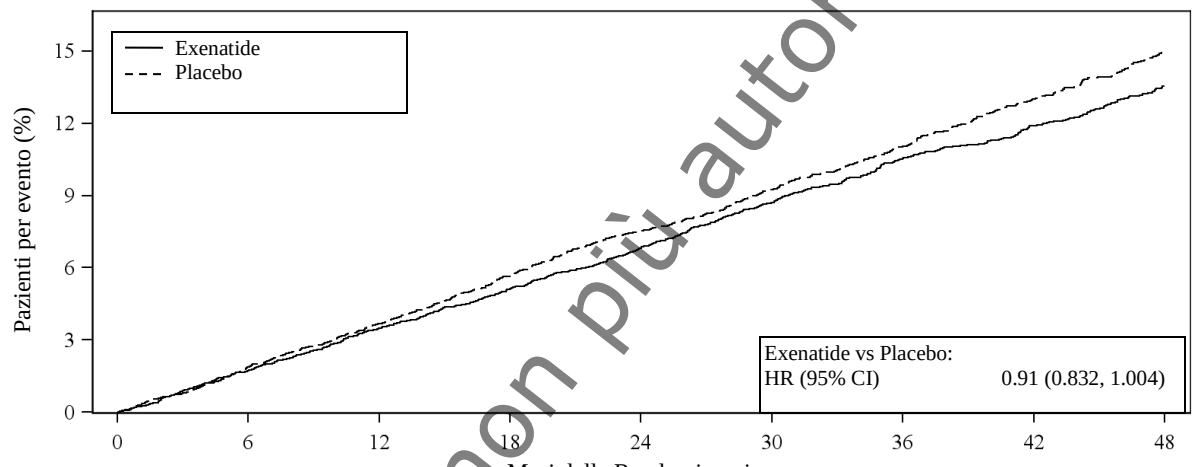
EXSCEL era uno studio pragmatico di outcome cardiovascolare (CV) in pazienti adulti con diabete di tipo 2 e qualsiasi livello di rischio CV. Un totale di 14.752 pazienti erano randomizzati 1:1 per entrambi exenatide 2 mg a rilascio prolungato una volta a settimana o placebo, aggiunto alla terapia abituale 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^2 e la media di durata del diabete era 13,1 anni. La media della HbA_{1c} 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^2) e il 21.6% ha un'insufficienza renale moderata (eGFR da ≥30 a ≤59 mL/min/1.73 m^2). 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 XSCEL, l'HR per MACE era 0,86 (IC 95%: 0,77-0,97) nei pazienti con eGFR basale ≥ 60 mL / min / 1,73 m^2 e 1,01 (IC 95%: 0,86-1,19) in pazienti con eGFR basale <60 mL / min / 1,73 m^2. 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*)



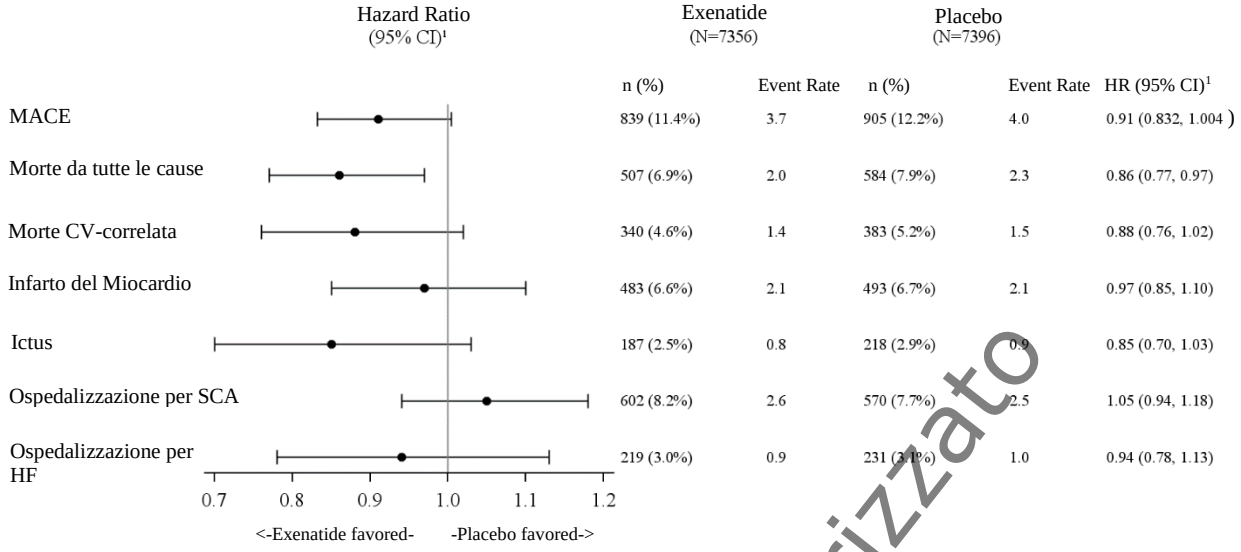
Number at Risk

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

Medicinale non più autorizzato

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.

[1] 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_{1c} 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_{1c} varia dal 70 al 79% (la proporzione di pazienti che ha avuto una riduzione dell'HbA_{1c} 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_{1c} 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*)

	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW	**Placebo QW**
Popolazione *Intent-to-Treat* (N)	58	24
HbA_{1c} media (%)		
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%)[a]	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Glicemia media a digiuno (mmol/L)		
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%)[b]	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	100,33	96,96
Variazione dal basale (± ES)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Variazione media della differenza (IC 95%)[b]	-1,22 (-3,59; 1,15)	
Percentuale che ottiene HbA_{1c} <7.0%	31,0%	8,3%
Percentuale che ottiene HbA_{1c} ≤6.5%	19,0%	4,2%

Medicinale non più autorizzato

	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW	**Placebo QW**
Percentuale che ottiene HbA_{1c} <6.5%	19,0%	4,2%

*p=0,012

[a] 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_{1c} basale e HbA_{1c} basale per interazione visita come effetti fissi, utilizzando una matrice di covarianza non strutturata.

[b] 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_{1c} 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

Medicinale non più autorizzato

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 ≥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

Medicinale non più autorizzato

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.

Medicinale non più autorizzato

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

Medicinale non più autorizzato

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.

Medicinale non più autorizzato

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".

Medicinale non più autorizzato

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 creatininemia, 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.

Medicinale non più autorizzato

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_{1c} 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.

Aspirazione in associazione con anestesia generale o sedazione profonda
Sono stati segnalati casi di aspirazione polmonare in pazienti trattati con agonisti del recettore GLP-1 sottoposti ad anestesia generale o sedazione profonda. Pertanto, prima di eseguire procedure con anestesia generale o sedazione profonda, deve essere considerato il rischio aumentato di contenuto gastrico residuo dovuto a svuotamento gastrico ritardato (vedere paragrafo 4.8).

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.

Medicinale non più autorizzato

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'are 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 glutaril 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.

Medicinale non più autorizzato

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 (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥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
Patologie del sistema emolinfopoietico						
Trombocitopenia indotta da farmaci						X[4]
Patologie epatobiliari						
Colecistite			X[6]			
Colelitiasi			X[6]			
Disturbi del sistema immunitario						

Medicinale non più autorizzato

Reazione anafilattica				X[1]		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Ipoglicemia (con una sulfanilurea)	X[1]					
Ipoglicemia (con insulina)		X[2,3]				
Riduzione dell'appetito		X[1]				
Disidratazione			X[1]			
Patologie del sistema nervoso						
Cefalea		X[1,]				
Vertigini		X[1,]				
Disgeusia			X[1]			
Sonnolenza			X[1]			
Patologie gastrointestinali						
Ostruzione intestinale			X[1]			
Pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4)			X[1]			
Nausea	X[1]					
Vomito		X[1]				
Diarrea	X[1]					
Dispepsia		X[1]				
Dolore addominale		X[1]				
Malattia da reflusso gastroesofageo		X[1]				
Distensione addominale		X[1]				
Eruttazione			X[1]			
Costipazione		X[1]				
Flatulenza		X[1]				
Svuotamento gastrico rallentato			X[5]			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Rash maculare e papulare						X[4]
Prurito e/o orticaria		X[1]				
Edema angioneurotico						X[4]
Ascesso e cellulite al sito di iniezione						X[4]
Iperidrosi			X[1]			
Alopecia			X[1]			
Patologie renali e urinarie						
Alterata funzione renale comprendente insufficienza renale acuta, peggioramento dell'insufficienza renale cronica, danno renale, aumento della creatininemia (vedere paragrafo 4.4)			X[1]			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Prurito a livello del sito d'iniezione		X[1]				
Affaticamento		X[1]				

Medicinale non più autorizzato

Eritema a livello del sito di iniezione		X[1]				
Rash a livello del sito di iniezione			X[1]			
Astenia		X[1]				
Sensazione di nervosismo				X[1]		
Esami diagnostici						
Aumento del Rapporto Normalizzato Internazionale (vedere paragrafo 4.4)						X[4]

[1] 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).
[2] 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.
[3] Frequenza riportata dal trattamento controllato nel periodo di 28 settimane con exenatide a rilascio prolungato nello studio in associazione ad insulina glargine **(**N=231).
[4] Incidenza basata sui dati di segnalazioni spontanee con exenatide a rilascio prolungato (denominatore non noto).
[5] Prevalenza basata su sedici studi completati sull'efficacia a lungo termine e la sicurezza di exenatide a rilascio prolungato n = 4086 totali.
[6] Tasso basato sugli studi di sicurezza ed efficacia completati con BYDUREON (n=3560 in totale); include gli studi DURATION 7 e DURATION 8.

Medicinale non più autorizzato

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 fomulazioni in microsfere 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_{1c}) 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.

Medicinale non più autorizzato

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 percento dei pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato ha avuto incrementi medi della FC ≥10 bpm; approssimativamente dal 5% al 10% di soggetti all'interno degli altri gruppi di trattamento ha avuto incrementi medi della frequenza cardiaca ≥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 29,3% dei pazienti e alto (≥625) per circa il 63,8% 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 (30,4%) e la percentuale di pazienti con titoli bassi (41,3%) è aumentata. I pazienti con un titolo anticorpale più elevato possono avere una risposta HbA_{1c} 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

Medicinale non più autorizzato

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 insulinotropico 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 ≥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_{1c})sono state evidenti in entrambi i gruppi di trattamento già alla prima misurazione dell'HbA_{1c} (4 o 6 settimane) dopo l'inizio del trattamento.

Medicinale non più autorizzato

Exenatide a rilascio prolungato ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA_{1c} rispetto ai pazienti che hanno ricevuto exenatide a rilascio immediato (Tabella 2).

Un effetto clinicamente rilevante sull'HbA_{1c} 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_{1c} ≤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_{1c} 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_{1c} 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*)

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

Medicinale non più autorizzato

Peso corporeo medio (kg)		
Basale	102	102
Variazione dal basale (±ES)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)	-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'$HbA_{1c,}$ 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*)

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

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

[1] 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_{1c} rispetto al valore basale. Exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato una superiorità in termini di variazione dell'HbA_{1c} 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*)

Medicinale non più autorizzato

	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg	**Sitagliptin 100 mg**	**Pioglitazone 45 mg**
N	160	166	165
HbA_{1c} media (%)			
Basale	8,6	8,5	8,5
Variazione dal basale (±ES)	-1,6 (±0,1)*	-0,9(±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) *versus* sitagliptin	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) *versus* pioglitazone	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} ≤7%	62	36	49
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)			
Basale	89	87	88
Variazione dal basale (±ES)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) *versus* sitagliptin	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) *versus* pioglitazone	-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 HbA1c, rispetto al valore basale. Il gruppo di trattamento con exenatide a rilascio prolungato e dapagliflozin ha dimostrato riduzioni in HbA_{1c} 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*)

Medicinale non più autorizzato

	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW + Dapagliflozin 10 mg QD	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW + Placebo QD	Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW
N	**228**	**227**	**230**
HbA_{1c} media (%)			
Basale	9,3	9,3	9,3
Variazione dal basale (±ES)[a]	-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* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA1c < 7 %	45	27	19
Variazione media dal basale della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)[a]	-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** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Variazione media dal basale della glicemia a 2 ore dopo il pranzo (mmol/L) (±ES)[a]	-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** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Peso corporeo medio (kg)			
Basale	92	89	91
Variazione dal basale (±ES)[a]	-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** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-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.

[a] 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 HbA1c (< 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_{1c} 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).

Medicinale non più autorizzato

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)

	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg + Insulina glargine[a]	**Placebo + Insulina glargine**[a]
N	230	228
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,5	8,5
Variazione dal basale (±ES)[b]	-1,0 (±0.1)	-0,2 (±0,1)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA1c < 7 %[c]	33*	7
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	94	94
Variazione dal basale (± ES)[b]	-1,0 (±0.3)	0,5 (±0,3)
Variazione media dal valore basale tra i trattamenti (IC 95%)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Variazione dal basale del glucosio plasmatico nelle 2 ore dal post-prandiale (mmol/L) (± ES)[b,d]	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Variazione media dal valore basale tra i trattamenti (IC 95%)	-1,54* (-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 moltiplicità).

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_{1c} 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

Medicinale non più autorizzato

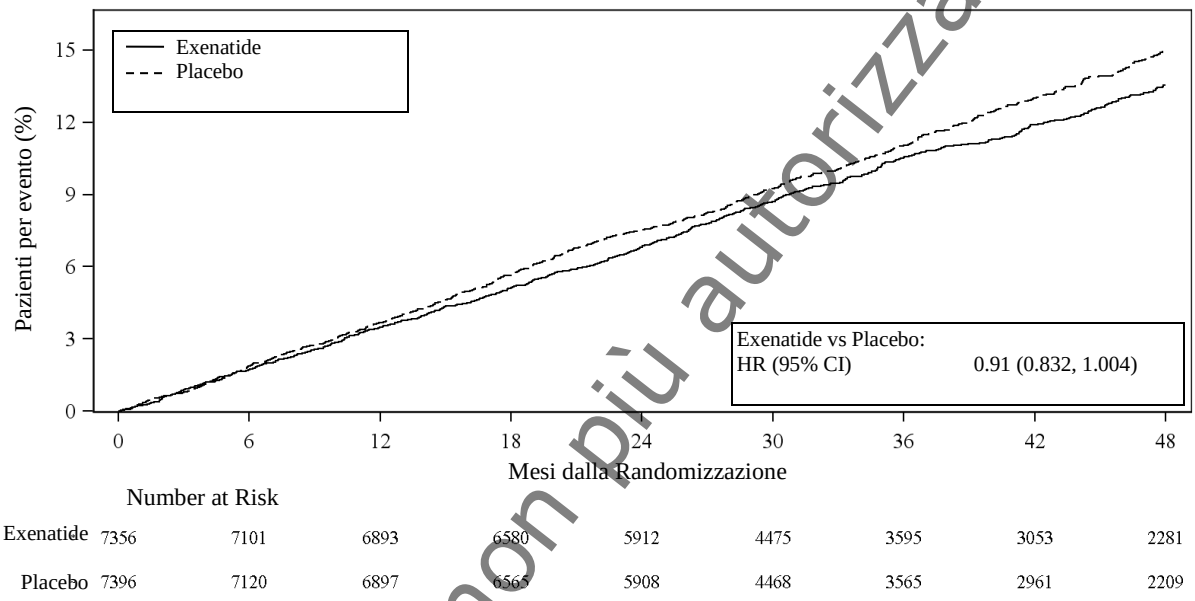
Valutazione cardiovascolare

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^2 e la media di durata del diabete era 13,1 anni. La media della HbA_{1c} 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^2) e il 21.6% ha un'insufficienza renale moderata (eGFR da ≥30 a ≤59 mL/min/1.73 m^2). 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 XSCEL, l'HR per MACE era 0,86 (IC 95%: 0,77-0,97) nei pazienti con eGFR basale ≥ 60 mL / min / 1,73 m^2 e 1,01 (IC 95%: 0,86-1,19) in pazienti con eGFR basale <60 mL / min / 1,73 m^2.
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*)



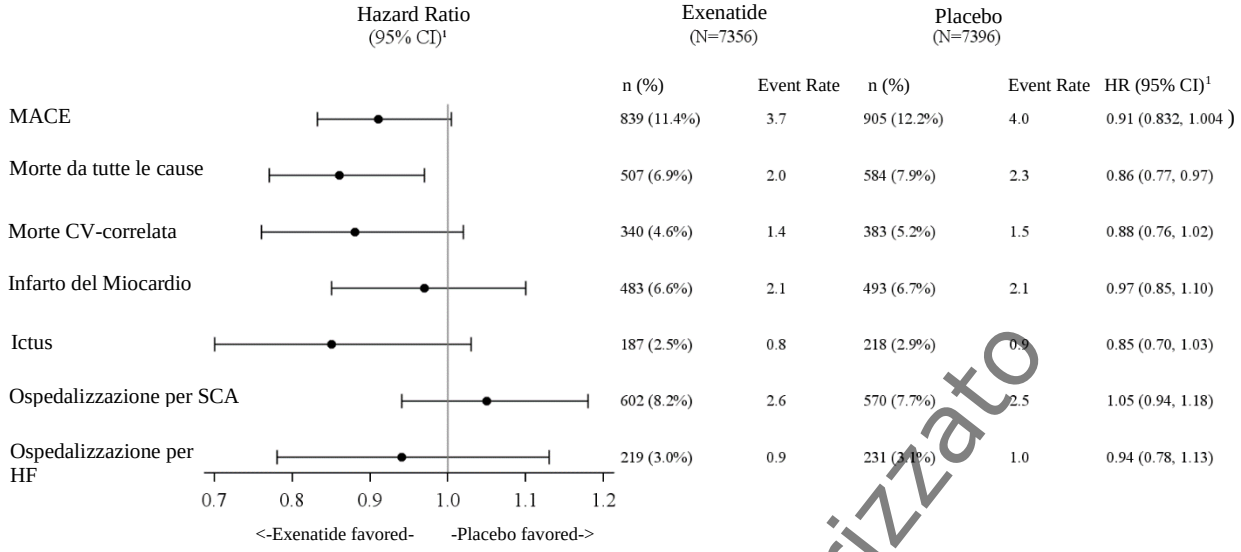
Number at Risk

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

Medicinale non più autorizzato

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.

