

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada frasco para injetáveis contém 2 mg de exenatido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada.

Pó: pó branco a esbranquiçado.

Solvente: solução límpida, incolor a amarelo pálido, ou a castanho pálido.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Bydureon é indicado em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 para melhorar o controlo glicémico em combinação com outros medicamentos hipoglicemiantes incluindo insulina basal, quando a terapêutica em utilização, em conjunto com dieta e exercício, não proporciona adequado controlo glicémico.

Para resultados de estudos respeitantes a associações, efeitos sobre o controlo glicémico e acontecimentos cardiovasculares, e populações estudadas, ver secções 4.4, 4.5 e 5.1.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

A dose recomendada é de 2 mg de exenatido, uma vez por semana.

Doentes que mudem de exenatido de libertação imediata (Byetta) para exenatido de libertação prolongada (Bydureon ou Bydureon BCise) podem ter aumentos transitórios das concentrações de glucose no sangue, o que geralmente melhora nas primeiras duas semanas após início da terapêutica. Doentes que mudem entre os medicamentos com de exenatido de libertação prolongada (Bydureon ou Bydureon BCise) podem fazê-lo, sem efeitos relevantes nas concentrações de glucose no sangue.

Quando exenatido de libertação prolongada é adicionado à terapêutica existente com metformina e/ou tiazolidinediona, a dose atual de metformina e/ou tiazolidinediona pode ser mantida. Quando é adicionado à terapêutica com uma sulfonilureia, deve considerar-se uma redução da dose de sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4). A terapêutica em associação com tiazolidinediona foi estudada apenas em doentes adultos.

Exenatido de libertação prolongada deve ser administrado uma vez por semana, no mesmo dia de cada semana. O dia da administração semanal pode ser alterado se necessário, desde que a última dose tenha sido administrada pelo menos três dias antes. Exenatido de libertação prolongada pode ser administrado a qualquer altura do dia, com ou sem alimentos.

Se uma dose for esquecida, esta deve ser administrada logo que possível, desde que a próxima dose habitual programada suceda após 3 dias ou mais. Posteriormente, os doentes podem retomar o seu esquema habitual de dosagem, uma vez por semana.

Se uma dose for esquecida e a próxima dose programada suceda 1 ou 2 dias depois, o doente não deve administrar a dose esquecida, mas em vez disso retomar exenatido de libertação prolongada no próximo dia do esquema habitual de dosagem.

A utilização de exenatido de libertação prolongada não requer automonitorização adicional. A automonitorização da glicemia é necessária para ajustar a dose da sulfonilureia e da insulina, em particular quando a terapêutica é iniciada com exenatido de libertação prolongada e a insulina é reduzida. Recomenda-se uma abordagem por etapas para a redução da dose de insulina.

Se for iniciado um tratamento hipoglicemiante diferente após a descontinuação de exenatido de libertação prolongada, deve ter-se em consideração a libertação prolongada do medicamento (ver secção 5.2).

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é necessário ajuste de dose com base na idade. No entanto, dado que a função renal habitualmente diminui com a idade, deve ter-se em consideração a função renal dos doentes (ver *Compromisso renal*) (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

Não se recomenda a utilização de exenatido de libertação prolongada em doentes com doença renal terminal ou compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular [TFG] < 30 ml/min) (ver secção 4.4).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

Não é necessário ajuste de dose em adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos. Não existem dados disponíveis para crianças com menos de 10 anos de idade (ver secções 5.1 e 5.2).

### Modo de administração

#### *Via subcutânea*

Exenatido de libertação prolongada é para administração pelo próprio doente. Cada “kit” deve ser utilizado apenas por uma pessoa e é para uma única utilização.

Recomenda-se vivamente que os doentes e cuidadores sejam treinados pelo seu profissional de saúde, antes de iniciarem o exenatido de libertação prolongada. As “Instruções para o Utilizador” incluídas na embalagem exterior, devem ser seguidas com atenção.

Cada dose deve ser administrada no abdómen, coxa, ou parte superior e posterior do braço, por injeção subcutânea imediatamente após a suspensão do pó no solvente.

Quando utilizado com insulina, exenatido de libertação prolongada e insulina têm que ser administrados em duas injeções separadas.

Para instruções sobre a suspensão do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6 e as “Instruções para o Utilizador”.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Exenatido de libertação prolongada não deve ser utilizado em doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética.

O exenatido de libertação prolongada não é um substituto da insulina. Foram notificados casos de cetoacidose diabética em doentes insulínodos dependentes após a rápida descontinuação ou diminuição da dose de insulina (ver secção 4.2).

Exenatido de libertação prolongada não pode ser administrado por injeção intravenosa ou intramuscular.

##### Compromisso renal

Nos doentes com doença renal terminal a fazer diálise, doses únicas de exenatido de libertação imediata, aumentaram a frequência e a gravidade das reações adversas gastrointestinais; assim, exenatido de libertação prolongada não é recomendado em doentes com doença renal terminal ou compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min).

Têm ocorrido acontecimentos pouco frequentes de alterações da função renal com exenatido, incluindo aumentos da creatinina sérica, compromisso renal, agravamento da insuficiência renal crónica e insuficiência renal aguda, algumas vezes necessitando de hemodiálise. Alguns destes acontecimentos ocorreram em doentes que tiveram acontecimentos que podem afetar a hidratação, incluindo náuseas, vômitos e/ou diarreia e/ou a receberem medicamentos conhecidos por afetarem o estado da função renal/hidratação. Os medicamentos concomitantes incluíam inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas da angiotensina-II, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides e diuréticos. Observou-se a reversibilidade da alteração da função renal com tratamento de suporte e descontinuação dos medicamentos potencialmente causadores, incluindo exenatido.

##### Doença gastrointestinal grave

Exenatido de libertação prolongada não foi estudado em doentes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia. A sua utilização está habitualmente associada a reações adversas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Assim, não se recomenda a utilização de exenatido de libertação prolongada em doentes com doença gastrointestinal grave.

##### Pancreatite aguda

A utilização de agonistas do recetor do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1) tem sido associada ao risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Em estudos clínicos de exenatido de libertação prolongada, a pancreatite aguda ocorreu em 0,3% dos doentes. Têm ocorrido notificações de acontecimentos espontâneos de pancreatite aguda com exenatido de libertação prolongada. Observou-se a resolução da pancreatite com tratamento de suporte, mas foram comunicados casos muito raros de pancreatite necrosante ou hemorrágica e/ou morte. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal grave e persistente. Se houver suspeita de pancreatite, exenatido de libertação prolongada deve ser descontinuado; caso se confirme a pancreatite aguda, exenatido de libertação prolongada não deve ser reiniciado. Recomenda-se precaução em doentes com história de pancreatite.

##### Medicamentos concomitantes

A utilização concomitante de exenatido de libertação prolongada com derivados da D-fenilalanina (meglitinidas), inibidores da alfa-glicosidase, inibidores da dipeptidil peptidase-4 ou outros agonistas do recetor do GLP-1 não foi estudada. A utilização concomitante de exenatido de libertação prolongada e de libertação imediata não foi estudada e não é recomendada.

##### Falta de eficácia devido a anticorpos antifármacos (ADA) em doentes pediátricos

Os doentes pediátricos são possivelmente mais propensos a desenvolver títulos elevados de ADA do que os adultos (ver secção 4.8). Os doentes com títulos de anticorpos mais elevados podem ter uma resposta de HbA<sub>1c</sub> atenuada.

Não existem testes comerciais de anticorpos antifármacos disponíveis, mas se o controlo glicémico desejado não for alcançado apesar da adesão ao tratamento confirmada pelo doente, independentemente do motivo da falta de eficácia, os médicos devem considerar uma terapêutica antidiabética alternativa.

#### Interação com varfarina

Foram notificados espontaneamente casos de aumento da INR (Razão Normalizada Internacional), algumas vezes associados a hemorragia, com a utilização concomitante de varfarina e exenatido (ver secção 4.5).

#### Hipoglicemia

Em estudos clínicos, quando se utilizou exenatido de libertação prolongada em combinação com uma sulfonilureia, o risco de hipoglicemia aumentou. Além disso, nos estudos clínicos em combinação com uma sulfonilureia, os doentes com compromisso renal ligeiro, tiveram um aumento da incidência de hipoglicemia comparativamente aos doentes com função renal normal. De modo a reduzir o risco de hipoglicemia associado à utilização de uma sulfonilureia, deve ser considerada a redução da dose da sulfonilureia.

#### Rápida perda de peso

Foi notificada uma rápida perda de peso, a um ritmo de > 1,5 kg por semana, em doentes tratados com exenatido. Uma perda de peso a este ritmo pode ter consequências nefastas. Doentes com rápida perda de peso devem ser monitorizados para sinais e sintomas de litíase biliar.

#### Descontinuação do tratamento

Após descontinuação, o efeito de exenatido de libertação prolongada pode continuar, dado que os níveis de exenatido no plasma diminuem ao longo de 10 semanas. A escolha de outros medicamentos e respetivas doses, deverá ser feita em conformidade, dado que podem continuar a ocorrer reações adversas e a eficácia pode, pelo menos parcialmente, persistir até que os níveis de exenatido diminuam.

#### Aspiração em associação com anestesia geral ou sedação profunda

Foram notificados casos de aspiração pulmonar em doentes que receberam agonistas recetores GLP-1 submetidos a anestesia geral ou sedação profunda. Por conseguinte, o aumento do risco de conteúdo gástrico residual devido ao atraso do esvaziamento gástrico (ver secção 4.8) deve ser considerado antes da realização dos procedimentos com anestesia geral ou sedação profunda.

#### Excipientes

Conteúdo em sódio: Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, i.e. é praticamente “livre de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Sulfonilureias

Pode ser necessário ajustar a dose de uma sulfonilureia devido ao aumento de risco de hipoglicemia associado à terapêutica com sulfonilureia (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Esvaziamento gástrico

Os resultados de um estudo usando paracetamol como marcador do esvaziamento gástrico sugerem que o efeito de exenatido de libertação prolongada no abrandamento do esvaziamento gástrico é mínimo e não se espera que cause reduções clinicamente significativas na taxa e extensão da absorção dos medicamentos administrados concomitantemente por via oral. Assim, não é necessário qualquer ajuste de dose para medicamentos sensíveis a um esvaziamento gástrico retardado.

Quando se administraram comprimidos de paracetamol 1.000 mg, com ou sem alimentos, após 14 semanas de terapêutica com exenatido de libertação prolongada, não se observaram alterações significativas na AUC do paracetamol comparativamente com o período de controlo. A  $C_{max}$  do

paracetamol diminuiu cerca de 16% (em jejum) e 5% (pós-prandial) e a  $t_{max}$  aumentou aproximadamente de 1 hora no período de controlo para 1,4 horas (em jejum) e 1,3 horas (pós-prandial).

Os seguintes estudos de interação foram efetuados com 10 µg de exenatido de libertação imediata mas não com exenatido de libertação prolongada:

#### Varfarina

Observou-se um atraso na  $t_{max}$  de cerca de 2 horas quando se administrou varfarina 35 minutos após o exenatido de libertação imediata. Não se observaram efeitos clínicos significativos na  $C_{max}$  ou na AUC. Foi notificado espontaneamente um aumento na INR durante a utilização concomitante de varfarina e exenatido de libertação prolongada. Deve monitorizar-se a INR durante o início da terapêutica com exenatido de libertação prolongada em doentes a tomarem varfarina e/ou derivados do cumarol (ver secções 4.4 e 4.8).

#### Inibidores da hidroximetil glutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase

A AUC e a  $C_{max}$  da lovastatina diminuíram aproximadamente 40% e 28%, respetivamente, e a  $t_{max}$  foi atrasada cerca de 4 h quando se administrou exenatido de libertação imediata concomitantemente com uma dose única de lovastatina (40 mg) comparativamente com lovastatina administrada isoladamente. Nos estudos clínicos de 30 semanas com exenatido de libertação imediata controlados com placebo, a utilização concomitante de exenatido e de inibidores da HMG-CoA redutase, não foi associado a alterações consistentes nos perfis lipídicos (ver secção 5.1). Não é necessário um ajuste pré-determinado de dose; no entanto, os perfis lipídicos devem ser monitorizados adequadamente.

#### Digoxina e lisinopril

Em estudos de interação relacionados com o efeito do exenatido de libertação imediata na digoxina e no lisinopril, não se observaram efeitos clínicos relevantes na  $C_{max}$  ou na AUC, no entanto, observou-se um atraso na  $t_{max}$  de cerca de 2 horas.

#### Etinilestradiol e levonorgestrel

A administração de um contraceptivo oral em associação (30 µg de etinilestradiol com 150 µg de levonorgestrel) uma hora antes do exenatido de libertação imediata, não alterou a AUC, a  $C_{max}$  ou a  $C_{min}$  quer do etinilestradiol, quer do levonorgestrel. A administração do contraceptivo oral 35 minutos após o exenatido não afetou a AUC, mas resultou numa redução da  $C_{max}$  do etinilestradiol em cerca de 45%, numa redução da  $C_{max}$  do levonorgestrel em cerca de 27-41% e num atraso da  $t_{max}$  em cerca de 2-4 horas devido ao esvaziamento gástrico retardado. A redução na  $C_{max}$  tem pouco significado clínico e não requer ajuste de dose dos contraceptivos orais.

#### População pediátrica

Os estudos de interação com exenatido só foram realizados em adultos.

### **4.6 Fertilidade, Gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

Devido ao tempo de eliminação prolongado de exenatido de libertação prolongada, as mulheres com potencial para engravidar, devem utilizar métodos contraceptivos durante o tratamento com exenatido de libertação prolongada. Este medicamento deverá ser descontinuado pelo menos 3 meses antes de uma gravidez planeada.

#### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de exenatido de libertação prolongada em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Não se deve utilizar exenatido de libertação prolongada durante a gravidez e recomenda-se a utilização de insulina.

#### Amamentação

Desconhece-se se o exenatido é excretado no leite materno. Exenatido de libertação prolongada não deve ser utilizado durante a amamentação.

#### Fertilidade

Não foram efetuados estudos de fertilidade no ser humano.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de exenatido de libertação prolongada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Quando se utiliza exenatido de libertação prolongada em combinação com uma sulfonilureia, os doentes devem ser avisados para tomarem precauções a fim de evitarem uma hipoglicemia enquanto conduzem ou utilizam máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns em adultos foram principalmente gastrointestinais (náuseas que foi a reação adversa mais frequente e associada com o início do tratamento e tendo diminuído ao longo do tempo, e diarreia). Para além desta, ocorreram reações no local de injeção (prurido, nódulos, eritema), hipoglicemia (com uma sulfonilureia) e cefaleias. A maioria das reações adversas associadas ao exenatido de libertação prolongada tiveram intensidade ligeira a moderada.

#### Lista tabelada de reações adversas

A frequência das reações adversas de exenatido de libertação prolongada identificadas a partir de estudos clínicos e notificações espontâneas em adultos (não observadas em estudos clínicos, frequência desconhecida) está resumida abaixo na Tabela 1.

Nos estudos clínicos com exenatido de libertação prolongada em adultos, as terapêuticas prévias incluíram dieta e exercício, metformina, uma sulfonilureia, uma tiazolidinediona, uma combinação de medicamentos hipoglicemiantes orais ou uma insulina basal.

As reações são listadas a seguir segundo a base de dados *MedDRA* por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1: Reações adversas com exenatido de libertação prolongada identificadas a partir de estudos clínicos e notificações espontâneas em adultos**

Classes de sistemas de órgãos/termos de reações adversas	Frequência de ocorrência					
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>						
Trombocitopenia induzida por fármaco						X <sup>4</sup>
<b>Afeções hepatobiliares</b>						
Colecistite			X <sup>6</sup>			
Colelitíase			X <sup>6</sup>			
<b>Doenças do sistema imunitário</b>						
Reação anafilática				X <sup>1</sup>		
<b>Doenças do Metabolismo e da nutrição</b>						
Hipoglicemia (com uma sulfonilureia)	X <sup>1</sup>					

Classes de sistemas de órgãos/termos de reações adversas	Frequência de ocorrência					
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Hipoglicemia (com insulina)		X <sup>2,3</sup>				
Diminuição do apetite		X <sup>1</sup>				
Desidratação			X <sup>1</sup>			
<b>Doenças do sistema nervoso</b>						
Cefaleia		X <sup>1</sup>				
Tonturas		X <sup>1</sup>				
Disgeusia			X <sup>1</sup>			
Sonolência			X <sup>1</sup>			
<b>Doenças gastrointestinais</b>						
Obstrução intestinal			X <sup>1</sup>			
Pancreatite aguda (ver secção 4.4)			X <sup>1</sup>			
Náuseas	X <sup>1</sup>					
Vômitos		X <sup>1</sup>				
Diarreia	X <sup>1</sup>					
Dispepsia		X <sup>1</sup>				
Dor abdominal		X <sup>1</sup>				
Doença de refluxo gastroesofágico		X <sup>1</sup>				
Distensão abdominal		X <sup>1</sup>				
Eructação			X <sup>1</sup>			
Obstipação		X <sup>1</sup>				
Flatulência		X <sup>1</sup>				
Esvaziamento gástrico retardado			X <sup>5</sup>			
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>						
Exantema macular e papular						X <sup>4</sup>
Prurido e/ou urticária		X <sup>1</sup>				
Edema angioneurótico						X <sup>4</sup>
Celulite e abscesso no local de injeção						X <sup>4</sup>
Hiperidrose			X <sup>1</sup>			
Alopécia			X <sup>1</sup>			
<b>Doenças renais e urinárias</b>						
Alteração da função renal, incluindo insuficiência renal aguda, agravamento de insuficiência renal crónica, compromisso renal, aumento da creatinina sérica (ver secção 4.4)			X <sup>1</sup>			
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>						
Prurido no local de injeção		X <sup>1</sup>				
Fadiga		X <sup>1</sup>				
Eritema no local de		X <sup>1</sup>				



Classes de sistemas de órgãos/termos de reações adversas	Frequência de ocorrência					
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
injeção						
Erupção cutânea no local de injeção			X <sup>1</sup>			
Astenia		X <sup>1</sup>				
Sensação de nervosismo				X <sup>1</sup>		
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>						
Razão Normalizada Internacional aumentada (ver secção 4.4)						X <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Taxa baseada em doze estudos completos de eficácia e segurança de longa duração com exenatido de libertação prolongada, n = 2.868 no total, (doentes com sulfonilureia n = 1.002).

<sup>2</sup> Com base em acontecimentos de hipoglicemia que 1. Resultaram numa perda de consciência, convulsão, ou coma que se resolveram após administração de glucagon ou glucose OU 2. Exigiram a assistência de terceiros para serem resolvidos devido ao compromisso na consciência ou comportamento e com valor de glucose < 54 mg/dl (3 mmol/l) OU 3. Resultaram em sintomas consistentes com hipoglicemia com uma glucose concomitante < 54 mg/dl (3 mmol/l) antes do tratamento.

<sup>3</sup> Frequência notificada a partir do período de tratamento controlado de 28 semanas de exenatido de libertação prolongada em complemento ao estudo de insulina glargina (N=231).

<sup>4</sup> Taxa baseada nos dados de notificação espontânea com exenatido de libertação prolongada (denominador desconhecido).

<sup>5</sup> Taxa baseada em dezasseis estudos completos de eficácia e segurança de longa duração com exenatido de libertação prolongada, n = 4.086 no total.

<sup>6</sup> Taxa baseada em estudos completos de segurança e eficácia de BYDUREON (n=3560 no total); inclui os estudos DURATION 7 e DURATION 8.

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### *Trombocitopenia induzida por fármaco*

No período pós comercialização foi notificado em adultos trombocitopenia induzida por fármaco (DIPT) com anticorpos antiplaquetários dependentes de exenatido. A DIPT é uma reação imunitária causada por anticorpos reativos a plaquetas dependentes de fármacos. Estes anticorpos causam a destruição de plaquetas em presença do fármaco sensibilizante.

##### *Hipoglicemia*

A incidência de hipoglicemia aumentou quando se utilizou exenatido de libertação prolongada em adultos em combinação com uma sulfonilureia (24,0% *versus* 5,4%) (ver secção 4.4). Para reduzir o risco de hipoglicemia associado com a utilização de uma sulfonilureia, pode considerar-se reduzir a dose da sulfonilureia (ver secções 4.2 e 4.4).

Exenatido de libertação prolongada foi associado a uma incidência significativamente mais baixa de episódios de hipoglicemia do que a insulina basal em doentes a receberem terapêutica com metformina (3% *versus* 19%) e também em doentes a receberem terapêutica de metformina mais uma sulfonilureia (20% *versus* 42%).

Em 12 estudos de exenatido de libertação prolongada a maioria dos episódios de hipoglicemia foram ligeiros (99,9%, n=649) e foram resolvidos com a administração oral de hidratos de carbono. Um doente notificou hipoglicemia grave dado que tinha valores baixos de glucose no sangue (2,2 mmol/l) e necessitou de ser assistido com tratamento oral com hidratos de carbono, o que resolveu o acontecimento.

Quando exenatido de libertação prolongada foi adicionado à insulina basal, não foi necessário ajuste da dose inicial de insulina. Exenatido de libertação prolongada em associação com insulina basal não mostrou diferenças clinicamente significativas na incidência de episódios de hipoglicemia em comparação com insulina. Não ocorreram episódios *major* de hipoglicemia no grupo de exenatido de libertação prolongada e insulina.

#### *Náuseas*

A reação adversa mais frequentemente notificada em adultos foi náusea. Em doentes tratados com exenatido de libertação prolongada, geralmente 20% notificaram pelo menos um episódio de náuseas, comparando com 34% de doentes a fazerem exenatido de libertação imediata. Muitos dos episódios de náuseas foram ligeiros a moderados. Na maioria dos doentes que tiveram náuseas inicialmente, a frequência diminuiu com a continuação da terapêutica.

A incidência de interrupção devida a acontecimentos adversos ocorridos durante o estudo clínico controlado de 30 semanas foi de 6% nos doentes tratados com exenatido de libertação prolongada, 5% nos doentes tratados com exenatido de libertação imediata. Os acontecimentos adversos mais frequentes que levaram à interrupção do tratamento em cada um dos grupos foram náuseas e vómitos. A interrupção devido a náuseas ou vómitos ocorreu em < 1% dos doentes tratados com exenatido de libertação prolongada e em 1% dos doentes tratados com exenatido de libertação imediata.

#### *Reações no local de injeção*

Na fase de 6 meses de controlo dos estudos, foram observadas com mais frequência reações no local de injeção em doentes adultos tratados com exenatido de libertação prolongada *versus* doentes tratados com o comparador (16% *versus* um intervalo de 2-7%). Estas reações no local de injeção foram geralmente ligeiras e geralmente não levaram à interrupção dos estudos. Os doentes podem ser tratados para alívio dos sintomas, enquanto continuam o tratamento. Nas injeções subsequentes deve utilizar-se um local de injeção diferente cada semana. Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos com celulite e abscesso no local de injeção.

Em estudos clínicos, observaram-se com muita frequência pequenos nódulos subcutâneos no local de injeção, consistentes com as propriedades conhecidas das formulações de microsferas do polímero poli (D,L-láctido-co-glicólido). Muitos dos nódulos foram assintomáticos, não interferiram com a participação no estudo e desapareceram em 4 a 8 semanas.

#### *Imunogenicidade*

Consistente com as propriedades potencialmente imunogénicas dos medicamentos proteicos e peptídicos, os doentes podem desenvolver anticorpos para o exenatido após o tratamento com exenatido de libertação prolongada. Na maioria dos doentes que desenvolveram anticorpos, os títulos de anticorpos diminuíram com o tempo.

A presença de anticorpos (títulos elevados ou baixos) não é preditiva de um controlo glicémico para cada doente.

Em estudos clínicos com exenatido de libertação prolongada em adultos, aproximadamente 45% dos doentes tiveram uma titulação baixa de anticorpos para o exenatido, no momento de avaliação do estudo. De uma maneira geral a percentagem de doentes com anticorpos positivos foi consistente em todos os estudos clínicos. De um modo geral, o nível de controlo glicémico (HbA<sub>1c</sub>) foi comparável ao observado nos que não tiveram titulação de anticorpos. Nos estudos de fase 3, em média 12% dos doentes tiveram uma titulação elevada de anticorpos. Numa parte destes, não se verificou resposta glicémica ao exenatido de libertação prolongada no final do período de controlo dos estudos; 2,6% dos doentes não obtiveram qualquer melhoria da glucose com titulação elevada de anticorpos, e 1,6% não mostraram melhoria com anticorpos negativos.

Os doentes que desenvolvem anticorpos para o exenatido tendem a ter mais reações no local de injeção (por exemplo; vermelhidão da pele e prurido) sendo as taxas e outros tipos de acontecimentos adversos semelhantes aos doentes que não tiveram anticorpos ao exenatido.

Em doentes adultos tratados com exenatido de libertação prolongada, a incidência de reações potencialmente imunogénicas no local de injeção (mais frequente prurido com ou sem eritema) durante os estudos de 30 semanas e os dois estudos de 26 semanas foi 9%. Estas reações foram menos frequentemente observadas em doentes com anticorpos negativos (4%) em comparação com doentes com anticorpos positivos (13%), com uma maior incidência naqueles com titulação elevada de anticorpos.

A análise de espécimes de anticorpos positivos, não revelou reação cruzada significativa com péptidos endógenos similares (glucagon ou GLP-1).

#### *Rápida perda de peso*

Num estudo de 30 semanas em adultos, aproximadamente 3% (n=4/148) dos doentes tratados com exenatido de libertação prolongada tiveram, pelo menos, um período de tempo de perda de peso rápida (perda de peso corporal registada entre duas visitas consecutivas no estudo superior a 1,5 kg/semana).

#### *Aumento da frequência cardíaca*

Um aumento médio da frequência cardíaca (FC) de 2,6 batimentos por minuto (bpm) desde o valor de início do estudo (74 bpm) foi observado em estudos clínicos agrupados de exenatido de libertação prolongada em adultos. Quinze por cento dos doentes tratados com exenatido de libertação prolongada tiveram aumentos médios da FC de  $\geq 10$  bpm; aproximadamente 5% a 10% dos indivíduos dentro dos outros grupos de tratamento tiveram aumentos médios da FC  $\geq 10$  bpm.

#### *População pediátrica*

O perfil de segurança de exenatido num estudo clínico com adolescente e crianças com idade igual ou superior a 10 anos (ver secção 5.1) foi semelhante ao observado nos estudos em adultos.

No estudo pediátrico não ocorreram acontecimentos *major* de hipoglicemia.

Durante o período de tratamento em dupla ocultação de 24 semanas, um doente (1,7%) no grupo exenatido de libertação prolongada e um doente (4,3%) no grupo placebo tiveram hipoglicemia *minor* (definida como um acontecimento de hipoglicemia não *major* que apresentou sintomas consistentes com hipoglicemia e um valor de glucose inferior a 3 mmol/l [54 mg/dl] antes do tratamento do episódio). Ambos os doentes estavam a receber insulina como terapêutica inicial.

Foram notificados pelo investigador outros acontecimentos de hipoglicemia, episódios que não cumpriram com os critérios *major* ou *minor*, em 8 doentes (13,6%) e 1 doente (4,3%) nos grupos de exenatido de libertação prolongada e placebo, respetivamente. Destes, 6 doentes no grupo exenatido de libertação prolongada e 1 doente no grupo placebo receberam insulina como terapêutica inicial.

No estudo pediátrico, o título máximo de anticorpos obtido em qualquer momento durante o estudo foi baixo ( $<625$ ) para aproximadamente 29,3% dos doentes e elevado ( $\geq 625$ ) para aproximadamente 63,8% dos doentes. A percentagem de doentes com títulos de anticorpos positivos atingiu o pico aproximadamente na Semana 12. À medida que o estudo continuou até à Semana 52, a percentagem de doentes com títulos elevados diminuiu (30,4%) e a percentagem de doentes com títulos baixos (41,3%) aumentou. Os doentes com títulos de anticorpos mais elevados podem ter uma resposta de HbA<sub>1c</sub> atenuada (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Os efeitos de sobredosagem com exenatido (baseados nos estudos clínicos com exenatido de libertação imediata), incluíram náuseas graves, vômitos graves e rápida diminuição das concentrações de glucose no sangue. No caso de sobredosagem, deve ser iniciado tratamento de suporte adequado, de acordo com os sinais e sintomas clínicos do doente.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes, análogos do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1), código ATC: A10BJ01.

#### Mecanismo de ação

O exenatido é um agonista do recetor do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1) apresentando várias ações anti-hiperglicemiantes desse mesmo peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1). A sequência aminoácida do exenatido é parcialmente idêntica à do GLP-1 humano. *In vitro*, o exenatido demonstrou ligar-se e ativar o recetor humano conhecido GLP-1, o seu mecanismo de ação é mediado pelo AMP cíclico e/ou outras vias transmissoras intracelulares.

De forma dependente da glucose, o exenatido aumenta a secreção de insulina das células pancreáticas beta. À medida que as concentrações de glucose diminuem, a secreção de insulina abranda. Quando o exenatido foi administrado em combinação com metformina e/ou uma tiazolidinediona, não se observou uma maior incidência de hipoglicemia relativamente à do placebo em combinação com metformina e/ou uma tiazolidinediona, o que pode ser devido a este mecanismo insulínotropico dependente da glucose (ver secção 4.4).