[1] 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_{1c} 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_{1c} varia dal 70 al 79% (la proporzione di pazienti che ha avuto una riduzione dell'HbA_{1c} 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±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 sola 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_{1c} 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*)

	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW	**Placebo QW**
Popolazione *Intent-to-Treat* (N)	58	24
HbA_{1c} media (%)		
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%)[a]	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Glicemia media a digiuno (mmol/L)		
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%)[b]	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	100,33	96,96
Variazione dal basale (± ES)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Variazione media della differenza (IC 95%)[b]	-1,22 (-3,59; 1,15)	
Percentuale che ottiene HbA_{1c} <7.0%	31,0%	8,3%
Percentuale che ottiene HbA_{1c} ≤6.5%	19,0%	4,2%

Medicinale non più autorizzato

	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW	Placebo QW
Percentuale che ottiene HbA_{1c} <6.5%	19,0%	4,2%

*p=0,012

[a] 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_{1c} basale e HbA_{1c} basale per interazione visita come effetti fissi, utilizzando una matrice di covarianza non strutturata.

[b] 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_{1c} 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

Medicinale non più autorizzato

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 ≥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
croscaramellosa 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.

Medicinale non più autorizzato

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.

Medicinale non più autorizzato

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

Medicinale non più autorizzato

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.

Medicinale non più autorizzato

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.

Medicinale non più autorizzato

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 creatininemia, 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_{1c} attenuata.

Medicinale non più autorizzato

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.

Aspirazione in associazione con anestesia generale o sedazione profonda
Sono stati segnalati casi di aspirazione polmonare in pazienti trattati con agonisti del recettore GLP-1 sottoposti ad anestesia generale o sedazione profonda. Pertanto, prima di eseguire procedure con anestesia generale o sedazione profonda, deve essere considerato il rischio aumentato di contenuto gastrico residuo dovuto a svuotamento gastrico ritardato (vedere paragrafo 4.8).

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:

Medicinale non più autorizzato

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) 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

Medicinale non più autorizzato

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 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 (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥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[1]**					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico						
Trombocitopenia indotta da farmaci[9]						X
Patologie epatobiliari						
Colecistite[11]			X			
Colelitiasi			X			
Disturbi del sistema immunitario						
Reazione anafilattica[2]				X		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Ipoglicemia (con una sulfanilurea)[5,6,7]	X					

Medicinale non più autorizzato

Ipoglicemia (senza una sulfanilurea)[5,6,7]			X			
Ipoglicemia (con insulina)[3,4,5]		X				
Riduzione dell'appetito			X			
Disidratazione			X			
Patologie del sistema nervoso						
Cefalea		X				
Vertigini		X				
Disgeusia			X			
Sonnolenza[2]			X			
Patologie gastrointestinali						
Nausea[5]		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[2]			X			
Ostruzione intestinale[2]			X			
Svuotamente gastrico rallentato			X			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Orticaria			X			
Iperidrosi			X			
Rash maculare e papulare			X			
Prurito			X			
Alopecia[2]			X			
Angioedema[9]						X
Ascesso e cellulite al sito di iniezione[9]						X
Patologie renali e urinarie						
Alterata funzione renale[8]			X			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Prurito a livello del sito d'iniezione[5]		X				
Eritema a livello del sito di iniezione[5]		X				
Affaticamento		X				
Reazione a livello del sito di iniezione[5]			X			
Astenia			X			

Medicinale non più autorizzato

Rash a livello del sito di iniezione[5]			X			
Sensazione di nervosismo[2]				X		
Esami diagnostici						
Aumento del Rapporto Normalizzato Internazionale[9] (vedere paragrafo 4.4)						X

[1] 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.
[2] Incidenza basata su dodici studi di efficacia e sicurezza a lungo termine completati con exenatide a rilascio prolungato (n=2868 totale).
[3] 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.
[4] 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).
[5] Vedere la descrizione della sezione relativa alle reazioni avverse selezionate riportata di seguito.
[6] Frequenze riportate in dati aggregati relativi a periodi controllati dei due studi clinici di fase 3 (n = 410).
[7] 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.
[8] Comprende insufficienza renale acuta, peggioramento dell'insufficienza renale cronica, insufficienza renale, aumento della creatinina sierica. Vedere la sezione 4.4.
[9] Incidenza basata sui dati di segnalazioni spontanee con exenatide a rilascio prolungato (denominatore non noto).
[10] Prevalenza basata su sedici studi completati sull'efficacia a lungo termine e la sicurezza di exenatide a rilascio prolungato n = 4086 totali.
[11] Tasso basato sugli studi di sicurezza ed efficacia completati con BYDUREON (n=3560 in totale); include gli studi DURATION 7 e DURATION 8.

Medicinale non più autorizzato

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 sulfanilurea, può essere considerata la riduzione della dose della sulfanilurea (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 exanatide 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 fomulazioni in microsfere 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 percento dei pazienti trattati con exenatide a rilascio prolungato ha avuto incrementi medi della FC ≥10 bpm; approssimativamente dal 5% al 10% di soggetti all'interno degli altri gruppi di trattamento ha avuto incrementi medi della frequenza cardiaca ≥10 bpm.

Popolazione pediatrica

Medicinale non più autorizzato

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 29,3% dei pazienti e alto (≥625) per circa il 63,8% 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 (30,4%) e la percentuale di pazienti con titoli bassi (41,3%) è aumentata. I pazienti con un titolo anticorpale più elevato possono avere una risposta HbA_{1c} 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 insulinotropico glucosio-dipendente (vedere paragrafo 4.4).

Medicinale non più autorizzato

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 BCisee 6 studi clinici a lungo termine con exenatide a rilascio prolungato sono di seguito presentati; questi studi hanno coinvolto 1766 soggetti adulti (556 trattati conBydureon BCise), 53% uomini e 47% donne, 304 soggetti (17%) avevano un'età ≥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_{1c} rispetto al basale. Bydureon BCise ha dimostrato la superiorità rispetto a exenatide a rilascio immediato nel ridurre l'HbA_{1c} 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_{1c} 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*[1]).

	Bydureon BCise 2 mg QW	**Exenatide a rilascio immediato 10 microgrammi due volte al giorno (BID)**
N	229	146

Medicinale non più autorizzato

HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,5	8,5
Variazione dal basale (±ES)[2]	-1,4 (±0,1)	-1,0 (±0,1)
Differenza media della variazione dal basale verso exenatide a rilascio immediato (IC 95%)[2]	-0,37* (-0,63, -0,10)	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} <7%[3]	49	43
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	97	97
Variazione dal basale (±ES)[2]	-1,5 (±0,3)	-1,9 (±0,4)
Differenza media della variazione dal basale verso exenatide a rilascio immediato (IC 95%)[2]	+0,40 (-0,48, 1,28)	
Differenza media dal basale nella glicemia a digiuno (mmol/L) (± SE)[2]	-1,8 (±0,2)	-1,3 (±0,3)
Differenza media della variazione dal basale verso exenatide a rilascio immediato (IC 95%)[2]	-0,56 (-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.
[1] Tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio.
[2] Metodo dei minimi quadrati.
[3] 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 ≥ 1.500 mg al giorno. Bydureon BCise ha dimostrato di essere superiore sia a sitagliptin che al placebo nel ridurre l'HbA_{1c} 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*[1])

	Bydureon BCise2 mg QW	**Sitagliptin 100 mg QD**	**Placebo QD**
N	181	122	61
HbA_{1c} media (%)			
Basale	8,4	8,5	8,5
Variazione dal basale (± SE)[2]	-1,1 (± 0,1)	-0,8 (± 0,1)	-0,4 (± 0,2)
Differenza media della variazione dal basale versus sitagliptin (95 % IC)[2]	-0,38* (-0,70, -0,06)		
Differenza media della variazione dal basale versus placebo (95 % IC)[2]	-0,72** (-1,15, -0,30)		
Pazienti (%) che hanno ricevuto un HbA_{1c} < 7 %[3]	43*	32	25
Peso corporeo medio (kg)			
Basale	89	88	89
Variazione dal basale (± SE)[2]	-1,1 (± 0,3)	-1,2 (± 0,3)	+ 0,2 (± 0,5)
Differenza media della variazione dal basale versus sitagliptin (95 % IC)[2]	+0,07 (-0,73, 0,87)		
Differenza media della variazione dal basale versus placebo (95 % IC)[2]	-1,27[#] (-2,34, -0,20)		

Medicinale non più autorizzato

	Bydureon BCise2 mg QW	Sitagliptin 100 mg QD	Placebo QD
Variazione media rispetto al basale della glicemia a digiuno (mmol/L) (± SE)[2]	-1,2 (±0,2)	-0,6 (±0,3)	+0,5 (±0,4)
Differenza media della variazione dal basale versus sitagliptin (95 % IC)[2]	-0,56 (-1,21, 0,09)		
Differenza media della variazione dal basale versus placebo (95 % IC)[2]	-1,71[§] (-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.
[1] Tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco in studio.
[2] Metodo dei minimi quadrati.
[3] 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_{1c} erano evidenti in entrambi i gruppi di trattamento già nella prima misurazione di HbA_{1c} dopo trattamento (settimane 4 o 6).

Exenatide a rilascio prolungato ha determinato una riduzione statisticamente significativa di HbA_{1c} 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_{1c} 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 $HbA_{1c} \leq 7\%$ o <7% nei due studi ($p < 0,05$ e $p \leq 0,0001$ 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_{1c} del - 2,0% alla settimana 52 rispetto al basale cosi 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_{1c} 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*)

Studio a 24 settimane	**Exenatide a rilascio prolungato 2 mg**	**Exenatide a rilascio immediato 10 microgrammi due volte al giorno**
N	129	123

Medicinale non più autorizzato

HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,5	8,4
Variazione dal basale (±ES)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)	-0,67 (-0,94, -0,39)**	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} <7%	58	30
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	97	94
Variazione dal basale (±ES)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
Studio a 30 settimane		
N	148	147
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,3	8,3
Variazione dal basale (±ES)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} ≤7 %	73	57
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	102	102
Variazione dal basale (±ES)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)	-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'$HbA_{1c,}$ 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)*.

Medicinale non più autorizzato

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

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

[1] 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_{1c} rispetto al basale. Exenatide a rilascio prolungato ha dimostrato superiorità sia verso sitagliptin che pioglitazone nel cambiamento di HbA_{1c} 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*)

	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg	**Sitagliptin 100 mg**	**Pioglitazone 45 mg**
N	160	166	165
HbA_{1c} media (%)			
Basale	8,6	8,5	8,5
Variazione dal basale (±ES)	-1,6 (±0,1)*	-0,9 (±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) *versus* sitagliptin	-0,63 (-0,89, -0,37)**		
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) *versus* pioglitazone	-0,32 (-0,57, -0,06)*		
Pazienti (%) che hanno ottenuto un	62	36	49

Medicinale non più autorizzato

HbA_{1c} ≤7%			
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)			
Basale	89	87	88
Variazione dal basale (±ES)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) *versus* sitagliptin	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) *versus* pioglitazone	-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_{1c}, rispetto al valore basale. Il gruppo di trattamento con exenatide a rilascio prolungato e dapagliflozin ha dimostrato riduzioni in HbA_{1c} 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*)

Medicinale non più autorizzato

	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW + Dapagliflozin 10 mg QD	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW + Placebo QD	Dapagliflozin 10 mg QD + Placebo QW
N	**228**	**227**	**230**
HbA_{1c} media (%)			
Basale	9,3	9,3	9,3
Variazione dal basale (±ES)[a]	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Differenza media della variazione dal basale tra l'associazionee singolo medicinale attivo (IC 95%)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} < 7 %	45	27	19
Variazione media dal basale della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)[a]	-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** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Variazione media dal basale della glicemia a 2 ore dopo il pranzo (mmol/L) (±ES)[a]	-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** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Peso corporeo medio (kg)			
Basale	92	89	91
Variazione dal basale (±ES)[a]	-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** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-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.

[a] 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_{1c} (< 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_{1c} 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).

Medicinale non più autorizzato

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*)

	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg + Insulina glargine[a]	**Placebo + Insulina glargine**[a]
N	230	228
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,5	8,5
Variazione dal basale (±ES)[b]	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} < 7 %[c]	33*	7
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	94	94
Variazione dal basale (± ES)[b]	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Variazione media dal valore basale tra i trattamenti (IC 95%)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Variazione dal basale del glucosio plasmatico nelle 2 ore dal post-prandiale (mmol/L) (± ES)[b,d]	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Variazione media dal valore basale tra i trattamenti (IC 95%)	-1,54* (-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 moltiplicità).

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_{1c} 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

Medicinale non più autorizzato

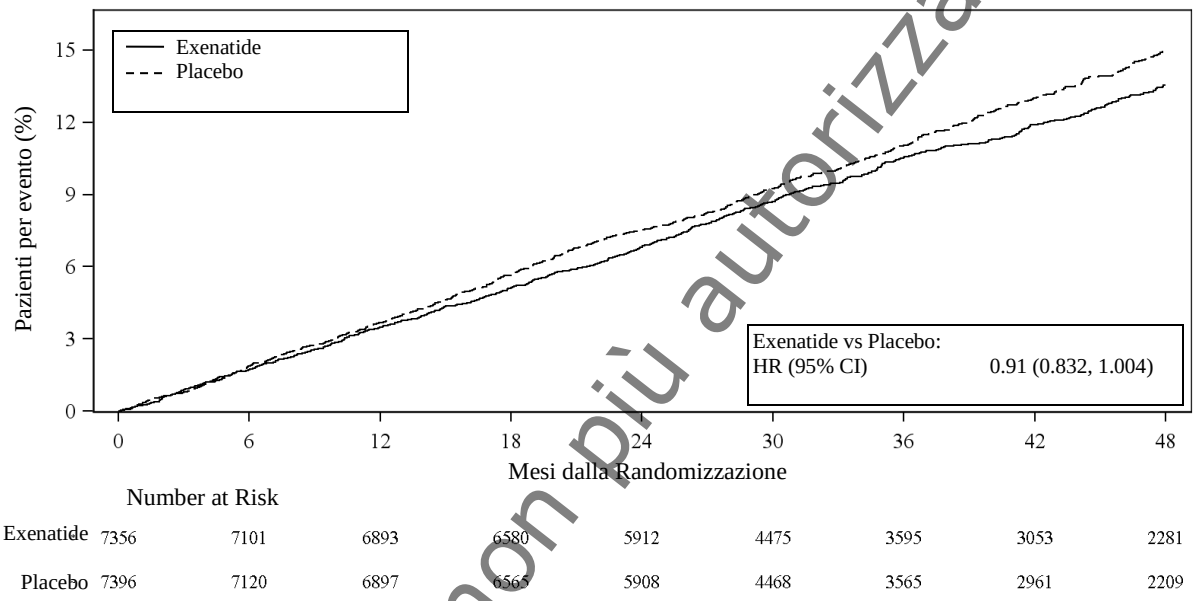
Valutazione cardiovascolare

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^2 e la media di durata del diabete era 13,1 anni. La media della HbA_{1c} 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^2) e il 21.6% ha un'insufficienza renale moderata (eGFR da ≥30 a ≤59 mL/min/1.73 m^2). 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.

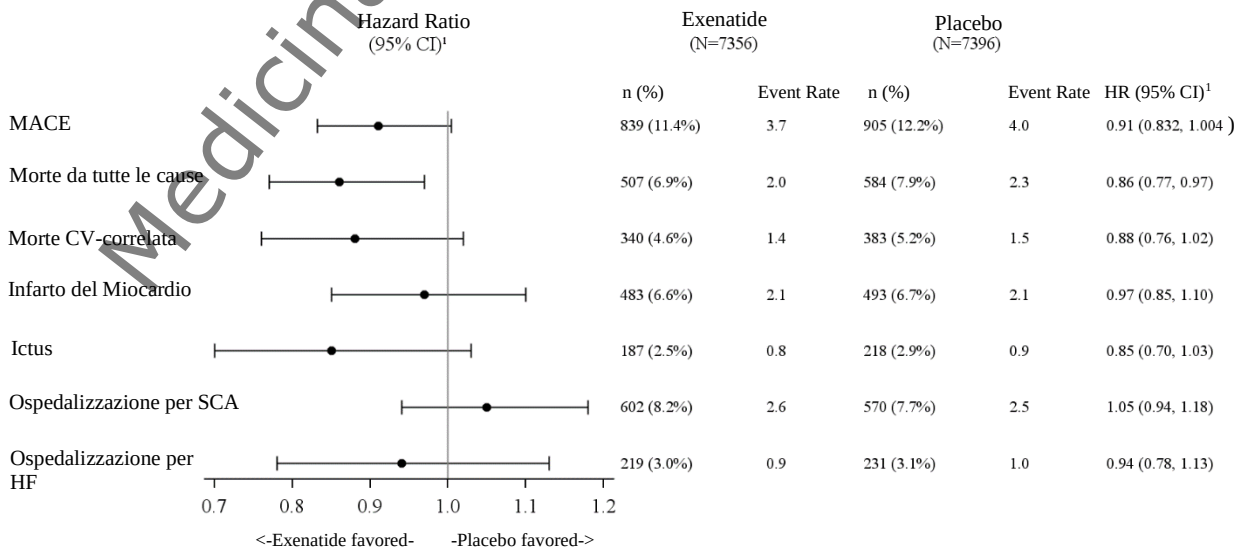
Exenatide a rilascio prolungato non aumenta il rischio cardiovascolare in pazienti con diabete mellito di tipo 2 paragonato al placebo se aggiunto alla terapia abituale (HR:0.91; 95% IC: 0.832, 1.004; P<0.001 per non-inferiorità) vedere Figura 1. In un'analisi dei sottogruppi pre-specificati in EXSCEL,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



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.