O exenatido suprime a secreção de glucagon, que se sabe ser inapropriadamente elevada em doentes com diabetes tipo 2. As concentrações mais baixas de glucagon levam a uma diminuição da produção hepática de glucose. Contudo, o exenatido não compromete a resposta normal de glucagon nem outras respostas hormonais à hipoglicemia.

O exenatido atrasa o esvaziamento gástrico, reduzindo deste modo a taxa circulante de glucose derivada dos alimentos.

A administração de exenatido demonstrou reduzir a absorção de alimentos, devido à diminuição de apetite e aumento da saciedade.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Nos doentes com diabetes tipo 2, o exenatido melhora o controlo glicémico através dos efeitos sustentados da diminuição das concentrações da glucose pós-prandial e da glucose em jejum. Ao contrário do GLP-1 nativo, exenatido de libertação prolongada possui um perfil farmacocinético e farmacodinâmico no ser humano, adequado a uma administração semanal.

Um estudo farmacodinâmico com exenatido mostrou uma restauração da secreção de insulina de primeira fase e uma melhoria da secreção de insulina de segunda fase em resposta a um bólus intravenoso de glucose em doentes com diabetes tipo 2 (n=13).

#### Eficácia e segurança clínicas

Os resultados de estudos clínicos de longa duração com exenatido de libertação prolongada são apresentados abaixo; estes estudos incluíram 1356 indivíduos adultos tratados com exenatido de libertação prolongada, 52% homens e 48% mulheres, 230 indivíduos (17%), com  $\geq 65$  anos de idade.

Adicionalmente, um estudo de resultados cardiovasculares com dupla ocultação, controlado com placebo (EXSCEL) incluiu 14.752 indivíduos adultos com diabetes tipo 2 e qualquer nível de risco CV quando adicionado ao tratamento habitual em curso.

#### Controlo glicémico

Em dois estudos em adultos, exenatido de libertação prolongada 2 mg uma vez por semana, foi comparado com exenatido de libertação imediata 5 µg administrado duas vezes por dia durante 4 semanas, seguido de exenatido de libertação imediata 10 µg administrado duas vezes por dia. Um estudo durou 24 semanas (n=252) e o outro 30 semanas (n=295), seguido por um estudo aberto de extensão onde, todos os doentes foram tratados com exenatido de libertação prolongada 2 mg uma vez por semana, durante mais 7 anos (n=258). Em ambos os estudos, foi evidente uma redução da HbA<sub>1c</sub> em ambos os grupos de tratamento, logo após as primeiras medições da HbA<sub>1c</sub> após o tratamento (Semanas 4 ou 6).

Exenatido de libertação prolongada resultou numa redução estatisticamente significativa da HbA<sub>1c</sub>, comparativamente com doentes a receberem exenatido de libertação imediata (Tabela 2).

Nos indivíduos tratados, observou-se um efeito clinicamente significativo de exenatido de libertação prolongada e exenatido de libertação imediata na HbA<sub>1c</sub>, independentemente da terapêutica antidiabética anterior, em ambos os estudos.

Mais indivíduos conseguiram uma redução clínica e estatisticamente significativa na HbA<sub>1c</sub> com exenatido de libertação prolongada comparativamente com doentes tratados com exenatido de libertação imediata, redução de  $\leq 7\%$  ou  $< 7\%$  nos dois estudos ( $p < 0,05$  e  $p \leq 0,0001$ , respetivamente).

Ambos os doentes tratados com exenatido de libertação prolongada e com exenatido de libertação imediata, atingiram uma redução no peso comparativamente ao peso no início do estudo, embora a diferença entre os dois grupos de tratamento não tenha sido significativa.

Na extensão não controlada do estudo, os doentes avaliados que passaram de exenatido de libertação imediata para exenatido de libertação prolongada na Semana 30 (n=121), atingiram a mesma melhoria na HbA<sub>1c</sub> de -2,0% na Semana 52, comparativamente com o início do estudo, que os doentes tratados com exenatido de libertação prolongada. Para todos os doentes que completaram a extensão não controlada do estudo de 7 anos (n=122 dos 258 doentes incluídos na fase de extensão), a HbA<sub>1c</sub> aumentou gradualmente ao longo do tempo a partir da Semana 52, mas continuou reduzida em relação ao início do estudo após os 7 anos (-1,5%). Nestes doentes a perda de peso foi sustentada ao longo dos 7 anos.

**Tabela 2: Resultados de dois estudos com exenatido de liberação prolongada *versus* exenatido de liberação imediata, em combinação apenas com dieta e exercício, metformina e/ou sulfonilureia e metformina e/ou tiazolidinediona (intenção-de-tratar doentes)**

<b>Estudo de 24 semanas</b>	<b>Exenatido de liberação prolongada 2 mg</b>	<b>Exenatido de liberação imediata 10 µg duas vezes por dia</b>
N	129	123
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>		
Início do estudo	8,5	8,4
Variação desde o início do estudo (± EP)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)</b>	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	58	30
<b>Variação da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (± EP)</b>	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
<b>Peso corporal médio (kg)</b>		
Início do estudo	97	94
Variação desde o início do estudo (± EP)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)</b>	-0,95 (-1,91; 0,01)	
<b>Estudo de 30 semanas</b>		
N	148	147
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>		
Início do estudo	8,3	8,3
Variação desde o início do estudo (± EP)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)</b>	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	73	57
<b>Variação da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (± EP)</b>	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
<b>Peso corporal médio (kg)</b>		
Início do estudo	102	102
Variação desde o início do estudo (± EP)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)</b>	-0,08 (-1,29; 1,12)	

EP = erro padrão, IC = intervalo de confiança, \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,0001$

Foi realizado um estudo de 26 semanas em adultos, onde se comparou exenatido de liberação prolongada 2 mg com insulina glargina uma vez por dia. Comparando com o tratamento com insulina glargina, o exenatido de liberação prolongada demonstrou uma variação superior na HbA<sub>1c</sub>, baixou significativamente a média do peso corporal e ficou associado a menos acontecimentos de hipoglicemia (Tabela 3).

**Tabela 3: Resultados de um estudo de 26 semanas com exenatido de libertação prolongada versus insulina glargina em combinação com metformina isoladamente ou metformina e sulfonilureia (intenção-de-tratar doentes)**

	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg</b>	<b>Insulina glargina<sup>1</sup></b>
N	233	223
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>		
Início do estudo	8,3	8,3
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-1,5 ( $\pm$ 0,1)*	-1,3 ( $\pm$ 0,1)*
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC a 95%)</b>	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math> 7%</b>	62	54
<b>Variação da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)</b>	-2,1 ( $\pm$ 0,2)	-2,8 ( $\pm$ 0,2)
<b>Peso corporal médio (kg)</b>		
Início do estudo	91	91
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-2,6 ( $\pm$ 0,2)	+1,4 ( $\pm$ 0,2)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)</b>	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

EP = erro padrão, IC = intervalo de confiança, \* $p < 0,05$

<sup>1</sup>A insulina glargina foi doseada para um alvo de concentração da glucose de 4,0 a 5,5 mmol/l (72 a 100 mg/dl).

A dose média de insulina glargina no início do tratamento foi 10,1 UI/dia subindo até 31,1 UI/dia para os doentes tratados com insulina glargina.

Os resultados às 156 semanas foram consistentes com os previamente notificados no relatório interino às 26 semanas. O tratamento com exenatido de libertação prolongada melhorou persistentemente e significativamente o controlo glicémico e o controlo do peso, comparativamente ao tratamento com a insulina glargina. Os resultados de segurança às 156 semanas foram consistentes com os notificados às 26 semanas.

Num estudo em dupla ocultação de 26 semanas com exenatido de libertação prolongada, compararam-se as doses máximas diárias de sitagliptina e pioglitazona em indivíduos adultos a tomarem também metformina. Todos os grupos de tratamento tiveram uma redução significativa na HbA<sub>1c</sub> comparativamente com o início do estudo. Exenatido de libertação prolongada mostrou superioridade em relação à sitagliptina e pioglitazona, relativamente à alteração da HbA<sub>1c</sub> desde o início do estudo.

Exenatido de libertação prolongada mostrou reduções do peso significativamente superiores comparado com a sitagliptina. Doentes a tomarem pioglitazona aumentaram de peso (Tabela 4).

**Tabela 4: Resultados de um estudo de 26 semanas com exenatido de liberação prolongada versus sitagliptina e versus pioglitazona em combinação com metformina (intenção-de-tratar doentes)**

	<b>Exenatido de liberação prolongada 2 mg</b>	<b>Sitagliptina 100 mg</b>	<b>Pioglitazona 45 mg</b>
N	160	166	165
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>			
Início do estudo	8,6	8,5	8,5
Varição desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-1,6 ( $\pm$ 0,1)*	-0,9 ( $\pm$ 0,1)*	-1,2 ( $\pm$ 0,1)*
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%) versus sitagliptina</b>	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%) versus pioglitazona</b>	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math> 7%</b>	62	36	49
<b>Varição da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)</b>	-1,8 ( $\pm$ 0,2)	-0,9 ( $\pm$ 0,2)	-1,5 ( $\pm$ 0,2)
<b>Peso corporal médio (kg)</b>			
Início do estudo	89	87	88
Varição desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-2,3 ( $\pm$ 0,3)	-0,8 ( $\pm$ 0,3)	+2,8 ( $\pm$ 0,3)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%) versus sitagliptina</b>	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%) versus pioglitazona</b>	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

EP = erro padrão, IC = intervalo de confiança, \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,0001$

Num estudo de 28 semanas em adultos, em dupla ocultação, foi comparada a associação de exenatido de liberação prolongada e dapagliflozina com exenatido de liberação prolongada isoladamente e dapagliflozina isoladamente em indivíduos a utilizarem também metformina. Todos os grupos de tratamento tiveram uma redução na HbA<sub>1c</sub> em comparação com início do estudo. O grupo de tratamento de exenatido de liberação prolongada e dapagliflozina apresentou reduções superiores na HbA<sub>1c</sub> desde o início do estudo em comparação a exenatido de liberação prolongada isoladamente e dapagliflozina isoladamente (Tabela 5).

A associação de exenatido de liberação prolongada e dapagliflozina demonstrou reduções de peso significativamente maiores em comparação com qualquer um dos outros medicamentos isoladamente (Tabela 5).

**Tabela 5: Resultados de um estudo de 28 semanas de exenatido de liberação prolongada e dapagliflozina versus exenatido de liberação prolongada isoladamente e dapagliflozina isoladamente, em associação com metformina (intenção-de-tratar doentes)**

	<b>Exenatido de liberação prolongada 2 mg QW + Dapagliflozina 10 mg QD</b>	<b>Exenatido de liberação prolongada 2 mg QW + Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozina 10 mg QD + Placebo QW</b>
N	228	227	230
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>			
Início do estudo	9,3	9,3	9,3



	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg QW + Dapagliflozina 10 mg QD</b>	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg QW + Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozina 10 mg QD + Placebo QW</b>
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>a</sup>	-2,0 ( $\pm$ 0,1)	-1,6 ( $\pm$ 0,1)	-1,4 ( $\pm$ 0,1)
Diferença média desde o início do estudo entre a associação e o medicamento ativo isoladamente (IC 95%)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math> 7%</b>	45	27	19
<b>Variação média desde o início do estudo da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)<sup>a</sup></b>	-3,7 ( $\pm$ 0,2)	-2,5 ( $\pm$ 0,2)	-2,7 ( $\pm$ 0,2)
Diferença média desde o início do estudo entre a associação e o medicamento ativo isoladamente (IC 95%)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
<b>Variação média desde o início do estudo da glucose no plasma pós-prandial em 2 horas (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)<sup>a</sup></b>	-4,9 ( $\pm$ 0,2)	-3,3 ( $\pm$ 0,2)	-3,4 ( $\pm$ 0,2)
Diferença média desde o início do estudo entre a associação e o medicamento ativo isoladamente (IC 95%)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
<b>Peso corporal médio (kg)</b>			
Início do estudo	92	89	91
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>a</sup>	-3,6 ( $\pm$ 0,3)	-1,6 ( $\pm$ 0,3)	-2,2 ( $\pm$ 0,3)
Diferença média desde o início do estudo entre a associação e o medicamento ativo isoladamente (IC 95%)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW=uma vez por semana, QD=uma vez por dia, EP=erro padrão, IC=intervalo confiança, N=número de doentes.

<sup>a</sup> Média dos mínimos quadrados ajustada (MMQ) e diferença(s) nos grupos de tratamento da variação desde valores iniciais do estudo na Semana 28 são modelados utilizando um modelo misto com medições repetidas (MMMR) incluindo tratamento, região, categorização da HbA<sub>1c</sub> no início do estudo ( $< 9,0\%$  ou  $\geq 9,0\%$ ), semana, e tratamento por interação semanal como fatores fixos, e valor no início do estudo como uma covariável.

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

Valores- $p$  são todos os valores- $p$  ajustados para multiplicidade.

Análises excluem medições após terapêutica de resgate e após descontinuação prematura do medicamento do estudo.

Num estudo de 28 semanas em adultos, em dupla ocultação, exenatido de libertação prolongada em combinação com insulina glargina isoladamente ou com metformina foi comparado com placebo em combinação com insulina glargina isoladamente ou com metformina. A insulina glargina foi doseada para um alvo de concentração de glucose plasmática em jejum de 4,0 a 5,5 mmol/l (72 a 99 mg/dl). O exenatido de libertação prolongada apresentou superioridade em relação ao placebo na redução da HbA<sub>1c</sub> desde o início do estudo até à Semana 28 (Tabela 6).

O exenatido de libertação prolongada foi superior ao placebo na redução do peso corporal até à Semana 28 (Tabela 6).

**Tabela 6: Resultados de um estudo de 28 semanas de exenatido de libertação prolongada *versus* placebo, em associação com insulina glargina isoladamente ou com metformina (intenção-de-tratar doentes)**

	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg + Insulina glargina<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + Insulina glargina<sup>a</sup></b>
N	230	228
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>		
Início do estudo	8,5	8,5
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>b</sup>	-1,0 ( $\pm$ 0,1)	-0,2 ( $\pm$ 0,1)
Diferença média na variação desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math> 7%<sup>c</sup></b>	33*	7
<b>Peso corporal médio (kg)</b>		
Início do estudo	94	94
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>b</sup>	-1,0 ( $\pm$ 0,3)	0,5 ( $\pm$ 0,3)
Diferença média na variação desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
<b>Variação média desde o início do estudo da glucose plasmática pós-prandial em 2 horas (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)<sup>b,d</sup></b>	-1,6 ( $\pm$ 0,3)	-0,1 ( $\pm$ 0,3)
Diferença média na variação desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N=número de doentes em cada grupo de tratamento, EP=erro padrão, IC=intervalo confiança,

\*valor- $p < 0,001$  (ajustado para multiplicidade).

<sup>a</sup>. A variação média dos mínimos quadrados (MQ) na dose média diária de insulina foi de 1.6 unidades para o grupo de exenatido de libertação prolongada e 3.5 unidades para o grupo placebo.

<sup>b</sup>. Média dos mínimos quadrados (MMQ) ajustada e diferença(s) nos grupos de tratamento da variação desde os valores iniciais do estudo na Semana 28 são modelados utilizando um modelo misto com medições repetidas (MMMR) incluindo tratamento, região, categorização da HbA<sub>1c</sub> no início do estudo ( $< 9,0\%$  ou  $\geq 9,0\%$ ), categorização SU no início do estudo (sim vs. não), semana e tratamento por interação semanal como fatores fixos, e valor no início do estudo como uma covariável. A variação absoluta na glucose plasmática pós-prandial na Semana 28 é modelada de forma semelhante utilizando ANCOVA.

<sup>c</sup>. Todos os doentes com dados finais em falta são considerados como não-respondedores.

<sup>d</sup>. Após um teste de tolerância a uma refeição padronizada.

Análises excluem medições após terapêutica de resgate e após descontinuação prematura do medicamento do estudo.

#### Avaliação cardiovascular

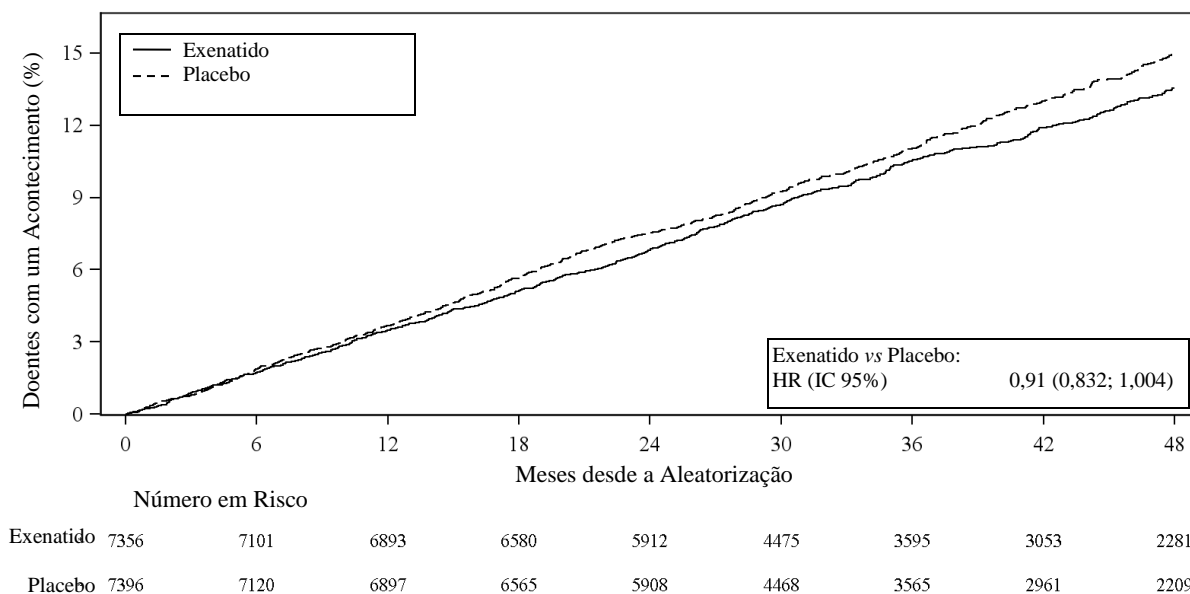
O EXSCEL foi um estudo pragmático de resultado cardiovascular (CV) em doentes adultos com diabetes tipo 2 e qualquer nível de risco CV. Um total de 14.752 doentes foi aleatorizado 1:1 para exenatido de libertação prolongada 2 mg uma vez por semana ou placebo, adicionado ao tratamento habitual em curso, podendo incluir inibidores de SGLT2. Os doentes foram acompanhados como na prática clínica de rotina por uma mediana de 38,7 meses com uma duração de tratamento mediana de 27,8 meses. O estado vital foi conhecido no final do estudo para 98,9% e 98,8% dos doentes no grupo de exenatido de libertação prolongada e placebo, respetivamente. A idade média no início do estudo foi de 62 anos (com 8,5% dos doentes  $\geq 75$  anos). Aproximadamente 62% dos doentes foram do sexo masculino. O IMC médio foi de 32,7 kg/m<sup>2</sup> e a duração média da diabetes foi de 13,1 anos. A HbA<sub>1c</sub> média foi de 8,1%. Aproximadamente 49,3% tinham compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe]  $\geq 60$  a  $\leq 89$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e 21,6% tinham compromisso renal

moderado (TFGe  $\geq 30$  a  $\leq 59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Globalmente, 26,9% dos doentes não tiveram nenhum acontecimento CV prévio, 73,1% tiveram previamente pelo menos um acontecimento CV.

O parâmetro de avaliação primário de segurança (não inferioridade) e eficácia (superioridade) no EXSCEL foi o tempo até à primeira ocorrência de Acontecimento Adverso Cardíaco *Major* (MACE): morte cardiovascular (CV), enfarte do miocárdio (EM) não-fatal ou acidente vascular cerebral não-fatal. A mortalidade por todas as causas foi o parâmetro de avaliação secundário inicialmente avaliado.

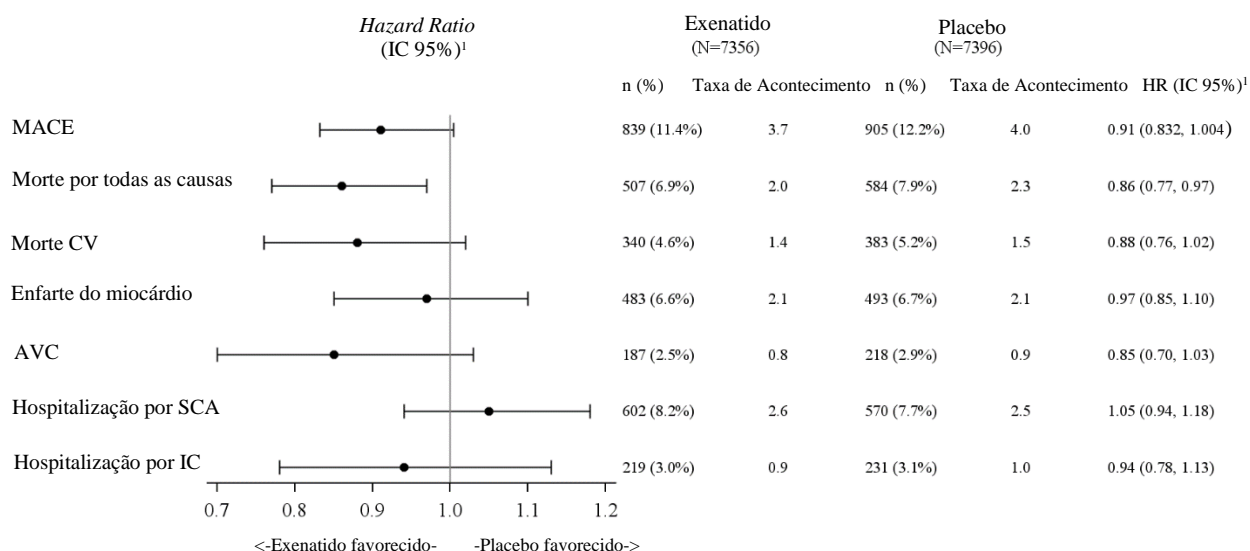
Exenatido de libertação prolongada não aumentou o risco cardiovascular em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 comparativamente a placebo quando adicionado ao tratamento habitual em curso (HR:0,91; IC 95%: 0,832; 1,004; P < 0,001 para não inferioridade) ver Figura 1. Numa análise de subgrupo pré-especificada no EXSCEL, a HR para MACE foi de 0,86 (IC 95%: 0,77-0,97) em doentes com TFGe inicial  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 1,01 ((IC 95%: 0,86-1,19) em doentes com TFGe inicial < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Os resultados dos parâmetros de avaliação cardiovasculares composto primário e secundário são apresentados na Figura 2.

**Figura 1: Tempo até ao primeiro MACE adjudicado (doentes intenção de tratar)**



HR=hazard ratio, IC=intervalo de confiança

**Figura 2: Gráfico de floresta: Análise dos Parâmetros de Avaliação Primários e Secundários (doentes intenção de tratar)**



SCA = síndrome coronária aguda; IC = intervalo de confiança; CV = cardiovascular; IC = insuficiência cardíaca; HR = *hazard ratio*; MACE = acontecimento adverso cardíaco *major*; EM = enfarte do miocárdio; n = número de doentes com um acontecimento; N = número de doentes no grupo de tratamento.

<sup>1</sup> HR (substância ativa/placebo) e IC são baseados no modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, estratificados por acontecimento CV prévio, com o grupo de tratamento apenas como variável explicativa.

A necessidade de medicação anti-hiperglicemiante adicional foi reduzida em 33% no grupo exenatido de libertação prolongada (incidência ajustada à exposição de 10,5 por 100 doentes-ano) em comparação com o grupo placebo (incidência ajustada à exposição de 15,7 por 100 doentes-ano). Observou-se uma redução na HbA<sub>1c</sub> ao longo do ensaio com uma diferença global de tratamento de -0,53% (exenatido de libertação prolongada vs. placebo).

#### Peso corporal

Em todos os estudos com exenatido de libertação prolongada observou-se uma redução no peso corporal comparando com o início do estudo. Em 4 estudos controlados com substância ativa, esta redução no peso corporal foi observada em doentes tratados com exenatido de libertação prolongada independentemente da ocorrência de náuseas, embora a redução fosse maior no grupo com náuseas (redução média de -2,9 kg a -5,2 kg com náuseas *versus* -2,2 kg a -2,9 kg sem náuseas).

Em 4 estudos controlados com substância ativa, a proporção de doentes que tiveram uma redução no peso e na HbA<sub>1c</sub> variou entre 70 a 90% (a proporção de doentes que tiveram uma redução na HbA<sub>1c</sub> variou entre 88 a 96%).

#### Glucose no plasma/soro

O tratamento com exenatido de libertação prolongada resultou numa diminuição significativa das concentrações de glucose no plasma/soro em jejum, as quais se observaram nas primeiras 4 semanas. No estudo controlado com placebo com insulina glargina, a variação desde o início do estudo até à Semana 28 na glucose plasmática em jejum foi de -0,7 mmol/l para o grupo de exenatido de libertação prolongada e -0,1 mmol/l para o grupo placebo. Também se observaram diminuições adicionais nas concentrações pós-prandiais. A melhoria nas concentrações de glucose no plasma em jejum, foi consistente durante 52 semanas.

#### Função da célula beta

Estudos clínicos com exenatido de libertação prolongada indicaram uma melhoria na função das células beta, utilizando medidas tais como o modelo de avaliação da homeostase (HOMA-B). A durabilidade do efeito na função da célula beta manteve-se durante 52 semanas.

### Tensão arterial

Em 4 estudos controlados com substância ativa com exenatido de libertação prolongada observou-se uma redução na tensão arterial sistólica (2,9 mmHg a 4,7 mmHg). No estudo comparativo de 30 semanas com exenatido de libertação imediata, tanto exenatido de libertação prolongada como exenatido de libertação imediata reduziram significativamente a tensão arterial sistólica desde o início do estudo ( $4,7 \pm 1,1$  mmHg e  $3,4 \pm 1,1$  mmHg, respetivamente); a diferença entre tratamentos não foi significativa. As melhorias na tensão arterial mantiveram-se durante 52 semanas.

No estudo controlado com placebo com insulina glargina, a variação desde o início do estudo até à Semana 28 na tensão arterial sistólica foi de -2,6 mmHg para o grupo de exenatido de libertação prolongada e -0,7 mmHg para o grupo placebo.

O tratamento com a associação de exenatido de libertação prolongada e dapagliflozina resultou, na 28ª Semana, numa redução significativa da variação média da tensão arterial sistólica de  $-4,3 \pm 0,8$  mmHg em comparação com exenatido de libertação prolongada isoladamente de  $-1,2 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,01$ ) ou de dapagliflozina isoladamente de  $-1,8 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,05$ ).

### Lípidos em jejum

Exenatido de libertação prolongada demonstrou não ter efeitos negativos nos parâmetros lipídicos.

### População pediátrica

A eficácia e segurança de exenatido de libertação prolongada 2 mg uma vez por semana ou placebo foram avaliadas num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de grupos paralelos em adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos com diabetes tipo 2 tratados isoladamente com dieta e exercício ou em associação com uma dose estável de agentes antidiabéticos orais e/ou insulina. O exenatido de libertação prolongada foi superior ao placebo na redução da HbA<sub>1c</sub> após 24 semanas (Tabela 7).

**Tabela 7: Resultados de um estudo de 24 semanas de exenatido de libertação prolongada versus placebo, em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 10 anos (doentes intenção-de-tratar)**

	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg QW</b>	<b>Placebo QW</b>
<b>População em Intenção de Tratar (N)</b>	58	24
<b>HbA<sub>1c</sub> média(%)</b>		
Início do estudo	8,11	8,22
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Diferença média na variação desde o início do estudo vs. Placebo (IC 95%) <sup>a</sup>	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
<b>Média da glucose plasmática em jejum (mmol/l)</b>		
Início do estudo	9,24	9,08
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Diferença média na variação desde o início do estudo vs. Placebo (IC 95%) <sup>b</sup>	-1,2 (-2,72; 0,32)	
<b>Peso corporal médio (kg)</b>		
Início do estudo	100,33	96,96
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Diferença média na variação desde o início do estudo vs. Placebo (IC 95%) <sup>b</sup>	-1,22 (-3,59; 1,15)	
<b>Proporção que atingiu HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	31,0%	8,3%
<b>Proporção que atingiu HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%</b>	19,0%	4,2%
<b>Proporção que atingiu HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5%</b>	19,0%	4,2%

\*p=0,012

<sup>a</sup> A média dos mínimos quadrados (MMQ) ajustada e a diferença nos grupos de tratamento da variação desde os valores iniciais em cada visita são modeladas utilizando um MMR, incluindo grupo de tratamento, região, visita, grupo de tratamento por interação de visita, HbA<sub>1c</sub> no início do estudo e HbA<sub>1c</sub> no início do estudo por interação de visita como efeitos fixos, utilizando uma interação matriz de covariância não estruturada.

<sup>b</sup> A média dos mínimos quadrados (MMQ) ajustada e a diferença nos grupo de tratamento da variação desde os valores iniciais em cada visita são modeladas utilizando um MMR, incluindo grupo de tratamento, região, visita, grupo de tratamento por interação de visita, valor no início do estudo, rastreio de HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% ou ≥ 9,0%), e valor inicial por interação de visita como efeitos fixos, utilizando uma matriz de covariância não estruturada.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades de absorção do exenatido refletem as propriedades de liberação prolongada da formulação do exenatido de liberação prolongada. Uma vez absorvido para a circulação, o exenatido é distribuído e eliminado de acordo com as suas propriedades farmacocinéticas sistêmicas conhecidas (tal como descrito nesta secção).