[1] 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_{1c} 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

Medicinale non più autorizzato

insulina. L'exenatide a rilascio prolungato è risultata superiore al placebo nel ridurre l'HbA_{1c} 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*)

	Exenatide a rilascio prolungato 2 mg QW	**Placebo QW**
Popolazione *Intent-to-Treat* (N)	58	24
HbA_{1c} media (%)		
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%)[a]	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
Glicemia media a digiuno (mmol/L)		
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%)[b]	-1,2 (-2,72; 0,32)	
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	100,33	96,96
Variazione dal basale (± ES)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Variazione media della differenza (IC 95%)[b]	-1,22 (-3,59; 1,15)	
Percentuale che ottiene HbA_{1c} <7.0%	31,0%	8,3%
Percentuale che ottiene HbA_{1c} ≤6.5%	19,0%	4,2%
Percentuale che ottiene HbA_{1c} <6.5%	19,0%	4,2%

*p=0,012

[a] 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_{1c} basale e HbA_{1c} basale per interazione visita come effetti fissi, utilizzando una matrice di covarianza non strutturata.

[b] 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_{1c} di screening (< 9,0% o ≥ 9,0%), e valore basale per interazione visita come effetti fissi, utilizzando una matrice di covarianza non strutturata.

Medicinale non più autorizzato

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^2) trattati con Bydureon BCiserispetto 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 ≥2 volte l'esposizione sistemica umana in base all'AUC. La rilevanza clinica di questi risultati è attualmente sconosciuta.

Medicinale non più autorizzato

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

Medicinale non più autorizzato

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

Medicinale non più autorizzato

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

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 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 PSURper 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).

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO della confezione da 4 kit monodose

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 2 mg di exenatide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente:
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico diidrogeno monoidrato
fosfato disodico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
Ogni astuccio contiene 4 kit monodose:
1 kit monodose contiene:
1 flaconcino con 2 mg di exenatide
1 siringa preriempita con 0,65 mL di solvente
1 connettore del flaconcino
2 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Seguire le Istruzioni per l'utilizzatore per preparare e iniettare la dose.
Uso sottocutaneo.
Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.
Da usare una volta a settimana.

Medicinale non più autorizzato

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
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.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

EU/1/11/696/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bydureon

Medicinale non più autorizzato

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO INTERNO della confezione multipla da 3 x (4 kit monodose) – senza blue-box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 2 mg di exenatide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente:
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico diidrogeno monoidrato
fosfato disodico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
Parte di una confezione multipla di 3 x (4 kit monodose). Non vendere separatamente.
Ogni astuccio contiene 4 kit monodose:
1 kit monodose contiene:
1 flaconcino con 2 mg di exenatide
1 siringa preriempita con 0,65 mL di solvente
1 connettore del flaconcino
2 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Seguire le Istruzioni per l'utilizzatore per preparare e iniettare la dose.
Uso sottocutaneo.
Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.
Da usare una volta a settimana.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE

Medicinale non più autorizzato

FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
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.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

EU/1/11/696/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Medicinale non più autorizzato

18 IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio esterno della confezione multipla da 3 x (4 kit monodose) – con blue-box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 2 mg di exenatide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente:
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico diidrogeno monoidrato
fosfato disodico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
Confezione multipla di 3 x (4 kit monodose). Non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Seguire le Istruzioni per l'utilizzatore per preparare e iniettare la dose.
Uso sottocutaneo.
Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.
Da usare una volta a settimana.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Medicinale non più autorizzato

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
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.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

EU/1/11/696/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18 IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Medicinale non più autorizzato

PC
SN
NN

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bydureon 2 mg polvere per preparazione iniettabile.
exenatide
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mg

6. ALTRO

AstraZeneca AB

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Bydureon

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,65 mL

6. ALTRO

AstraZeneca AB

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO (confezione da 4 penne preriempite monodose)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 2 mg di exenatide. Dopo la sospensione, la dose rilasciata è di 2 mg/0,65 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente:
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico diidrogeno monoidrato
fosfato disodico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili
idrossido di sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
4 penne preriempite monodose
1 ago per iniezione di riserva

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Seguire le Istruzioni per l'utilizzatore per preparare e iniettare la dose.
Uso sottocutaneo.
Solo monouso.
Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la miscelazione.
Da usare una volta a settimana

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Medicinale non più autorizzato

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

EU/1/11/696/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bydureon

Medicinale non più autorizzato

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO INTERNO confezione multipla da 3 x (4 penne preriempite monodose) – senza blue-box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 2 mg di exenatide. Dopo la sospensione, la dose rilasciata è di 2 mg/0,65 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente:
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico diidrogeno monoidrato
fosfato disodico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili
idrossido di sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
4 penne preriempite monodose. Parte di una confezione multipla. Non vendere separatamente.
1 ago per iniezione di riserva

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Seguire le Istruzioni per l'utilizzatore per preparare e iniettare la dose.
Uso sottocutaneo.
Solo monouso.
Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la miscelazione.
Da usare una volta a settimana.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE

Medicinale non più autorizzato

FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

EU/1/11/696/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bydureon

Medicinale non più autorizzato

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Astuccio esterno confezione multipla da 3 x (4 penne preriempite monodose) – con blue-box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 2 mg di exenatide. Dopo la sospensione, la dose rilasciata è di 2 mg/0,65 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente:
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico diidrogeno monoidrato
fosfato disodico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili
idrossido di sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
Confezione multipla: 12 (3 confezioni x 4) penne preriempite monodose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Seguire le Istruzioni per l'utilizzatore per preparare e iniettare la dose.
Uso sottocutaneo.
Solo monouso.
Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la miscelazione.
Da usare una volta a settimana.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Medicinale non più autorizzato

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

EU/1/11/696/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Medicinale non più autorizzato

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
exenatide
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mg

6. ALTRO

AstraZeneca AB

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO (CONFEZIONE DA 4 PENNE PRERIEMPITE MONODOSE)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 2 mg di exenatide in 0,85 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente:
Trigliceridi a catena media (MCT)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
4 penne preriempite monodose (BCise)
BCise

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Seguire le Istruzioni per l'Utilizzatore per preparare e iniettare la dose.
Solo monodose.
Da usare una volta a settimana.
Agitare bene prima dell'uso.
Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la miscelazione e la preparazione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Medicinale non più autorizzato

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Prima dell'uso la penna preriempita può essere tenuta fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
La penna preriempita deve essere conservata in posizione orizzontale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

EU/1/11/696/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bydureon bcise

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO INTERNO della confezione multipla da 3 x (4 penne preriempite monodose) – senza blue box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 2 mg di exenatide in 0,85 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente:
Trigliceridi a catena media (MCT)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
4 penne preriempite monodose (BCise). Parte di una confezione multipla. Non vendere separatamente.
BCise

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Seguire le Istruzioni per l'Utilizzatore per preparare e iniettare la dose.
Solo monodose.
Da usare una volta a settimana.
Agitare bene prima dell'uso.
Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la miscelazione e la preparazione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Medicinale non più autorizzato

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Prima dell'uso la penna preriempita può essere tenuta fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
La penna preriempita deve essere conservata in posizione orizzontale

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

EU/1/11/696/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bydureon bcise

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO esterno della confezione multipla da 3 x 4 (penne preriempite monodose) – con blue box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 2 mg di exenatide in 0,85 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente:
Trigliceridi a catena media (MCT)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
Confezione multipla: 12 (3 confezioni x 4) penne preriempite monodose (BCise)
BCise

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Seguire le Istruzioni per l'Utilizzatore per preparare e iniettare la dose.
Solo monodose.
Da usare una volta a settimana.
Agitare bene prima dell'uso.
Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la miscelazione e la preparazione.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Medicinale non più autorizzato

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Prima dell'uso la penna preriempita può essere tenuta fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
La penna preriempita deve essere conservata in posizione orizzontale

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

EU/1/11/696/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bydureon bcise

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

Medicinale non più autorizzato

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bydureon 2 mg sospensione iniettabile a rilascio prolungato
exenatide
SC
BCise

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mg

6. ALTRO

AstraZeneca AB

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

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

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Bydureon e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Bydureon
3. Come usare Bydureon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Bydureon
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Bydureon e a cosa serve

Bydureon contiene il principio attivo exenatide. E' un medicinale iniettabile usato per migliorare il controllo dei livelli di zucchero nel sangue (glicemia) negli adulti, adolescenti e bambini dai 10 anni di età in su con diabete mellito di tipo 2.

Questo medicinale è usato insieme ai seguenti farmaci per il diabete: metformina, sulfaniluree, tiazolidindioni (la terapia di associazione con il tiazolidinedione è stata studiata solo in pazienti adulti), inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 e/o insulina a lunga durata. Il medico le sta prescrivendo questo medicinale come medicinale aggiuntivo per controllare i livelli di zucchero nel sangue. Continui a seguire il suo programma dietetico e di esercizio fisico.

Il diabete deriva dal fatto che l'organismo non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di zucchero nel sangue o non riesce ad usare l'insulina in modo appropriato. Questo medicinale aiuta l'organismo ad aumentare la produzione di insulina quando il livello di zucchero nel sangue è alto.

2. Cosa deve sapere prima di usare Bydureon

Non usi Bydureon:
- Se è allergico all'exenatide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico prima di usare Bydureon in merito ai seguenti aspetti:
- Se usa questo medicinale in associazione ad una sulfanilurea, perché può verificarsi una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Controlli i suoi livelli di glucosio nel sangue regolarmente. Qualora non sappia se uno degli altri farmaci che sta usando contiene una sulfanilurea, chieda al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.

Medicinale non più autorizzato

- se ha un diabete di tipo 1 o chetoacidosi diabetica, perché questo medicinale non deve essere usato.
- come iniettare questo medicinale. Questo deve essere iniettato nella pelle e non deve essere iniettato in una vena o in un muscolo.
- Se ha un grave problema di svuotamento gastrico (inclusa la gastroparesi) o di digestione, perchè l'uso di questo medicinale non è raccomandato. Il principio attivo contenuto in questo medicinale rallenta lo svuotamento dello stomaco per cui il cibo passa più lentamente attraverso lo stomaco.
- se in passato ha avuto una infiammazione del pancreas (pancreatite) (vedere il paragrafo 4).
- se perde peso troppo velocemente (più di 1,5 kg per settimana) informi il medico perché questo può causare problemi come calcoli biliari.
- se lei ha una grave malattia ai reni o se è in dialisi perché l'uso di questo medicinale non è raccomandato.
- se deve sottoporsi a un intervento chirurgico con anestesia (che induce sonno), informi il medico del fatto che assume Bydureon.

Bydureon non è un'insulina e pertanto non deve essere utilizzato come sostituto dell'insulina.

Bambini e adolescenti
Bydureon può essere utilizzato negli adolescenti e nei bambini dai 10 anni di età in su. Non sono disponibili dati sull'uso di questo medicinale nei bambini di età inferiore a 10 anni.

Altri medicinali e Bydureon
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale in particolare:
- altri medicinali che sono usati per trattare il diabete di tipo 2 come medicinali che agiscono come Bydureon (per esempio: liraglutide o altri medicinali contenenti exenatide) perché l'uso di questi medicinali con Bydureon non è raccomandato.
- i medicinali per fluidificare il sangue (anticoagulanti) ad es. warfarin, perché lei richiederà un monitoraggio ulteriore per individuare cambiamente dell'INR (indice di misurazione della coagulazione del sangue) nella fase iniziale del trattamento con questo medicinale.
- un medicinale contenente una sulfanilurea, in quanto in combinazione con Bydureon, può causare una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia).
- se sta utilizzando l'insulina. Il medico le dirà come ridurre la dose di insulina e le raccomanderà di monitorare la glicemia con maggiore frequenza per evitare l'insorgenza di iperglicemia (elevati livelli di zucchero nel sangue) e di chetoacidosi diabetica (una complicanza del diabete che si verifica quando l'organismo non è in grado di degradare il glucosio perché non vi è abbastanza insulina).

Gravidanza e allattamento
Non è noto se questo medicinale sia dannoso per il suo bambino, pertanto non deve usarlo durante la gravidanza e per almeno 3 mesi prima di una gravidanza.
Non è noto se exenatide passi nel latte materno. Non deve usare questo medicinale durante l'allattamento.
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Deve usare un contraccettivo se può potenzialmente rimanere incinta durante il trattamento con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Se usa questo medicinale in associazione ad una sulfanilurea, può verificarsi una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). L'ipoglicemia può ridurre la capacità di concentrazione. Tenga presente questa possibilità in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio lei stesso e gli altri (per esempio guidare un veicolo o utilizzare macchinari).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Bydureon

Medicinale non più autorizzato

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

Bydureon contiene polisorbati
Questo medicinale contiene 0,67 mg di polisorbato 20 (E 432) per ogni dose somministrata al paziente. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha o il suo bambino ha allergie note.

3. Come usare Bydureon

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere del centro antidiabetico. Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere del centro antidiabetico.

Deve iniettare questo medicinale una volta a settimana, in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti.

Deve iniettare questo medicinale sotto la pelle (iniezione sottocutanea) dello stomaco (addome), della parte alta della gamba (coscia) o della parte alta posteriore delle braccia. Non inietti in una vena o in un muscolo.

Ogni settimana può usare la stessa zona del corpo. Si assicuri di scegliere una sede d'iniezione diversa in questa zona.

Non somministrare mai l'insulina e Bydureon insieme nella stessa iniezione. Se ha bisogno di somministrare entrambe nello stesso momento, usare due iniezioni separate. Può fare entrambe le iniezioni nella stessa zona del corpo (per esempio nell'area dello stomaco), ma non deve fare le iniezioni una vicino all'altra.

Controlli i suoi livelli di glucosio nel sangue regolarmente, ciò è particolarmente importante se sta assumendo anche una sulfanilurea.

Per iniettare Bydureon segua le "Istruzioni per l'utilizzatore che trova nella confezione".
Il medico o l'infermiere del centro antidiabetico deve insegnarle come iniettare questo medicinale prima di usarlo per la prima volta.

Prima di iniziare, controlli che il liquido nella siringa sia limpido e privo di particelle. Dopo la miscelazione, usi la sospensione solo se la miscela appare da bianca a bianca sporca e torbida. Se vede delle particelle di polvere sulle pareti o sul fondo del flaconcino, il medicinale NON è miscelato bene. Agiti di nuovo il flaconcino in maniera decisa fino a quando il medicinale è miscelato bene.

Deve iniettare questo medicinale immediatamente dopo la miscelazione della polvere e del solvente.

Usi un ago nuovo per ogni iniezione e lo getti via in sicurezza dopo ogni utilizzo come le ha spiegato il medico o l'infermiere del centro antidiabetico.

Se usa più Bydureon di quanto deve
Se usa più medicinale di quanto deve, consulti prima il medico poiché potrebbe avere bisogno di un trattamento medico. Una dose troppo alta di questo medicinale può causare nausea, vomito, capogiri o sintomi dovuti al basso livello di zucchero nel sangue (vedere paragrafo 4).

Se dimentica di usare Bydureon
Lei può scegliere il giorno in cui pianifica di fare sempre l'iniezione di Bydureon.

Se si dimentica una dose e vi sono ancora 3 o più giorni fino alla sua dose successiva, allora si somministri la dose dimenticata non appena possibile.
Per l'iniezione successiva può tornare al suo giorno scelto per le iniezioni .

Medicinale non più autorizzato

Se dimentica una dose e mancano solo 1 o 2 giorni fino alla dose successiva, salti la dose dimenticata e somministri la prossima iniziezione come al solito, il giorno stabilito. Può anche cambiare il giorno che aveva scelto per fare l'iniezione, a condizione che abbia fatto la sua ultima dose nei 3 o più giorni prima.

Non faccia due iniezioni di Bydureona meno di 3 giorni l'una dall'altra .

Se non è sicuro di aver preso l'intera dose di Bydureon
Se non è sicuro di aver preso tutta la sua dose, non inietti un'altra dose di questo medicinale, ma la prenda la settimana successiva come previsto.

Se interrompe il trattamento con Bydureon
Se pensa di dovere interrompere il trattamento con questo medicinale, prima consulti il medico. Se interrompe il trattamento con questo medicinale, questo può alterare i suoi livelli di zucchero nel sangue.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche gravi (anafilassi) sono state riportate raramente (possono interessare fino a 1 persona su 1000).

Deve immediatamente contattare il medico se manifesta sintomi come:
- Gonfiore del volto, della lingua o della gola (angioedema)
- Ipersensibilità (eruzioni cutanee, prurito e rapido gonfiore dei tessuti del collo, della faccia, della bocca o della gola)
- Difficoltà a deglutire
- Prurito (orticaria) e difficoltà respiratorie

Casi di infiammazione al pancreas (pancreatite) sono stati riportati con frequenza non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100) nei pazienti trattati con questo medicinale. La pancreatite può essere una condizione grave, potenzialmente mortale.

- Informi il medico se ha avuto una pancreatite, calcoli biliari, alcolismo o livelli molto alti di trigliceridi. Queste condizioni possono aumentare il rischio di sviluppare per la prima volta o di avere di nuovo una pancreatite, sia che stia usando questo medicinale sia che non lo stia usando.

- SMETTA di prendere questo medicinale e contatti il medico immediatamente se ha un dolore **forte e persistente** allo stomaco, con o senza vomito, perché potrebbe avere il pancreas infiammato (pancreatite).

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- nausea (la nausea è più comune all'inizio del trattamento con questo medicinale, ma diminuisce nel tempo nella maggior parte dei pazienti)
- diarrea
- ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue) quando somministrato in concomitanza con un medicinale che contiene una **sulfanilurea.**

Quando questo medicinale è usato insieme ad un farmaco che contiene una **sulfanilurea**, possono verificarsi episodi di riduzione dei livelli di glicemia (ipoglicemia, generalmente da lieve a moderata). Mentre sta usando questo medicinale, può essere necessaria una diminuzione della dose della

Medicinale non più autorizzato

sulfanilurea. I segni e sintomi dovuti ad un basso livello di zucchero nel sangue possono includere mal di testa, sonnolenza, debolezza, capogiri, confusione, irritabilità, sensazione di fame, battito cardiaco accelerato, sudorazione e nervosismo. Il medico deve dirle come trattare una situazione di ipoglicemia.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue) quando somministrato con insulina
- capogiri
- mal di testa
- vomito
- perdita di energia e di forza
- stanchezza (affaticamento)
- stitichezza
- dolore a livello dello stomaco
- gonfiore
- indigestione
- flatulenza (gas intestinale)
- bruciori di stomaco
- riduzione dell'appetito.

Questo medicinale può ridurre l'appetito, la quantità di cibo che mangia e il peso corporeo.
Se perde peso troppo velocemente (più di 1,5 kg per settimana) informi il medico perché questo può causare problemi come calcoli biliari.

- reazioni al sito di iniezione

Se ha una reazione a livello del sito di iniezione (arrossamento, eruzione cutanea o prurito) può chiedere al medico qualcosa per alleviare i segni e i sintomi. Dopo l'iniezione, potrebbe vedere o avvertire un piccolo rigonfiamento sotto la pelle che dovrebbe andare via dopo 4-8 settimane. Non dovrebbe aver bisogno di interrompere il trattamento.

Effetti indesiderati non comuni
- riduzione della funzione renale
- disidratazione, talvolta con una riduzione della funzione renale
- ostruzione intestinale (blocco dell'intestino)
- eruttazione
- strano sapore in bocca
  sudorazione aumentata
- perdita di capelli
- sonnolenza
- un ritardo nello svuotamento dello stomaco
- cistifellea infiammata
- calcoli biliari

Effetti indesiderati rari
- nervosismo

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Inoltre sono stati riportati alcuni **altri effetti indesiderati**
- sanguinamento o lividura più facilmente rispetto al normale a causa del livello basso di piastrine nel sangue
- variazioni dell' INR (indice di misurazione della coagulazione del sangue) sono state riportate quando è stato usato insieme a warfarin
- reazioni cutanee al sito di iniezione dopo l'iniezione di exenatide. Queste includono:
  cavità contenente pus (ascesso) e aree della pelle gonfie o rosse che sembrano calde e doloranti (cellulite).

Medicinale non più autorizzato

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Bydureon

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione dopo EXP/Scad.. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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.
Getti via il kit di Bydureon se è stato congelato.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bydureon
- Il principio attivo è exenatide. Ogni flaconcino contiene 2 mg di exenatide.
- Gli altri componenti sono:
- Nella polvere: poly (D,L-lactide-co-glicolide) e saccarosio.
- Nel solvente: croscaramellosa sodica, sodio cloruro, polisorbato 20, fosfato sodico diidrogeno monoidrato, fosfato disodico eptaidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Bydureon e contenuto della confezione

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

La polvere è bianca o bianca sporca e il solvente è una soluzione limpida, incolore da giallo chiaro a marrone chiaro.

Ogni kit monodose di Bydureon contiene un flaconcino con 2 mg di exenatide polvere, una siringa preriempita contenente 0,65 ml di solvente, un connettore del flaconcino e due aghi per iniezione. Un ago è di riserva.

Questo medicinale è disponibile in confezioni da 4 kit monodose e da 3 x 4 kit monodose. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

Medicinale non più autorizzato

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Medicinale non più autorizzato

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

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

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Bydureon e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Bydureon
3. Come usare Bydureon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Bydureon
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Bydureon e a cosa serve

Bydureon contiene il principio attivo exenatide. E' un medicinale iniettabile usato per migliorare il controllo dei livelli di zucchero nel sangue (glicemia) negli adulti, adolescenti e bambini dai 10 anni di età in su con diabete mellito di tipo 2.

Questo medicinale è usato insieme ai seguenti farmaci per il diabete: metformina, sulfaniluree, tiazolidindioni (la terapia di associazione con il tiazolidinedione è stata studiata solo in pazienti adulti), inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 e/o insulina a lunga durata. Il medico le sta prescrivendo questo medicinale come medicinale aggiuntivo per controllare i livelli di zucchero nel sangue. Continui a seguire il suo programma dietetico e di esercizio fisico.

Il diabete deriva dal fatto che l'organismo non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di zucchero nel sangue o non riesce ad usare l'insulina in modo appropriato. Questo medicinale aiuta l'organismo ad aumentare la produzione di insulina quando il livello di zucchero nel sangue è alto.

Medicinale non piu autorizzato

2. Cosa deve sapere prima di usare Bydureon

Non usi Bydureon:
- Se è allergico all' exenatide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico prima di usare Bydureon in merito ai seguenti aspetti:
- Se usa questo medicinale in associazione ad una sulfanilurea, perché può verificarsi una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Controlli i suoi livelli di glucosio nel

sangue regolarmente. Qualora non sappia se uno degli altri farmaci che sta usando contiene una sulfanilurea, chieda al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
- Se ha un diabete di tipo 1 o chetoacidosi diabetica, perché questo medicinale non deve essere usato.
- questo medicinale deve essere iniettato nella pelle e non deve essere iniettato in una vena o in un muscolo.
- Se ha un grave problema di svuotamento gastrico (inclusa la gastroparesi) o di digestione, perché l'uso di questo medicinale non è raccomandato. Il principio attivo contenuto in questo medicinale rallenta lo svuotamento dello stomaco per cui il cibo passa più lentamente attraverso lo stomaco.
- Se in passato ha avuto una infiammazione del pancreas (pancreatite) (vedere il paragrafo 4).
- Se perde peso troppo velocemente (più di 1,5 kg per settimana) informi il medico perché questo può causare problemi come calcoli biliari.
- Se lei ha una grave malattia ai reni o se è in dialisi perché l'uso di questo medicinale non è raccomandato.
- Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico con anestesia (che induce sonno), informi il medico del fatto che assume Bydureon.

Bydureon non è un'insulina e pertanto non deve essere utilizzato come sostituto dell'insulina.

Bambini e adolescenti
Bydureon può essere utilizzato negli adolescenti e nei bambini dai 10 anni di età in su. Non sono disponibili dati sull'uso di questo medicinale nei bambini di età inferiore a 10 anni.

Altri medicinali e Bydureon
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale in particolare:
- altri medicinali che sono usati per trattare il diabete di tipo 2 come medicinali che agiscono come Bydureon (ad es. liraglutide o altri medicinali contenenti exenatide) perché l'uso di questi medicinali con Bydureon non è raccomandato.
- i medicinali per fluidificare il sangue (anticoagulanti) ad es. warfarin, perché lei richiederà un monitoraggio ulteriore per individuare cambiamenti dell'INR (indice di misurazione della coagulazione del sangue) nella fase iniziale del trattamento con questo medicinale.
- un medicinale contenente una sulfanilurea, in quanto in combinazione con Bydureon, può causare una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia).
- se sta utilizzando l'insulina. Il medico le dirà come ridurre la dose di insulina e le raccomanderà di monitorare la glicemia con maggiore frequenza per evitare l'insorgenza di iperglicemia (elevati livelli di zucchero nel sangue) e di chetoacidosi diabetica (una complicanza del diabete che si verifica quando l'organismo non è in grado di degradare il glucosio perché non vi è abbastanza insulina).

Gravidanza e allattamento
Non è noto se questo medicinale sia dannoso per il suo bambino, pertanto non deve usarlo durante la gravidanza e per almeno 3 mesi prima di una gravidanza.

Non è noto se exenatide passi nel latte materno. Non deve usare questo medicinale durante l'allattamento.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Deve usare un contraccettivo se può potenzialmente rimanere incinta durante il trattamento con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Se usa questo medicinale in associazione ad una sulfanilurea, può verificarsi una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). L'ipoglicemia può ridurre la capacità di concentrazione. Tenga

Medicinale non più autorizzato

presente questa possibilità in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio lei stesso e gli altri (per esempio guidare un veicolo o utilizzare macchinari).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Bydureon
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

Bydureon contiene polisorbati
Questo medicinale contiene 0,63 mg di polisorbato 20 (E 432) per ogni dose somministrata al paziente. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha o il suo bambino ha allergie note.

3. Come usare Bydureon

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere del centro antidiabetico. Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere del centro antidiabetico.

Deve iniettare questo medicinale una volta a settimana, in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti.
Deve iniettare questo medicinale sotto la pelle (iniezione sottocutanea) dello stomaco (addome), della parte alta della gamba (coscia) o della parte alta posteriore delle braccia. Non inietti in una vena o in un muscolo.

Ogni settimana può usare la stessa zona del corpo. Si assicuri di scegliere una sede d'iniezione diversa in questa zona.

Non somministrare mai l'insulina e Bydureon insieme nella stessa iniezione. Se ha bisogno di somministrare entrambe nello stesso momento, usare due iniezioni separate. Può fare entrambe le iniezioni nella stessa zona del corpo (per esempio nell'area dello stomaco), ma non deve fare le iniezioni una vicino all'altra.

Controlli i suoi livelli di glucosio nel sangue regolarmente, ciò è particolarmente importante se sta assumendo anche una sulfanilurea.

Per iniettare Bydureon segua le "Istruzioni per l'utilizzatore" che trova nella confezione.

Il medico o l'infermiere deve insegnarle come iniettare questo medicinale prima di usarlo per la prima volta.
Prenda una penna dal frigorifero e la lasci a temperatura ambiente per almeno 15 minuti.
Prima di iniziare, controlli che il liquido nella penna sia limpido e privo di particelle. Dopo la miscelazione del liquido con la polvere, usi la sospensione solo se la miscela appare da bianca a bianca sporca e torbida. Se vede delle particelle di polvere sulle pareti della penna, il medicinale NON è miscelato bene. Picchietti in maniera decisa fino a quando il medicinale è miscelato bene.

Deve iniettare questo medicinale immediatamente dopo la miscelazione della polvere e del solvente.

Usi una penna nuova per ogni iniezione e la getti via in sicurezza, con l'ago ancora attaccato, dopo ogni utilizzo come le ha spiegato il medico o l'infermiere del centro antidiabetico.

Se usa più Bydureon di quanto deve
Se usa più medicinale di quanto deve, contatti prima il medico perché potrebbe avere bisogno di un trattamento medico. Una dose troppo alta di questo medicinale può causare nausea, vomito, capogiri o sintomi dovuti al basso livello di zucchero nel sangue (vedere paragrafo 4).

Se dimentica di usare Bydureon
Lei può scegliere un giorno in cui pianifica di fare sempre l'iniezione di Bydureon.

Medicinale non più autorizzato

Se dimentica una dose e mancano ancora 3 o più giorni fino alla dose successiva, allora si somministri la dose mancante non appena possibile. Per l'iniezione successiva può tornare al suo giorno scelto per le iniezioni. Se ha dimenticato una dose e mancano ancora 1 o 2 giorni fino alla sua prossima dose, salti la dose dimenticata e si somministri la dose successiva come al solito, nel giorno stabilito. Può anche cambiare il giorno che aveva scelto per fare l'iniezione, a condizione che la sua ultima dose sia stata somministrata 3 o più giorni prima.

Non faccia due iniezioni di Bydureon a meno di tre giorni l'una dall'altra.

Se non è sicuro di aver preso l'intera dose di Bydureon
Se non è sicuro di aver preso tutta la sua dose, non inietti un'altra dose di questo medicinale, ma la prenda la settimana successiva come previsto.

Se interrompe il trattamento con Bydureon
Se pensa di dovere interrompere il trattamento con questo medicinale, prima consulti il medico. Se interrompe il trattamento con questo medicinale, questo può alterare i suoi livelli di zucchero nel sangue.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche gravi (anafilassi) sono state riportate raramente (possono interessare fino a 1 persona su 1.000).

Deve immediatamente contattare il medico se manifesta sintomi come:
- Gonfiore del volto, della lingua o della gola (angioedema)
- Ipersensibilità (eruzioni cutanee, prurito e rapido gonfiore dei tessuti del collo, della faccia, della bocca o della gola)
- Difficoltà a deglutire
- Prurito (orticaria) e difficoltà respiratorie

Casi di infiammazione al pancreas (pancreatite) sono stati riportati con frequenza non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100) nei pazienti trattati con questo medicinale. La pancreatite può essere una condizione grave, potenzialmente mortale.

- Informi il medico se ha avuto una pancreatite, calcoli biliari, alcolismo o livelli molto alti di trigliceridi. Queste condizioni possono aumentare il rischio di sviluppare per la prima volta o di avere di nuovo una pancreatite, sia che stia usando questo medicinale sia che non lo stia usando.
- SMETTA di prendere questo medicinale e contatti il medico immediatamente se ha un dolore **forte e persistente** allo stomaco, con o senza vomito, perché potrebbe avere il pancreas infiammato (pancreatite).

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- nausea (la nausea è più comune all'inizio del trattamento con questo medicinale, ma diminuisce nel tempo nella maggior parte dei pazienti)
- diarrea
- ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue) quando somministrato in concomitanza con un medicinale contenente una **sulfanilurea.**

Quando questo medicinale è usato insieme ad un farmaco che contiene una **sulfanilurea**, possono verificarsi episodi di riduzione dei livelli di glicemia (ipoglicemia, generalmente da lieve a moderata).

Medicinale non più autorizzato

Mentre sta usando questo medicinale, può essere necessaria una diminuzione della dose della sulfanilurea. I segni e sintomi dovuti ad un basso livello di zucchero nel sangue possono includere mal di testa, sonnolenza, debolezza, capogiri, confusione, irritabilità, sensazione di fame, battito cardiaco accelerato, sudorazione e nervosismo. Il medico deve dirle come trattare una situazione di ipoglicemia.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue) quando somministrato con insulina
- capogiri
- mal di testa
- vomito
- perdita di energia e di forza
- stanchezza (affaticamento)
- stitichezza
- dolore a livello dello stomaco
- gonfiore
- indigestione
- flatulenza (gas intestinale)
- bruciori di stomaco
- riduzione dell'appetito.

Questo medicinale può ridurre l'appetito, la quantità di cibo che mangia e il peso corporeo.
Se perde peso troppo velocemente (più di 1,5 kg per settimana) informi il medico perché questo può causare problemi come calcoli biliari.

- reazioni al sito di iniezione

Se ha una reazione a livello del sito di iniezione (arrossamento, eruzione cutanea o prurito) può chiedere al medico qualcosa per alleviare i segni e i sintomi. Dopo l'iniezione, potrebbe vedere o avvertire un piccolo rigonfiamento sotto la pelle che dovrebbe andare via dopo 4-8 settimane. Non dovrebbe aver bisogno di interrompere il trattamento.

Effetti indesiderati non comuni
- riduzione della funzione renale
- disidratazione, talvolta con una riduzione della funzione renale
- ostruzione intestinale (blocco dell'intestino)
- eruttazione
- strano sapore in bocca
- sudorazione aumentata
- perdita di capelli
- sonnolenza
- un ritardo nello svuotamento dello stomaco
- cistifellea infiammata
- calcoli biliari

Effetti indesiderati rari

- nervosismo

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Inoltre sono stati riportati alcuni **altri effetti indesiderati**
- sanguinamento o lividura più facilmente rispetto al normale a causa del livello basso di piastrine nel sangue
- variazioni dell' INR (indice di misurazione della coagulazione del sangue) sono state riportate quando è stato usato insieme a warfarin
- reazioni cutanee al sito di iniezione dopo l'iniezione di exenatide. Queste includono: cavità contenente pus (ascesso) e aree della pelle gonfie o rosse che sembrano calde e doloranti (cellulite).

Medicinale non più autorizzato

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati, può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Bydureon

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione dopo EXP / Scad.. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.
Prima dell'uso, la penna può essere tenuta fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Getti via la penna di Bydureon se è stata congelata.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bydureon:
- Il principio attivo è exenatide. Ogni penna preriempita contiene 2 mg di exenatide. Dopo la sospensione la dose rilasciata è di 2 mg/0,65 ml.
- Gli altri componenti sono:
- Nella polvere: poly (D,L-lactide-co-glicolide) e saccarosio.
- Nel solvente: croscaramellosa sodica, sodio cloruro, polisorbato 20, fosfato sodicodiidrogeno monoidrato, fosfato disodico eptaidrato, acqua per preparazioni iniettabili e idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH).

Descrizione dell'aspetto di Bydureon e contenuto della confezione

Questo medicinale è disponibile come polvere e solvente (liquido) per sospensione iniettabile in una penna preriempita. La polvere (2 mg) contenuta in una camera è bianca o bianca sporca e il solvente (0,65 ml) presente nell'altra camera è una soluzione limpida, incolore da giallo chiaro a marrone chiaro. Ogni penna preriempita monodose è fornita di un ago. Ogni confezione contiene anche un ago di riserva.