### Absorção

Após administração semanal de 2 mg de exenatido de liberação prolongada, as concentrações médias de exenatido excederam as concentrações mínimas eficazes (~50 pg/ml) em 2 semanas com um aumento gradual nas concentrações plasmáticas médias de exenatido durante 6 a 7 semanas. Subsequentemente, as concentrações de exenatido de aproximadamente 151-265 pg/ml mantiveram-se, indicando que tinha sido atingido o estado estacionário. As concentrações de exenatido no estado estacionário mantiveram-se durante a semana de intervalo entre doses, com uma flutuação mínima pico a vale com esta concentração terapêutica média.

### Distribuição

A média do volume de distribuição aparente do exenatido após administração subcutânea de uma dose única de exenatido é 28 l.

### Biotransformação e eliminação

Estudos não clínicos demonstraram que o exenatido é predominantemente eliminado por filtração glomerular com subsequente degradação proteolítica. A depuração média aparente do exenatido é 9 l/h. Estas características farmacocinéticas do exenatido são independentes da dose.

Aproximadamente 10 semanas após a descontinuação da terapêutica com exenatido de liberação prolongada, as concentrações plasmáticas médias de exenatido caíram abaixo das concentrações mínimas detetáveis.

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

A análise farmacocinética da população de doentes com compromisso renal a receberem 2 mg de exenatido de liberação prolongada indica que pode haver um aumento da exposição sistémica de, aproximadamente 74% e 23% (previsão mediana em cada grupo) em doentes com compromisso renal moderado (N=10) e ligeiro (N=56) respetivamente, quando comparado com doentes com função renal normal (N=84).

#### *Insuficiência hepática*

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática. Exenatido é excretado principalmente pelos rins, por isso, não se espera que a disfunção hepática afete as concentrações de exenatido no sangue.

#### *Género, raça e peso corporal*

O género, a raça e o peso corporal não têm influência clinicamente relevante na farmacocinética do exenatido.

### *Idosos*

Os dados nos idosos são limitados, mas não sugerem alterações relevantes na exposição do exenatido com o aumento da idade até cerca de 75 anos de idade.

Num estudo de farmacocinética com exenatido de liberação imediata em doentes com diabetes tipo 2, a administração de exenatido (10 µg) resultou num aumento médio da AUC do exenatido em cerca de 36% em 15 indivíduos idosos com idades dos 75 aos 85 anos comparados com 15 indivíduos com idade dos 45 aos 65 anos, provavelmente devido à redução da função renal no grupo mais idoso (ver secção 4.2).

### *População pediátrica*

A análise farmacocinética populacional em adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 com baixo título de ADA demonstrou que a administração de exenatido de liberação prolongada (2 mg) resultou em exposição semelhante à observada em adultos.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade efetuados com exenatido de liberação imediata ou exenatido de liberação prolongada.

Foram observados tumores na tireoide, em ratos e murganhos, com agonistas do recetor GLP-1 de longa ação. Num estudo de carcinogenicidade de 2-anos em ratos, com exenatido de liberação prolongada, foi observado um aumento da incidência de adenomas de células-C e carcinomas de células-C com doses  $\geq 2$ -vezes a exposição sistémica humana baseada na AUC. Atualmente desconhece-se a relevância clínica destes resultados.

Os estudos em animais com exenatido não indicaram efeitos nefastos no que respeita a fertilidade; doses elevadas de exenatido provocaram efeitos no esqueleto e reduziram o crescimento fetal e neonatal.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Pó

poli (D,L-láctido-co-glicólido)  
sacarose

#### Solvente

carmelose sódica  
cloreto de sódio  
polissorbato 20  
fosfato monossódico di-hidratado  
fosfato dissódico hepta-hidratado  
água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

#### Após suspensão

A suspensão tem que ser injetada imediatamente após a mistura do pó e do solvente.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Antes de ser utilizado, o “kit” pode ser guardado até 4 semanas abaixo de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após mistura, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

O pó é embalado num frasco para injetáveis de vidro Tipo I de 3 ml, selado com uma tampa de borracha de clorobutilo e um disco de alumínio com uma cápsula de fecho de plástico de abertura fácil.

O solvente é embalado numa seringa pré-cheia de vidro Tipo I de 1,5 ml, selada com uma tampa de borracha de bromobutilo e um êmbolo de borracha.

Cada “kit” de dose-unitária contém um frasco para injetáveis de exenatido 2 mg, uma seringa pré-cheia de 0,65 ml de solvente, um conector para frasco para injetáveis e duas agulhas para injetáveis (uma extra).

Disponível em embalagens “kits” de 4 doses unitárias e embalagem múltipla com 12 (3 embalagens de 4) “kits” de doses unitárias. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Após cada injeção o doente deve ser instruído a deitar fora a seringa com segurança, com a agulha ainda enroscada. O doente não precisa de guardar qualquer parte do “kit” de utilização única.

O solvente deve ser inspecionado visualmente antes de ser utilizado. O solvente só deve ser utilizado se estiver límpido e sem partículas em suspensão. Após a suspensão, a mistura só deve ser utilizada se estiver branca a esbranquiçada e turva.

Exenatido de libertação prolongada tem que ser injetado imediatamente após a suspensão do pó no solvente.

Exenatido de libertação prolongada que tenha sido congelado não pode ser utilizado.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/696/001-002



**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 17 de junho de 2011

Data da última renovação: 18 de fevereiro de 2016

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada em caneta pré-cheia.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada caneta pré-cheia contém 2 mg de exenatido. Após suspensão, cada caneta disponibiliza uma dose de 2 mg em 0,65 ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada.

Pó: pó branco a esbranquiçado.

Solvente: solução límpida, incolor a amarelo pálido, ou a castanho pálido.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Bydureon é indicado em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 para melhorar o controlo glicémico em combinação com outros medicamentos hipoglicemiantes incluindo insulina basal, quando a terapêutica em utilização, em conjunto com dieta e exercício, não proporciona adequado controlo glicémico.

Para resultados de estudos respeitantes a associações, efeitos sobre o controlo glicémico e acontecimentos cardiovasculares, e populações estudadas, ver secções 4.4, 4.5 e 5.1.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

A dose recomendada é de 2 mg de exenatido, uma vez por semana.

Doentes que mudem de exenatido de libertação imediata (Byetta) para exenatido de libertação prolongada (Bydureon ou Bydureon BCise) podem ter aumentos transitórios das concentrações de glucose no sangue, o que geralmente melhora nas primeiras duas semanas após início da terapêutica. Doentes que mudem entre os medicamentos com exenatido de libertação prolongada (Bydureon ou Bydureon BCise) podem fazê-lo, sem efeitos relevantes nas concentrações de glucose no sangue.

Quando exenatido de libertação prolongada é adicionado à terapêutica existente com metformina e/ou tiazolidinediona, a dose atual de metformina e/ou tiazolidinediona pode ser mantida. Quando é adicionado à terapêutica com uma sulfonilureia, deve considerar-se uma redução da dose de sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4). A terapêutica em associação com tiazolidinediona foi estudada apenas em doentes adultos.

Exenatido de libertação prolongada deve ser administrado uma vez por semana, no mesmo dia de cada semana. O dia da administração semanal pode ser alterado se necessário, desde que a última dose tenha sido administrada pelo menos três dias antes. Exenatido de libertação prolongada pode ser administrado a qualquer altura do dia, com ou sem alimentos.

Se uma dose for esquecida, esta deve ser administrada logo que possível, desde que a próxima dose habitual programada suceda após 3 dias ou mais. Posteriormente, os doentes podem retomar o seu esquema habitual de dosagem, uma vez por semana.

Se uma dose for esquecida e a próxima dose programada suceda 1 ou 2 dias depois, o doente não deve administrar a dose esquecida, mas em vez disso retomar exenatido de libertação prolongada no próximo dia do esquema habitual de dosagem.

A utilização de exenatido de libertação prolongada não requer automonitorização adicional. A automonitorização da glicemia é necessária para ajustar a dose da sulfonilureia e da insulina, em particular quando a terapêutica é iniciada com exenatido de libertação prolongada e a insulina é reduzida. Recomenda-se uma abordagem por etapas para a redução da dose de insulina.

Se for iniciado um tratamento hipoglicemiante diferente após a descontinuação de exenatido de libertação prolongada, deve ter-se em consideração a libertação prolongada do medicamento (ver secção 5.2).

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é necessário ajuste de dose com base na idade. No entanto, dado que a função renal habitualmente diminui com a idade, deve ter-se em consideração a função renal dos doentes (ver *Compromisso renal*) (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

Não se recomenda a utilização de exenatido de libertação prolongada em doentes com doença renal terminal ou compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular [TFG] < 30 ml/min) (ver secção 4.4).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

Não é necessário ajuste de dose em adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos. Não existem dados disponíveis para crianças com menos de 10 anos de idade (ver secções 5.1 e 5.2).

### Modo de administração

#### Via subcutânea

Exenatido de libertação prolongada é para administração pelo próprio doente. Cada caneta só pode ser utilizada apenas por uma pessoa e é para uma única utilização.

Recomenda-se vivamente que os doentes e cuidadores sejam treinados pelo seu profissional de saúde, antes de iniciarem o exenatido de libertação prolongada. As “Instruções para o Utilizador” incluídas na embalagem exterior, devem ser seguidas com atenção.

Cada dose deve ser administrada no abdómen, coxa, ou parte superior e posterior do braço, por injeção subcutânea imediatamente após a suspensão do pó no solvente.

Quando utilizado com insulina, exenatido de libertação prolongada e insulina têm que ser administrados em duas injeções separadas.

Para instruções sobre a suspensão do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6 e as “Instruções para o Utilizador”.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Exenatido de libertação prolongada não deve ser utilizado em doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética.

O exenatido de libertação prolongada não é um substituto da insulina. Foram notificados casos de cetoacidose diabética em doentes insulínodos dependentes após a rápida descontinuação ou diminuição da dose de insulina (ver secção 4.2).

Exenatido de libertação prolongada não pode ser administrado por injeção intravenosa ou intramuscular.

#### Compromisso renal

Nos doentes com doença renal terminal a fazer diálise, doses únicas de exenatido de libertação imediata, aumentaram a frequência e a gravidade das reações adversas gastrointestinais; assim, exenatido de libertação prolongada não é recomendado em doentes com doença renal terminal ou compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min).

Têm ocorrido acontecimentos pouco frequentes de alterações da função renal com exenatido, incluindo aumentos da creatinina sérica, compromisso renal, agravamento da insuficiência renal crónica e insuficiência renal aguda, algumas vezes necessitando de hemodiálise. Alguns destes acontecimentos ocorreram em doentes que tiveram acontecimentos que podem afetar a hidratação, incluindo náuseas, vômitos e/ou diarreia e/ou a receberem medicamentos conhecidos por afetarem o estado da função renal/hidratação. Os medicamentos concomitantes incluíam inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas da angiotensina-II, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides e diuréticos. Observou-se a reversibilidade da alteração da função renal com tratamento de suporte e descontinuação dos medicamentos potencialmente causadores, incluindo exenatido.

#### Doença gastrointestinal grave

Exenatido de libertação prolongada não foi estudado em doentes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia. A sua utilização está habitualmente associada a reações adversas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Assim, não se recomenda a utilização de exenatido de libertação prolongada em doentes com doença gastrointestinal grave.

#### Pancreatite aguda

A utilização de agonistas do recetor do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1) tem sido associada ao risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Em estudos clínicos de exenatido de libertação prolongada, a pancreatite aguda ocorreu em 0,3% dos doentes. Têm ocorrido notificações de acontecimentos espontâneos de pancreatite aguda com exenatido de libertação prolongada. Observou-se a resolução da pancreatite com tratamento de suporte, mas foram comunicados casos muito raros de pancreatite necrosante ou hemorrágica e/ou morte. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal grave e persistente. Se houver suspeita de pancreatite, exenatido de libertação prolongada deve ser descontinuado; caso se confirme a pancreatite aguda, exenatido de libertação prolongada não deve ser reiniciado. Recomenda-se precaução em doentes com história de pancreatite.

#### Medicamentos concomitantes

A utilização concomitante de exenatido de libertação prolongada com derivados da D-fenilalanina (meglitinidas), inibidores da alfa-glicosidase, inibidores da dipeptidil peptidase-4 ou outros agonistas do recetor do GLP-1 não foi estudada. A utilização concomitante de exenatido de libertação prolongada e de libertação imediata não foi estudada e não é recomendada.

#### Falta de eficácia devido a anticorpos antifármacos (ADA) em doentes pediátricos

Os doentes pediátricos são possivelmente mais propensos a desenvolver títulos elevados de ADA do que os adultos (ver secção 4.8). Os doentes com títulos de anticorpos mais elevados podem ter uma resposta de HbA<sub>1c</sub> atenuada.

Não existem testes comerciais de anticorpos antifármacos disponíveis, mas se o controlo glicémico desejado não for alcançado apesar da adesão ao tratamento confirmada pelo doente, independentemente do motivo da falta de eficácia, os médicos devem considerar uma terapêutica antidiabética alternativa.

#### Interação com varfarina

Foram notificados espontaneamente casos de aumento da INR (Razão Normalizada Internacional), algumas vezes associados a hemorragia, com a utilização concomitante de varfarina e exenatido (ver secção 4.5).

#### Hipoglicemia

Em estudos clínicos, quando se utilizou exenatido de libertação prolongada em combinação com uma sulfonilureia, o risco de hipoglicemia aumentou. Além disso, nos estudos clínicos em combinação com uma sulfonilureia, os doentes com compromisso renal ligeiro, tiveram um aumento da incidência de hipoglicemia comparativamente aos doentes com função renal normal. De modo a reduzir o risco de hipoglicemia associado à utilização de uma sulfonilureia, deve ser considerada a redução da dose da sulfonilureia.

#### Rápida perda de peso

Foi notificada uma rápida perda de peso, a um ritmo de > 1,5 kg por semana, em doentes tratados com exenatido. Uma perda de peso a este ritmo pode ter consequências nefastas. Doentes com rápida perda de peso devem ser monitorizados para sinais e sintomas de litíase biliar.

#### Descontinuação do tratamento

Após descontinuação, o efeito de exenatido de libertação prolongada pode continuar, dado que os níveis de exenatido no plasma diminuem ao longo de 10 semanas. A escolha de outros medicamentos e respetivas doses, deverá ser feita em conformidade, dado que podem continuar a ocorrer reações adversas e a eficácia pode, pelo menos parcialmente, persistir até que os níveis de exenatido diminuam.

#### Aspiração em associação com anestesia geral ou sedação profunda

Foram notificados casos de aspiração pulmonar em doentes que receberam agonistas recetores GLP-1 submetidos a anestesia geral ou sedação profunda. Por conseguinte, o aumento do risco de conteúdo gástrico residual devido ao atraso do esvaziamento gástrico (ver secção 4.8) deve ser considerado antes da realização dos procedimentos com anestesia geral ou sedação profunda.

#### Excipientes

Conteúdo em sódio: Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, i.e. é praticamente “livre de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Sulfonilureias

Pode ser necessário ajustar a dose de uma sulfonilureia devido ao aumento de risco de hipoglicemia associado à terapêutica com sulfonilureia (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Esvaziamento gástrico

Os resultados de um estudo usando paracetamol como marcador do esvaziamento gástrico sugerem que o efeito de exenatido de libertação prolongada no abrandamento do esvaziamento gástrico é mínimo e não se espera que cause reduções clinicamente significativas na taxa e extensão da absorção dos medicamentos administrados concomitantemente por via oral. Assim, não é necessário qualquer ajuste de dose para medicamentos sensíveis a um esvaziamento gástrico retardado.

Quando se administraram comprimidos de paracetamol 1.000 mg, com ou sem alimentos, após 14 semanas de terapêutica com exenatido de libertação prolongada, não se observaram alterações significativas na AUC do paracetamol comparativamente com o período de controlo. A  $C_{max}$  do paracetamol diminuiu cerca de 16% (em jejum) e 5% (pós-prandial) e a  $t_{max}$  aumentou aproximadamente de 1 hora no período de controlo para 1,4 horas (em jejum) e 1,3 horas (pós-prandial).

Os seguintes estudos de interação foram efetuados com 10 µg de exenatido de libertação imediata mas não com exenatido de libertação prolongada:

#### Varfarina

Observou-se um atraso na  $t_{max}$  de cerca de 2 horas quando se administrou varfarina 35 minutos após o exenatido de libertação imediata. Não se observaram efeitos clínicos significativos na  $C_{max}$  ou na AUC. Foi notificado espontaneamente um aumento na INR durante a utilização concomitante de varfarina e exenatido de libertação prolongada. Deve monitorizar-se a INR durante o início da terapêutica com exenatido de libertação prolongada em doentes a tomarem varfarina e/ou derivados do cumarol (ver secções 4.4 e 4.8).

#### Inibidores da hidroximetil glutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase

A AUC e a  $C_{max}$  da lovastatina diminuíram aproximadamente 40% e 28%, respetivamente, e a  $t_{max}$  foi atrasada cerca de 4 h quando se administrou exenatido de libertação imediata concomitantemente com uma dose única de lovastatina (40 mg) comparativamente com lovastatina administrada isoladamente. Nos estudos clínicos de 30 semanas com exenatido de libertação imediata controlados com placebo, a utilização concomitante de exenatido e de inibidores da HMG-CoA redutase, não foi associado a alterações consistentes nos perfis lipídicos (ver secção 5.1). Não é necessário um ajuste pré-determinado de dose; no entanto, os perfis lipídicos devem ser monitorizados adequadamente.

#### Digoxina e lisinopril

Em estudos de interação relacionados com o efeito do exenatido de libertação imediata na digoxina e no lisinopril, não se observaram efeitos clínicos relevantes na  $C_{max}$  ou na AUC, no entanto, observou-se um atraso na  $t_{max}$  de cerca de 2 horas.

#### Etinilestradiol e levonorgestrel

A administração de um contraceptivo oral em associação (30 µg de etinilestradiol com 150 µg de levonorgestrel) uma hora antes do exenatido de libertação imediata, não alterou a AUC, a  $C_{max}$  ou a  $C_{min}$  quer do etinilestradiol, quer do levonorgestrel. A administração do contraceptivo oral 35 minutos após o exenatido não afetou a AUC, mas resultou numa redução da  $C_{max}$  do etinilestradiol em cerca de 45%, numa redução da  $C_{max}$  do levonorgestrel em cerca de 27-41% e num atraso da  $t_{max}$  em cerca de 2-4 horas devido ao esvaziamento gástrico retardado. A redução na  $C_{max}$  tem pouco significado clínico e não requer ajuste de dose dos contraceptivos orais.

#### População pediátrica

Os estudos de interação com exenatido só foram realizados em adultos.

### **4.6 Fertilidade, Gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

Devido ao tempo de eliminação prolongado de exenatido de libertação prolongada, as mulheres com potencial para engravidar, devem utilizar métodos contraceptivos durante o tratamento com exenatido de libertação prolongada. Este medicamento deverá ser descontinuado pelo menos 3 meses antes de uma gravidez planeada.

#### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de exenatido de libertação prolongada em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o

risco potencial para o ser humano. Não se deve utilizar exenatido de libertação prolongada durante a gravidez e recomenda-se a utilização de insulina.

#### Amamentação

Desconhece-se se o exenatido é excretado no leite materno. Exenatido de libertação prolongada não deve ser utilizado durante a amamentação.

#### Fertilidade

Não foram efetuados estudos de fertilidade no ser humano.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de exenatido de libertação prolongada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Quando se utiliza exenatido de libertação prolongada em combinação com uma sulfonilureia, os doentes devem ser avisados para tomarem precauções a fim de evitarem uma hipoglicemia enquanto conduzem ou utilizam máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais comuns em adultos foram principalmente gastrointestinais (náuseas que foi a reação adversa mais frequente e associada com o início do tratamento e tendo diminuído ao longo do tempo, e diarreia). Para além desta, ocorreram reações no local de injeção (prurido, nódulos, eritema), hipoglicemia (com uma sulfonilureia) e cefaleias. A maioria das reações adversas associadas ao exenatido de libertação prolongada tiveram intensidade ligeira a moderada.

#### Lista tabelada de reações adversas

A frequência das reações adversas de exenatido de libertação prolongada identificadas a partir de estudos clínicos e notificações espontâneas em adultos (não observadas em estudos clínicos, frequência desconhecida) está resumida abaixo na Tabela 1.

Nos estudos clínicos com exenatido de libertação prolongada em adultos, as terapêuticas prévias incluíram dieta e exercício, metformina, uma sulfonilureia, uma tiazolidinediona, uma combinação de medicamentos hipoglicemiantes orais ou uma insulina basal.

As reações são listadas a seguir segundo a base de dados *MedDRA* por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1: Reações adversas com exenatido de libertação prolongada identificadas a partir de estudos clínicos e notificações espontâneas em adultos**

Classes de sistemas de órgãos/termos de reações adversas	Frequência de ocorrência					
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>						
Trombocitopenia induzida por fármaco						X <sup>4</sup>
<b>Afeções hepatobiliares</b>						
Colecistite			X <sup>6</sup>			
Colelitíase			X <sup>6</sup>			
<b>Doenças do sistema imunitário</b>						
Reação anafilática				X <sup>1</sup>		

Classes de sistemas de órgãos/termos de reações adversas	Frequência de ocorrência					
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
<b>Doenças do Metabolismo e da nutrição</b>						
Hipoglicemia (com uma sulfonilureia)	X <sup>1</sup>					
Hipoglicemia (com insulina)		X <sup>2,3</sup>				
Diminuição do apetite		X <sup>1</sup>				
Desidratação			X <sup>1</sup>			
<b>Doenças do sistema nervoso</b>						
Cefaleia		X <sup>1</sup>				
Tonturas		X <sup>1</sup>				
Disgeusia			X <sup>1</sup>			
Sonolência			X <sup>1</sup>			
<b>Doenças gastrointestinais</b>						
Obstrução intestinal			X <sup>1</sup>			
Pancreatite aguda (ver secção 4.4)			X <sup>1</sup>			
Náuseas	X <sup>1</sup>					
Vômitos		X <sup>1</sup>				
Diarreia	X <sup>1</sup>					
Dispepsia		X <sup>1</sup>				
Dor abdominal		X <sup>1</sup>				
Doença de refluxo gastroesofágico		X <sup>1</sup>				
Distensão abdominal		X <sup>1</sup>				
Eructação			X <sup>1</sup>			
Obstipação		X <sup>1</sup>				
Flatulência		X <sup>1</sup>				
Esvaziamento gástrico retardado			X <sup>5</sup>			
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>						
Exantema macular e papular						X <sup>4</sup>
Prurido e/ou urticária		X <sup>1</sup>				
Edema angioneurótico						X <sup>4</sup>
Celulite e abscesso no local de injeção						X <sup>4</sup>
Hiperidrose			X <sup>1</sup>			
Alopécia			X <sup>1</sup>			
<b>Doenças renais e urinárias</b>						
Alteração da função renal, incluindo insuficiência renal aguda, agravamento de insuficiência renal crónica, compromisso renal, aumento da creatinina sérica (ver secção 4.4)			X <sup>1</sup>			
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>						
Prurido no local de		X <sup>1</sup>				



Classes de sistemas de órgãos/termos de reações adversas	Frequência de ocorrência					
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
injeção						
Fadiga		X <sup>1</sup>				
Eritema no local de injeção		X <sup>1</sup>				
Erupção cutânea no local de injeção			X <sup>1</sup>			
Astenia		X <sup>1</sup>				
Sensação de nervosismo				X <sup>1</sup>		
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>						
Razão Normalizada Internacional aumentada (ver secção 4.4)						X <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Taxa baseada em doze estudos completos de eficácia e segurança de longa duração com exenatido de libertação prolongada, n = 2.868 no total (doentes com sulfonilureia n = 1.002).

<sup>2</sup> Com base em acontecimentos de hipoglicemia que 1. Resultaram numa perda de consciência, convulsão, ou coma que se resolveram após administração de glucagon ou glucose OU 2. Exigiram a assistência de terceiros para serem resolvidos devido ao compromisso na consciência ou comportamento e com valor de glucose < 54mg/dl (3 mmol/l) OU 3. Resultaram em sintomas consistentes com hipoglicemia com uma glucose concomitante < 54mg/dl (3 mmol/l) antes do tratamento.

<sup>3</sup> Frequência notificada a partir do período de tratamento controlado de 28 semanas de exenatido de libertação prolongada em complemento ao estudo de insulina glargina (N=231).

<sup>4</sup> Taxa baseada nos dados de notificação espontânea com exenatido de libertação prolongada (denominador desconhecido).

<sup>5</sup> Taxa baseada em dezasseis estudos completos de eficácia e segurança de longa duração com exenatido de libertação prolongada, n = 4.086 no total.

<sup>6</sup> Taxa baseada em estudos completos de segurança e eficácia de BYDUREON (n=3560 no total); inclui os estudos DURATION 7 e DURATION 8.

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### *Trombocitopenia induzida por fármaco*

No período pós comercialização foi notificado em adultos trombocitopenia induzida por fármaco (DIPT) com anticorpos antiplaquetários dependentes de exenatido. A DIPT é uma reação imunitária causada por anticorpos reativos a plaquetas dependentes de fármacos. Estes anticorpos causam a destruição de plaquetas em presença do fármaco sensibilizante.

##### *Hipoglicemia*

A incidência de hipoglicemia aumentou quando se utilizou exenatido de libertação prolongada em adultos em combinação com uma sulfonilureia (24,0% *versus* 5,4%) (ver secção 4.4). Para reduzir o risco de hipoglicemia associado com a utilização de uma sulfonilureia, pode considerar-se reduzir a dose da sulfonilureia (ver secções 4.2 e 4.4).

Exenatido de libertação prolongada foi associado a uma incidência significativamente mais baixa de episódios de hipoglicemia do que a insulina basal em doentes a receberem terapêutica com metformina (3% *versus* 19%) e também em doentes a receberem terapêutica de metformina mais uma sulfonilureia (20% *versus* 42%).

Em 12 estudos de exenatido de libertação prolongada a maioria dos episódios de hipoglicemia foram ligeiros (99,9%, n=649) e foram resolvidos com a administração oral de hidratos de carbono. Um

doente notificou hipoglicemia grave dado que tinha valores baixos de glucose no sangue (2,2 mmol/l) e necessitou de ser assistido com tratamento oral com hidratos de carbono, o que resolveu o acontecimento.

Quando exenatido de libertação prolongada foi adicionado à insulina basal, não foi necessário ajuste da dose inicial de insulina. Exenatido de libertação prolongada em associação com insulina basal não mostrou diferenças clinicamente significativas na incidência de episódios de hipoglicemia em comparação com insulina. Não ocorreram episódios *major* de hipoglicemia no grupo de exenatido de libertação prolongada e insulina.

#### *Náuseas*

A reação adversa mais frequentemente notificada em adultos foi náusea. Em doentes tratados com exenatido de libertação prolongada, geralmente 20% notificaram pelo menos um episódio de náuseas, comparando com 34% de doentes a fazerem exenatido de libertação imediata. Muitos dos episódios de náuseas foram ligeiros a moderados. Na maioria dos doentes que tiveram náuseas inicialmente, a frequência diminuiu com a continuação da terapêutica.

A incidência de interrupção devida a acontecimentos adversos ocorridos durante os estudos clínicos controlados de 30 semanas foi de 6% nos doentes tratados com exenatido de libertação prolongada, 5% nos doentes tratados com exenatido de libertação imediata. Os acontecimentos adversos mais frequentes que levaram à interrupção do tratamento em cada um dos grupos foram náuseas e vómitos. A interrupção devido a náuseas ou vómitos ocorreu em < 1% dos doentes tratados com exenatido de libertação prolongada e em 1% dos doentes tratados com exenatido de libertação imediata.

#### *Reações no local de injeção*

Na fase de 6 meses de controlo dos estudos, foram observadas com mais frequência reações no local de injeção em doentes adultos tratados com exenatido de libertação prolongada *versus* doentes tratados com o comparador (16% *versus* um intervalo de 2-7%). Estas reações no local de injeção foram geralmente ligeiras e geralmente não levaram à interrupção dos estudos. Os doentes podem ser tratados para alívio dos sintomas, enquanto continuam o tratamento. Nas injeções subsequentes deve utilizar-se um local de injeção diferente cada semana. Na experiência pós-comercialização, foram notificados casos com celulite e abscesso no local de injeção.

Em estudos clínicos, observaram-se com muita frequência pequenos nódulos subcutâneos no local de injeção, consistentes com as propriedades conhecidas das formulações de microsferas do polímero poli (D,L-láctido-co-glicólido). Muitos dos nódulos foram assintomáticos, não interferiram com a participação no estudo e desapareceram em 4 a 8 semanas.

#### *Imunogenicidade*

Consistente com as propriedades potencialmente imunogénicas dos medicamentos proteicos e peptídicos, os doentes podem desenvolver anticorpos para o exenatido após o tratamento com exenatido de libertação prolongada. Na maioria dos doentes que desenvolveram anticorpos, os títulos de anticorpos diminuíram com o tempo.

A presença de anticorpos (títulos elevados ou baixos) não é preditiva de um controlo glicémico para cada doente.

Em estudos clínicos com exenatido de libertação prolongada em adultos, aproximadamente 45% dos doentes tiveram uma titulação baixa de anticorpos para o exenatido, no momento de avaliação do estudo. De uma maneira geral a percentagem de doentes com anticorpos positivos foi consistente em todos os estudos clínicos. De um modo geral, o nível de controlo glicémico (HbA<sub>1c</sub>) foi comparável ao observado nos que não tiveram titulação de anticorpos. Nos estudos de fase 3, em média 12% dos doentes tiveram uma titulação elevada de anticorpos. Numa parte destes, não se verificou resposta glicémica ao exenatido de libertação prolongada no final do período de controlo dos estudos; 2,6% dos doentes não obtiveram qualquer melhoria da glucose com titulação elevada de anticorpos, e 1,6% não mostraram melhoria com anticorpos negativos.

Os doentes que desenvolvem anticorpos para o exenatido tendem a ter mais reações no local de injeção (por exemplo; vermelhidão da pele e prurido) sendo as taxas e outros tipos de acontecimentos adversos semelhantes aos doentes que não tiveram anticorpos ao exenatido.

Em doentes adultos tratados com exenatido de libertação prolongada, a incidência de reações potencialmente imunogénicas no local de injeção (mais frequente prurido com ou sem eritema) durante os estudos de 30 semanas e os dois estudos de 26 semanas foi 9%. Estas reações foram menos frequentemente observadas em doentes com anticorpos negativos (4%) em comparação com doentes com anticorpos positivos (13%), com uma maior incidência naqueles com titulação elevada de anticorpos.

A análise de espécimes de anticorpos positivos, não revelou reação cruzada significativa com péptidos endógenos similares (glucagon ou GLP-1).

#### *Rápida perda de peso*

Num estudo de 30 semanas em adultos, aproximadamente 3% (n=4/148) dos doentes tratados com exenatido de libertação prolongada tiveram, pelo menos, um período de tempo de perda de peso rápida (perda de peso corporal registada entre duas visitas consecutivas no estudo superior a 1,5 kg/semana).

#### *Aumento da frequência cardíaca*

Um aumento médio da frequência cardíaca (FC) de 2,6 batimentos por minuto (bpm) desde o valor de início do estudo (74 bpm) foi observado em estudos clínicos agrupados de exenatido de libertação prolongada em adultos. Quinze por cento dos doentes tratados com exenatido de libertação prolongada tiveram aumentos médios da FC de  $\geq 10$  bpm; aproximadamente 5% a 10% dos indivíduos dentro dos outros grupos de tratamento tiveram aumentos médios da FC  $\geq 10$  bpm.

#### *População pediátrica*

O perfil de segurança de exenatido num estudo clínico com adolescente e crianças com idade igual ou superior a 10 anos (ver secção 5.1) foi semelhante ao observado nos estudos em adultos.

No estudo pediátrico não ocorreram acontecimentos *major* de hipoglicemia.

Durante o período de tratamento em dupla ocultação de 24 semanas, um doente (1,7%) no grupo exenatido de libertação prolongada e um doente (4,3%) no grupo placebo tiveram hipoglicemia *minor* (definida como um acontecimento de hipoglicemia não *major* que apresentou sintomas consistentes com hipoglicemia e um valor de glucose inferior a 3 mmol/l [54 mg/dl] antes do tratamento do episódio). Ambos os doentes estavam a receber insulina como terapêutica inicial.

Foram notificados pelo investigador outros acontecimentos de hipoglicemia, episódios que não cumpriram com os critérios *major* ou *minor*, em 8 doentes (13,6%) e 1 doente (4,3%) nos grupos de exenatido de libertação prolongada e placebo, respetivamente. Destes, 6 doentes no grupo exenatido de libertação prolongada e 1 doente no grupo placebo receberam insulina como terapêutica inicial.

No estudo pediátrico, o título máximo de anticorpos obtido em qualquer momento durante o estudo foi baixo ( $<625$ ) para aproximadamente 29,3% dos doentes e elevado ( $\geq 625$ ) para aproximadamente 63,8% dos doentes. A percentagem de doentes com títulos de anticorpos positivos atingiu o pico aproximadamente na Semana 12. À medida que o estudo continuou até à Semana 52, a percentagem de doentes com títulos elevados diminuiu (30,4%) e a percentagem de doentes com títulos baixos (41,3%) aumentou. Os doentes com títulos de anticorpos mais elevados podem ter uma resposta de HbA<sub>1c</sub> atenuada (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Os efeitos de sobredosagem com exenatido (baseados nos estudos clínicos com exenatido de libertação imediata), incluíram náuseas graves, vômitos graves e rápida diminuição das concentrações de glucose no sangue. No caso de sobredosagem, deve ser iniciado tratamento de suporte adequado, de acordo com os sinais e sintomas clínicos do doente.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes, análogos do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1), código ATC: A10BJ01.

#### Mecanismo de ação

O exenatido é um agonista do recetor do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1) apresentando várias ações anti-hiperglicemiantes desse mesmo peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1). A sequência aminoácida do exenatido é parcialmente idêntica à do GLP-1 humano. *In vitro*, o exenatido demonstrou ligar-se e ativar o recetor humano conhecido GLP-1, o seu mecanismo de ação é mediado pelo AMP cíclico e/ou outras vias transmissoras intracelulares.

De forma dependente da glucose, o exenatido aumenta a secreção de insulina das células pancreáticas beta. À medida que as concentrações de glucose diminuem, a secreção de insulina abranda. Quando o exenatido foi administrado em combinação com metformina e/ou uma tiazolidinediona, não se observou uma maior incidência de hipoglicemia relativamente à do placebo em combinação com metformina e/ou uma tiazolidinediona, o que pode ser devido a este mecanismo insulínotropico dependente da glucose (ver secção 4.4).

O exenatido suprime a secreção de glucagon, que se sabe ser inapropriadamente elevada em doentes com diabetes tipo 2. As concentrações mais baixas de glucagon levam a uma diminuição da produção hepática de glucose. Contudo, o exenatido não compromete a resposta normal de glucagon nem outras respostas hormonais à hipoglicemia.

O exenatido atrasa o esvaziamento gástrico, reduzindo deste modo a taxa circulante de glucose derivada dos alimentos.

A administração de exenatido demonstrou reduzir a absorção de alimentos, devido à diminuição de apetite e aumento da saciedade.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Nos doentes com diabetes tipo 2, o exenatido melhora o controlo glicémico através dos efeitos sustentados da diminuição das concentrações da glucose pós-prandial e da glucose em jejum. Ao contrário do GLP-1 nativo, exenatido de libertação prolongada possui um perfil farmacocinético e farmacodinâmico no ser humano, adequado a uma administração semanal.

Um estudo farmacodinâmico com exenatido mostrou uma restauração da secreção de insulina de primeira fase e uma melhoria da secreção de insulina de segunda fase em resposta a um bólus intravenoso de glucose em doentes com diabetes tipo 2 (n=13).

#### Eficácia e segurança clínicas

Os resultados de estudos clínicos de longa duração com exenatido de libertação prolongada são apresentados abaixo; estes estudos incluíram 1356 indivíduos adultos tratados com exenatido de libertação prolongada, 52% homens e 48% mulheres, 230 indivíduos (17%), com  $\geq 65$  anos de idade.

Adicionalmente, um estudo de resultados cardiovasculares com dupla ocultação, controlado com placebo (EXSCEL) incluiu 14.752 indivíduos adultos com diabetes tipo 2 e qualquer nível de risco CV quando adicionado ao tratamento habitual em curso.

#### Controlo glicémico

Em dois estudos em adultos, exenatido de libertação prolongada 2 mg uma vez por semana, foi comparado com exenatido de libertação imediata 5 µg administrado duas vezes por dia durante 4 semanas, seguido de exenatido de libertação imediata 10 µg administrado duas vezes por dia. Um estudo durou 24 semanas (n=252) e o outro 30 semanas (n=295), seguido por um estudo aberto de extensão onde, todos os doentes foram tratados com exenatido de libertação prolongada 2 mg uma vez por semana, durante mais 7 anos (n=258). Em ambos os estudos, foi evidente uma redução da HbA<sub>1c</sub> em ambos os grupos de tratamento, logo após as primeiras medições da HbA<sub>1c</sub> após o tratamento (Semanas 4 ou 6).

Exenatido de libertação prolongada resultou numa redução estatisticamente significativa da HbA<sub>1c</sub>, comparativamente com doentes a receberem exenatido de libertação imediata (Tabela 2).

Nos indivíduos tratados, observou-se um efeito clinicamente significativo de exenatido de libertação prolongada e exenatido de libertação imediata na HbA<sub>1c</sub>, independentemente da terapêutica antidiabética anterior, em ambos os estudos.

Mais indivíduos conseguiram uma redução clínica e estatisticamente significativa na HbA<sub>1c</sub> com exenatido de libertação prolongada comparativamente com doentes tratados com exenatido de libertação imediata, redução de  $\leq 7\%$  ou  $< 7\%$  nos dois estudos ( $p < 0,05$  e  $p \leq 0,0001$ , respetivamente).

Ambos os doentes tratados com exenatido de libertação prolongada e com exenatido de libertação imediata, atingiram uma redução no peso comparativamente ao peso no início do estudo, embora a diferença entre os dois grupos de tratamento não tenha sido significativa.

Na extensão não controlada do estudo, os doentes avaliados que passaram de exenatido de libertação imediata para exenatido de libertação prolongada na Semana 30 (n=121), atingiram a mesma melhoria na HbA<sub>1c</sub> de -2,0% na Semana 52, comparativamente com o início do estudo, que os doentes tratados com exenatido de libertação prolongada. Para todos os doentes que completaram a extensão não controlada do estudo de 7 anos (n=122 dos 258 doentes incluídos na fase de extensão), a HbA<sub>1c</sub> aumentou gradualmente ao longo do tempo a partir da Semana 52, mas continuou reduzida em relação ao início do estudo após os 7 anos (-1,5%). Nestes doentes a perda de peso foi sustentada ao longo dos 7 anos.

**Tabela 2: Resultados de dois estudos com exenatido de liberação prolongada *versus* exenatido de liberação imediata, em combinação apenas com dieta e exercício, metformina e/ou sulfonilureia e metformina e/ou tiazolidinediona (intenção-de-tratar doentes)**

<b>Estudo de 24 semanas</b>	<b>Exenatido de liberação prolongada 2 mg</b>	<b>Exenatido de liberação imediata 10 µg duas vezes por dia</b>
N	129	123
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>		
Início do estudo	8,5	8,4
Variação desde o início do estudo (± EP)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)</b>	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	58	30
<b>Variação da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (± EP)</b>	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
<b>Peso corporal médio (kg)</b>		
Início do estudo	97	94
Variação desde o início do estudo (± EP)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)</b>	-0,95 (-1,91; 0,01)	
<b>Estudo de 30 semanas</b>		
N	148	147
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>		
Início do estudo	8,3	8,3
Variação desde o início do estudo (± EP)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)</b>	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	73	57
<b>Variação da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (± EP)</b>	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
<b>Peso corporal médio (kg)</b>		
Início do estudo	102	102
Variação desde o início do estudo (± EP)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)</b>	-0,08 (-1,29; 1,12)	

EP = erro padrão, IC = intervalo de confiança, \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,0001$

Foi realizado um estudo de 26 semanas em adultos, onde se comparou exenatido de liberação prolongada 2 mg com insulina glargina uma vez por dia. Comparando com o tratamento com insulina glargina, o exenatido de liberação prolongada demonstrou uma variação superior na HbA<sub>1c</sub>, baixou significativamente a média do peso corporal e ficou associado a menos acontecimentos de hipoglicemia (Tabela 3).

**Tabela 3: Resultados de um estudo de 26 semanas com exenatido de libertação prolongada versus insulina glargina em combinação com metformina isoladamente ou metformina e sulfonilureia (intenção-de-tratar doentes)**

	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg</b>	<b>Insulina glargina<sup>1</sup></b>
N	233	223
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>		
Início do estudo	8,3	8,3
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-1,5 ( $\pm$ 0,1)*	-1,3 ( $\pm$ 0,1)*
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC a 95%)</b>	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math> 7%</b>	62	54
<b>Variação da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)</b>	-2,1 ( $\pm$ 0,2)	-2,8 ( $\pm$ 0,2)
<b>Peso corporal médio (kg)</b>		
Início do estudo	91	91
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-2,6 ( $\pm$ 0,2)	+1,4 ( $\pm$ 0,2)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)</b>	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

EP = erro padrão, IC = intervalo de confiança, \* $p < 0,05$

<sup>1</sup>A insulina glargina foi doseada para um alvo de concentração da glucose de 4,0 a 5,5 mmol/l (72 a 100 mg/dl).

A dose média de insulina glargina no início do tratamento foi 10,1 UI/dia subindo até 31,1 UI/dia para os doentes tratados com insulina glargina.

Os resultados às 156 semanas foram consistentes com os previamente notificados no relatório interino às 26 semanas. O tratamento com exenatido de libertação prolongada melhorou persistentemente e significativamente o controlo glicémico e o controlo do peso, comparativamente ao tratamento com a insulina glargina. Os resultados de segurança às 156 semanas foram consistentes com os notificados às 26 semanas.

Num estudo em dupla ocultação de 26 semanas com exenatido de libertação prolongada, compararam-se as doses máximas diárias de sitagliptina e pioglitazona em indivíduos adultos a tomarem também metformina. Todos os grupos de tratamento tiveram uma redução significativa na HbA<sub>1c</sub> comparativamente com o início do estudo. Exenatido de libertação prolongada mostrou superioridade em relação à sitagliptina e pioglitazona, relativamente à alteração da HbA<sub>1c</sub> desde o início do estudo.

Exenatido de libertação prolongada mostrou reduções do peso significativamente superiores comparado com a sitagliptina. Doentes a tomarem pioglitazona aumentaram de peso (Tabela 4).

**Tabela 4: Resultados de um estudo de 26 semanas com exenatido de libertação prolongada versus sitagliptina e versus pioglitazona em combinação com metformina (intenção-de-tratar doentes)**

	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg</b>	<b>Sitagliptina 100 mg</b>	<b>Pioglitazona 45 mg</b>
N	160	166	165
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>			
Início do estudo	8,6	8,5	8,5
Varição desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-1,6 ( $\pm$ 0,1)*	-0,9 ( $\pm$ 0,1)*	-1,2 ( $\pm$ 0,1)*
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%) versus sitagliptina</b>	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%) versus pioglitazona</b>	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math> 7%</b>	62	36	49
<b>Varição da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)</b>	-1,8 ( $\pm$ 0,2)	-0,9 ( $\pm$ 0,2)	-1,5 ( $\pm$ 0,2)
<b>Peso corporal médio (kg)</b>			
Início do estudo	89	87	88
Varição desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-2,3 ( $\pm$ 0,3)	-0,8 ( $\pm$ 0,3)	+2,8 ( $\pm$ 0,3)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%) versus sitagliptina</b>	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%) versus pioglitazona</b>	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

EP = erro padrão, IC = intervalo de confiança, \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,0001$

Num estudo de 28 semanas em adultos, em dupla ocultação, foi comparada a associação de exenatido de libertação prolongada e dapagliflozina com exenatido de libertação prolongada isoladamente e dapagliflozina isoladamente em indivíduos a utilizarem também metformina. Todos os grupos de tratamento tiveram uma redução na HbA<sub>1c</sub> em comparação com início do estudo. O grupo de tratamento de exenatido de libertação prolongada e dapagliflozina apresentou reduções superiores na HbA<sub>1c</sub> desde o início do estudo em comparação a exenatido de libertação prolongada isoladamente e dapagliflozina isoladamente (Tabela 5).

A associação de exenatido de libertação prolongada e dapagliflozina demonstrou reduções de peso significativamente maiores em comparação com qualquer um dos outros medicamentos isoladamente (Tabela 5).

**Tabela 5: Resultados de um estudo de 28 semanas de exenatido de libertação prolongada e dapagliflozina versus exenatido de libertação prolongada isoladamente e dapagliflozina isoladamente, em associação com metformina (intenção-de-tratar doentes)**

	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg QW + Dapagliflozina 10 mg QD</b>	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg QW + Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozina 10 mg QD + Placebo QW</b>
N	228	227	230
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>			



	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg QW + Dapagliflozina 10 mg QD</b>	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg QW + Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozina 10 mg QD + Placebo QW</b>
Início do estudo	9,3	9,3	9,3
Varição desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>a</sup>	-2,0 ( $\pm$ 0,1)	-1,6 ( $\pm$ 0,1)	-1,4 ( $\pm$ 0,1)
Diferença média desde o início do estudo entre a associação e o medicamento ativo isoladamente (IC 95%)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math> 7%</b>	45	27	19
<b>Varição média desde o início do estudo da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)<sup>a</sup></b>	-3,7 ( $\pm$ 0,2)	-2,5 ( $\pm$ 0,2)	-2,7 ( $\pm$ 0,2)
Diferença média desde o início do estudo entre a associação e o medicamento ativo isoladamente (IC 95%)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
<b>Varição média desde o início do estudo da glucose no plasma pós-prandial em 2 horas (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)<sup>a</sup></b>	-4,9 ( $\pm$ 0,2)	-3,3 ( $\pm$ 0,2)	-3,4 ( $\pm$ 0,2)
Diferença média desde o início do estudo entre a associação e o medicamento ativo isoladamente (IC 95%)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
<b>Peso corporal médio (kg)</b>			
Início do estudo	92	89	91
Varição desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>a</sup>	-3,6 ( $\pm$ 0,3)	-1,6 ( $\pm$ 0,3)	-2,2 ( $\pm$ 0,3)
Diferença média desde o início do estudo entre a associação e o medicamento ativo isoladamente (IC 95%)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW=uma vez por semana, QD=uma vez por dia, EP=erro padrão, IC=intervalo confiança, N=número de doentes.

<sup>a</sup> Média dos mínimos quadrados ajustada (MMQ) e diferença(s) nos grupos de tratamento da variação desde valores iniciais do estudo na Semana 28 são modelados utilizando um modelo misto com medições repetidas (MMMR) incluindo tratamento, região, categorização da HbA<sub>1c</sub> no início do estudo (<9,0% ou  $\geq$ 9,0%), semana, e tratamento por interação semanal como fatores fixos, e valor no início do estudo como uma covariável.

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

Valores- $p$  são todos os valores- $p$  ajustados para multiplicidade.

Análises excluem medições após terapêutica de resgate e após descontinuação prematura do medicamento do estudo.

Num estudo de 28 semanas em adultos, em dupla ocultação, exenatido de libertação prolongada em combinação com insulina glargina isoladamente ou com metformina foi comparado com placebo em combinação com insulina glargina isoladamente ou com metformina. A insulina glargina foi doseada para um alvo de concentração de glucose plasmática em jejum de 4,0 a 5,5 mmol/l (72 a 99 mg/dl). O

exenatido de libertação prolongada apresentou superioridade em relação ao placebo na redução da HbA<sub>1c</sub> desde o início do estudo até à Semana 28 (Tabela 6).

O exenatido de libertação prolongada foi superior ao placebo na redução do peso corporal até à Semana 28 (Tabela 6).

**Tabela 6: Resultados de um estudo de 28 semanas de exenatido de libertação prolongada *versus* placebo, em associação com insulina glargina isoladamente ou com metformina (intenção-de-tratar doentes)**

	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg + Insulina glargina<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + Insulina glargina<sup>a</sup></b>
N	230	228
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>		
Início do estudo	8,5	8,5
Varição desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>b</sup>	-1,0 ( $\pm$ 0,1)	-0,2 ( $\pm$ 0,1)
Diferença média na variação desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math> 7%<sup>c</sup></b>	33*	7
<b>Peso corporal médio (kg)</b>		
Início do estudo	94	94
Varição desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>b</sup>	-1,0 ( $\pm$ 0,3)	0,5 ( $\pm$ 0,3)
Diferença média na variação desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
<b>Varição média desde o início do estudo da glucose plasmática pós-prandial em 2 horas (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)<sup>b,d</sup></b>	-1,6 ( $\pm$ 0,3)	-0,1 ( $\pm$ 0,3)
Diferença média na variação desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N=número de doentes em cada grupo de tratamento, EP=erro padrão, IC=intervalo confiança,

\*valor-*p* < 0,001 (ajustado para multiplicidade).

<sup>a</sup>. A variação média dos mínimos quadrados (MQ) na dose média diária de insulina foi de 1.6 unidades para o grupo de exenatido de libertação prolongada e 3.5 unidades para o grupo placebo.

<sup>b</sup>. Média dos mínimos quadrados (MMQ) ajustada e diferença(s) nos grupos de tratamento da variação desde os valores iniciais do estudo na Semana 28 são modelados utilizando um modelo misto com medições repetidas (MMMR) incluindo tratamento, região, categorização da HbA<sub>1c</sub> no início do estudo (< 9,0% ou  $\geq$  9,0%), categorização SU no início do estudo (sim vs. não), semana e tratamento por interação semanal como fatores fixos, e valor no início do estudo como uma covariável. A variação absoluta na glucose plasmática pós-prandial na Semana 28 é modelada de forma semelhante utilizando ANCOVA.

<sup>c</sup>. Todos os doentes com dados finais em falta são considerados como não-respondedores.

<sup>d</sup>. Após um teste de tolerância a uma refeição padronizada.

Análises excluem medições após terapêutica de resgate e após descontinuação prematura do medicamento do estudo.

#### Avaliação cardiovascular

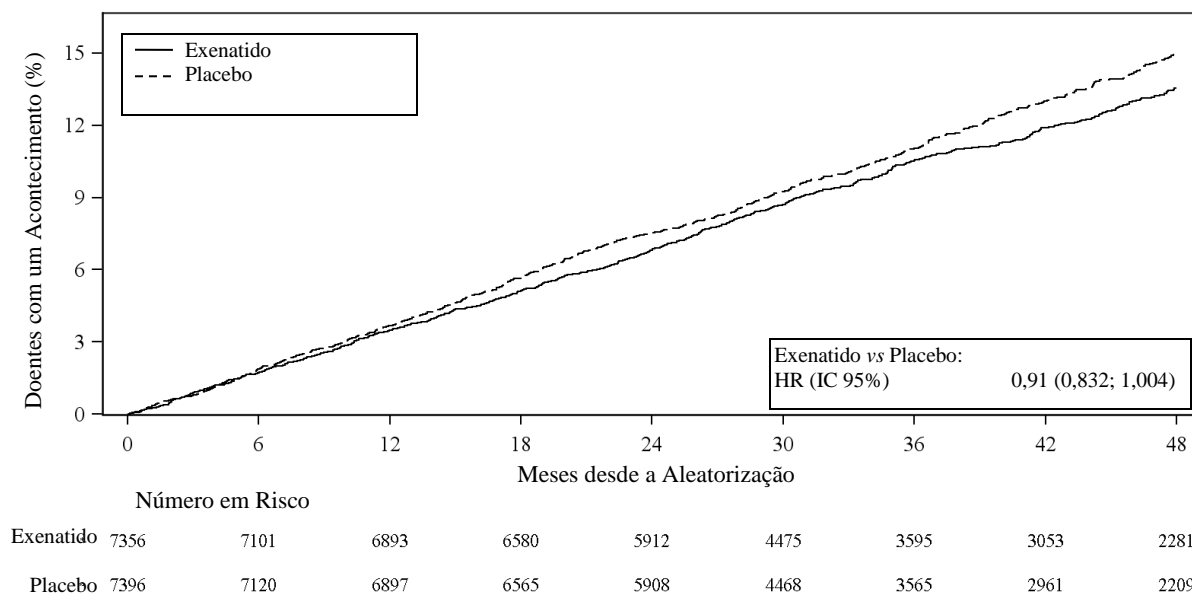
O EXSCEL foi um estudo pragmático de resultado cardiovascular (CV) em doentes adultos com diabetes tipo 2 e qualquer nível de risco CV. Um total de 14.752 doentes foi aleatorizado 1:1 para exenatido de libertação prolongada 2 mg uma vez por semana ou placebo, adicionado ao tratamento habitual em curso, podendo incluir inibidores de SGLT2. Os doentes foram acompanhados como na prática clínica de rotina por uma mediana de 38,7 meses com uma duração de tratamento mediana de 27,8 meses. O estado vital foi conhecido no final do estudo para 98,9% e 98,8% dos doentes no grupo de exenatido de libertação prolongada e placebo, respectivamente. A idade média no início do estudo foi de 62 anos (com 8,5% dos doentes  $\geq$  75 anos). Aproximadamente 62% dos doentes foram do sexo

masculino. O IMC médio foi de 32,7 kg/m<sup>2</sup> e a duração média da diabetes foi de 13,1 anos. A HbA1c média foi de 8,1%. Aproximadamente 49,3% tinham compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe]  $\geq 60$  a  $\leq 89$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e 21,6% tinham compromisso renal moderado (TFGe  $\geq 30$  a  $\leq 59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Globalmente, 26,9% dos doentes não tiveram nenhum acontecimento CV prévio, 73,1% tiveram previamente pelo menos um acontecimento CV.

O parâmetro de avaliação primário de segurança (não inferioridade) e eficácia (superioridade) no EXSCEL foi o tempo até à primeira ocorrência de Acontecimento Adverso Cardíaco *Major* (MACE): morte cardiovascular (CV), enfarte do miocárdio (EM) não-fatal ou acidente vascular cerebral não-fatal. A mortalidade por todas as causas foi o parâmetro de avaliação secundário inicialmente avaliado.

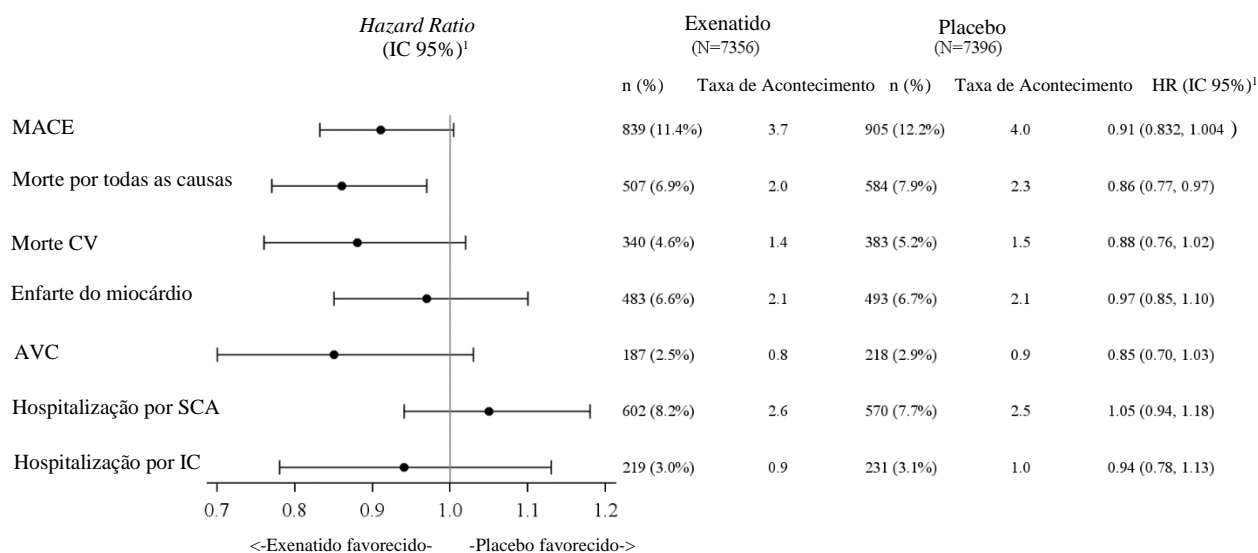
Exenatido de libertação prolongada não aumentou o risco cardiovascular em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 comparativamente a placebo quando adicionado ao tratamento habitual em curso (HR:0,91; IC 95%: 0,832; 1,004; P < 0,001 para não inferioridade) ver Figura 1. Numa análise de subgrupo pré-especificada no EXSCEL, a HR para MACE foi de 0,86 (IC 95%: 0,77-0,97) em doentes com TFGe inicial  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 1,01 ((IC 95%: 0,86-1,19) em doentes com TFGe inicial < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Os resultados dos parâmetros de avaliação cardiovasculares composto primário e secundário são apresentados na Figura 2.

**Figura 1: Tempo até ao primeiro MACE adjudicado (doentes intenção-de-tratar)**



HR=hazard ratio, IC=intervalo de confiança

**Figura 2: Gráfico de floresta: Análise dos Parâmetros de Avaliação Primários e Secundários (doentes intenção de tratar)**



SCA = síndrome coronária aguda; IC = intervalo de confiança; CV = cardiovascular; IC = insuficiência cardíaca; HR = *hazard ratio*; MACE = acontecimento adverso cardíaco *major*; EM = enfarte do miocárdio; n = número de doentes com um acontecimento; N = número de doentes no grupo de tratamento.

<sup>1</sup> HR (substância ativa/placebo) e IC são baseados no modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, estratificados por acontecimento CV prévio, com o grupo de tratamento apenas como variável explicativa.

A necessidade de medicação anti-hiperglicemiante adicional foi reduzida em 33% no grupo exenatido de libertação prolongada (incidência ajustada à exposição de 10,5 por 100 doentes-ano) em comparação com o grupo placebo (incidência ajustada à exposição de 15,7 por 100 doentes-ano). Observou-se uma redução na HbA<sub>1c</sub> ao longo do ensaio com uma diferença global de tratamento de -0,53% (exenatido de libertação prolongada vs. placebo).