Questo medicinale è disponibile in una confezione di 4 penne preriempite monodose e in confezione multipla contenente 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite monodose. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Produttore
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svezia

Medicinale non più autorizzato

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 10687150

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Medicinale non più autorizzato

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland) AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

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

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

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

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Bydureon e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Bydureon
3. Come usare Bydureon
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Bydureon
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Bydureon e a cosa serve

Bydureon contiene il principio attivo exenatide. E' un medicinale iniettabile usato per migliorare il controllo dei livelli di zucchero nel sangue negli adulti, adolescenti e bambini dai 10 anni di età in su con diabete mellito di tipo 2.

Questo medicinale è usato insieme ai seguenti farmaci per il diabete: metformina, sulfaniluree, tiazolidindioni (la terapia di associazione con il tiazolidinedione è stata studiata solo in pazienti adulti), inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 e/o insulina a lunga durata. Il medico le sta prescrivendo questo medicinale come medicinale aggiuntivo per controllare i livelli di zucchero nel sangue. Continui a seguire il suo programma dietetico e di esercizio fisico.

Il diabete deriva dal fatto che l'organismo non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di zucchero nel sangue o non riesce ad usare l'insulina in modo appropriato. Questo medicinale aiuta l'organismo ad aumentare la produzione di insulina quando il livello di zucchero nel sangue è alto.

2. Cosa deve sapere prima di usare Bydureon

Non usi Bydureon:
- Se è allergico all'exenatide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico prima di usare Bydureon in merito ai seguenti aspetti:
- Se usa questo medicinale in associazione ad una sulfanilurea, perché può verificarsi una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Controlli i suoi livelli di glucosio nel sangue regolarmente. Qualora non sappia se uno degli altri farmaci che sta usando contiene una sulfanilurea, chieda al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.

Medicinale non più autorizzato

- Se ha un diabete di tipo 1 o chetoacidosi diabetica, perché questo medicinale non deve essere usato.
- Come iniettare questo medicinale. Questo deve essere iniettato nella pelle e non deve essere iniettato in una vena o in un muscolo.
- Se ha un grave problema di svuotamento gastrico (inclusa la gastroparesi) o di digestione, perchè l'uso di questo medicinale non è raccomandato. Il principio attivo contenuto in questo medicinale rallenta lo svuotamento dello stomaco per cui il cibo passa più lentamente attraverso lo stomaco.
- Se in passato ha avuto una infiammazione del pancreas (pancreatite) (vedere il paragrafo 4).
- Se perde peso troppo velocemente (più di 1,5 kg per settimana) informi il medico perché questo può causare problemi come calcoli biliari.
- Se lei ha una grave malattia ai reni o se è in dialisi perché l'uso di questo medicinale non è raccomandato.
- Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico con anestesia (che induce sonno), informi il medico del fatto che assume Bydureon.

Bydureon non è un'insulina e pertanto non deve essere utilizzato come sostituto dell'insulina.

Bambini e adolescenti
Bydureon può essere utilizzato negli adolescenti e nei bambini dai 10 anni di età in su. Non sono disponibili dati sull'uso di questo medicinale nei bambini di età inferiore a 10 anni.

Altri medicinali e Bydureon
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale in particolare:
- altri medicinali che sono usati per trattare il diabete di tipo 2 come medicinali che agiscono come Bydureon (per esempio: liraglutide o altri medicinali contenenti exenatide) perché l'uso di questi medicinali con Bydureon non è raccomandato.
- i medicinali per fluidificare il sangue (anticoagulanti) ad es. warfarin, perché lei richiederà un monitoraggio ulteriore per individuare cambiamenti dell'INR (indice di misurazione della coagulazione del sangue) nella fase iniziale del trattamento con questo medicinale.
- un medicinale contenente una sulfanilurea, in quanto in combinazione con Bydureon, può causare una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia).
- se sta utilizzando l'insulina. Il medico le dirà come ridurre la dose di insulina e le raccomanderà di monitorare la glicemia con maggiore frequenza per evitare l'insorgenza di iperglicemia (elevati livelli di zucchero nel sangue) e di chetoacidosi diabetica (una complicanza del diabete che si verifica quando l'organismo non è in grado di degradare il glucosio perché non vi è abbastanza insulina).

Gravidanza e allattamento
Non è noto se questo medicinale sia dannoso per il suo bambino, pertanto non deve usarlo durante la gravidanza e per almeno 3 mesi prima di una gravidanza.

Non è noto se exenatide passi nel latte materno. Non deve usare questo medicinale durante l'allattamento.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Deve usare un contraccettivo se può potenzialmente rimanere incinta durante il trattamento con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Se usa questo medicinale in associazione ad una sulfanilurea, può verificarsi una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). L'ipoglicemia può ridurre la capacità di concentrazione. Tenga

Medicinale non più autorizzato

presente questa possibilità in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio lei stesso e gli altri (per esempio guidare un veicolo o utilizzare macchinari).

3. Come usare Bydureon

BCise è il nome della penna preriempita, usata per iniettare Bydureon.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere del centro antidiabetico. Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere del centro antidiabetico.

Deve iniettare questo medicinale una volta a settimana, in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti.

Deve iniettare questo medicinale sotto la pelle (iniezione sottocutanea) dello stomaco (addome), della parte alta della gamba (coscia) o della parte posteriore alta delle braccia. Non iniettare in una vena o nel muscolo.

Ogni settimana può usare la stessa zona del corpo. Si assicuri di scegliere una sede d'iniezione diversa in questa zona.

Controlli i suoi livelli di glucosio nel sangue regolarmente, ciò è particolarmente importante se sta assumendo anche una sulfanilurea.

Per iniettare Bydureon BCise segua le "Istruzioni per l'utilizzatore" che trova nella confezione.

Il medico o l'infermiere del centro antidiabetico deve insegnarle come iniettare questo medicinale prima di usarlo per la prima volta.

Tolga dal frigorifero una penna e la lasci in posizione orizzontale per almeno 15 minuti. Misceli la sospensione agitando con forza per almeno 15 secondi. Usi la sospensione solo se uniformemente miscelata e se la miscela appare da bianca a bianca sporca e torbida. Se vede del medicinale bianco sulle pareti o sul fondo o la parte superiore della finestra della penna, il medicinale NON è miscelato bene. Agiti di nuovo con forza fino a quando il medicinale è miscelato bene.

Deve iniettare questo medicinale immediatamente dopo la miscelazione della sospensione.

Usi una penna nuova per ogni iniezione e la getti via in sicurezza dopo ogni utilizzo come le ha spiegato il medico o l'infermiere del centro antidiabetico.

Se usa più Bydureon di quanto deve
Se usa più medicinale di quanto deve, consulti prima il medico poiché potrebbe avere bisogno di un trattamento medico. Una dose troppo alta di questo medicinale può causare nausea, vomito, capogiri o sintomi dovuti al basso livello di zucchero nel sangue (vedere paragrafo 4).

Se dimentica di usare Bydureon
Lei può scegliere il giorno in cui pianifica di fare sempre l'iniezione di Bydureon.

Se si dimentica una dose e mancano ancora 3 o più giorni fino alla sua dose successiva, questa deve essere somministrata non appena possibile. Per l'iniezione successiva può tornare al suo giorno scelto per le iniezioni.
Se dimentica una dose e mancano solo 1 o 2 giorni fino alla dose successiva, salti la dose dimenticata e si somministri la prossima iniezione come al solito, il giorno stabilito. Può anche cambiare il giorno che aveva scelto per fare l'iniezione a condizione che la sua ultima dose sia stata somministrata nei tre o più giorni prima.

Medicinale non più autorizzato

Non faccia due iniezioni di Bydureon a meno di 3 giorni l'una dall'altra

Se non è sicuro di aver preso l'intera dose di Bydureon
Se non è sicuro di aver preso tutta la sua dose, non inietti un'altra dose di questo medicinale, ma la prenda la settimana successiva come previsto.

Se interrompe il trattamento con Bydureon
Se pensa di dovere interrompere il trattamento con questo medicinale, prima consulti il medico. Se interrompe il trattamento con questo medicinale, questo può alterare i suoi livelli di zucchero nel sangue.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche gravi (anafilassi) sono state riportate raramente (possono interessare fino a 1 persona su 1000).

Deve immediatamente contattare il medico se manifesta sintomi come:
- Gonfiore del volto, della lingua o della gola (angioedema)
- Ipersensibilità (eruzioni cutanee, prurito e rapido gonfiore dei tessuti del collo, della faccia, della bocca o della gola)
- Difficoltà a deglutire
- Prurito (orticaria) e difficoltà respiratorie

Casi di infiammazione al pancreas (pancreatite) sono stati riportati con frequenza non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100) nei pazienti trattati con questo medicinale. La pancreatite può essere una condizione grave, potenzialmente mortale.

- Informi il medico se ha avuto una pancreatite, calcoli biliari, alcolismo o livelli molto alti di trigliceridi. Queste condizioni possono aumentare il rischio di sviluppare per la prima volta o di avere di nuovo una pancreatite, sia che stia usando questo medicinale sia che non lo stia usando.

- SMETTA di prendere questo medicinale e contatti il medico immediatamente se ha un dolore **forte e persistente** allo stomaco, con o senza vomito, perché potrebbe avere il pancreas infiammato (pancreatite).

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue) quando lo usa con un medicinale che contiene una **sulfanilurea**

Quando questo medicinale è usato insieme ad un farmaco che contiene una **sulfanilurea**, possono verificarsi episodi di riduzione dei livelli di glicemia (ipoglicemia, generalmente da lieve a moderata). Mentre sta usando questo medicinale, può essere necessaria una diminuzione della dose della sulfanilurea. I segni e sintomi dovuti ad un basso livello di zucchero nel sangue possono includere mal di testa, sonnolenza, debolezza, capogiri, confusione, irritabilità, sensazione di fame, battito cardiaco accelerato, sudorazione e nervosismo. Il medico deve dirle come trattare una situazione di ipoglicemia.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue) quando somministrato con insulina
- mal di testa

Medicinale non più autorizzato

- capogiri
- nausea (la nausea è più comune all'inizio del trattamento con questo medicinale, ma diminuisce nel tempo nella maggior parte dei pazienti)
- diarrea
- vomito
- stitichezza
- indigestione
- bruciori di stomaco
- gonfiore
- dolore a livello dello stomaco
- prurito o rossore nel sito di iniezione
- stanchezza (affaticamento)

Effetti indesiderati non comuni
- ipoglicemia (bassi livelli di zucchero nel sangue) quando lo usa con un medicinale che contiene una **sulfanilurea**
- riduzione dell'appetito.

Questo medicinale può ridurre l'appetito, la quantità di cibo che mangia e il peso corporeo.
Se perde peso troppo velocemente (più di 1,5 kg per settimana) informi il medico perché questo può causare problemi come calcoli biliari.

- disidratazione
- strano sapore in bocca
- sonnolenza
- flatulenza (gas intestinale)
- eruttazione
- ostruzione intestinale (blocco dell'intestino)
- orticaria
- sudorazione aumentata
- eruzione cutanea, prurito
- perdita di capelli
- diminuzione della funzionalità renale
- reazione al sito d'iniezione
- cistifellea infiammata
- calcoli biliari

Se ha una reazione a livello del sito di iniezione (arrossamento, eruzione cutanea o prurito) può chiedere al medico qualcosa per alleviare i segni e i sintomi. Dopo l'iniezione, potrebbe vedere o avvertire un piccolo rigonfiamento sotto la pelle che dovrebbe andare via dopo 4-8 settimane. Non dovrebbe aver bisogno di interrompere il trattamento.
- perdita di energia e di forza
- un ritardo nello svuotamento dello stomaco

Effetti indesiderati rari
- nervosismo

Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Inoltre sono stati riportati alcuni **altri effetti indesiderati**
- sanguinamento o lividura più facilmente rispetto al normale a causa del livello basso di piastrine nel sangue
- reazioni cutanee al sito di iniezione dopo l'iniezione di exenatide. Queste includono: cavità contenente pus (ascesso) e aree della pelle gonfie o rosse che sembrano calde e doloranti (cellulite).
- variazioni dell' INR (indice di misurazione della coagulazione del sangue) sono state riportate quando è stato usato insieme a warfarin

Medicinale non più autorizzato

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Bydureon

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione dopo Scad.. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

La penna Bydureon BCise deve essere conservata come segue:
- Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
- Prima dell'uso, la penna può essere tenuta fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30°C.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- La penna deve essere conservata in posizione orizzontale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene la penna Bydureon BCise
- Il principio attivo è exenatide. Ogni penna preriempita contiene 2 mg di exenatide.
- Gli altri componenti sono: poly (D,L-lactide-co-glicolide), saccarosio e trigliceridi a catena media.

Descrizione dell'aspetto di Bydureon e contenuto della confezione

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

Sospensione da bianca a bianca opaca.

Ogni penna preriempita rilascia 2 mg di exenatide in un volume di 0,85 mL.

Questo medicinale è disponibile in confezioni da 4 penne preriempite monodose (BCise) e una confezione multipla contenente 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite monodose (BCise). E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Produttore
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svezia

Medicinale non più autorizzato

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Medicinale non più autorizzato

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland) AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazione
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu

Medicinale non più autorizzato

ISTRUZIONI PER L'UTILIZZATORE

Guida dettagliata fase per fase

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

Se ha delle domande sull'uso di Bydureon

- Veda al paragrafo **Domande e risposte frequenti**

Consigli utili

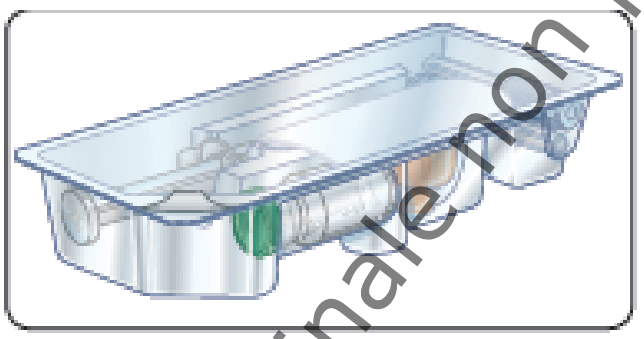
- Si prenda il suo tempo.
- Segua queste istruzioni fase per fase.
- Avrà bisogno di abbastanza tempo per completare tutte le fasi senza fermarsi.
- Avrà probabilmente bisogno di meno tempo se lei è abituato a farsi le iniezioni da solo.

IMPORTANTE:

Legga e segua ogni fase di queste istruzioni attentamente *ogni volta* che si somministra una dose di Bydureon. Non salti nessuna fase. Inoltre, legga il *Foglio Illustrativo* di Bydureon contenuto nella confezione.

Guida ai componenti

- **Kit monodose**



Sollevi qui per una descrizione dettagliata dei componenti

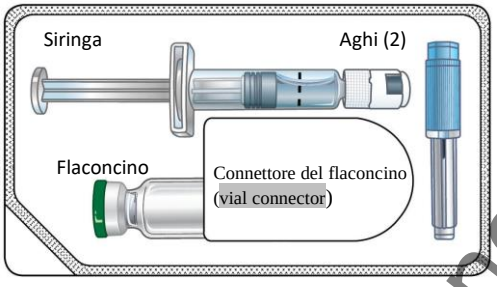
Tenga il risvolto di questa copertura aperto cosicché può consultarlo mentre va avanti nelle varie fasi.

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

Guida ai componenti

Kit monodose



Contenuto della confezione

Per somministrarsi la dose corretta, legga <u>ogni</u> paragrafo in modo da eseguire <u>ogni</u> fase nel giusto ordine.

Questa Guida è suddivisa nei seguenti paragrafi:

1 Preparazione iniziale
2 Collegamento dei componenti
3 Miscelazione del medicinale e riempimento della siringa
4 Iniezione del medicinale
Domande e risposte frequenti.

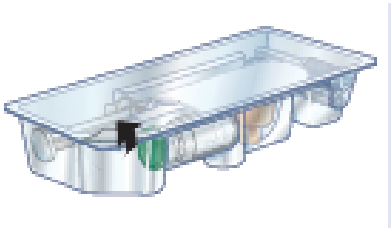
1. Preparazione iniziale

1a Prenda un kit monodose dal frigorifero.

Si prepari a gettare in maniera sicura gli aghi e le siringhe utilizzate. Deve avere ciò che serve per gettare in maniera sicura gli aghi e le siringhe utilizzate.

1b Si lavi le mani.

1c



Per aprire, tolga la copertura.

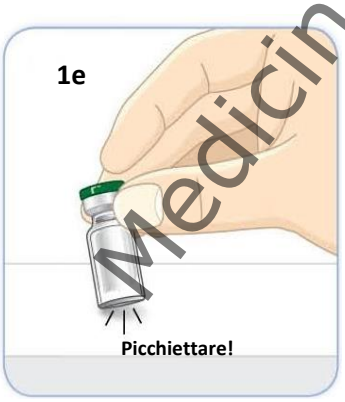
Tiri fuori la siringa. Il liquido nella siringa deve essere limpido e privo di particelle. Va bene se ci sono delle bolle d'aria.

Sistemi l'ago, la confezione del connettore del flaconcino, il flaconcino e la siringa su una superficie piana e pulita.

Prenda l'ago e tolga il cappuccio blu <u>ruotandolo</u>

Appoggi l'ago coperto con il suo cappuccio. L'ago adesso è pronto. Ne avrà bisogno successivamente.

C'è un ago di riserva nel caso ne avesse bisogno.



Prenda il flaconcino.

Picchietti per diverse volte il flaconcino su una superficie dura per staccare la polvere.

Medicinale non più autorizzato

Usi il pollice per rimuovere il cappuccio verde.

Appoggi il flaconcino.