#### Peso corporal

Em todos os estudos com exenatido de libertação prolongada observou-se uma redução no peso corporal comparando com o início do estudo. Em 4 estudos controlados com substância ativa, esta redução no peso corporal foi observada em doentes tratados com exenatido de libertação prolongada independentemente da ocorrência de náuseas, embora a redução fosse maior no grupo com náuseas (redução média de -2,9 kg a -5,2 kg com náuseas *versus* -2,2 kg a -2,9 kg sem náuseas).

Em 4 estudos controlados com substância ativa, a proporção de doentes que tiveram uma redução no peso e na HbA<sub>1c</sub> variou entre 70 a 90% (a proporção de doentes que tiveram uma redução na HbA<sub>1c</sub> variou entre 88 a 96%).

#### Glucose no plasma/soro

O tratamento com exenatido de libertação prolongada resultou numa diminuição significativa das concentrações de glucose no plasma/soro em jejum, as quais se observaram nas primeiras 4 semanas. No estudo controlado com placebo com insulina glargina, a variação desde o início do estudo até à Semana 28 na glucose plasmática em jejum foi de -0,7 mmol/l para o grupo de exenatido de libertação prolongada e -0,1 mmol/l para o grupo placebo. Também se observaram diminuições adicionais nas concentrações pós-prandiais. A melhoria nas concentrações de glucose no plasma em jejum, foi consistente durante 52 semanas.

#### Função da célula beta

Estudos clínicos com exenatido de libertação prolongada indicaram uma melhoria na função das células beta, utilizando medidas tais como o modelo de avaliação da homeostase (HOMA-B). A durabilidade do efeito na função da célula beta manteve-se durante 52 semanas.

### Tensão arterial

Em 4 estudos controlados com substância ativa com exenatido de libertação prolongada observou-se uma redução na tensão arterial sistólica (2,9 mmHg a 4,7 mmHg). No estudo comparativo de 30 semanas com exenatido de libertação imediata, tanto exenatido de libertação prolongada como exenatido de libertação imediata reduziram significativamente a tensão arterial sistólica desde o início do estudo ( $4,7 \pm 1,1$  mmHg e  $3,4 \pm 1,1$  mmHg, respetivamente), a diferença entre tratamentos não foi significativa. As melhorias na tensão arterial mantiveram-se durante 52 semanas.

No estudo controlado com placebo com insulina glargina, a variação desde o início do estudo até à Semana 28 na tensão arterial sistólica foi de -2,6 mmHg para o grupo de exenatido de libertação prolongada e -0,7 mmHg para o grupo placebo.

O tratamento com a associação de exenatido de libertação prolongada e dapagliflozina resultou, na 28ª Semana numa redução significativa da variação média da tensão arterial sistólica de  $-4,3 \pm 0,8$  mmHg em comparação com exenatido de libertação prolongada isoladamente de  $-1,2 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,01$ ) ou de dapagliflozina isoladamente de  $-1,8 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,05$ ).

### Lípidos em jejum

Exenatido de libertação prolongada demonstrou não ter efeitos negativos nos parâmetros lipídicos.

### População pediátrica

A eficácia e segurança de exenatido de libertação prolongada 2 mg uma vez por semana ou placebo foram avaliadas num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de grupos paralelos em adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos com diabetes tipo 2 tratados isoladamente com dieta e exercício ou em associação com uma dose estável de agentes antidiabéticos orais e/ou insulina. O exenatido de libertação prolongada foi superior ao placebo na redução da HbA<sub>1c</sub> após 24 semanas (Tabela 7).

**Tabela 7: Resultados de um estudo de 24 semanas de exenatido de libertação prolongada versus placebo, em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 10 anos (doentes intenção-de-tratar)**

	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg QW</b>	<b>Placebo QW</b>
<b>População em Intenção de Tratar (N)</b>	58	24
<b>HbA<sub>1c</sub> média(%)</b>		
Início do estudo	8,11	8,22
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Diferença média na variação desde o início do estudo vs. Placebo (IC 95%) <sup>a</sup>	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
<b>Média da glucose plasmática em jejum (mmol/l)</b>		
Início do estudo	9,24	9,08
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Diferença média na variação desde o início do estudo vs. Placebo (IC 95%) <sup>b</sup>	-1,2 (-2,72; 0,32)	
<b>Peso corporal médio (kg)</b>		
Início do estudo	100,33	96,96
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Diferença média na variação desde o início do estudo vs. Placebo (IC 95%) <sup>b</sup>	-1,22 (-3,59; 1,15)	
<b>Proporção que atingiu HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	31,0%	8,3%
<b>Proporção que atingiu HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%</b>	19,0%	4,2%
<b>Proporção que atingiu HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5%</b>	19,0%	4,2%

\*p=0,012

<sup>a</sup> A média dos mínimos quadrados (MMQ) ajustada e a diferença nos grupos de tratamento da variação desde os valores iniciais em cada visita são modeladas utilizando um MMMR, incluindo grupo de tratamento, região, visita, grupo de tratamento por interação de visita, HbA<sub>1c</sub> no início do estudo e HbA<sub>1c</sub> no início do estudo por interação de visita como efeitos fixos, utilizando uma interação matriz de covariância não estruturada.

<sup>b</sup> A média dos mínimos quadrados (MMQ) ajustada e a diferença nos grupo de tratamento da variação desde os valores iniciais em cada visita são modeladas utilizando um MMMR, incluindo grupo de tratamento, região, visita, grupo de tratamento por interação de visita, valor no início do estudo, rastreio de HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% ou ≥ 9,0%), e valor inicial por interação de visita como efeitos fixos, utilizando uma matriz de covariância não estruturada.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades de absorção do exenatido refletem as propriedades de liberação prolongada da formulação do exenatido de liberação prolongada. Uma vez absorvido para a circulação, o exenatido é distribuído e eliminado de acordo com as suas propriedades farmacocinéticas sistêmicas conhecidas (tal como descrito nesta secção).

### Absorção

Após administração semanal de 2 mg de exenatido de liberação prolongada, as concentrações médias de exenatido excederam as concentrações mínimas eficazes (~50 pg/ml) em 2 semanas com um aumento gradual nas concentrações plasmáticas médias de exenatido durante 6 a 7 semanas. Subsequentemente, as concentrações de exenatido de aproximadamente 151-265 pg/ml mantiveram-se, indicando que tinha sido atingido o estado estacionário. As concentrações de exenatido no estado estacionário mantiveram-se durante a semana de intervalo entre doses, com uma flutuação mínima pico a vale com esta concentração terapêutica média.

### Distribuição

A média do volume de distribuição aparente do exenatido após administração subcutânea de uma dose única de exenatido é 28 l.

### Biotransformação e eliminação

Estudos não clínicos demonstraram que o exenatido é predominantemente eliminado por filtração glomerular com subsequente degradação proteolítica. A depuração média aparente do exenatido é 9 l/h. Estas características farmacocinéticas do exenatido são independentes da dose.

Aproximadamente 10 semanas após a descontinuação da terapêutica com exenatido de liberação prolongada, as concentrações plasmáticas médias de exenatido caíram abaixo das concentrações mínimas detetáveis.

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

A análise farmacocinética da população de doentes com compromisso renal a receberem 2 mg de exenatido de liberação prolongada indica que pode haver um aumento da exposição sistémica de, aproximadamente 74% e 23% (previsão mediana em cada grupo) em doentes com compromisso renal moderado (N=10) e ligeiro (N=56) respetivamente, quando comparado com doentes com função renal normal (N=84).

#### *Insuficiência hepática*

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática. Exenatido é excretado principalmente pelos rins, por isso, não se espera que a disfunção hepática afete as concentrações de exenatido no sangue.

#### *Género, raça e peso corporal*

O género, a raça e o peso corporal não têm influência clinicamente relevante na farmacocinética do exenatido.

### *Idosos*

Os dados nos idosos são limitados, mas não sugerem alterações relevantes na exposição do exenatido com o aumento da idade até cerca de 75 anos de idade.

Num estudo de farmacocinética com exenatido de liberação imediata em doentes com diabetes tipo 2, a administração de exenatido (10 µg) resultou num aumento médio da AUC do exenatido em cerca de 36% em 15 indivíduos idosos com idades dos 75 aos 85 anos comparados com 15 indivíduos com idade dos 45 aos 65 anos, provavelmente devido à redução da função renal no grupo mais idoso (ver secção 4.2).

### *População pediátrica*

A análise farmacocinética populacional em adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 com baixo título de ADA demonstrou que a administração de exenatido de liberação prolongada (2 mg) resultou em exposição semelhante à observada em adultos.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade efetuados com exenatido de liberação imediata ou exenatido de liberação prolongada.

Foram observados tumores na tiroide, em ratos e murganhos, com agonistas do recetor GLP-1 de longa ação. Num estudo de carcinogenicidade de 2-anos em ratos, com exenatido de liberação prolongada, foi observado um aumento da incidência de adenomas de células-C e carcinomas de células-C com doses  $\geq 2$ -vezes a exposição sistémica humana baseada na AUC. Atualmente desconhece-se a relevância clínica destes resultados.

Os estudos em animais com exenatido não indicaram efeitos nefastos no que respeita a fertilidade; doses elevadas de exenatido provocaram efeitos no esqueleto e reduziram o crescimento fetal e neonatal.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Pó

poli (D,L-láctido-co-glicólido)  
sacarose

#### Solvente

carmelose sódica  
cloreto de sódio  
polissorbato 20  
fosfato monossódico di-hidratado  
fosfato dissódico hepta-hidratado  
água para preparações injetáveis  
hidróxido de sódio (ajuste de pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

#### Após suspensão

A suspensão tem que ser injetada imediatamente após a mistura do pó e do solvente.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

Antes de serem utilizadas, as canetas podem ser guardadas até 4 semanas abaixo de 30°C. No final deste período as canetas têm que ser utilizadas ou eliminadas.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após mistura, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Cada caneta dupla-câmara contém pó de exenatido e solvente num cartucho de vidro Tipo I selado numa extremidade por uma tampa de borracha de clorobutilo e um selo de alumínio, e na outra extremidade um êmbolo de borracha de clorobutilo. As duas câmaras estão separadas por um segundo êmbolo de borracha de clorobutilo. É fornecida uma agulha por caneta. Cada embalagem contém também uma agulha extra. Utilize apenas as agulhas fornecidas com a caneta.

Disponível em embalagens de 4 canetas pré-cheias e embalagem múltipla com 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias unidose.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A caneta pré-cheia é para uma única utilização.

A caneta tem de ser retirada do frigorífico pelo menos 15 minutos antes da injeção. O pó numa câmara tem que ser misturado com o solvente da outra câmara da caneta pré-cheia. O solvente deve ser inspecionado visualmente antes de ser utilizado. O solvente só deve ser utilizado se estiver límpido e sem partículas em suspensão. Após suspensão, a mistura só deve ser utilizada se estiver branca e esbranquiçada e turva. Por favor leia o folheto informativo e as “Instruções para o Utilizador” para informação adicional sobre a suspensão e administração.

Utilize apenas as agulhas individualizadas fornecidas com a caneta.

Exenatido de libertação prolongada tem que ser injetado subcutaneamente imediatamente após a mistura do pó e do solvente.

Exenatido de libertação prolongada que tenha sido congelado não pode ser utilizado.

O doente deve ser instruído para eliminar a caneta de forma segura, com a agulha ainda ligada, após cada injeção.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB



SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/696/003-004

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 17 de junho de 2011

Data da última renovação: 18 de fevereiro de 2016

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bydureon 2 mg suspensão injetável de libertação prolongada em caneta pré-cheia.

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada caneta pré-cheia disponibiliza uma dose de 2 mg de exenatido em 0,85 ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Suspensão injetável de libertação prolongada em caneta pré-cheia (BCise).

Suspensão branca a esbranquiçada.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Bydureon é indicado em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 para melhorar o controlo glicémico em combinação com outros medicamentos hipoglicemiantes incluindo insulina basal, quando a terapêutica em utilização, em conjunto com dieta e exercício, não proporciona adequado controlo glicémico.

Para resultados de estudos respeitantes a associações, efeitos sobre o controlo glicémico e acontecimentos cardiovasculares, e populações estudadas, ver secções 4.4, 4.5 e 5.1.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

A dose recomendada é de 2 mg de exenatido, uma vez por semana.

Doentes que mudem de exenatido de libertação imediata (Byetta) para exenatido de libertação prolongada (Bydureon ou Bydureon BCise) podem ter aumentos transitórios das concentrações de glucose no sangue, o que geralmente melhora nas primeiras quatro semanas após início da terapêutica. Doentes que mudem entre os medicamentos com exenatido de libertação prolongada (Bydureon ou Bydureon BCise) podem fazê-lo sem efeitos relevantes nas concentrações de glucose no sangue.

Quando exenatido de libertação prolongada é adicionado à terapêutica existente com metformina e/ou tiazolidinediona, a dose atual de metformina e/ou tiazolidinediona pode ser mantida. Quando é adicionado à terapêutica com uma sulfonilureia, deve considerar-se uma redução da dose de sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4). A terapêutica em associação com tiazolidinediona foi estudada apenas em doentes adultos.

Exenatido de libertação prolongada deve ser administrado uma vez por semana, no mesmo dia de cada semana. O dia da administração semanal pode ser alterado se necessário, desde que a última dose tenha sido administrada pelo menos três dias antes. Exenatido de libertação prolongada pode ser administrado a qualquer altura do dia, com ou sem alimentos.

Se uma dose for esquecida, esta deve ser administrada logo que possível, desde que a próxima dose habitual programada suceda após 3 dias ou mais. Posteriormente, os doentes podem retomar o seu esquema habitual de dosagem, uma vez por semana.

Se uma dose for esquecida e a próxima dose programada suceda 1 ou 2 dias depois, o doente não deve administrar a dose esquecida, mas em vez disso retomar exenatido de libertação prolongada no próximo dia do esquema habitual de dosagem.

A utilização deste medicamento não requer automonitorização adicional. A automonitorização da glicemia é necessária para ajustar a dose da sulfonilureia e da insulina, em particular quando a terapêutica é iniciada com exenatido de libertação prolongada e a insulina é reduzida. Recomenda-se uma abordagem por etapas para a redução da dose de insulina.

Se for iniciado um tratamento hipoglicemiante diferente após a descontinuação de exenatido de libertação prolongada, deve ter-se em consideração a libertação prolongada do medicamento (ver secção 5.2).

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não é necessário ajuste de dose com base na idade. No entanto, dado que a função renal habitualmente diminui com a idade, deve ter-se em consideração a função renal dos doentes (ver *Compromisso renal*) (ver secção 5.2).

##### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado .

Não se recomenda a utilização de exenatido de libertação prolongada em doentes com doença renal terminal ou compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular [TFG] < 30 ml/min) (ver secção 4.4).

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

##### *População pediátrica*

Não é necessário ajuste de dose em adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos. Não existem dados disponíveis para crianças com menos de 10 anos de idade (ver secções 5.1 e 5.2).

#### Modo de administração

##### *Via subcutânea*

Exenatido de libertação prolongada é para administração pelo próprio doente. Cada caneta só pode ser utilizada apenas por uma pessoa e é para uma única utilização.

Recomenda-se vivamente que os doentes e cuidadores sejam treinados pelo seu profissional de saúde, antes de iniciarem exenatido de libertação prolongada. As “Instruções para o Utilizador” incluídas na embalagem exterior, devem ser seguidas com atenção.

Cada dose deve ser administrada no abdómen, coxa, ou parte superior e posterior do braço, por injeção subcutânea, imediatamente após a mistura completa do medicamento.

Quando utilizado com insulina, exenatido de libertação prolongada e insulina têm que ser administrados em duas injeções separadas.

Para instruções sobre a preparação do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6 e as “Instruções para o Utilizador”.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Exenatido de libertação prolongada não deve ser utilizado em doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 ou para o tratamento da cetoacidose diabética.

O exenatido de libertação prolongada não é um substituto da insulina. Foram notificados casos de cetoacidose diabética em doentes insulínodos dependentes após a rápida descontinuação ou diminuição da dose de insulina (ver secção 4.2).

Exenatido de libertação prolongada não pode ser administrado por injeção intravenosa ou intramuscular.

##### Compromisso renal

Nos doentes com doença renal terminal a fazer diálise, doses únicas de exenatido de libertação imediata, aumentaram a frequência e a gravidade das reações adversas gastrointestinais; assim, formulações de exenatido de libertação prolongada não são recomendadas em doentes com doença renal terminal ou compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min).

Têm ocorrido acontecimentos pouco frequentes de alterações da função renal com exenatido, incluindo aumentos da creatinina sérica, compromisso renal, agravamento da insuficiência renal crónica e insuficiência renal aguda, algumas vezes necessitando de hemodiálise. Alguns destes acontecimentos ocorreram em doentes que tiveram acontecimentos que podem afetar a hidratação, incluindo náuseas, vômitos e/ou diarreia e/ou a receberem medicamentos conhecidos por afetarem o estado da função renal/hidratação. Os medicamentos concomitantes incluíam inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas da angiotensina-II, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides e diuréticos. Observou-se a reversibilidade da alteração da função renal com tratamento de suporte e descontinuação dos medicamentos potencialmente causadores, incluindo exenatido.

##### Doença gastrointestinal grave

Exenatido de libertação prolongada não foi estudado em doentes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia. A sua utilização está habitualmente associada a reações adversas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Assim, não se recomenda a utilização deste medicamento em doentes com doença gastrointestinal grave.

##### Pancreatite aguda

A utilização de agonistas do recetor do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1) tem sido associada ao risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Em estudos clínicos de Bydureon BCise, a pancreatite aguda ocorreu em 0,4% dos doentes. Têm ocorrido notificações espontâneas de acontecimentos de pancreatite aguda com exenatido de libertação prolongada. Observou-se a resolução da pancreatite com tratamento de suporte, mas foram comunicados casos muito raros de pancreatite necrosante ou hemorrágica e/ou morte. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda: dor abdominal grave e persistente. Se houver suspeita de pancreatite, a utilização deste medicamento deve ser descontinuada; caso se confirme a pancreatite aguda, não deve ser reiniciado. Recomenda-se precaução em doentes com história de pancreatite.

##### Medicamentos concomitantes

A utilização concomitante de formulações de exenatido de libertação prolongada com derivados da D-fenilalanina (meglitinidas), inibidores da alfa-glicosidase, inibidores da dipeptidil peptidase-4 ou outros agonistas do recetor do GLP-1 não foi estudada. A utilização concomitante de uma formulação de exenatido de libertação prolongada e de libertação imediata não foi estudada e não é recomendada.

##### Falta de eficácia devido a anticorpos antifármacos (ADA) em doentes pediátricos

Os doentes pediátricos são possivelmente mais propensos a desenvolver títulos elevados de ADA do que os adultos (ver secção 4.8). Os doentes com títulos de anticorpos mais elevados podem ter uma resposta de HbA<sub>1c</sub> atenuada.

Não existem testes comerciais de anticorpos antifármacos disponíveis, mas se o controlo glicémico desejado não for alcançado apesar da adesão ao tratamento confirmada pelo doente, independentemente do motivo da falta de eficácia, os médicos devem considerar uma terapêutica antidiabética alternativa.

#### Interação com varfarina

Foram notificados espontaneamente casos de aumento da INR (Razão Normalizada Internacional), algumas vezes associados a hemorragia, com a utilização concomitante de varfarina e exenatido (ver secção 4.5).

#### Hipoglicemia

Em estudos clínicos, quando se utilizou exenatido de libertação prolongada em combinação com uma sulfonilureia, o risco de hipoglicemia aumentou. Além disso, nos estudos clínicos, em combinação com uma sulfonilureia, os doentes com compromisso renal ligeiro, tiveram um aumento da incidência de hipoglicemia comparativamente aos doentes com função renal normal. De modo a reduzir o risco de hipoglicemia associado à utilização de uma sulfonilureia, deve ser considerada a redução da dose da sulfonilureia.

#### Rápida perda de peso

Foi notificada uma rápida perda de peso, a um ritmo de  $> 1,5$  kg por semana, em doentes tratados com exenatido. Uma perda de peso a este ritmo pode ter consequências nefastas. Doentes com rápida perda de peso devem ser monitorizados para sinais e sintomas de litíase biliar.

#### Descontinuação do tratamento

Após descontinuação, o efeito de exenatido de libertação prolongada pode continuar, dado que os níveis de exenatido no plasma diminuem ao longo de 10 semanas. A escolha de outros medicamentos e respetivas doses, deverá ser feita em conformidade, dado que podem continuar a ocorrer reações adversas e a eficácia pode, pelo menos parcialmente, persistir até que os níveis de exenatido diminuam.

#### Aspiração em associação com anestesia geral ou sedação profunda

Foram notificados casos de aspiração pulmonar em doentes que receberam agonistas recetores GLP-1 submetidos a anestesia geral ou sedação profunda. Por conseguinte, o aumento do risco de conteúdo gástrico residual devido ao atraso do esvaziamento gástrico (ver secção 4.8) deve ser considerado antes da realização dos procedimentos com anestesia geral ou sedação profunda.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Sulfonilureias

Pode ser necessário ajustar a dose de uma sulfonilureia devido ao aumento de risco de hipoglicemia associado à terapêutica com sulfonilureia (ver secções 4.2 e 4.4).

#### Esvaziamento gástrico

Os resultados de um estudo usando paracetamol como marcador do esvaziamento gástrico sugerem que o efeito de exenatido de libertação prolongada no abrandamento do esvaziamento gástrico é mínimo e não se espera que cause reduções clinicamente significativas na taxa e extensão da absorção dos medicamentos administrados concomitantemente por via oral. Assim, não é necessário qualquer ajuste de dose para medicamentos sensíveis a um esvaziamento gástrico retardado.

Quando se administraram comprimidos de paracetamol 1.000 mg, com ou sem alimentos, após 14 semanas de terapêutica com exenatido de libertação prolongada, não se observaram alterações significativas na AUC do paracetamol comparativamente com o período de controlo. A  $C_{\max}$  do paracetamol diminuiu cerca de 16% (em jejum) e 5% (pós-prandial) e a  $t_{\max}$  aumentou aproximadamente de 1 hora no período de controlo para 1,4 horas (em jejum) e 1,3 horas (pós-prandial).

Os seguintes estudos de interação foram realizados utilizando 10 µg de exenatido de libertação imediata mas não com formulações de exenatido de libertação prolongada:

#### Varfarina

Observou-se um atraso na  $t_{max}$  de cerca de 2 horas quando se administrou varfarina 35 minutos após o exenatido de libertação imediata. Não se observaram efeitos clínicos significativos na  $C_{max}$  ou na AUC. Foi notificado espontaneamente um aumento na INR durante a utilização concomitante de varfarina e exenatido de libertação prolongada. Deve monitorizar-se a INR durante o início da terapêutica com exenatido de libertação prolongada em doentes a tomarem varfarina e/ou derivados do cumarol (ver secções 4.4 e 4.8).

#### Inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase

A AUC e a  $C_{max}$  da lovastatina diminuíram aproximadamente 40% e 28%, respetivamente, e a  $t_{max}$  foi atrasada cerca de 4 h quando se administrou exenatido de libertação imediata concomitantemente com uma dose única de lovastatina (40 mg) comparativamente com lovastatina administrada isoladamente. Nos estudos clínicos de 30 semanas com exenatido de libertação imediata controlados com placebo, a utilização concomitante de exenatido e de inibidores da HMG-CoA redutase, não foi associado a alterações consistentes nos perfis lipídicos (ver secção 5.1). Não é necessário um ajuste pré-determinado de dose; no entanto, os perfis lipídicos devem ser monitorizados adequadamente.

#### Digoxina e lisinopril

Em estudos de interação relacionados com o efeito do exenatido de libertação imediata na digoxina e no lisinopril, não se observaram efeitos clínicos relevantes na  $C_{max}$  ou na AUC, no entanto, observou-se um atraso na  $t_{max}$  de cerca de 2 horas.

#### Etinilestradiol e levonorgestrel

A administração de um contraceptivo oral em associação (30 µg de etinilestradiol com 150 µg de levonorgestrel) uma hora antes do exenatido de libertação imediata, não alterou a AUC, a  $C_{max}$  ou a  $C_{min}$  quer do etinilestradiol, quer do levonorgestrel. A administração do contraceptivo oral 35 minutos após o exenatido não afetou a AUC, mas resultou numa redução da  $C_{max}$  do etinilestradiol em cerca de 45%, numa redução da  $C_{max}$  do levonorgestrel em cerca de 27-41% e num atraso da  $t_{max}$  em cerca de 2-4 horas devido ao esvaziamento gástrico retardado. A redução na  $C_{max}$  tem pouco significado clínico e não requer ajuste de dose dos contraceptivos orais.

#### População pediátrica

Os estudos de interação com exenatido só foram realizados em adultos.

### **4.6 Fertilidade, Gravidez e aleitamento**

#### Mulheres com potencial para engravidar

Devido ao tempo de eliminação prolongado de exenatido de libertação prolongada, as mulheres com potencial para engravidar, devem utilizar métodos contraceptivos durante o tratamento com exenatido de libertação prolongada. Este medicamento deverá ser descontinuado pelo menos 3 meses antes de uma gravidez planeada.

#### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de exenatido de libertação prolongada em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Não se deve utilizar exenatido de libertação prolongada durante a gravidez e recomenda-se a utilização de insulina.

#### Amamentação

Desconhece-se se o exenatido é excretado no leite materno. Exenatido de libertação prolongada não deve ser utilizado durante a amamentação.

#### Fertilidade

Não foram efetuados estudos de fertilidade no ser humano.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de exenatido de libertação prolongada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Quando utilizado em combinação com uma sulfonilureia, os doentes devem ser avisados para tomarem precauções a fim de evitarem uma hipoglicemia enquanto conduzem ou utilizam máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes durante os estudos clínicos em adultos estiveram relacionadas com o trato gastrointestinal (principalmente náuseas (8%), com tendência a dissipar com a continuação do tratamento), cefaleia (4%) e reações no local de injeção como prurido no local de injeção (3%) e eritema no local de injeção (2%). Adicionalmente, hipoglicemia com uma sulfonilureia ocorreu com muita frequência (ver Descrição de reações adversas selecionadas, abaixo). A maioria das reações adversas foram de intensidade ligeira a moderada.

##### Lista tabelada de reações adversas

A frequência das reações adversas de Bydureon BCise identificadas a partir de estudos clínicos em adultos está resumida abaixo na Tabela 1.

O conjunto de dados agrupados de estudos clínicos para Bydureon BCise compreende dois estudos de fase 3 controlados com substância ativa, de 6 a 12 meses de duração em adultos. As fases de seguimento e de extensão dos estudos estão incluídas no agrupamento. As terapêuticas de suporte incluíram dieta e exercício isoladamente ou com metformina, uma sulfonilureia, uma tiazolidinediona ou uma combinação de medicamentos hipoglicemiantes orais. Reações adversas que foram observadas com exenatido de libertação prolongada mas não nos estudos clínicos com Bydureon BCise também estão incluídas na Tabela 1.

Nos estudos clínicos com exenatido de libertação prolongada as terapêuticas prévias incluíram dieta e exercício, metformina, uma sulfonilureia, uma tiazolidinediona, uma combinação de medicamentos hipoglicemiantes orais ou uma insulina basal.

As reações são listadas a seguir segundo o termo preferido *MedDRA* por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1: Reações adversas com Bydureon BCise identificadas a partir de estudos clínicos e notificações espontâneas em adultos**

Classes de sistemas de órgãos/termos de reações adversas	Frequência de ocorrência <sup>1</sup>					
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>						
Trombocitopenia induzida por fármaco <sup>9</sup>						X
<b>Afeções hepatobiliares</b>						
Colecistite <sup>11</sup>			X			
Colelitíase			X			
<b>Doenças do sistema imunitário</b>						
Reação anafilática <sup>2</sup>				X		
<b>Doenças do Metabolismo e da nutrição</b>						

Classes de sistemas de órgãos/termos de reações adversas	Frequência de ocorrência <sup>1</sup>					
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
Hipoglicemia (com uma sulfonilureia) <sup>5,6,7</sup>	X					
Hipoglicemia (sem uma sulfonilureia) <sup>5,6,7</sup>			X			
Hipoglicemia (com insulina) <sup>3,4,5</sup>		X				
Diminuição do apetite			X			
Desidratação			X			
<b>Doenças do sistema nervoso</b>						
Cefaleia		X				
Tonturas		X				
Disgeusia			X			
Sonolência <sup>2</sup>			X			
<b>Doenças gastrointestinais</b>						
Náuseas <sup>5</sup>		X				
Diarreia		X				
Vômitos		X				
Obstipação		X				
Dispepsia		X				
Doença de refluxo gastroesofágico		X				
Distensão abdominal		X				
Dor abdominal		X				
Flatulência			X			
Pancreatite aguda (ver secção 4.4)			X			
Erutação <sup>2</sup>			X			
Obstrução intestinal <sup>2</sup>			X			
Esvaziamento gástrico retardado			X			
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>						
Urticária			X			
Hiperidrose			X			
Exantema macular e papular			X			
Prurido			X			
Alopécia <sup>2</sup>			X			
Angioedema <sup>9</sup>						X
Celulite e abscesso no local de injeção <sup>9</sup>						X
<b>Doenças renais e urinárias</b>						
Alteração da função renal <sup>8</sup>			X			
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>						
Prurido no local de injeção <sup>5</sup>		X				
Eritema no local de injeção <sup>5</sup>		X				
Fadiga		X				
Reação no local de			X			



Classes de sistemas de órgãos/termos de reações adversas	Frequência de ocorrência <sup>1</sup>					
	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros	Desconhecido
injeção <sup>5</sup>						
Astenia			X			
Erupção cutânea no local de injeção <sup>5</sup>			X			
Sensação de nervosismo <sup>2</sup>				X		
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>						
Relação Normalizada Internacional aumentada (ver secção 4.4)						X

<sup>1</sup> Taxa baseada em estudos completos de eficácia e segurança de longa duração (n = 526), a menos que indicado de outra forma. Inclui seguimento durante setenta dias após a toma da última dose e período de extensão.