2. Collegamento dei componenti

Prenda la confezione del connettore del flaconcino e tolga la copertura di carta. Non tocchi il connettore arancione posto all'interno.

Tenga con una mano la confezione del connettore del flaconcino.

Medicinale non più autorizzato

Nell’altra mano tenga il flaconcino.

Prema in maniera decisa l’estremità superiore del flaconcino all’interno del connettore arancione.

Tiri fuori dalla confezione il flaconcino con il connettore arancione che adesso è unito al flaconcino.

Medicinale non più autorizzato

Questo è come deve apparire adesso il flaconcino.

Lo appoggi per utilizzarlo successivamente.

Prenda la siringa.

Con l'altra mano tenga saldamente le 2 parti grigie sul cappuccio bianco.

<u>Spezzi il cappuccio</u>

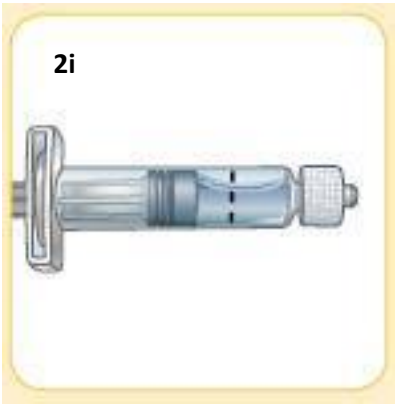
Faccia attenzione a non premere sul pistone.

Spezzi il cappuccio nello stesso modo in cui potrebbe spezzare un bastoncino.

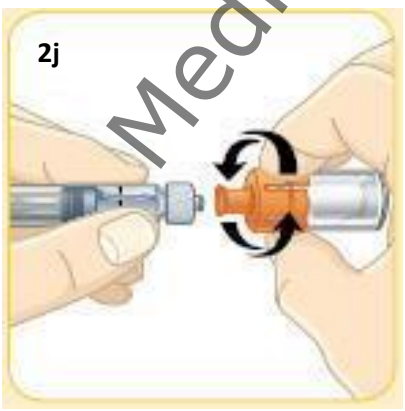
Medicinale non più autorizzato

Questo è come appare il cappuccio spezzato.

Non avrà bisogno del cappuccio e può eliminarlo.



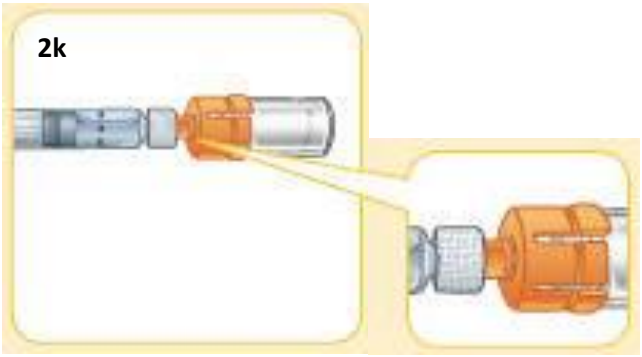
Questo è come deve apparire adesso la siringa.



Medicinale non più autorizzato

Ora prenda il flaconcino con il connettore arancione annesso.

<u>Ruoti</u> il <u>connettore arancione</u> sull'estremità della siringa finché risulta ben stretto. Mentre sta ruotando si assicuri di tenere il connettore arancione. Non stringa troppo. Stia attento a non premere il pistone.

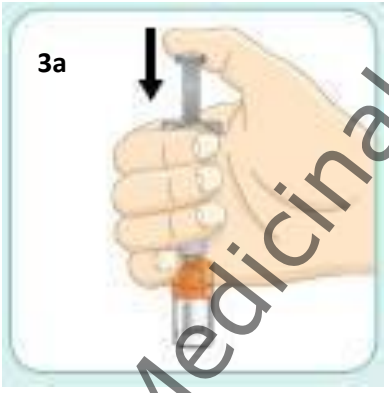


Questo è come devono apparire i componenti quando sono collegati.

3. Miscelazione del medicinale e riempimento della siringa.

IMPORTANTE:

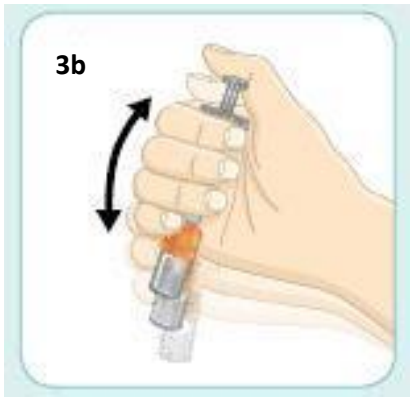
Nel corso delle fasi successive, lei miscelerà il medicinale e riempirà la siringa. Una volta che avrà miscelato il medicinale, deve iniettarlo immediatamente. <u>Non deve conservare il medicinale miscelato per iniettarlo più tardi.</u>



Medicinale non più autorizzato

Prema con il pollice il pistone della siringa finché si ferma e lo mantenga premuto con il pollice.

Potrebbe sentire come se il pistone tendesse a tornare un pò indietro.



Continui a premere il pistone con il pollice e <u>agiti in maniera decisa</u>. Continui ad agitare finché il liquido e la polvere sono miscelati bene.

Non tema che il flaconcino si stacchi. Il connettore arancione lo manterrà collegato alla siringa.

<u>Agiti in maniera decisa</u> come se stesse agitando una bottiglia con un condimento per l'insalata di olio e aceto.

Quando il medicinale è ben miscelato, deve apparire torbido.

Medicinale non più autorizzato

Se vede residui di polvere aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino, il medicinale NON è miscelato bene.

Agiti di nuovo con decisione finché il medicinale è miscelato bene.

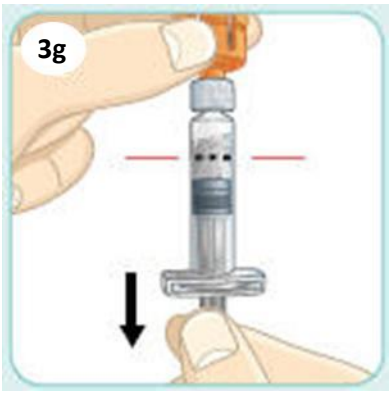
Mentre agita continui a tenere premuto il pistone con il pollice.

Adesso, tenga il flaconcino con la siringa rivolta verso l'alto. Continui a premere con il pollice sul pistone finché si ferma e lo mantenga premuto.

Picchietti <u>delicatamente</u> il flaconcino con l'altra mano. Continui a premere sul pistone con il pollice per tenerlo fermo.

Medicinale non più autorizzato

Picchiettare il flaconcino aiuta il medicinale a scendere lungo le pareti del flaconcino. Va bene se ci sono delle bolle d'aria.



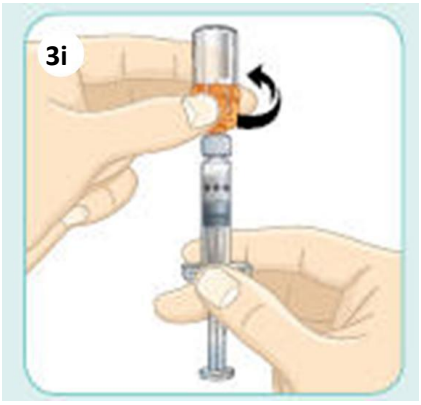
Tiri il pistone verso il basso <u>oltre</u> la linea nera tratteggiata della dose.

Questo fa passare il medicinale dal flaconcino alla siringa. Può vedere delle bolle d'aria. Questo è normale.

Una piccola quantità di liquido può aderire alle pareti del flaconcino. Anche questo è normale.

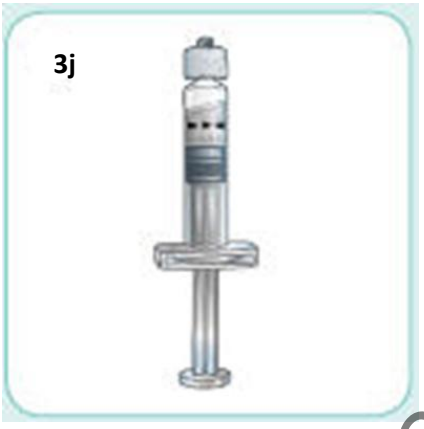
Con una mano tenga il pistone fermo in modo che non si muova.

Medicinale non più autorizzato



Con l’altra mano <u>ruoti</u> il <u>connettore arancione</u> per rimuoverlo.

Dopo aver rimosso il connettore stia attento a non premere il pistone.



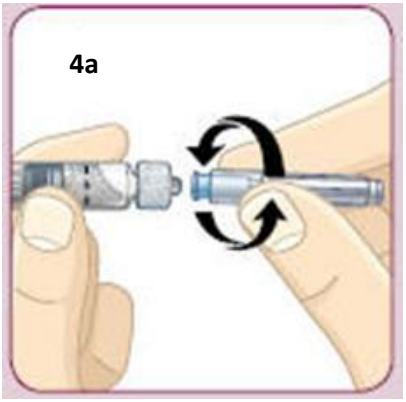
Questo è come dovrebbe apparire adesso la siringa.

4. Iniezione del medicinale

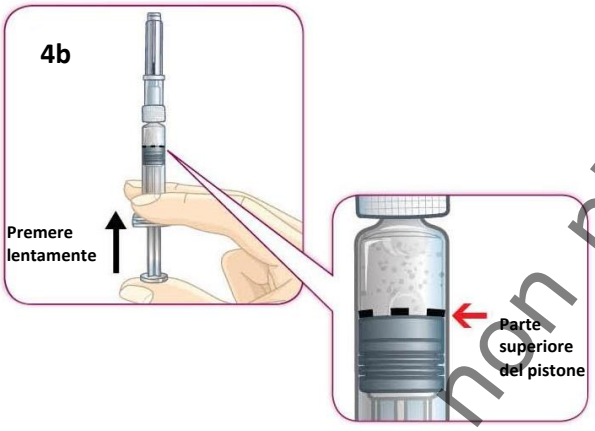
IMPORTANTE:

Legga le prossime fasi scrupolosamente e osservi le figure con molta attenzione. Questo l’aiuterà a somministrarsi la dose corretta di medicinale.

Medicinale non più autorizzato



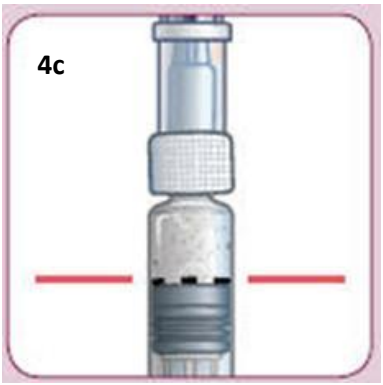
<u>Avviti</u> l'ago sulla siringa finché è fissato. Non rimuova ancora il cappuccio dell'ago.
Stia attento a non premere sul pistone.



Prema <u>lentamente</u> sul pistone in modo che la parte superiore del pistone si allinei con la linea nera tratteggiata della dose.
Quindi, tolga il pollice dal pistone.

<u>E' importante che smetta di premere a questo punto o lei sprecherà del medicinale e non si somministrerà la dose corretta.</u>

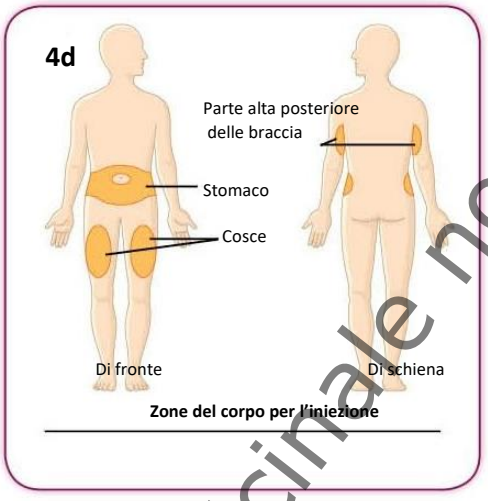
Medicinale non più autorizzato



Per passare alle fasi successive, la parte superiore del pistone deve essere allineata con la linea nera tratteggiata della dose. Questo l'aiuterà a somministrarsi la dose corretta del medicinale.

IMPORTANTE:

E' normale vedere alcune bolle d'aria nella miscela.
Le bolle d'aria non modificheranno o influenzeranno la sua dose.

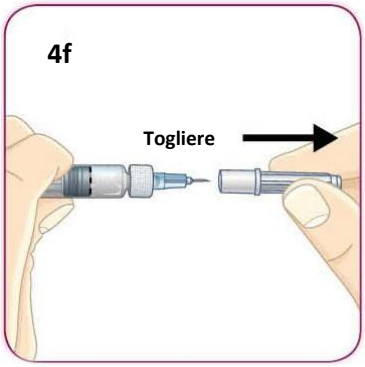


Medicinale non più autorizzato

Può iniettarsi ogni dose del medicinale nella zona dello stomaco (addome), nelle cosce o nella parte alta posteriore delle braccia.

Ogni settimana può usare la stessa zona del corpo. Ma si assicuri di scegliere una sede d'iniezione diversa in questa zona.

Tenga la siringa vicino alla linea nera tratteggiata della dose.

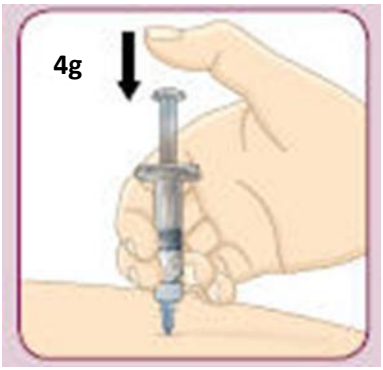


<u>Tolga il cappuccio dell'ago</u>
Non lo ruoti.

Stia attento a non premere il pistone.

Quando rimuove il cappuccio, può vedere 1 o 2 gocce di liquido. Questo è normale.

Medicinale non più autorizzato



Medicinale non più autorizzato

Si assicuri di usare la tecnica di iniezione raccomandata dal medico o dall'infermiere del centro antidiabetico.
Ricordi: deve effettuare l'iniezione di **Bydureon** immediatamente dopo la miscelazione.

Inserisca l'ago nella pelle (sottocute). Inietti l'intera dose, prema il pistone fino in fondo finché si ferma.

Tolga l'ago.

Legga sul foglio illustrativo (paragrafo 3) cosa deve fare se non è sicuro di essersi somministrato la dose completa.

4h. Elimini la siringa con l'ago ancora inserito come le ha insegnato il medico o l'infermiere del centro antidiabetico.
NON cerchi di rimettere il cappuccio o di riusare l'ago.
Non deve conservare nessun componente. Ogni kit monodose ha tutto ciò di cui ha bisogno per la sua dose settimanale di Bydureon.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Quando è il momento della somministrazione della dose settimanale successiva, ricominci dalla Fase 1.

Domande e risposte frequenti

Se la sua domanda riguarda:	*Veda la domanda numero*:
Quando fare l'iniezione dopo miscelazione	**1**
Miscelazione del medicinale	**2**
Bolle d'aria nella siringa	**3**
Inserimento dell'ago	**4**
Rimozione del cappuccio dall'ago	**5**
Pistone non allineato con la linea nera tratteggiata di dosaggio	**6**
Non poter premere il pistone fino in fondo al momento dell'iniezione.	**7**

Domande e risposte frequenti

1. Dopo che ho miscelato il medicinale, quanto tempo posso aspettare prima di effettuare l'iniezione?

Deve iniettarsi Bydureon immediatamente dopo la miscelazione. Se non inietta **Bydureon** immediatamente, il medicinale comincerà a formare dei piccoli residui galleggianti nella siringa. Questi residui galleggianti potrebbero ostruire l'ago mentre sta facendo l'iniezione (vedere domanda 7).

2. Come faccio a sapere se il medicinale è miscelato bene?

Quando il medicinale è miscelato bene, deve apparire torbido. Non devono esserci residui di polvere aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino. Se vede residui di polvere, agiti in maniera decisa continuando a premere il pistone con il pollice. (Questa domanda è relativa alle fasi mostrate dalla fase 3a alla fase 3d).

3. Sono pronto per fare l'iniezione. Che cosa devo fare se vedo che ci sono delle bolle d'aria nella siringa?

E' normale che ci siano delle bolle d'aria nella siringa. Le bolle d'aria non modificheranno o influenzeranno la sua dose. Bydureon viene iniettato nella pelle (sottocute). Le bolle d'aria non sono un problema per questo tipo di iniezione.

4. Che cosa devo fare se ho dei problemi con l'inserimento dell'ago?

Innanzitutto, si assicuri di aver rimosso il cappuccio blu. Poi, ruoti l'ago sulla siringa finché risulta ben stretto. Per prevenire la perdita di medicinale, non prema sul pistone durante l'inserimento dell'ago. Per maggiori informazioni sulle tecniche di iniezione parli con il personale sanitario.
(Questa domanda è relativa alla Fase 4a).

5. Che cosa devo fare se ho dei problemi a rimuovere il cappuccio dell'ago?

Con una mano tenga la siringa vicino alla linea nera tratteggiata di dosaggio. Con l'altra mano, tenga il cappuccio dell'ago. Rimuova il cappuccio dell'ago. Non lo ruoti. (Questa domanda è relativa alla Fase 4f.)

6. Sono alla Fase 4c. Che cosa devo fare se la parte superiore del pistone è stata premuta oltre la linea nera tratteggiata di dosaggio?

La linea nera tratteggiata di dosaggio mostra la dose corretta. Se la parte superiore del pistone è stata premuta oltre questa linea, deve continuare dalla Fase 4d e fare l'iniezione. Prima di fare l'iniezione successiva dopo 1 settimana, riveda attentamente le istruzioni dalla Fase 3a alla Fase 4h.