<sup>2</sup> Taxa baseada em doze estudos completos de eficácia e segurança de longa duração com exenatido de libertação prolongada, n = 2.868 no total.

<sup>3</sup> Com base em acontecimentos de hipoglicemia que 1. Resultaram numa perda de consciência, convulsão, ou coma que se resolveram após administração de glucagon ou glucose OU 2. Exigiram a assistência de terceiros para serem resolvidos devido ao compromisso na consciência ou comportamento e com valor de glucose < 54mg/dl (3 mmol/l) OU 3. Resultaram em sintomas consistentes com hipoglicemia com uma glucose concomitante < 54mg/dl (3 mmol/l) antes do tratamento.

<sup>4</sup> Frequência notificada a partir do período de tratamento controlado de 28 semanas com exenatido de libertação prolongada em complemento ao estudo de insulina glargina (N=231).

<sup>5</sup> Ver abaixo, secção de Descrição de reações adversas selecionadas.

<sup>6</sup> Frequências notificadas num conjunto de dados de períodos controlados de dois estudos clínicos de fase 3 (n = 410).

<sup>7</sup> Baseado em acontecimentos de hipoglicemia com sintomas consistentes com hipoglicemia com um valor de glucose concomitante < 54 mg/dl (3 mmol/l) antes do tratamento.

<sup>8</sup> Inclui insuficiência renal aguda, agravamento de insuficiência renal crónica, compromisso renal, aumento da creatinina sérica. Ver secção 4.4.

<sup>9</sup> Taxa baseada nos dados de notificação espontânea com exenatido de libertação prolongada (denominador desconhecido).

<sup>10</sup> Taxa baseada em dezasseis estudos completos de eficácia e segurança de longa duração com exenatido de libertação prolongada, n = 4.086 no total.

<sup>11</sup> Taxa baseada em estudos completos de segurança e eficácia de BYDUREON (n=3560 no total); inclui os estudos DURATION 7 e DURATION 8.

#### Descrição das reações adversas selecionadas

##### *Trombocitopenia induzida por fármaco*

No período pós comercialização foi notificado em adultos trombocitopenia induzida por fármaco (DIPT) com anticorpos antiplaquetários dependentes de exenatido. A DIPT é uma reação imunitária causada por anticorpos reativos a plaquetas dependentes de fármacos. Estes anticorpos causam a destruição de plaquetas em presença do fármaco sensibilizante.

##### *Hipoglicemia*

Não ocorreram acontecimentos *major* de hipoglicemia com Bydureon BCise em estudos clínicos em adultos. A incidência global de hipoglicemia *minor* foi de 6,3%. A incidência aumentou quando foi utilizado em combinação com uma sulfonilureia (26,1%) comparativamente a sem sulfonilureia (0,9%) (ver secção 4.4). Para reduzir o risco de hipoglicemia associado com a utilização de uma sulfonilureia, pode considerar-se a redução da dose da sulfonilureia (ver secções 4.2 e 4.4).

Quando exenatido de libertação prolongada foi adicionado à insulina basal, não foi necessário ajuste da dose inicial de insulina. Exenatido de libertação prolongada em associação com insulina basal não mostrou diferenças clinicamente significativas na incidência de episódios de hipoglicemia em comparação com insulina. Não ocorreram episódios *major* de hipoglicemia no grupo de exenatido de libertação prolongada e insulina.

#### *Náuseas*

A reação adversa gastrointestinal mais frequentemente notificada em adultos foi náusea. Durante o período controlado do estudo clínico comparando Bydureon BCise com exenatido de libertação imediata, foram notificadas náuseas em 9,6% e 20,5% dos doentes em cada grupo. Globalmente, 9,3% dos doentes tratados com Bydureon BCise notificaram náuseas durante o período controlado de ambos os estudos clínicos. A maioria dos episódios de náusea foi ligeira a moderada, associada ao início do tratamento e diminuiu ao longo do tempo.

#### *Reações no local de injeção*

Durante o período controlado dos estudos clínicos, foram observadas com mais frequência reações no local de injeção em doentes adultos tratados com Bydureon BCise *versus* doentes tratados com o comparador (24% *versus* 4% com exenatido de libertação imediata). Estas reações no local de injeção foram geralmente ligeiras e usualmente não levaram à descontinuação da medicação do estudo. Os doentes podiam ser tratados para alívio dos sintomas, enquanto continuavam o tratamento. Nas injeções subsequentes deve utilizar-se um local de injeção diferente cada semana. Na experiência pós-comercialização com exenatido de libertação prolongada, foram notificados casos com celulite e abscesso no local de injeção.

Em estudos clínicos, observaram-se com muita frequência nódulos subcutâneos no local de injeção, consistentes com as propriedades conhecidas das formulações de microsferas do polímero poli (D,L-láctido-co-glicólido). Individualmente a maioria dos nódulos não interferiu com a participação no estudo e resolveu-se ao longo do tempo.

#### *Imunogenicidade*

Consistente com as propriedades potencialmente imunogénicas dos medicamentos proteicos e peptídicos, os doentes podem desenvolver anticorpos para o exenatido após o tratamento com exenatido de libertação prolongada.

Aproximadamente 42% dos doentes desenvolveram títulos baixos de anticorpos para exenatido e 32% dos doentes desenvolveram títulos elevados de anticorpos em qualquer momento durante os estudos em adultos. A percentagem destes indivíduos com títulos de anticorpos positivos, em particular com títulos elevados, apresentou um pico aproximadamente entre a 8 e as 16 semanas de doseamento e depois diminuiu ao longo do tempo. No momento da avaliação dos parâmetros do estudo, aproximadamente 43% dos doentes tinha títulos baixos de anticorpos para exenatido e 14% dos doentes tinha títulos altos de anticorpos. Globalmente, o nível de controlo glicémico (HbA<sub>1c</sub>) em doentes tratados com Bydureon BCise com títulos baixos de anticorpos na última visita (-1,1% a -1,5%) foi comparável ao observado nos que não apresentaram títulos de anticorpos (-1,1% a -1,4%). Enquanto os doentes com títulos elevados de anticorpos na última visita tiveram uma resposta HbA<sub>1c</sub> atenuada, as reduções na HbA<sub>1c</sub> nestes doentes foram clinicamente relevantes (-0,6% a -0,7%).

Entre os doentes adultos tratados com Bydureon BCise avaliáveis para anticorpos (N=393), a incidência de reações potencialmente imunogénicas no local de injeção (mais frequentemente nódulos no local de injeção) durante os dois estudos foi aproximadamente 20%. Estas reações foram menos frequentemente observadas em doentes com anticorpos negativos (16%) e doentes com títulos baixos de anticorpos (16%) em comparação com os que tinham títulos altos de anticorpos (27%).

#### *Rápida perda de peso*

Num estudo de 30 semanas em adultos, aproximadamente 3% (n=4/148) dos doentes tratados com exenatido de libertação prolongada tiveram, pelo menos, um período de tempo de perda de peso rápida (perda de peso corporal registada entre duas visitas consecutivas no estudo superior a 1,5 kg/semana).

#### *Aumento da frequência cardíaca*

Um aumento médio da frequência cardíaca (FC) de 2,4 batimentos por minuto (bpm) desde o valor basal (74 bpm) foi observado no período controlado dos estudos clínicos em adultos de Bydureon BCise. Quinze por cento dos doentes tratados com exenatido de libertação prolongada tiveram aumentos médios da FC de  $\geq 10$  bpm; aproximadamente 5% a 10% dos indivíduos dentro dos outros grupos de tratamento tiveram aumentos médios da FC de  $\geq 10$  bpm.

#### *População pediátrica*

O perfil de segurança de exenatido num estudo clínico com adolescente e crianças com idade igual ou superior a 10 anos (ver secção 5.1) foi semelhante ao observado nos estudos em adultos.

No estudo pediátrico não ocorreram acontecimentos *major* de hipoglicemia.

Durante o período de tratamento em dupla ocultação de 24 semanas, um doente (1,7%) no grupo exenatido de libertação prolongada e um doente (4,3%) no grupo placebo tiveram hipoglicemia *minor* (definida como um acontecimento de hipoglicemia não *major* que apresentou sintomas consistentes com hipoglicemia e um valor de glucose inferior a 3 mmol/l [54 mg/dl] antes do tratamento do episódio). Ambos os doentes estavam a receber insulina como terapêutica inicial.

Foram notificados pelo investigador outros acontecimentos de hipoglicemia, episódios que não cumpriram com os critérios *major* ou *minor*, em 8 doentes (13,6%) e 1 doente (4,3%) nos grupos de exenatido de libertação prolongada e placebo, respetivamente. Destes, 6 doentes no grupo exenatido de libertação prolongada e 1 doente no grupo placebo receberam insulina como terapêutica inicial.

No estudo pediátrico, o título máximo de anticorpos obtido em qualquer momento durante o estudo foi baixo ( $<625$ ) para aproximadamente 29,3% dos doentes e elevado ( $\geq 625$ ) para aproximadamente 63,8% dos doentes. A percentagem de doentes com títulos de anticorpos positivos atingiu o pico aproximadamente na Semana 12. À medida que o estudo continuou até à Semana 52, a percentagem de doentes com títulos elevados diminuiu (30,4%) e a percentagem de doentes com títulos baixos (41,3%) aumentou. Os doentes com títulos de anticorpos mais elevados podem ter uma resposta de HbA<sub>1c</sub> atenuada (ver secção 4.4).

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

Os efeitos de sobredosagem com exenatido (baseados nos estudos clínicos com exenatido de libertação imediata), incluíram náuseas graves, vômitos graves e rápida diminuição das concentrações de glucose no sangue. No caso de sobredosagem, deve ser iniciado tratamento de suporte adequado, de acordo com os sinais e sintomas clínicos do doente.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes, análogos do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1), código ATC: A10BJ01.

#### Mecanismo de ação

O exenatido é um agonista do recetor do peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1) apresentando várias ações anti-hiperglicemiantes desse mesmo peptídeo-1 similar ao glucagon (GLP-1). A sequência

aminoácida do exenatido é parcialmente idêntica à do GLP-1 humano. *In vitro*, o exenatido demonstrou ligar-se e ativar o recetor humano conhecido GLP-1, o seu mecanismo de ação é mediado pelo AMP cíclico e/ou outras vias transmissoras intracelulares.

De forma dependente da glucose, o exenatido aumenta a secreção de insulina das células pancreáticas beta. À medida que as concentrações de glucose diminuem, a secreção de insulina abranda. Quando o exenatido foi administrado em combinação com metformina e/ou uma tiazolidinediona, não se observou uma maior incidência de hipoglicemia relativamente à do placebo em combinação com metformina e/ou uma tiazolidinediona, o que pode ser devido a este mecanismo insulínico dependente da glucose (ver secção 4.4).

O exenatido suprime a secreção de glucagon, que se sabe ser inapropriadamente elevada em doentes com diabetes tipo 2. As concentrações mais baixas de glucagon levam a uma diminuição da produção hepática de glucose. Contudo, o exenatido não compromete a resposta normal de glucagon nem outras respostas hormonais à hipoglicemia.

O exenatido atrasa o esvaziamento gástrico, reduzindo deste modo a taxa circulante de glucose derivada dos alimentos.

A administração de exenatido demonstrou reduzir a absorção de alimentos, devido à diminuição de apetite e aumento da saciedade.

#### Efeitos farmacodinâmicos

Nos doentes com diabetes tipo 2, o exenatido melhora o controlo glicémico através dos efeitos sustentados da diminuição das concentrações da glucose pós-prandial e da glucose em jejum. Ao contrário do GLP-1 nativo, exenatido de libertação prolongada possui um perfil farmacocinético e farmacodinâmico no ser humano, adequado a uma administração semanal.

Um estudo farmacodinâmico com exenatido mostrou uma restauração da secreção de insulina de primeira fase e uma melhoria da secreção de insulina de segunda fase em resposta a um bólus intravenoso de glucose em doentes com diabetes tipo 2 (n=13).

#### Eficácia e segurança clínicas

Os resultados de dois estudos com Bydureon BCise seis estudos clínicos de longa duração com exenatido de libertação prolongada são apresentados abaixo; estes estudos incluíram 1.766 indivíduos adultos (556 tratados com Bydureon BCise), 53% homens e 47% mulheres, 304 indivíduos (17%), com  $\geq 65$  anos de idade.

Adicionalmente, um estudo de resultados cardiovasculares com dupla ocultação, controlado com placebo (EXSCEL) incluiu 14.752 indivíduos adultos com diabetes tipo 2 e qualquer nível de risco CV quando adicionado ao tratamento habitual em curso.

#### Controlo glicémico

##### *Bydureon BCise*

Num estudo aberto de 28 semanas em adultos, Bydureon BCise foi comparado com exenatido de libertação imediata em indivíduos em dieta e programa de exercícios isoladamente ou com um regime estável de medicamentos hipoglicemiantes orais. Ambos os grupos de tratamento tiveram reduções na HbA<sub>1c</sub> em comparação com o início do estudo. Bydureon BCise demonstrou superioridade ao exenatido de libertação imediata na redução da HbA<sub>1c</sub> desde o início do estudo até à Semana 28 (Tabela 2). O período controlado com comparador, de 28 semanas de estudo foi seguido de um período de extensão de 24 semanas durante as quais todos os indivíduos participantes receberam tratamento com este medicamento. O efeito na HbA<sub>1c</sub> permaneceu clinicamente significativo durante as 52 semanas mas diminuiu parcialmente ao longo do tempo no grupo que tinha recebido inicialmente Bydureon BCise.

Quer os doentes em Bydureon BCise quer os doentes em exenatido de libertação imediata conseguiram uma redução do peso na Semana 28 em comparação com o início do estudo (Tabela 2). A diferença entre os dois grupos de tratamento não foi significativa. As reduções no peso corporal mantiveram-se na Semana 52.

**Tabela 2: Resultados de um estudo de 28-semanas com Bydureon BCise *versus* exenatido de libertação imediata, com dieta e exercício isoladamente ou com um regime estável de medicamentos hipoglicemiantes orais (intenção-de-tratar doentes modificada<sup>1</sup>)**

	<b>Bydureon BCise 2 mg QW</b>	<b>Exenatido de libertação imediata 10 µg BID</b>
N	229	146
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>		
Início do estudo	8,5	8,5
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>2</sup>	-1,4 ( $\pm$ 0,1)**	-1,0 ( $\pm$ 0,1)
<b>Diferença média desde o início do estudo <i>versus</i> exenatido de libertação imediata (IC 95%)<sup>2</sup></b>	-0,37* (-0,63; -0,10)	
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%<sup>3</sup></b>	49	43
<b>Peso corporal médio(kg)</b>		
Início do estudo	97	97
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>2</sup>	-1,5 ( $\pm$ 0,3)	-1,9 ( $\pm$ 0,4)
<b>Diferença média desde o início do estudo <i>versus</i> exenatido de libertação imediata (IC 95%)<sup>2</sup></b>	+0,40* (-0,48; -1,28)	
<b>Variação da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)<sup>2</sup></b>	-1,8 ( $\pm$ 0,2)	-1,3 ( $\pm$ 0,3)
<b>Diferença média desde o início do estudo <i>versus</i> exenatido de libertação imediata (IC 95%)<sup>2</sup></b>	-0,56 (-1,20; 0,08)	

QW=uma vez por semana, BID=duas vezes por dia, N=número de doentes por grupo de tratamento, EP = erro padrão, IC = intervalo de confiança.

\*valor- $p < 0,01$ .

<sup>1</sup> Todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo.

<sup>2</sup> Média dos mínimos quadrados.

<sup>3</sup> Última observação realizada (LOCF).

Num estudo aberto de 28-semanas (ocultação-medicação oral), Bydureon BCise foi comparado a sitagliptina e placebo em indivíduos a utilizar também metformina  $\geq 1.500$  mg diariamente. Bydureon BCise demonstrou superioridade à sitagliptina e placebo na redução da HbA<sub>1c</sub> desde o início do estudo até à Semana 28 (Tabela 3).

Quer os doentes em Bydureon BCise quer os doentes em sitagliptina conseguiram uma redução do peso na Semana 28 em comparação com o início do estudo (Tabela 3). A diferença entre os dois grupos de tratamento não foi significativa.

**Tabela 3: Resultados de um estudo de 28-semanas com Bydureon BCise *versus* sitagliptina e placebo, em combinação com metformina (intenção-de-tratar doentes modificada<sup>1</sup>)**

	<b>Bydureon BCise 2 mg QW</b>	<b>Sitagliptina 100 mg QD</b>	<b>Placebo QD</b>
N	181	122	61
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>			
Início do estudo	8,4	8,5	8,5
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>2</sup>	-1,1 ( $\pm$ 0,1)**	-0,8 ( $\pm$ 0,1)	-0,4 ( $\pm$ 0,2)
<b>Diferença média desde o início do estudo <i>versus</i> sitagliptina (IC 95%)<sup>2</sup></b>	-0,38* (-0,70; -0,06)		
<b>Diferença média desde o início do estudo <i>versus</i> placebo (IC 95%)<sup>2</sup></b>	-0,72** (-1,15; -0,30)		
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%<sup>3</sup></b>	43	32	25
<b>Peso corporal médio (kg)</b>			
Início do estudo	89	88	89
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>2</sup>	-1,1 ( $\pm$ 0,3)	-1,2 ( $\pm$ 0,3)	-0,2 ( $\pm$ 0,5)
<b>Diferença média desde o início do estudo <i>versus</i> sitagliptina (IC 95%)<sup>2</sup></b>	+0,07* (-0,73; 0,87)		
<b>Diferença média desde o início do estudo <i>versus</i> placebo (IC 95%)<sup>2</sup></b>	-1,27# (-2,34; 0,20)		
<b>Variação da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)<sup>2</sup></b>	-1,2 ( $\pm$ 0,2)	-0,6 ( $\pm$ 0,3)	-0,5 ( $\pm$ 0,4)
<b>Diferença média desde o início do estudo <i>versus</i> sitagliptina (IC 95%)<sup>2</sup></b>	-0,56 (-1,21; 0,09)		
<b>Diferença média desde o início do estudo <i>versus</i> placebo (IC 95%)<sup>2</sup></b>	-1,71§ (-2,59; -0,83)		

QW=uma vez por semana, QD=uma vez por dia, N=número de doentes por grupo de tratamento, EP = erro padrão, IC = intervalo de confiança.

\*valor- $p < 0,05$ , \*\*valor- $p < 0,01$ , #valor- $p$  nominal  $< 0,05$ , §valor- $p$  nominal  $< 0,001$

<sup>1</sup> Todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação do estudo.

<sup>2</sup> Média dos mínimos quadrados.

<sup>3</sup> Última observação realizada (LOCF).

#### *Exenatido de libertação prolongada*

Em dois estudos em adultos, exenatido de libertação prolongada 2 mg uma vez por semana, foi comparado com exenatido de libertação imediata 5  $\mu$ g administrado duas vezes por dia durante 4 semanas, seguido de exenatido de libertação imediata 10  $\mu$ g administrado duas vezes por dia. Um estudo durou 24 semanas (n=252) e o outro 30 semanas (n=295), seguido por um estudo aberto de extensão onde, todos os doentes foram tratados com exenatido de libertação prolongada 2 mg uma vez por semana, durante mais 7 anos (n=258). Em ambos os estudos, foi evidente uma redução da HbA<sub>1c</sub> em ambos os grupos de tratamento, logo após as primeiras medições da HbA<sub>1c</sub> pós tratamento (semanas 4 ou 6).

Exenatido de libertação prolongada resultou numa redução estatisticamente significativa da HbA<sub>1c</sub>, comparativamente com doentes a receberem exenatido de libertação imediata (Tabela 4).

Nos indivíduos tratados, observou-se um efeito clinicamente significativo de exenatido de libertação prolongada e exenatido de libertação imediata na HbA<sub>1c</sub>, independentemente da terapêutica antidiabética anterior, em ambos os estudos.

Mais indivíduos conseguiram uma redução clínica e estatisticamente significativa na HbA<sub>1c</sub> com exenatido de libertação prolongada comparativamente com doentes tratados com exenatido de libertação imediata, redução de  $\leq 7\%$  ou  $< 7\%$  nos dois estudos ( $p < 0,05$  e  $p \leq 0,0001$ , respetivamente).

Ambos os doentes tratados com exenatido de libertação prolongada e de libertação imediata, atingiram uma redução no peso comparativamente ao peso no início do estudo, embora a diferença entre os dois grupos de tratamento não tenha sido significativa.

Na extensão não controlada do estudo, os doentes avaliados que passaram de exenatido de libertação imediata para exenatido de libertação prolongada na semana 30 (n=121), atingiram a mesma melhoria na HbA<sub>1c</sub> de -2,0% na Semana 52, comparativamente com o início do estudo, que os doentes tratados com exenatido de libertação prolongada.

Para todos os doentes que completaram a extensão não controlada do estudo de 7 anos (n=122 dos 258 doentes incluídos na fase de extensão), a HbA<sub>1c</sub> aumentou gradualmente ao longo do tempo a partir da semana 52, mas continuou reduzida em relação ao início do estudo após os 7 anos (-1,5%). Nestes doentes a perda de peso foi sustentada ao longo dos 7 anos.

**Tabela 4: Resultados de dois estudos com exenatido de libertação prolongada *versus* libertação imediata, em combinação com dieta e exercício isoladamente, metformina e/ou sulfonilureia e metformina e/ou tiazolidinediona (intenção-de-tratar doentes)**

<b>Estudo de 24 semanas</b>	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg</b>	<b>Exenatido de libertação imediata 10 µg duas vezes por dia</b>
N	129	123
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>		
Início do estudo	8,5	8,4
Variação desde o início do estudo (± EP)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)</b>	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	58	30
<b>Variação da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (± EP)</b>	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
<b>Peso corporal médio (kg)</b>		
Início do estudo	97	94
Variação desde o início do estudo (± EP)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)</b>	-0,95 (-1,91; 0,01)	
<b>Estudo de 30 semanas</b>		
N	148	147
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>		
Início do estudo	8,3	8,3
Variação desde o início do estudo (± EP)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)</b>	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%</b>	73	57
<b>Variação da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (± EP)</b>	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
<b>Peso corporal médio (kg)</b>		
Início do estudo	102	102
Variação desde o início do estudo (± EP)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)</b>	-0,08 (-1,29; 1,12)	

EP = erro padrão, IC = intervalo de confiança, \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,0001$

Foi realizado um estudo de 26 semanas em adultos, onde se comparou exenatido de libertação prolongada 2 mg com insulina glargina uma vez por dia. Comparando com o tratamento com insulina glargina, exenatido de libertação prolongada demonstrou uma variação superior na HbA<sub>1c</sub>, baixou significativamente a média do peso corporal e foi associado a menos acontecimentos de hipoglicemia (Tabela 5).

**Tabela 5: Resultados de um estudo de 26 semanas com exenatido de libertação prolongada versus insulina glargina em combinação com metformina isoladamente ou metformina e sulfonilureia (intenção-de-tratar doentes)**

	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg</b>	<b>Insulina glargina<sup>1</sup></b>
N	233	223
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>		
Início do estudo	8,3	8,3
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-1,5 ( $\pm$ 0,1)*	-1,3 ( $\pm$ 0,1)*
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC a 95%)</b>	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math> 7%</b>	62	54
<b>Variação da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)</b>	-2,1 ( $\pm$ 0,2)	-2,8 ( $\pm$ 0,2)
<b>Peso corporal médio(kg)</b>		
Início do estudo	91	91
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-2,6 ( $\pm$ 0,2)	+1,4 ( $\pm$ 0,2)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)</b>	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

EP = erro padrão, IC = intervalo de confiança, \* $p < 0,05$

<sup>1</sup>A insulina glargina foi doseada para um alvo de concentração da glucose de 4,0 a 5,5 mmol/l (72 a 100 mg/dl).

A dose média de insulina glargina no início do tratamento foi 10,1 UI/dia subindo até 31,1 UI/dia para os doentes tratados com insulina glargina.

Os resultados às 156 semanas foram consistentes com os previamente notificados no relatório interino às 26 semanas. O tratamento com exenatido de libertação prolongada melhorou persistentemente e significativamente o controlo glicémico e o controlo do peso, comparativamente ao tratamento com a insulina glargina. Os resultados de segurança às 156 semanas foram consistentes com os notificados às 26 semanas.

Num estudo em dupla ocultação de 26 semanas com exenatido de libertação prolongada, compararam-se as doses máximas diárias de sitagliptina e pioglitazona em indivíduos adultos a tomarem também metformina. Todos os grupos de tratamento tiveram uma redução significativa na HbA<sub>1c</sub> comparativamente com o início do estudo. Exenatido de libertação prolongada mostrou superioridade em relação à sitagliptina e pioglitazona, relativamente à alteração da HbA<sub>1c</sub> desde o início do estudo.

Exenatido de libertação prolongada mostrou reduções do peso significativamente superiores comparado com a sitagliptina. Doentes a tomarem pioglitazona aumentaram de peso (Tabela 6).



**Tabela 6: Resultados de um estudo de 26 semanas com exenatido de libertação prolongada versus sitagliptina e versus pioglitazona em combinação com metformina (intenção-de-tratar doentes)**

	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg</b>	<b>Sitagliptina 100 mg</b>	<b>Pioglitazona 45 mg</b>
<b>N</b>	160	166	165
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>			
Início do estudo	8,6	8,5	8,5
Varição desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-1,6 ( $\pm$ 0,1)*	-0,9 ( $\pm$ 0,1)*	-1,2 ( $\pm$ 0,1)*
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%) versus sitagliptina</b>	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%) versus pioglitazona</b>	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math> 7%</b>	62	36	49
<b>Varição da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)</b>	-1,8 ( $\pm$ 0,2)	-0,9 ( $\pm$ 0,2)	-1,5 ( $\pm$ 0,2)
<b>Peso corporal médio (kg)</b>			
Início do estudo	89	87	88
Varição desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-2,3 ( $\pm$ 0,3)	-0,8 ( $\pm$ 0,3)	+2,8 ( $\pm$ 0,3)
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%) versus sitagliptina</b>	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
<b>Diferença média desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%) versus pioglitazona</b>	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

EP = erro padrão, IC = intervalo de confiança, \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,0001$

Num estudo de 28 semanas em adultos, em dupla ocultação, foi comparada a associação de exenatido de libertação prolongada e dapagliflozina com exenatido de libertação prolongada isoladamente e dapagliflozina isoladamente em indivíduos a utilizarem também metformina. Todos os grupos de tratamento tiveram uma redução na HbA<sub>1c</sub> em comparação com início do estudo. O grupo de tratamento de exenatido de libertação prolongada e dapagliflozina apresentou reduções superiores na HbA<sub>1c</sub> desde o início do estudo em comparação a exenatido de libertação prolongada isoladamente e dapagliflozina isoladamente (Tabela 7).

A associação de exenatido de libertação prolongada e dapagliflozina demonstrou reduções de peso significativamente maiores em comparação com qualquer um dos outros medicamentos isoladamente (Tabela 7).

**Tabela 7: Resultados de um estudo de 28 semanas de exenatido de libertação prolongada e dapagliflozina versus exenatido de libertação prolongada isoladamente e dapagliflozina isoladamente, em associação com metformina (intenção-de-tratar doentes)**

	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg QW + Dapagliflozina 10 mg QD</b>	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg QW + Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozina 10 mg QD + Placebo QW</b>
<b>N</b>	228	227	230
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>			

	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg QW + Dapagliflozina 10 mg QD</b>	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg QW + Placebo QD</b>	<b>Dapagliflozina 10 mg QD + Placebo QW</b>
Início do estudo	9,3	9,3	9,3
Varição desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>a</sup>	-2,0 ( $\pm$ 0,1)	-1,6 ( $\pm$ 0,1)	-1,4 ( $\pm$ 0,1)
Diferença média desde o início do estudo entre a associação e o medicamento ativo isoladamente (IC 95%)		-0,38* (-0,63; -0,13)	-0,59** (-0,84; -0,34)
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math> 7%</b>	45	27	19
<b>Varição média desde o início do estudo da glucose no plasma em jejum (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)<sup>a</sup></b>	-3,7 ( $\pm$ 0,2)	-2,5 ( $\pm$ 0,2)	-2,7 ( $\pm$ 0,2)
Diferença média desde o início do estudo entre a associação e o medicamento ativo isoladamente (IC 95%)		-1,12** (-1,55; -0,68)	-0,92** (-1,36; -0,49)
<b>Varição média desde o início do estudo da glucose no plasma pós-prandial em 2 horas (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)<sup>a</sup></b>	-4,9 ( $\pm$ 0,2)	-3,3 ( $\pm$ 0,2)	-3,4 ( $\pm$ 0,2)
Diferença média desde o início do estudo entre a associação e o medicamento ativo isoladamente (IC 95%)		-1,54** (-2,10; -0,98)	-1,49** (-2,04; -0,93)
<b>Peso corporal médio (kg)</b>			
Início do estudo	92	89	91
Varição desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>a</sup>	-3,6 ( $\pm$ 0,3)	-1,6 ( $\pm$ 0,3)	-2,2 ( $\pm$ 0,3)
Diferença média desde o início do estudo entre a associação e o medicamento ativo isoladamente (IC 95%)		-2,00** (-2,79; -1,20)	-1,33** (-2,12; -0,55)

QW=uma vez por semana, QD=uma vez por dia, EP=erro padrão, IC=intervalo confiança, N=número de doentes.

<sup>a</sup> Média dos mínimos quadrados ajustada (MMQ) e diferença(s) nos grupos de tratamento da variação desde valores iniciais do estudo na Semana 28 são modelados utilizando um modelo misto com medições repetidas (MMMR) incluindo tratamento, região, categorização da HbA<sub>1c</sub> no início do estudo ( $< 9,0\%$  ou  $\geq 9,0\%$ ), semana, e tratamento por interação semanal como fatores fixos, e valor no início do estudo como uma covariável.

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

Valores- $p$  são todos os valores- $p$  ajustados para multiplicidade.

Análises excluem medições após terapêutica de resgate e após descontinuação prematura do medicamento do estudo.

Num estudo de 28 semanas, em dupla ocultação, em adultos, exenatido de libertação prolongada em combinação com insulina glargina isoladamente ou com metformina foi comparado com placebo em combinação com insulina glargina isoladamente ou com metformina. A insulina glargina foi doseada para um alvo de concentração de glucose plasmática em jejum de 4,0 a 5,5 mmol/l (72 a 99 mg/dl). O

exenatido de libertação prolongada apresentou superioridade em relação ao placebo na redução da HbA<sub>1c</sub> desde o início do estudo até à Semana 28 (Tabela 8).

O exenatido de libertação prolongada foi superior ao placebo na redução do peso corporal na Semana 28 (Tabela 8).

**Tabela 8: Resultados de um estudo de 28 semanas de exenatido de libertação prolongada *versus* placebo, em associação com insulina glargina isoladamente ou com metformina (intenção-de-tratar doentes)**

	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg + Insulina glargina<sup>a</sup></b>	<b>Placebo + Insulina glargina<sup>a</sup></b>
N	230	228
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>		
Início do estudo	8,5	8,5
Varição desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>b</sup>	-1,0 ( $\pm$ 0,1)	-0,2 ( $\pm$ 0,1)
Diferença média na variação desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)	-0,74* (-0,94; -0,54)	
<b>Doentes (%) que atingiram HbA<sub>1c</sub> <math>\leq</math> 7%<sup>c</sup></b>	33*	7
<b>Peso corporal médio (kg)</b>		
Início do estudo	94	94
Varição desde o início do estudo ( $\pm$ EP) <sup>b</sup>	-1,0 ( $\pm$ 0,3)	0,5 ( $\pm$ 0,3)
Diferença média na variação desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)	-1,52* (-2,19; -0,85)	
<b>Varição média desde o início do estudo da glucose plasmática pós-prandial em 2 horas (mmol/l) (<math>\pm</math> EP)<sup>b,d</sup></b>	-1,6 ( $\pm$ 0,3)	-0,1 ( $\pm$ 0,3)
Diferença média na variação desde o início do estudo entre tratamentos (IC 95%)	-1,54* (-2,17; -0,91)	

N=número de doentes em cada grupo de tratamento, EP=erro padrão, IC=intervalo confiança,

\*valor- $p < 0,001$  (ajustado para multiplicidade).

<sup>a</sup>. A variação média dos mínimos quadrados (MQ) na dose média diária de insulina foi de 1.6 unidades para o grupo de exenatido de libertação prolongada e 3.5 unidades para o grupo placebo.

<sup>b</sup>. Média dos mínimos quadrados (MMQ) ajustada e diferença(s) nos grupos de tratamento da variação desde os valores iniciais do estudo na Semana 28 são modelados utilizando um modelo misto com medições repetidas (MMMR) incluindo tratamento, região, categorização da HbA<sub>1c</sub> no início do estudo ( $< 9,0\%$  ou  $\geq 9,0\%$ ), categorização SU no início do estudo (sim vs. não), semana e tratamento por interação semanal como fatores fixos, e valor no início do estudo como uma covariável. A variação absoluta na glucose plasmática pós-prandial na Semana 28 é modelada de forma semelhante utilizando ANCOVA.

<sup>c</sup>. Todos os doentes com dados de parâmetros de avaliação em falta são considerados como não-respondedores.

<sup>d</sup>. Após um teste de tolerância a uma refeição padronizada.

Análises excluem medições após terapêutica de resgate e após descontinuação prematura do medicamento do estudo.

#### Avaliação cardiovascular

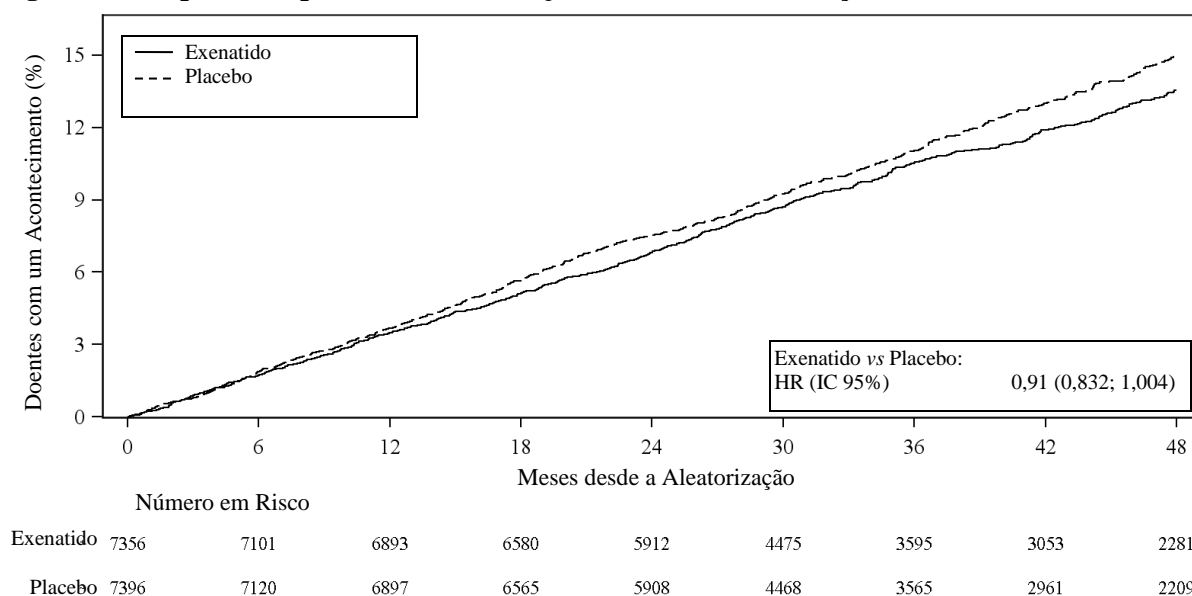
O EXSCEL foi um estudo pragmático de resultado cardiovascular (CV) em doentes adultos com diabetes tipo 2 e qualquer nível de risco CV. Um total de 14.752 doentes foi aleatorizado 1:1 para exenatido de libertação prolongada 2 mg uma vez por semana ou placebo, adicionado ao tratamento habitual em curso, podendo incluir inibidores de SGLT2. Os doentes foram acompanhados como na prática clínica de rotina por uma mediana de 38,7 meses com uma duração de tratamento mediana de 27,8 meses. O estado vital foi conhecido no final do estudo para 98,9% e 98,8% dos doentes no grupo de exenatido de libertação prolongada e placebo, respetivamente. A idade média no início do estudo foi de 62 anos (com 8,5% dos doentes  $\geq 75$  anos). Aproximadamente 62% dos doentes foram do sexo

masculino. O IMC médio foi de 32,7 kg/m<sup>2</sup> e a duração média da diabetes foi de 13,1 anos. A HbA<sub>1c</sub> média foi de 8,1%. Aproximadamente 49,3% tinham compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe]  $\geq 60$  a  $\leq 89$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e 21,6% tinham compromisso renal moderado (TFGe  $\geq 30$  a  $\leq 59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Globalmente, 26,9% dos doentes não tiveram nenhum acontecimento CV prévio, 73,1% tiveram previamente pelo menos um acontecimento CV.

O parâmetro de avaliação primário de segurança (não inferioridade) e eficácia (superioridade) no EXSCEL foi o tempo até à primeira ocorrência de Acontecimento Adverso Cardíaco *Major* (MACE): morte cardiovascular (CV), enfarte do miocárdio (EM) não-fatal ou acidente vascular cerebral não-fatal. A mortalidade por todas as causas foi o parâmetro de avaliação secundário inicialmente avaliado.

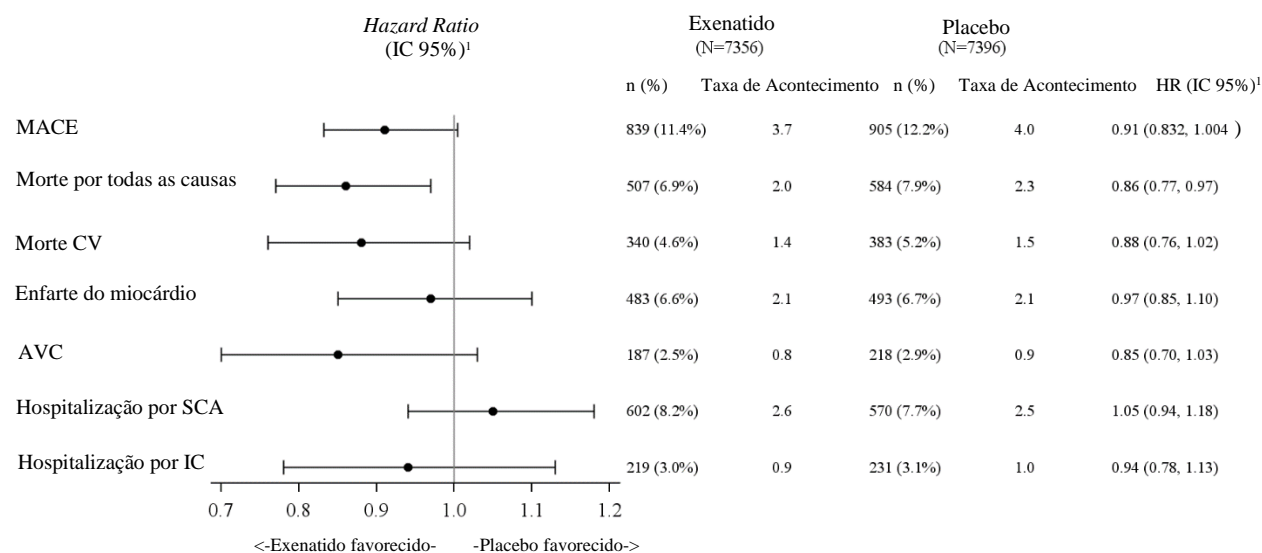
Exenatido de libertação prolongada não aumentou o risco cardiovascular em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 comparativamente a placebo quando adicionado ao tratamento habitual em curso (HR:0,91; IC 95%: 0,832; 1,004; P < 0,001 para não inferioridade) ver Figura 1. Numa análise de subgrupo pré-especificada no EXSCEL, a HR para MACE foi de 0,86 (IC 95%: 0,77-0,97) em doentes com TFGe inicial  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 1,01 (IC 95%: 0,86-1,19) em doentes com TFGe inicial < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Os resultados dos parâmetros de avaliação cardiovasculares composto primário e secundário são apresentados na Figura 2.

**Figura 1: Tempo até ao primeiro MACE adjudicado (doentes intenção de tratar)**



HR=hazard ratio, IC=intervalo de confiança

**Figura 2: Gráfico de floresta: Análise dos Parâmetros de Avaliação Primários e Secundários (doentes intenção de tratar)**



SCA = síndrome coronária aguda; IC = intervalo de confiança; CV = cardiovascular; IC = insuficiência cardíaca; HR = *hazard ratio*; MACE = acontecimento adverso cardíaco *major*; EM = enfarte do miocárdio; n = número de doentes com um acontecimento; N = número de doentes no grupo de tratamento.

<sup>1</sup> HR (substância ativa/placebo) e IC são baseados no modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox, estratificados por acontecimento CV prévio, com o grupo de tratamento apenas como variável explicativa.

A necessidade de medicação anti-hiperglicemiante adicional foi reduzida em 33% no grupo exenatido de libertação prolongada (incidência ajustada à exposição de 10,5 por 100 doentes-ano) em comparação com o grupo placebo (incidência ajustada à exposição de 15,7 por 100 doentes-ano). Observou-se uma redução na HbA<sub>1c</sub> ao longo do ensaio com uma diferença global de tratamento de -0,53% (exenatido de libertação prolongada vs. placebo).

#### Peso corporal

Em estudos com formulações à base de exenatido de libertação prolongada observou-se uma redução no peso corporal comparando com o início do estudo. Esta redução no peso corporal foi observada independentemente da ocorrência de náuseas, embora a redução fosse maior no grupo com náuseas (redução média de -1,9 kg a -5,2 kg com náuseas *versus* -1,0 kg a -2,9 kg sem náuseas).

#### Glucose no plasma/soro

O tratamento com exenatido de libertação prolongada resultou numa redução significativa das concentrações de glucose no plasma/soro em jejum, as quais se observaram nas primeiras 4 semanas. No estudo controlado com placebo com insulina glargina, a variação desde o início do estudo até à Semana 28 na glucose plasmática em jejum foi de -0,7 mmol/l para o grupo de exenatido de libertação prolongada e -0,1 mmol/l para o grupo placebo. Também se observaram reduções adicionais nas concentrações pós-prandiais.

Para as duas formulações de exenatido de libertação prolongada, a melhoria nas concentrações de glucose no plasma em jejum, foi sustentada durante 52 semanas.

#### Função da célula beta

Estudos clínicos com formulações de exenatido de libertação prolongada indicaram uma melhoria na função das células beta, utilizando medidas tais como o modelo de avaliação da homeostase (HOMA-B). O efeito na função da célula beta foi sustentado durante 52 semanas.

#### Tensão arterial

Em estudos com formulações de exenatido de libertação prolongada foi observada uma redução na tensão arterial sistólica (0,8 mmHg a 4,7 mmHg). No estudo comparativo de 30 semanas com exenatido de libertação imediata, tanto exenatido de libertação prolongada como exenatido de libertação imediata reduziram significativamente a tensão arterial sistólica desde o início do estudo

( $4,7 \pm 1,1$  mmHg e  $3,4 \pm 1,1$  mmHg, respetivamente); a diferença entre tratamentos não foi significativa. As melhorias na tensão arterial mantiveram-se durante 52 semanas.

No estudo controlado com placebo com insulina glargina, a variação desde o início do estudo até à Semana 28 na tensão arterial sistólica foi de -2,6 mmHg para o grupo de exenatido de libertação prolongada e -0,7 mmHg para o grupo placebo.

O tratamento com a associação de exenatido de libertação prolongada e dapagliflozina resultou, na 28 Semana, numa redução significativa da variação média da tensão arterial sistólica de  $-4,3 \pm 0,8$  mmHg em comparação com exenatido de libertação prolongada isoladamente de  $-1,2 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,01$ ) ou de dapagliflozina isoladamente de  $-1,8 \pm 0,8$  mmHg ( $p < 0,05$ ).

#### Lípidos em jejum

Formulações de exenatido de libertação prolongada demonstraram não ter efeitos negativos nos parâmetros lipídicos.

#### População pediátrica

A eficácia e segurança de exenatido de libertação prolongada 2 mg uma vez por semana ou placebo foram avaliadas num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de grupos paralelos em adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos com diabetes tipo 2 tratados isoladamente com dieta e exercício ou em associação com uma dose estável de agentes antidiabéticos orais e/ou insulina. O exenatido de libertação prolongada foi superior ao placebo na redução da HbA<sub>1c</sub> após 24 semanas (Tabela 9).

**Tabela 9: Resultados de um estudo de 24 semanas de exenatido de libertação prolongada *versus* placebo, em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 10 anos (doentes intenção-de-tratar)**

	<b>Exenatido de libertação prolongada 2 mg QW</b>	<b>Placebo QW</b>
<b>População em Intenção de Tratar (N)</b>	58	24
<b>HbA<sub>1c</sub> média (%)</b>		
Início do estudo	8,11	8,22
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Diferença média na variação desde o início do estudo <i>vs.</i> Placebo (IC 95%) <sup>a</sup>	-0,85 (-1,51; -0,19)*	
<b>Média da glucose plasmática em jejum (mmol/l)</b>		
Início do estudo	9,24	9,08
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Diferença média na variação desde o início do estudo <i>vs.</i> Placebo (IC 95%) <sup>b</sup>	-1,2 (-2,72; 0,32)	
<b>Peso corporal médio (kg)</b>		
Início do estudo	100,33	96,96
Variação desde o início do estudo ( $\pm$ EP)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Diferença média na variação desde o início do estudo <i>vs.</i> Placebo (IC 95%) <sup>b</sup>	-1,22 (-3,59; 1,15)	
<b>Proporção que atingiu HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0%</b>	31,0%	8,3%
<b>Proporção que atingiu HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%</b>	19,0%	4,2%
<b>Proporção que atingiu HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5%</b>	19,0%	4,2%

\*p=0,012

<sup>a</sup> A média dos mínimos quadrados (MMQ) ajustada e a diferença nos grupos de tratamento da variação desde os valores iniciais em cada visita são modeladas utilizando um MMMR, incluindo grupo de tratamento, região, visita, grupo de tratamento por interação de visita, HbA<sub>1c</sub> no início do estudo e

HbA<sub>1c</sub> no início do estudo por interação de visita como efeitos fixos, utilizando uma interação matriz de covariância não estruturada.

<sup>b</sup> A média dos mínimos quadrados (MMQ) ajustada e a diferença nos grupo de tratamento da variação desde os valores iniciais em cada visita são modeladas utilizando um MMMR, incluindo grupo de tratamento, região, visita, grupo de tratamento por interação de visita, valor no início do estudo, rastreio de HbA<sub>1c</sub> (< 9,0% ou ≥ 9,0%), e valor inicial por interação de visita como efeitos fixos, utilizando uma matriz de covariância não estruturada.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades de absorção do exenatido refletem as propriedades de liberação prolongada da formulação do exenatido de liberação prolongada. Uma vez absorvido para a circulação, o exenatido é distribuído e eliminado de acordo com as suas propriedades farmacocinéticas sistêmicas conhecidas (tal como descrito nesta secção).

### Absorção

Após administração semanal de 2 mg de Bydureon BCise, as concentrações médias de exenatido excederam as concentrações mínimas eficazes (~50 pg/ml) em 2 semanas com um aumento gradual nas concentrações plasmáticas médias de exenatido até à Semana 8. Subsequentemente, as concentrações de exenatido de aproximadamente 153-208 pg/ml mantiveram-se, indicando que tinha sido atingido o estado estacionário. As concentrações de exenatido no estado estacionário mantiveram-se durante a semana de intervalo entre doses, com uma flutuação mínima pico a vale com esta concentração terapêutica média.

### Distribuição

A média do volume de distribuição aparente do exenatido após administração subcutânea de uma dose única de exenatido é 28 l.

### Biotransformação e eliminação

Estudos não clínicos demonstraram que o exenatido é predominantemente eliminado por filtração glomerular com subsequente degradação proteolítica. A depuração média aparente do exenatido é 9 l/h. Estas características farmacocinéticas do exenatido são independentes da dose.

Aproximadamente 10 semanas após a descontinuação da terapêutica com exenatido de liberação prolongada, as concentrações plasmáticas médias de exenatido caíram abaixo das concentrações mínimas detetáveis.

### Populações especiais

#### *Compromisso renal*

Não foram observadas diferenças clínicas significativas ou de tolerabilidades nas concentrações de exenatido em estado estacionário em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (TFGe 30 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a receber Bydureon BCise, comparativamente aos que têm função renal normal.

#### *Insuficiência hepática*

Não foram efetuados estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência hepática. Exenatido é excretado principalmente pelos rins, por isso, não se espera que a disfunção hepática afete as concentrações de exenatido no sangue.

#### *Género, raça e peso corporal*

O género, a raça e o peso corporal não têm influência clinicamente relevante na farmacocinética do exenatido.

#### *Idosos*

Os dados nos idosos são limitados, mas não sugerem alterações relevantes na exposição do exenatido com o aumento da idade até cerca de 75 anos de idade.

Num estudo de farmacocinética com exenatido de liberação imediata em doentes com diabetes tipo 2, a administração de exenatido (10 µg) resultou num aumento médio da AUC do exenatido em cerca de

36% em 15 indivíduos idosos com idades dos 75 aos 85 anos comparados com 15 indivíduos com idade dos 45 aos 65 anos, provavelmente devido à redução da função renal no grupo mais idoso (ver secção 4.2).

#### *População pediátrica*

A análise farmacocinética populacional em adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos com diabetes *mellitus* tipo 2 com baixo título de ADA demonstrou que a administração de exenatido de libertação prolongada (2 mg) resultou em exposição semelhante à observada em adultos.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade efetuados com formulações de exenatido de libertação imediata ou exenatido de libertação prolongada.

Foram observados tumores na tiroide, em ratos e murganhos, com agonistas do recetor GLP-1 de longa ação. Num estudo de carcinogenicidade de 2-anos em ratos, com exenatido de libertação prolongada, foi observado um aumento da incidência de adenomas de células-C e carcinomas de células-C com doses  $\geq 2$ -vezes a exposição sistémica humana baseada na AUC. Atualmente desconhece-se a relevância clínica destes resultados.

Os estudos em animais com exenatido não indicaram efeitos nefastos no que respeita a fertilidade; doses elevadas de exenatido provocaram efeitos no esqueleto e reduziram o crescimento fetal e neonatal.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Pó

poli (D,L-láctido-co-glicólido)  
sacarose

#### Veículo

Triglicerídeos de cadeia média

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Antes da utilização as canetas podem ser guardadas até 4 semanas abaixo de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

As canetas têm que ser conservadas na horizontal.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

A suspensão é embalada num cartucho de vidro Tipo I de 2 ml, selado numa extremidade com uma combinação (*combiseal*) de tampa/selo de borracha (bromobutilo), e na outra extremidade um êmbolo



de borracha (bromobutilo). O medicamento final consiste num cartucho cheio de suspensão dentro do dispositivo caneta. A caneta contém uma agulha integrada.

Embalagens de 4 canetas pré-cheias unidose (BCise) e embalagem múltipla com 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias unidose.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A caneta pré-cheia é para uma única utilização.

Os doentes e cuidadores devem ser treinados pelo seu profissional de saúde.

A caneta BCise tem que ser removida do frigorífico e deixada na horizontal pelo menos 15 minutos antes da injeção. A suspensão tem que ser misturada por agitação forte pelo menos 15 segundos. A suspensão deve ser visualmente inspecionada antes da utilização. A suspensão apenas deve ser utilizada se estiver uniformemente misturada, branca a esbranquiçada e turva, sem se visualizar medicamento branco nos lados, na base ou topo da janela da caneta. Após a mistura completa da suspensão, os passos de preparação têm que ser completados imediatamente e a suspensão injetada subcutaneamente. Por favor leia o folheto informativo e as “Instruções para o Utilizador” para informação adicional sobre a suspensão e administração.

O doente deve ser instruído para eliminar a caneta de forma segura após cada injeção.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/696/005-006

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 17 de junho de 2011  
Data da última renovação: 18 de fevereiro de 2016

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Suécia

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park,  
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA  
Reino Unido

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM - “KIT” DE 4 UNIDOSES**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada  
exenatido

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 2 mg de exenatido.

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Pó

poli (D,L-láctido-co-glicólido)

sacarose

Solvente:

carmelose sódica

cloreto de sódio

polissorbato 20

fosfato monossódico di-hidratado

fosfato dissódico hepta-hidratado

água para preparações injetáveis

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

**Pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada.**

Cada embalagem contém 4 “kits” unidose:

1 “kit” unidose contém:

1 frasco para injetáveis com 2 mg de exenatido

1 seringa pré-cheia de 0,65 ml de solvente

1 conector para frasco para injetáveis

2 agulhas para injeção

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Seguir as Instruções para o Utilizador para preparar e injetar a sua dose.

Via subcutânea

Bydureon deve ser injetado imediatamente após a suspensão do pó no solvente.

Uma vez por semana

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

O “kit” pode ser guardado até 4 semanas a temperatura inferior a 30°C antes de utilizar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/696/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

<b>16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE</b>
----------------------------------

bydureon

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN



## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO**

**CARTONAGEM INTERIOR, EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 3 X (4 “KITS” UNIDOSE) - SEM BLUE BOX**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada  
exenatido

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 2 mg de exenatido.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Pó

poli (D,L-láctido-co-glicólido)

sacarose

Solvente

carmelose sódica

cloreto de sódio

polissorbato 20

fosfato monossódico di-hidratado

fosfato dissódico hepta-hidratado

água para preparações injetáveis

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada.

Parte de uma embalagem múltipla de 3 x (4 “kits” unidose). Não se vende separadamente.

Cada embalagem contém 4 “kits” unidose:

1 “kit” unidose contém:

1 frasco para injetáveis com 2 mg de exenatido

1 seringa pré-cheia de 0,65 ml de solvente

1 conector para frasco para injetáveis

2 agulhas para injeção

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Seguir as Instruções para o Utilizador para preparar e injetar a sua dose.

Via subcutânea

Bydureon deve ser injetado imediatamente após a suspensão do pó no solvente.

Uma vez por semana

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

O “kit” pode ser guardado até 4 semanas a temperatura inferior a 30°C antes de utilizar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/696/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

<b>16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE</b>
----------------------------------

bydureon

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 3 X (4 “KITS” UNIDOSE) - INCLUINDO A BLUE BOX**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada  
exenatido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 2 mg de exenatido

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Pó

poli (D,L-láctido-co-glicólido)

sacarose

Solvente:

carmelose sódica

cloreto de sódio

polissorbato 20

fosfato monossódico di-hidratado

fosfato dissódico hepta-hidratado

água para preparações injetáveis

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada.

Embalagem múltipla de 3 x (4 “kits” unidose). Não se vende separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Seguir as Instruções para o Utilizador para preparar e injetar a sua dose.

Via subcutânea

Bydureon deve ser injetado imediatamente após a suspensão do pó no solvente.

Uma vez por semana

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

O “kit” pode ser guardado até 4 semanas a temperatura inferior a 30°C antes de utilizar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/696/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

bydureon

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Bydureon 2 mg pó para uso injetável  
exenatido  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2 mg

**6. OUTRAS**

AstraZeneca AB

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO SOLVENTE**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Solvente para Bydureon

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,65 ml

**6. OUTRAS**

AstraZeneca AB



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM (EMBALAGEM DE 4 CANETAS PRÉ-CHEIAS UNIDOSE)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada em caneta pré-cheia exenatido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia contém 2 mg de exenatido. Após suspensão, a dose disponibilizada é de 2 mg/0,65 ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Pó

poli (D,L-láctido-co-glicólido)

sacarose

Solvente:

carmelose sódica

cloreto de sódio

polissorbato 20

fosfato monossódico di-hidratado

fosfato dissódico hepta-hidratado

água para preparações injetáveis

hidróxido de sódio

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada.

4 canetas pré-cheias unidose

1 agulha para injeção extra

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Seguir as Instruções para o Utilizador para preparar e injetar a sua dose.

Via subcutânea

Apenas para uma única utilização

Bydureon tem que ser injetado imediatamente após mistura.

Uma vez por semana

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

A caneta pré-cheia pode ser guardada até 4 semanas a temperatura inferior a 30°C antes de utilizar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/696/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

bydureon

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO**

**CARTONAGEM INTERIOR DE EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 3 X (4 CANETAS PRÉ-CHEIAS UNIDOSE) - SEM BLUE BOX**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada em caneta pré-cheia exenatido

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia contém 2 mg de exenatido. Após suspensão, a dose disponibilizada é 2 mg/0,65 ml.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Pó

poli (D,L-láctido-co-glicólido)

sacarose

Solvente:

carmelose sódica

cloreto de sódio

polissorbato 20

fosfato monossódico di-hidratado

fosfato dissódico hepta-hidratado

água para preparações injetáveis

hidróxido de sódio

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada.

4 canetas pré-cheias unidose. Parte de uma embalagem múltipla, não pode ser vendida separadamente.

1 agulha para injeção extra

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Seguir as Instruções para o Utilizador para preparar e injetar a sua dose.

Via subcutânea

Apenas para uma única utilização

Bydureon tem que ser injetado imediatamente após mistura.

Uma vez por semana

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

A caneta pré-cheia pode ser guardada até 4 semanas a temperatura inferior a 30°C antes de utilizar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/696/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

<b>16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE</b>
----------------------------------

bydureon

<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚTIPLA DE 3 X (4 CANETAS PRÉ-CHEIAS UNIDOSE) - INCLUINDO BLUE BOX****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada em caneta pré-cheia exenatido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia contém 2 mg de exenatido. Após suspensão, a dose disponibilizada é 2 mg/0,65 ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Pó

poli (D,L-láctido-co-glicólido)

sacarose

Solvente:

carmelose sódica

cloreto de sódio

polissorbato 20

fosfato monossódico di-hidratado

fosfato dissódico hepta-hidratado

água para preparações injetáveis

hidróxido de sódio

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada.