7. Quando faccio l'iniezione, che cosa devo fare se non posso premere il pistone completamente fino in fondo?

Questo significa che l'ago è ostruito. Rimuova l'ago e lo sostituisca con l'ago di riserva presente nel kit. Poi scelga una sede d'iniezione diversa e completi l'iniezione.

Per rivedere come:
- Rimuovere il cappuccio blu dell'ago, veda la fase 1d
- Inserire l'ago, veda la fase 4a
- Rimuovere il cappuccio dell'ago ed effettuare l'iniezione, veda dalla fase 4e alla fase 4g.

Se non riesce ancora a premere il pistone completamente fino in fondo, tolga l'ago. Legga sul foglio illustrativo (paragrafo 3) che cosa fare se non è sicuro di aver ricevuto la dose completa.

Medicinale non più autorizzato

Per prevenire l’ostruzione dell’ago, misceli sempre il medicinale molto bene e lo inietti immediatamente dopo la miscelazione.

Bydureon deve essere somministrato solo una volta a settimana.

Si annoti che si è somministrato Bydureon oggi e segni sul suo calendario quando deve fare l’iniezione successiva.

Come avere ulteriori informazioni su Bydureon

- **Parli con il medico, il farmacista o l’infermiere del centro antidiabetico**.
- **Legga il Foglio Illustrativo attentamente**

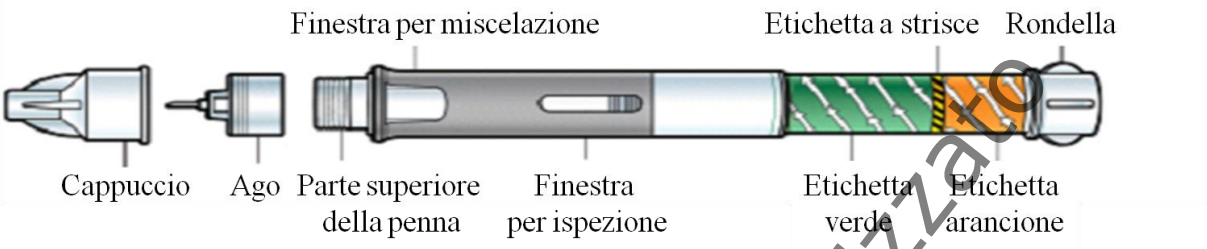
Medicinale non più autorizzato

ISTRUZIONI PER L'UTILIZZATORE

Legga attentamente le istruzioni prima dell'uso

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

Come si usa la penna preriempita di Bydureon



Prima di utilizzare la penna, si raccomanda che lei riceva istruzioni sull'uso corretto dal medico o dall'infermiere del centro antidiabetico.

A meno che una persona qualificata possa aiutare ad iniettarlo, questo medicinale non è raccomandato per le persone non vedenti o che vedono poco.

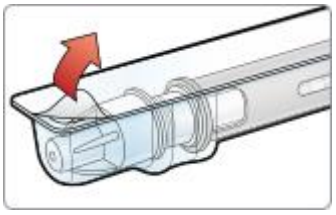
Fase 1: Preparazione della penna

A. Lasci che la penna si riscaldi. Prenda una penna dal frigorifero e la lasci a temperatura ambiente per almeno 15 minuti. **NON** usi una penna una volta superata la data di scadenza.

Si lavi le mani mentre la penna si sta riscaldando.

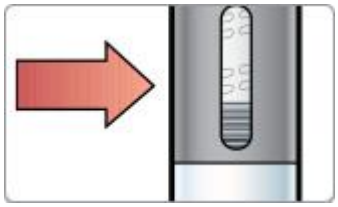
B. Apra la vaschetta,

tirando la linguetta situata nell'angolo. Poi tiri fuori la penna e l'ago. **NON** usi la penna o l'ago in caso di rottura o assenza di eventuali componenti.



C. Verifichi il liquido,

all'interno della finestra per ispezione. Deve essere chiaro e privo di particelle. È normale se vede delle bolle d'aria nel liquido.



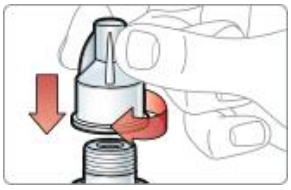
D. Stacchi la linguetta di carta,

dal cappuccio dell'ago.

Medicinale non più autorizzato

E. Inserisca l'ago nella penna,

spingendolo e avvitandolo sulla parte superiore della penna finché non è ben stretto. Per ora **NON** tolga il cappuccio dell'ago.

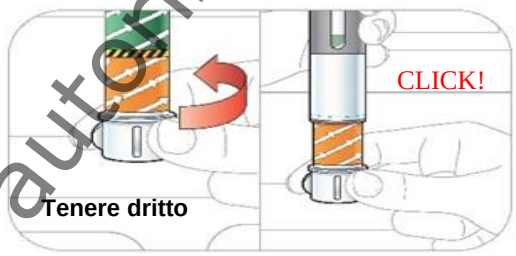


NON proceda se l'ago non è inserito

Fase 2: Miscelazione del medicinale

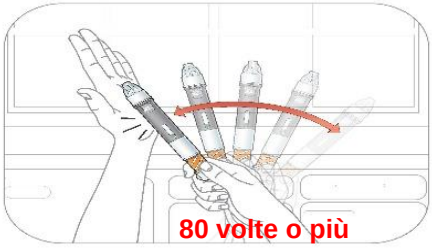
A. Misceli il medicinale.

Tenendo la penna diritta con il cappuccio dell'ago verso l'alto, giri **lentamente** la rondella in senso antiorario. **SI FERMI** quando sente il click e l'etichetta verde scompare.



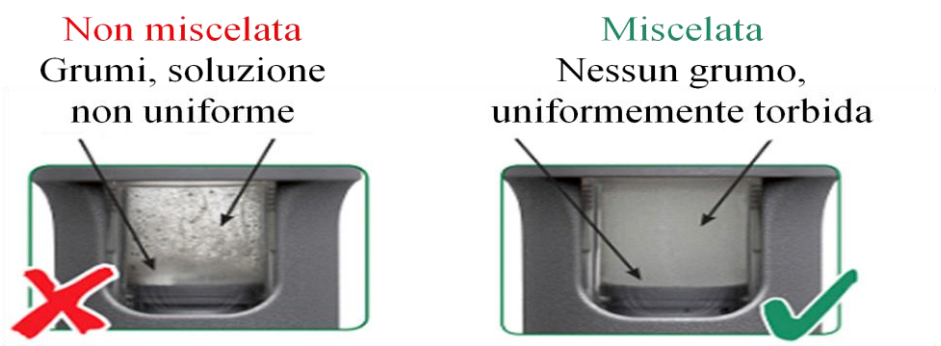
B. Picchietti forte la penna per miscelare.

- Tenga la penna per l'estremità con l'etichetta arancione e **picchietti forte la penna contro il palmo della mano.**
- **SENZA** girare la rondella, **RUOTI** la penna dopo qualche colpetto.
- Picchietti forte la penna preriempita finché non ottiene una sospensione torbida uniforme senza grumi.
- Potrebbe aver bisogno di picchiettare 80 volte o più.



C. Controlli la sospensione.

Tenga la penna sollevata alla luce e verifichi attraverso entrambi i lati della finestra per miscelazione. La soluzione **NON** deve contenere **GRUMI** e deve essere uniformemente torbida.



Medicinale non più autorizzato

Per ottenere la dose intera il medicinale deve essere miscelato bene.

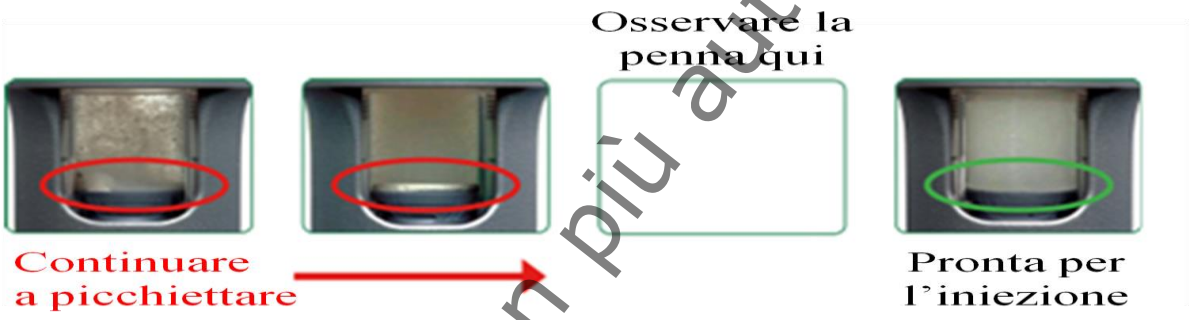
Se non è miscelato bene, picchietti più a lungo e più forte.

NON proceda con l'iniezione a meno che il medicinale sia miscelato bene

Per ottenere la dose intera bisogna miscelare bene il medicinale. Se non è miscelato bene, picchietti più a lungo e più forte. È normale se vede delle bolle d'aria nel liquido, non le causeranno alcun danno.

D. Confronti entrambi i lati della finestra per miscelazione con le immagini sottostanti,

tenendo la penna contro la pagina. Osservi attentamente la **superficie inferiore.** Se **non vede grumi**, è pronto per l'iniezione.

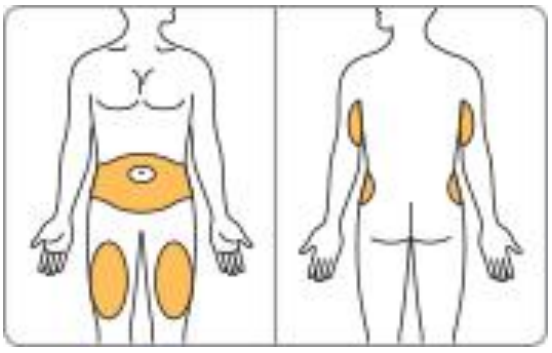


Fase 3: Iniezione del medicinale

IMPORTANTE Una volta che avrà miscelato il medicinale, deve iniettarlo immediatamente. Non lo deve conservare per iniettarlo più tardi.

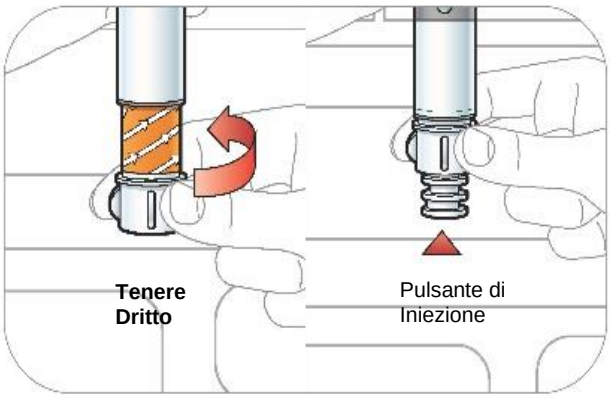
A. Scelga il sito di iniezione,

tra addome, coscia o parte posteriore del braccio. Ogni settimana può usare la stessa area del corpo, ma scelga una sede di iniezione diversa in tale zona. **Pulisca delicatamente l'area** con sapone e acqua o una salviettina imbevuta di alcool.



B. Giri la rondella per rilasciare il pulsante di iniezione.

Tenendo la **penna diritta**, giri la rondella finché non scompare l'etichetta arancione e il pulsante di iniezione è rilasciato. Per ora **NON** prema il pulsante di iniezione.



Medicinale non più autorizzato

C. Tolga il cappuccio dell'ago,

tirandolo. **NON** lo ruoti. Potrebbe vedere alcune gocce di liquido sull'ago o nel cappuccio.

D. Si inietti il medicinale,

Inserisca l'ago nella pelle (sottocute). Prema il pulsante di iniezione con il pollice finché non sente un click. **Tenga l'ago inserito nella pelle per 10 secondi** per essere certi di iniettare l'intera dose.

E. Elimini correttamente la penna,

con l'ago attaccato, gettandola in un contenitore resistente alle punture. **NON** cerchi di rimettere il cappuccio o di riutilizzare l'ago.

Medicinale non più autorizzato

Domande e risposte frequenti

1. Come faccio a sapere se il medicinale è miscelato bene?

Il medicinale è miscelato bene quando il liquido appare torbido da entrambi i lati della finestra. Non deve vedere alcun grumo nel liquido. Può essere utile tenere la penna sollevata alla luce per vedere all'interno della finestra. Se vede dei grumi di qualsiasi grandezza, continui a picchiettare forte la penna contro il palmo della mano finché il medicinale non è miscelato.

2. Che cosa devo fare se ho dei problemi a miscelare il medicinale?

Prima di preparare la dose, si ricordi di lasciare la penna fuori dal frigorifero per almeno 15 minuti. Questo permetterà alla penna di raggiungere la temperatura ambiente. Sarà più facile miscelare il medicinale se la penna è a temperatura ambiente.

Si assicuri di tenere la penna all'estremità con la rondella e l'etichetta arancione. In questo modo riuscirà a tenere ben stretta la penna e a picchiettarla più forte contro il palmo.
Può anche essere utile picchiettare la finestra per miscelazione, su entrambi i lati, contro il palmo. Se vede dei grumi, continui a picchiettare.

3. Dopo che ho miscelato il medicinale, quanto tempo posso aspettare prima di effettuare l'iniezione?

Deve iniettarsi la dose immediatamente dopo la miscelazione. Se non si inietta la dose subito, si possono formare piccoli grumi di medicinale nella penna e lei potrebbe non iniettarsi la dose intera.

4. Sono pronto per fare l'iniezione. Che cosa devo fare se vedo che ci sono delle bolle d'aria nella penna?

E' normale che ci siano delle bolle d'aria nella penna. Il medicinale viene iniettato nella pelle (sottocute). Le bolle d'aria non le causeranno alcun danno né influiranno sulla dose con questo tipo di iniezione.

5. Quando cerco di fare l'iniezione, che cosa devo fare se non riesco a premere il pulsante di iniezione completamente fino in fondo?

Verifichi di avere avvitato completamente l'ago sulla penna. Si assicuri anche di avere girato la rondella finché non si è arrestata, controlli che l'etichetta arancione sia scomparsa e compaia il pulsante di iniezione.
Se non riesce ancora a premere il pulsante, allora l'ago potrebbe essere ostruito. Estragga l'ago dalla pelle e lo sostituisca con quello di riserva presente nella confezione. Riveda la procedura per inserire l'ago. Poi scelga una sede di iniezione diversa e completi l'iniezione.
Se non riesce ancora a premere il pulsante completamente fino in fondo, estragga l'ago dalla pelle. Getti via la penna con l'ago ancora attaccato in un contenitore resistente alle punture.

6. Come faccio a sapere se ho iniettato l'intera dose?

Per essere certo di iniettarsi la dose intera, prema il pulsante di iniezione con il pollice finché sente un click. Dopo il click, continui a tenere l'ago inserito nella pelle per 10 secondi, un lasso di tempo sufficiente per garantire che tutto il medicinale passi dalla penna sotto la pelle.

7. Come elimino la penna di Bydureon?

Dovrà disporre di un contenitore resistente alle punture che sia sufficientemente grande per contenere l'intera penna con l'ago usato attaccato. Si accerti che il contenitore sia provvisto di un coperchio. Può usare un contenitore per lo smaltimento dei materiali biologici, un altro contenitore di plastica dura o un contenitore in metallo. Nella confezione non è incluso alcun contenitore.
Chieda al farmacista come eliminare in modo sicuro il contenitore con le penne e gli aghi usati. Non getti il contenitore nei rifiuti domestici.

Medicinale non più autorizzato

ISTRUZIONI PER L'UTILIZZATORE
Legga attentamente le istruzioni prima dell'uso
Legga anche il Foglio Illustrativo contenuto nell'astuccio.

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

Una volta a settimana
Solo per uso sottocutaneo
Penna preriempita monodose

BCise è il nome della penna preriempita usata per iniettare Bydureon.

Medicinale non più autorizzato

Prima di iniziare

La penna Bydureon BCise:

- È monodose, penna a dose fissa che inietta automaticamente il suo medicinale.
- La porti nella posizione bloccata prima di usarla. Non sblocchi la penna fino a quando non è pronta per l'iniezione.
- L'ago è nascosto. Non lo vede prima, durante o dopo l'uso della penna.

- **Non** usi la penna se alcune parti le sembrano rotte o danneggiate.
- Lo conservi in frigorifero in orizzontale da 2°C a 8°C.
- La penna Bydureon BCise **non** deve essere usata da persone cieche o che non possono vedere bene, a meno che possano essere aiutate da un altra persona in grado di usare questo device.
- Tenga la penna, e tutti gli altri medicinali fuori dalla portata dei bambini.

Prima dell'uso

Il suo dottore o il suo infermiere del centro antidiabetico deve insegnarle come iniettarsi questo medicinale prima che lei lo usi per la prima volta.

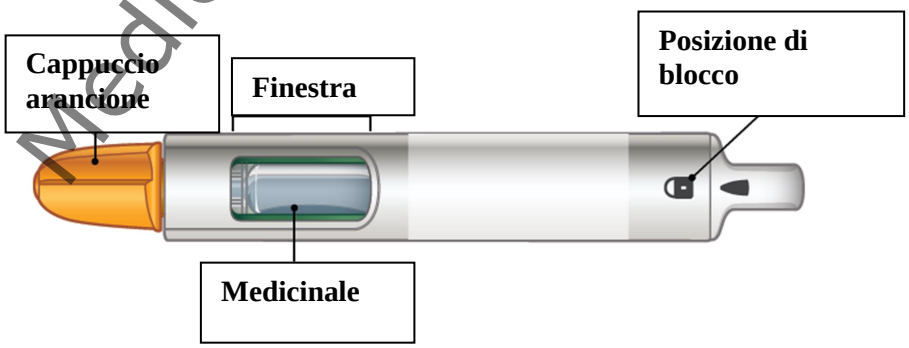


Figura A
Materiale necessario per la tua iniezione:
• penna Bydureon BCise • Tampone con alcool • Una superficie pulita e piatta • Contenitore resistente alla puntura (vedere le istruzioni per lo "smaltimento" alla fine di queste istruzioni)

Fase 1: Preparazione per l'iniezione

A. Lasciare la penna a temperatura ambiente.
Rimuova la penna dal frigorifero e la lasci riposare per 15 minuti. La penna Bydureon BCise può essere tenuta a temperatura ambiente fino a 4 settimane.

Figura B

B. Verificare la data di scadenza (denominata SCAD) stampata sull'etichetta della penna.
Non utilizzare la penna oltre la data di scadenza.

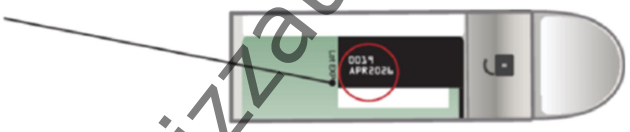


Figura C

C. Lavare le mani

D. Scegliere il sito d'iniezione

Nello stomaco, nella coscia o nella parte alta posteriore del braccio, vedere figura D.
Ogni settimana può usare la stessa area del corpo, ma scelga un sito di iniezione diverso in quell'area del corpo.
Pulire l'area con un tampone imbevuto di alcol.

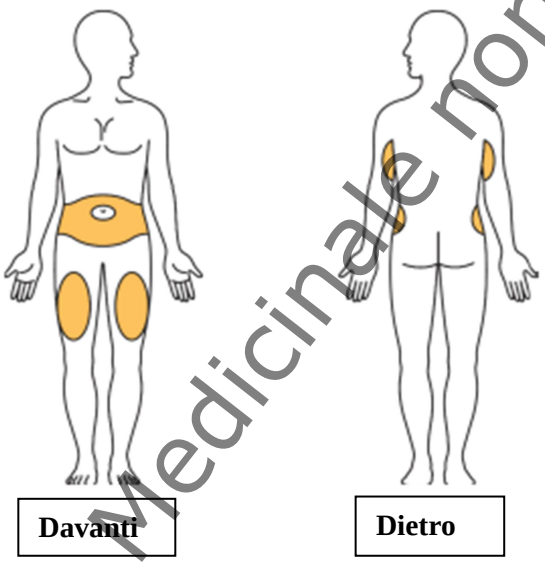


Figura D

Medicinale non più autorizzato

Fase 2: Miscelare il medicinale

A. Guardare nella finestra

Può vedere del medicinale bianco lungo i lati, in basso o in alto. Questo significa che il medicinale non è stato miscelato in modo uniforme.

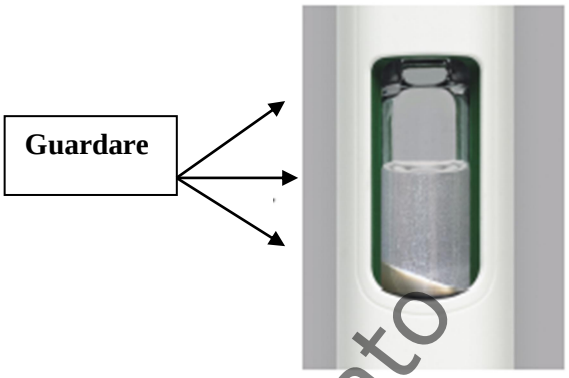


Figura E

B. Agitare la penna con forza,

con un movimento su e giù, finché il medicinale non è miscelato uniformemente e non si vede medicinale bianco lungo i lati, in basso o in alto. Agitare per almeno 15 secondi.

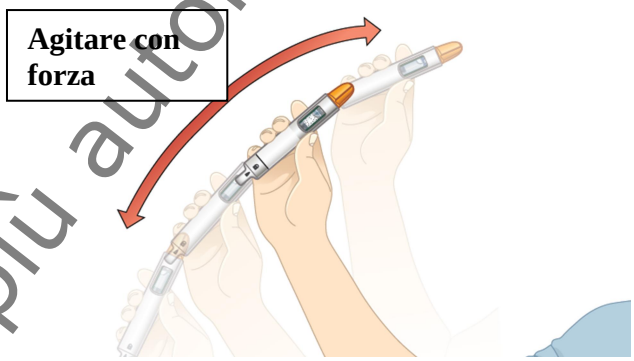


Figura F

C. Controllare la miscela

Tenere la penna in controluce e guardare attraverso entrambi i lati e la parte inferiore della finestra. Se il medicinale non è ben miscelato, ripetere il passaggio 2 e ricontrollare.

Figura G

Medicinale non più autorizzato

Figura H

Non proseguire con la fase successiva finché il medicinale non è ben miscelato. Per ottenere una dose completa, il medicinale deve essere miscelato bene e avere un aspetto torbido.

Se non è stato miscelato bene, continuare ad agitare con forza.

Fase 3: Preparare la Penna

Importante: Dopo che il farmaco è stato completamente miscelato, è necessario completare **immediatamente** i passaggi di preparazione e iniettare per somministrare la dose completa. Non conservare per usarlo successivamente.

Sbloccare la penna solo quando si è pronti per l'iniezione.

Sbloccare la penna

Tenere la penna in posizione verticale con il cappuccio arancione rivolto verso il soffitto. Ruota la manopola dalla posizione di Blocco alla posizione di Sblocco fino a quando non sente un clic.

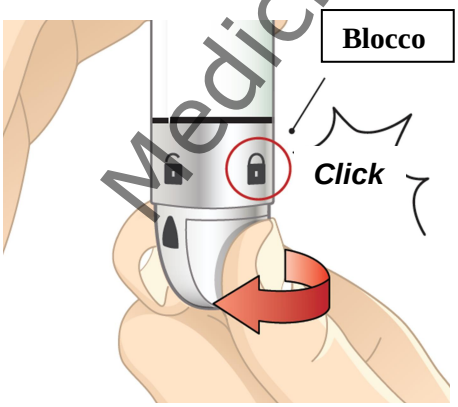


Figura I

Medicinale non più autorizzato

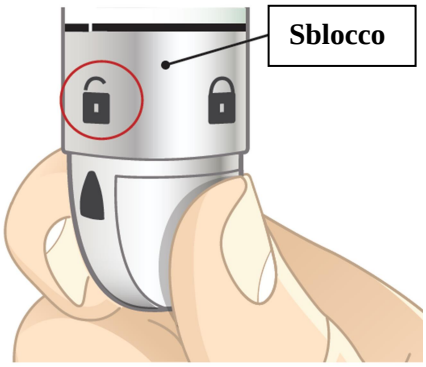


Figura J

B. Tenendo sempre la penna verso l'alto, svitare saldamente il cappuccio arancione.

• Potrebbe essere necessario ruotare il cappuccio alcune volte prima che si allenti (se si sente clic si sta ruotando nella direzione sbagliata).
• Continuare a tenere la penna in posizione verticale per evitare che il medicinale fuoriesca accidentalmente.
• Si aprirà una protezione verde dopo che il cappuccio è stato rimosso. La protezione verde nasconde l'ago.
È normale vedere alcune gocce di liquido all'interno del tappo. **Non** richiudere la penna.
Gettare via il cappuccio.

Tenere verso **l'alto** & ruotare **saldamente**

Figura K **Figura L**

Medicinale non più autorizzato

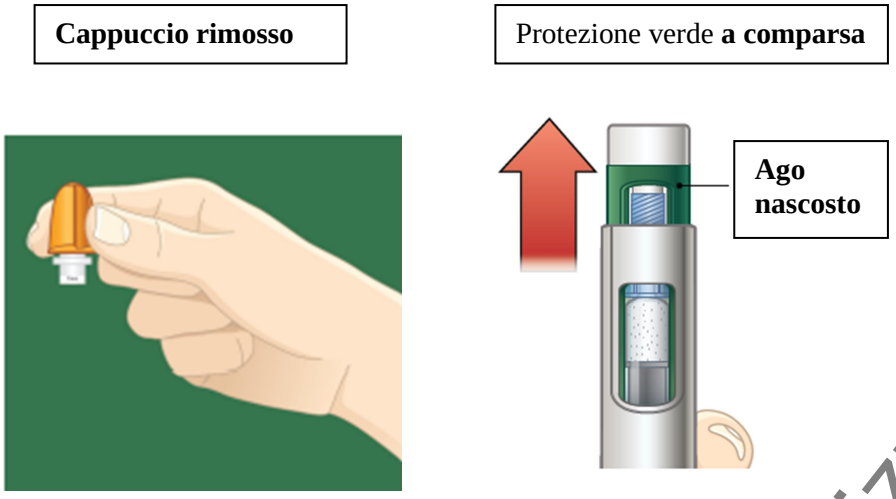


Figura M **Figura N**

STEP 4: Iniettare la dose

A. Iniettare e attendere:

- Premere la penna contro la pelle. Sentirà un “click” quando l’iniezione inizia.
- Tenere la penna contro la pelle per 15 secondi. Questo per assicurarsi di iniettare la dose completa.

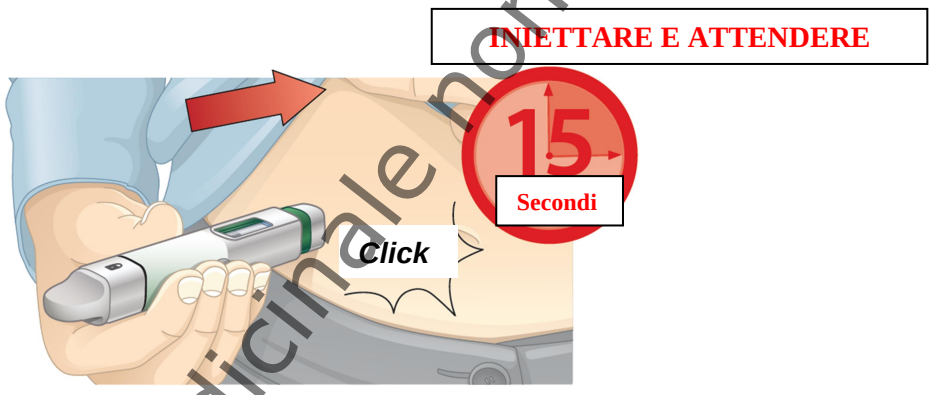


Figura O

B. Assicurarsi di aver iniettato la dose completa

Dopo aver ricevuto l'iniezione, vedrà una barra arancione nella finestra. Dopo aver sollevato la penna dalla pelle, la protezione verde si sposterà indietro per bloccare l'ago. Veda le Domande e risposte frequenti su cosa fare se non vede la barra arancione nella finestra dopo l'iniezione.

Medicinale non più autorizzato

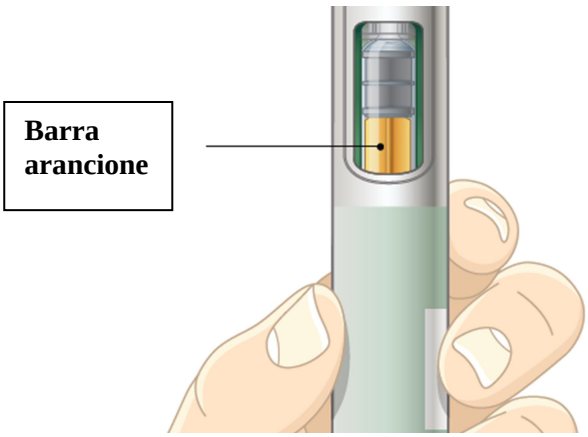


Figura P

C. Smaltimento

Smaltire correttamente la penna dopo l'uso come indicato dal medico, farmacista o infermiere del centro antidiabetico.
Avrà bisogno di un contenitore resistente alle perforazioni che:

- sia largo abbastanza da contenere tutta la penna,
- abbia un coperchio
- non abbia perdite
- sia correttamente etichettato per l'indicazione di rifiuti pericolosi all'interno del contenitore.

È possibile utilizzare un contenitore per i rifiuti a rischio biologico, un altro contenitore di plastica resistente o un contenitore di metallo.

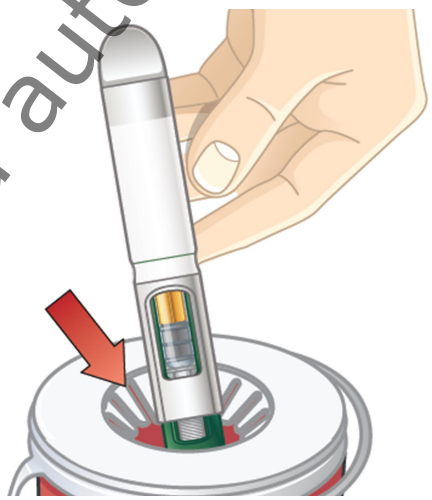


Figura Q

Medicinale non più autorizzato

Domande e risposte frequenti

1. Dov'è l'ago?
L'ago è attaccato alla penna e coperto dal cappuccio arancione. Quando svita il cappuccio arancione, la protezione verde mantiene l'ago coperto fino all'iniezione. Per ulteriori informazioni, vedere la Figura N Fase 3B delle Istruzioni per l'Utilizzatore.

2. Come so se il medicinale è completamente miscelato?
Dopo aver agitato la penna, guardare attraverso entrambi i lati della finestra. Non deve vedere del medicinale bianco sul fondo, nella parte superiore o lungo i lati. Se vede del medicinale bianco, non è miscelato. Per miscelare, agitare energicamente la penna finché il medicinale bianco non è più sul fondo, nella parte superiore o lungo i lati. Il medicinale dovrebbe apparire uniforme (vedere le immagini nella Figura G e nella Figura H, Fase 2C).

3. Perché devo tenere in posizione verticale la penna mentre rimuovo il cappuccio arancione?
Tenendo la penna con il cappuccio arancione rivolto verso l'alto, si evita che il medicinale fuoriesca. È normale vedere alcune gocce di medicinale all'interno del cappuccio arancione dopo averlo svitato.

4. Perché devo iniettare il medicinale subito dopo averlo miscelato?
Se non si inietta il medicinale subito dopo la miscelazione, il medicinale potrebbe separarsi e non si inietterà la dose completa. È possibile miscelare nuovamente il medicinale se la penna si trova nella posizione di blocco. Tuttavia, dopo averla sbloccata, è necessario completare immediatamente i passaggi di preparazione e iniettare per ottenere la dose completa. Non è possibile conservarla per usarla successivamente.

5. Come so di aver iniettato la dose completa del medicinale?
Per essere sicuro di iniettare la dose completa, tenere premuta la penna contro la pelle. Sentirà l'ago entrare nella pelle. Tenere l'ago contro la pelle per 15 secondi. Ciò consentirà un tempo sufficiente al medicinale per passare dalla penna alla parte sottostante delle pelle. Dopo aver rimosso l'ago, cercare la barra arancione nella finestra che indica che la dose è stata somministrata. Se la barra arancione non appare, contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (vedere paragrafo 6 del Foglio Illustrativo per la lista dei contatti per paese).

6. Perché devo conservare la penna in frigorifero in orizzontale?
Le penne conservate verticalmente (con l'ago rivolto verso l'alto o verso il basso) sono più difficili da miscelare. Il medicinale può ancora essere completamente miscelato ma richiederà maggiore agitazione e più tempo.

7. Come smaltisco la penna Bydureon BCise?

Non gettare la penna nei rifiuti domestici. Avrà bisogno di un contenitore resistente alle perforazioni che sia abbastanza grande da contenere la penna intera. Si assicuri che il contenitore abbia un coperchio. È possibile utilizzare un contenitore per i rifiuti a rischio biologico, un altro contenitore di plastica resistente o un contenitore di metallo. Il contenitore non è incluso nella

Medicinale non più autorizzato

confezione. Non riciclare il contenitore con le penne usate. Chiedere al farmacista come buttarlo via in sicurezza. Non gettare il contenitore nei rifiuti domestici.

8. Cosa fare se il device è malfunzionante e non posso sbloccarlo?

Riveda le Istruzioni per l'Utilizzatore della Fase 3 per essere sicuro dell'ordine delle operazioni da eseguire, quindi contattare il rappresentante locale del titolare dell' autorizzazione all'immissione in commercio (vedere paragrafo 6 del Foglio Illustrativo per l'elenco dei contatti per paese). Non cercare di sbloccare con forza o altri accessori.

9. Cosa fare se il dispositivo è malfunzionante e non posso rimuovere il cappuccio arancione?

Riveda le Istruzioni per l'Utilizzatore della Fase 3 per essere sicuro dell'ordine delle operazioni da eseguire, verificare anche che la manopola sia completamente nella posizione di sblocco, quindi contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (vedere paragrafo 6 del Foglio Illustrativo per l'elenco dei contatti per paese). Non usare accessori o cercare di togliere il cappuccio con forza.

10. Dove trovare maggiori informazioni sulla penna Bydureon BCise

- **Parli con il suo medico, farmacista o infermiere del centro antidiabetico.**
- **Leggere attentamente il Foglio Illustrativo**

Come conservare la penna Bydureon BCise:

- Conservare in frigorifero in orizzontale tra i 2°C e gli 8°C.
- Se necessario, ogni penna può essere conservata a temperatura ambiente non superiore a 30 °C per un massimo di 4 settimane.
- Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce fino a quando non è pronto per preparare e usare la sua dose.
- Non utilizzare dopo la data di scadenza. La data di scadenza è sull'etichetta dopo Scad.
- Tenere la penna pulita e lontano da contaminazioni.

Medicinale non più autorizzato