Embalagem múltipla: 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias unidose

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Seguir as Instruções para o Utilizador para preparar e injetar a sua dose.

Via subcutânea

Apenas para uma única utilização

Bydureon tem que ser injetado imediatamente após mistura.

Uma vez por semana

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

A caneta pré-cheia pode ser guardada até 4 semanas a temperatura inferior a 30°C antes de utilizar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/696/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

bydureon



<b>17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D</b>
--

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada  
exenatido  
SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2 mg

**6. OUTRAS**

AstraZeneca AB

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM (EMBALAGEM DE 4 CANETAS PRÉ-CHEIAS UNIDOSE)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bydureon 2 mg suspensão injetável de liberação prolongada em caneta pré-cheia  
exenatido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia disponibiliza uma dose de 2 mg de exenatido em 0,85 ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Pó

poli (D,L-láctido-co-glicólido)

sacarose

Veículo

Triglicéridos de cadeia média (TCM)

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão injetável de liberação prolongada

4 canetas pré-cheias unidose (BCise)

BCise

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Seguir as instruções para o utilizador para preparar e injetar a sua dose.

Apenas para uma única utilização

Uma vez por semana

Agitar vigorosamente antes de utilizar.

Bydureon tem que ser injetado imediatamente após mistura e preparação.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Antes da utilização a caneta pré-cheia pode ser guardada até 4 semanas abaixo de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A caneta pré-cheia tem que ser conservada na horizontal.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/696/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

bydureon bcise

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO**

**CARTONAGEM INTERIOR DE EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 3 X (4 CANETAS PRÉ-CHEIAS UNIDOSE) - SEM BLUE BOX**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bydureon 2 mg suspensão injetável de liberação prolongada em caneta pré-cheia  
exenatido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia disponibiliza uma dose de 2 mg de exenatido em 0,85 ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Pó

poli (D,L-láctido-co-glicólido)

sacarose

Veículo

Triglicéridos de cadeia média (TCM)

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão injetável de liberação prolongada

4 canetas pré-cheias unidose (BCise). Parte de uma embalagem múltipla, não pode ser vendida separadamente.

BCise

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Seguir as instruções para o utilizador para preparar e injetar a sua dose.

Apenas para uma única utilização

Uma vez por semana

Agitar vigorosamente antes de utilizar.

Bydureon tem que ser injetado imediatamente após mistura e preparação.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Antes da utilização a caneta pré-cheia pode ser guardada até 4 semanas abaixo de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A caneta pré-cheia tem que ser conservada na horizontal.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/696/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

bydureon bcise

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM EXTERIOR DE EMBALAGEM MÚLTIPLA DE 3 X (4 CANETAS PRÉ-CHEIAS UNIDOSE) - COM BLUE BOX**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Bydureon 2 mg suspensão injetável de liberação prolongada em caneta pré-cheia exenatido

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada caneta pré-cheia disponibiliza uma dose de 2 mg de exenatido em 0,85 ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes:

Pó

poli (D,L-láctido-co-glicólido)

sacarose

Veículo

Triglicéridos de cadeia média (TCM)

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Suspensão injetável de liberação prolongada

Embalagem múltipla: 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias unidose (BCise)

BCise

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Seguir as instruções para o utilizador para preparar e injetar a sua dose.

Apenas para uma única utilização

Uma vez por semana

Agitar vigorosamente antes de utilizar.

Bydureon tem que ser injetado imediatamente após mistura e preparação.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**



**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Antes da utilização a caneta pré-cheia pode ser guardada até 4 semanas abaixo de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

A caneta pré-cheia tem que ser conservada na horizontal.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/696/006

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

bydureon bcise

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

<b>18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA</b>
--

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Bydureon 2 mg suspensão injetável de liberação prolongada  
exenatido  
SC  
BCise

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2 mg

**6. OUTRAS**

AstraZeneca AB

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada exenatido**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Bydureon e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Bydureon
3. Como utilizar Bydureon
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Bydureon
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Bydureon e para que é utilizado**

Bydureon contém a substância ativa exenatido. É um medicamento injetável utilizado para melhorar o controlo do açúcar no sangue em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos com diabetes *mellitus* tipo 2.

Este medicamento é utilizado em combinação com os seguintes medicamentos para a diabetes: metformina, sulfonilureias, tiazolidinedionas (a terapêutica em associação com tiazolidinediona foi estudada apenas em doentes adultos), inibidores SGLT2 e/ou insulina de ação longa. O seu médico está a receitar-lhe este medicamento como um medicamento adicional que ajuda a controlar o açúcar no seu sangue. Continue a seguir a sua dieta e o seu plano de exercício.

Tem diabetes porque o seu corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no seu sangue ou porque o seu corpo não é capaz de utilizar a insulina apropriadamente. Este medicamento ajuda o seu corpo a aumentar a produção de insulina quando o seu nível de açúcar no sangue está alto.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Bydureon**

##### **Não utilize Bydureon:**

- Se tem alergia ao exenatido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista antes de utilizar Bydureon acerca do seguinte:

- Se utilizar este medicamento em combinação com uma sulfonilureia, dado que pode ocorrer uma baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia). Teste os seus níveis de açúcar no sangue regularmente. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista se não tiver a certeza se qualquer outro dos seus medicamentos contém uma sulfonilureia.
- Se tiver diabetes tipo 1 ou cetoacidose diabética, dado que este medicamento não deve ser utilizado.

- Como injetar este medicamento. Deve ser injetado sob a pele e não numa veia ou num músculo.
- Se tiver problemas graves com o esvaziamento do seu estômago (incluindo gastroparesia) ou problemas de digestão, dado que a utilização deste medicamento não é recomendada. A substância ativa neste medicamento atrasa o esvaziamento do estômago, por isso os alimentos passam mais lentamente através do seu estômago.
- Se alguma vez teve uma inflamação do pâncreas (pancreatite) (ver secção 4).
- Se perder peso demasiado depressa (mais do que 1,5 kg por semana) fale com o seu médico, pois isso pode causar problemas como cálculos biliares.
- Se tiver doença grave nos rins ou se estiver a fazer diálise, dado que a utilização deste medicamento não é recomendada.
- Se sabe que vai ser submetido a uma cirurgia na qual estará sob anestesia (a dormir), informe o seu médico de que está a tomar Bydureon.

Bydureon não é uma insulina e, por conseguinte, não deve ser utilizado como um substituto da insulina.

### **Crianças e adolescentes**

Bydureon pode ser utilizado em adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos. Não existem dados disponíveis sobre a utilização deste medicamento em crianças com menos de 10 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Bydureon**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, particularmente:

- outros medicamentos utilizados no tratamento da diabetes tipo 2, como medicamentos que funcionam como o Bydureon (por exemplo: liraglutido ou outros medicamentos contendo exenatido), dado que não se recomenda a toma destes medicamentos com Bydureon.
- medicamentos utilizados para fluidificar o sangue (anticoagulantes), por exemplo Varfarina uma vez que vai necessitar de monitorização adicional de alterações na INR (medida da fluidez do sangue) durante o início da terapêutica com este medicamento.
- um medicamento que contém uma sulfonilureia, dado que pode ocorrer uma baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia) quando combinado com Bydureon.
- se estiver a utilizar insulina, o seu médico informá-lo-á de como reduzir a dose de insulina e recomendar-lhe-á que monitorize mais frequentemente a sua glicemia, de modo a evitar hiperglicemia (nível elevado de açúcar no sangue) e cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes que ocorre quando o organismo não é capaz de quebrar a glucose, devido a insuficiência em insulina).

### **Gravidez e amamentação**

Desconhece-se se este medicamento pode prejudicar o seu feto, pelo que não deve ser utilizado durante a gravidez e por pelo menos 3 meses antes de uma gravidez planeada.

Desconhece-se se exenatido passa para o leite materno. Não deve utilizar este medicamento enquanto estiver a amamentar.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Deve utilizar contraceção se pode potencialmente engravidar durante o tratamento com este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Se utilizar este medicamento em combinação com uma sulfonilureia, pode ocorrer uma baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia). A hipoglicemia pode diminuir a sua capacidade de concentração. Por favor tenha isto em consideração em todas as situações onde possa estar em risco ou colocar outros em risco (por exemplo conduzir uma viatura ou utilizar máquinas).

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Bydureon**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, i.e. é praticamente “livre de sódio”.

### **Bydureon contém polissorbatos**

Este medicamento contém 0,67 mg de polissorbato 20 (E432) disponibilizado ao doente por dose. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você ou o seu filho têm alguma alergia conhecida.

## **3. Como utilizar Bydureon**

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista se tiver dúvidas.

Deve injetar este medicamento uma vez por semana, em qualquer altura do dia, com ou sem alimentos.

Deve injetar este medicamento sob a pele (injeção subcutânea) na área do seu estômago (abdómen), na parte superior da perna (coxa), ou na parte superior e posterior do braço. Não injete numa veia ou músculo.

Pode utilizar a mesma parte do corpo todas as semanas. Certifique-se que escolhe um local diferente nessa área para a sua injeção.

Nunca misture insulina e Bydureon juntos na mesma injeção. Se necessita administrar a si próprio, ambas ao mesmo tempo, utilize duas injeções separadas. Pode administrar ambas as injeções na mesma área do corpo (por exemplo, área do estômago), mas não deve administrar as injeções próximas uma da outra.

Teste os seus níveis de glucose no sangue regularmente, é especialmente importante fazê-lo se estiver a utilizar também uma sulfonilureia.

### **Consulte as “Instruções para o Utilizador” incluídas na embalagem, para injetar Bydureon.**

O seu médico ou enfermeiro diabetologista deverá ensiná-lo a injetar este medicamento antes de o utilizar pela primeira vez.

Verifique se o líquido da seringa está límpido e sem partículas em suspensão antes de começar. Após misturar, utilize a suspensão apenas se a mistura estiver branca a esbranquiçada e turva. Se vir pedaços de pó seco agarrados ao fundo ou às paredes do frasco para injetáveis, o medicamento NÃO está bem misturado. Agite outra vez vigorosamente até estar bem misturado.

Deve injetar este medicamento imediatamente após misturar o pó com o solvente.

Utilize uma agulha para injeção nova em cada administração e deite-a fora em segurança após cada utilização conforme instruções do seu médico ou enfermeiro diabetologista.

### **Se utilizar mais Bydureon do que deveria**

Se utilizar mais deste medicamento do que deveria, por favor consulte o seu médico primeiro dado que poderá necessitar de tratamento médico. Utilizar em demasia este medicamento pode provocar náuseas, vômitos, tonturas ou sintomas de baixa de açúcar no sangue (ver secção 4).

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Bydureon**

Pode querer escolher um dia na semana para fazer sempre a sua injeção de Bydureon.

Se uma dose for esquecida e ainda faltarem pelo menos 3 dias ou mais para a sua próxima dose, então tome a dose esquecida assim que possível. Para a sua próxima injeção pode retomar o seu dia de semana escolhido.

Se uma dose for esquecida e faltarem apenas 1 ou 2 dias para a sua próxima dose, salte a dose esquecida e tome a próxima dose como habitual, no dia escolhido. Pode também alterar o dia escolhido para injeção, desde que a sua última dose tenha sido administrada 3 ou mais dias antes.

Não administre duas doses de Bydureon no espaço de 3 dias entre elas.

#### **Se não tiver a certeza de que administrou a dose completa de Bydureon**

Se não tiver a certeza de que administrou a sua dose completa, não injete outra dose deste medicamento, administre-a apenas na semana seguinte, conforme planeado.

#### **Se parar de utilizar Bydureon**

Se achar que deve interromper a utilização deste medicamento consulte primeiro o seu médico. Se deixar de utilizar este medicamento isso pode afetar os seus níveis de açúcar no sangue.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Têm sido raramente comunicadas **reações alérgicas graves** (anafilaxia) (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).

Deve consultar imediatamente o seu médico se tiver sintomas como:

- Inchaço da face, língua ou garganta (angioedema)
- Hipersensibilidade (erupções na pele, comichão e rápido inchaço dos tecidos do pescoço, face, boca ou garganta)
- Dificuldade em engolir
- Urticária e dificuldade em respirar

Têm sido pouco frequentemente comunicados **casos de inflamação do pâncreas** (pancreatite) (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas) em doentes a receber este medicamento. A pancreatite pode ser uma condição grave, que pode potencialmente pôr a vida em risco.

- Informe o seu médico se tiver tido pancreatite, cálculos biliares, alcoolismo ou valores de triglicéridos muito altos. Estes estados clínicos podem aumentar o risco de ter uma pancreatite ou de a voltar a ter, quer esteja ou não a administrar este medicamento.
- PARE de administrar este medicamento e contacte o seu médico imediatamente se tiver dores de estômago **graves e que duram muito tempo**, com ou sem vômitos, pois pode ter uma inflamação do pâncreas (pancreatite).

#### **Efeitos indesejáveis muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- náuseas (náuseas são muito frequentes quando se inicia o tratamento com este medicamento, mas diminuem com o tempo na maioria dos doentes)
- diarreia
- hipoglicemia (baixa de açúcar no sangue) quando tomado com um medicamento que contém uma **sulfonilureia**.

Quando se utiliza este medicamento com um medicamento que contém uma **sulfonilureia**, podem ocorrer episódios de baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia, geralmente ligeira a moderada). Pode



ter que reduzir a sua dose de sulfonilureia enquanto está a utilizar este medicamento. Os sinais e sintomas de baixa de açúcar no sangue podem incluir dor de cabeça, sonolência, fraqueza, tonturas, confusão, irritabilidade, fome, batimentos cardíacos rápidos, suores e sensação de nervosismo. O seu médico deve informá-lo como tratar a baixa de açúcar no sangue.

**Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- hipoglicemia (baixa de açúcar no sangue) quando tomado com uma insulina
- tonturas
- dor de cabeça
- vômitos
- falta de energia e forças
- cansaço (fadiga)
- prisão de ventre
- dor na zona do estômago (dor de barriga)
- distensão abdominal (inchaço na zona do estômago)
- indigestão
- flatulência (libertação de gases com mais frequência)
- azia
- diminuição do apetite

Este medicamento pode reduzir o seu apetite, a quantidade de comida que ingere e o seu peso.

Se perder peso demasiado depressa (mais de 1,5 kg por semana) fale com o seu médico, pois isto pode causar problemas como cálculos biliares.

- reações no local de injeção

Se tiver uma reação no local de injeção (vermelhidão, erupção na pele ou comichão), pode querer pedir ao seu médico algum medicamento que ajude a aliviar estes sinais ou sintomas. Pode ver ou sentir um pequeno alto sob a pele após a sua injeção; deve desaparecer após 4 ou 8 semanas. Não deve ser preciso interromper o seu tratamento.

**Efeitos indesejáveis pouco frequentes**

- diminuição da função renal (dos rins)
- desidratação, por vezes com diminuição da função renal (dos rins)
- obstrução intestinal (bloqueio no intestino)
- arrotar
- sabor peculiar na boca
- aumento da transpiração (sudorese)
- perda de cabelo
- sonolência
- um atraso no esvaziamento do estômago
- vesícula biliar inflamada
- cálculos biliares

**Efeitos indesejáveis raros**

- sensação de nervosismo

**Desconhecidos** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Adicionalmente foram notificados **outros efeitos indesejáveis**:

- hemorragias ou nódoas negras mais facilmente do que é normal devido a um nível baixo de plaquetas no sangue.
- foram comunicadas alterações da INR (medida da fluidez do sangue) quando se utiliza em conjunto com varfarina.
- reações na pele no local de injeção após a injeção de exenatido. Estas incluem: cavidade com pus (abscesso), e zona da pele inchada ou vermelha que se sente quente e sensível (celulite).

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Bydureon**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Não congelar.

Antes de ser utilizado o “kit” pode ser guardado até 4 semanas a uma temperatura inferior a 30°C.

Conserve na embalagem de origem para proteger da luz.

Deite fora qualquer “kit” de Bydureon que tenha sido congelado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Bydureon**

- A substância ativa é exenatido. Cada frasco para injetáveis contém 2 mg de exenatido.
- Os outros componentes são:
- No pó: poli (D,L-láctido-co-glicólido) e sacarose.
- No solvente: carmelose sódica, cloreto de sódio, polissorbato 20, fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico hepta-hidratado e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Bydureon e conteúdo da embalagem**

Pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada.

O pó é branco a esbranquiçado e o solvente é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido, ou a castanho pálido.

Cada “kit” de dose única consiste num frasco para injetáveis contendo 2 mg de exenatido pó, uma seringa pré-cheia contendo 0,65 ml de solvente, um conector para frasco para injetáveis e duas agulhas para injeção. Uma das agulhas é extra.

Este medicamento está disponível em embalagem com 4 “kits” de dose única e 3 embalagens de 4 “kits” de dose única. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

### **Fabricante**

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

Reino Unido

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

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

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Ísland**

Vistor hf.

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.

Sími: +354 535 7000

Tel: +421 2 5737 7777

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### **Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada em caneta pré-cheia** exenatido

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Bydureon e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Bydureon
3. Como utilizar Bydureon
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Bydureon
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Bydureon e para que é utilizado**

Bydureon contém a substância ativa exenatido. É um medicamento injetável utilizado para melhorar o controlo do açúcar no sangue em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos com diabetes *mellitus* tipo 2.

Este medicamento é utilizado em combinação com os seguintes medicamentos para a diabetes: metformina, sulfonilureias, tiazolidinedionas (a terapêutica em associação com tiazolidinediona foi estudada apenas em doentes adultos), inibidores SGLT2 e/ou uma insulina de ação longa. O seu médico está a receitar-lhe este medicamento como um medicamento adicional que ajuda a controlar o açúcar no seu sangue. Continue a seguir a sua dieta e o seu plano de exercício.

Tem diabetes porque o seu corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no seu sangue ou porque o seu corpo não é capaz de utilizar a insulina apropriadamente. Este medicamento ajuda o seu corpo a aumentar a produção de insulina quando o seu nível de açúcar no sangue está alto.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Bydureon**

##### **Não utilize Bydureon:**

- Se tem alergia ao exenatido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista antes de utilizar Bydureon acerca do seguinte:

- Se utilizar este medicamento em combinação com uma sulfonilureia, dado que pode ocorrer uma baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia). Teste os seus níveis de açúcar no sangue regularmente. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista se não tiver a certeza se qualquer outro dos seus medicamentos contém uma sulfonilureia.

- Se tiver diabetes tipo 1 ou cetoacidose diabética, dado que este medicamento não deve ser utilizado.
- Como injetar este medicamento. Deve ser injetado sob a pele e não numa veia ou num músculo.
- Se tiver problemas graves com o esvaziamento do seu estômago (incluindo gastroparesia) ou problemas de digestão, dado que a utilização deste medicamento não é recomendada. A substância ativa neste medicamento atrasa o esvaziamento do estômago, por isso os alimentos passam mais lentamente através do seu estômago.
- Se alguma vez teve uma inflamação do pâncreas (pancreatite) (ver secção 4).
- Se perder peso demasiado depressa (mais do que 1,5 kg por semana) fale com o seu médico, pois isso pode causar problemas como cálculos biliares.
- Se tiver doença grave nos rins ou se estiver a fazer diálise, dado que a utilização deste medicamento não é recomendada.
- Se sabe que vai ser submetido a uma cirurgia na qual estará sob anestesia (a dormir), informe o seu médico de que está a tomar Bydureon.

Bydureon não é uma insulina e, por conseguinte, não deve ser utilizado como um substituto da insulina.

### **Crianças e adolescentes**

Bydureon pode ser utilizado em adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos. Não existem dados disponíveis sobre a utilização deste medicamento em crianças com menos de 10 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Bydureon**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, particularmente:

- outros medicamentos utilizados no tratamento da diabetes tipo 2, como medicamentos que funcionam como o Bydureon (por exemplo: liraglutido ou outros medicamentos contendo exenatido), dado que não se recomenda a toma destes medicamentos com Bydureon.
- medicamentos utilizados para fluidificar o sangue (anticoagulantes), por exemplo Varfarina uma vez que vai necessitar de monitorização adicional de alterações na INR (medida da fluidez do sangue) durante o início da terapêutica com este medicamento.
- um medicamento que contém uma sulfonilureia, dado que pode ocorrer uma baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia) quando combinado com Bydureon.
- se estiver a utilizar insulina, o seu médico informá-lo-á de como reduzir a dose de insulina e recomendar-lhe-á que monitorize mais frequentemente a sua glicemia, de modo a evitar hiperglicemia (nível elevado de açúcar no sangue) e cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes que ocorre quando o organismo não é capaz de quebrar a glucose, devido a insuficiência em insulina).

### **Gravidez e amamentação**

Desconhece-se se este medicamento pode prejudicar o seu feto, pelo que não deve ser utilizado durante a gravidez e por pelo menos 3 meses antes de uma gravidez planeada.

Desconhece-se se exenatido passa para o leite materno. Não deve utilizar este medicamento enquanto estiver a amamentar.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Deve utilizar contraceção se pode potencialmente engravidar durante o tratamento com este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Se utilizar este medicamento em combinação com uma sulfonilureia, pode ocorrer uma baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia). A hipoglicemia pode diminuir a sua capacidade de concentração. Por

favor tenha isto em consideração em todas as situações onde possa estar em risco ou colocar outros em risco (por exemplo conduzir uma viatura ou utilizar máquinas).

### **Informações importantes sobre alguns componentes de Bydureon**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, i.e. é praticamente “livre de sódio”.

### **Bydureon contém polissorbatos**

Este medicamento contém 0,63 mg de polissorbato 20 (E432) disponibilizado ao doente por dose. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você ou o seu filho têm alguma alergia conhecida.

## **3. Como utilizar Bydureon**

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista se tiver dúvidas.

Deve injetar este medicamento uma vez por semana, em qualquer altura do dia, com ou sem alimentos.

Deve injetar este medicamento sob a pele (injeção subcutânea) na área do seu estômago (abdómen), na parte superior da perna (coxa), ou na parte superior e posterior do braço. Não injete numa veia ou músculo.

Pode utilizar a mesma parte do corpo todas as semanas. Certifique-se que escolhe um local diferente nessa área para a sua injeção.

Nunca misture insulina e Bydureon juntos na mesma injeção. Se necessita administrar a si próprio, ambas ao mesmo tempo, utilize duas injeções separadas. Pode administrar ambas as injeções na mesma área do corpo (por exemplo, área do estômago), mas não deve administrar as injeções próximas uma da outra.

Teste os seus níveis de glucose no sangue regularmente, é especialmente importante fazê-lo se estiver a utilizar também uma sulfonilureia.

### **Consulte as “Instruções para o Utilizador” incluídas na embalagem, para injetar Bydureon.**

O seu médico ou enfermeiro diabetologista deverá ensiná-lo a injetar este medicamento antes de o utilizar pela primeira vez.

Retire uma caneta do frigorífico e deixe em repouso à temperatura ambiente durante pelo menos 15 minutos.

Verifique se o líquido da caneta está límpido e sem partículas em suspensão antes de começar. Após misturar o líquido com o pó, utilize a suspensão apenas se a mistura estiver branca a esbranquiçada e turva. Se vir pedaços de pó seco agarrados às paredes da caneta, o medicamento NÃO está bem misturado. Bata outra vez vigorosamente até estar bem misturado.

Deve injetar este medicamento imediatamente após misturar o pó com o solvente.

Utilize uma caneta nova para cada injeção. Deverá deitá-la fora em segurança após cada utilização conforme instruções do seu médico ou enfermeiro diabetologista.

### **Se utilizar mais Bydureon do que deveria**

Se utilizar mais deste medicamento do que deveria, por favor consulte o seu médico primeiro dado que poderá necessitar de tratamento médico. Utilizar em demasia este medicamento pode provocar náuseas, vômitos, tonturas ou sintomas de baixa de açúcar no sangue (ver secção 4).

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Bydureon**

Pode querer escolher um dia na semana para fazer sempre a sua injeção de Bydureon.

Se uma dose for esquecida e ainda faltarem pelo menos 3 dias ou mais para a sua próxima dose, então tome a dose esquecida assim que possível. Para a sua próxima injeção pode retomar o seu dia de semana escolhido.

Se uma dose for esquecida e faltarem apenas 1 ou 2 dias para a sua próxima dose, salte a dose esquecida e tome a próxima dose como habitual, no dia escolhido. Pode também alterar o dia escolhido para injeção, desde que a sua última dose tenha sido administrada 3 ou mais dias antes.

Não administre duas doses de Bydureon no espaço de 3 dias entre elas.

### **Se não tiver a certeza de que administrou a dose completa de Bydureon**

Se não tiver a certeza de que administrou a sua dose completa, não injete outra dose deste medicamento, administre-a apenas na semana seguinte, conforme planeado.

### **Se parar de utilizar Bydureon**

Se achar que deve interromper a utilização deste medicamento consulte primeiro o seu médico. Se deixar de utilizar este medicamento isso pode afetar os seus níveis de açúcar no sangue.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Têm sido raramente comunicadas **reações alérgicas graves** (anafilaxia) (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).

Deve consultar imediatamente o seu médico se tiver sintomas como:

- Inchaço da face, língua ou garganta (angioedema)
- Hipersensibilidade (erupções na pele, comichão e rápido inchaço dos tecidos do pescoço, face, boca ou garganta)
- Dificuldade em engolir
- Urticária e dificuldade em respirar

Têm sido pouco frequentemente comunicados **casos de inflamação do pâncreas** (pancreatite) (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas ) em doentes a receber este medicamento. A pancreatite pode ser uma condição grave, que pode potencialmente pôr a vida em risco.

- Informe o seu médico se tiver tido pancreatite, cálculos biliares, alcoolismo ou valores de triglicéridos muito altos. Estes estados clínicos podem aumentar o risco de ter uma pancreatite ou de a voltar a ter, quer esteja ou não a administrar este medicamento.
- PARE de administrar este medicamento e contacte o seu médico imediatamente se tiver dores de estômago **graves e que duram muito tempo**, com ou sem vômitos, pois pode ter uma inflamação do pâncreas (pancreatite).



**Efeitos indesejáveis muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- náuseas (náuseas são muito frequentes quando se inicia o tratamento com este medicamento, mas diminuem com o tempo na maioria dos doentes)
- diarreia
- hipoglicemia (baixa de açúcar no sangue) quando tomado com um medicamento que contém uma **sulfonilureia**.

Quando se utiliza este medicamento com um medicamento que contém uma **sulfonilureia**, podem ocorrer episódios de baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia, geralmente ligeira a moderada). Pode ter que reduzir a sua dose de sulfonilureia enquanto está a utilizar este medicamento. Os sinais e sintomas de baixa de açúcar no sangue podem incluir dor de cabeça, sonolência, fraqueza, tonturas, confusão, irritabilidade, fome, batimentos cardíacos rápidos, suores e sensação de nervosismo. O seu médico deve informá-lo como tratar a baixa de açúcar no sangue.

**Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- hipoglicemia (baixa de açúcar no sangue) quando tomado com uma insulina
- tonturas
- dor de cabeça
- vômitos
- falta de energia e forças
- cansaço (fadiga)
- prisão de ventre
- dor na zona do estômago (dor de barriga)
- distensão abdominal (inchaço na zona do estômago)
- indigestão
- flatulência (libertação de gases com mais frequência)
- azia
- diminuição do apetite

Este medicamento pode reduzir o seu apetite, a quantidade de comida que ingere e o seu peso.

Se perder peso demasiado depressa (mais de 1,5 kg por semana) fale com o seu médico, pois isto pode causar problemas como cálculos biliares.

- reações no local de injeção

Se tiver uma reação no local de injeção (vermelhidão, erupção na pele ou comichão), pode querer pedir ao seu médico algum medicamento que ajude a aliviar estes sinais ou sintomas. Pode ver ou sentir um pequeno alto sob a pele após a sua injeção; deve desaparecer após 4 ou 8 semanas. Não deve ser preciso interromper o seu tratamento.

**Efeitos indesejáveis pouco frequentes**

- diminuição da função renal (dos rins)
- desidratação, por vezes com diminuição da função renal (dos rins)
- obstrução intestinal (bloqueio no intestino)
- arrotar
- sabor peculiar na boca
- aumento da transpiração (sudorese)
- perda de cabelo
- sonolência
- um atraso no esvaziamento do estômago
- vesícula biliar inflamada
- cálculos biliares

**Efeitos indesejáveis raros**

- sensação de nervosismo

**Desconhecidos** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Adicionalmente foram notificados **outros efeitos indesejáveis**:

- hemorragias ou nódos negros mais facilmente do que é normal devido a um nível baixo de plaquetas no sangue.
- foram comunicadas alterações da INR (medida da fluidez do sangue) quando se utiliza em conjunto com varfarina.
- Reações na pele no local de injeção após a injeção de exenatido. Estas incluem: cavidade com pus (abcesso), e zona da pele inchada ou vermelha que se sente quente e sensível (celulite).

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Bydureon**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C). Não congelar.

Antes de ser utilizada a caneta pode ser guardada até 4 semanas a uma temperatura inferior a 30°C.

Conserve na embalagem de origem para proteger da luz.

Deite fora qualquer caneta de Bydureon que tenha sido congelada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Bydureon**

- A substância ativa é exenatido. Cada caneta pré-cheia contém 2 mg de exenatido. Após suspensão, a dose disponibilizada é 2 mg/0,65 ml.
- Os outros componentes são:
- No pó: poli (D,L-láctido-co-glicólido) e sacarose.
- No solvente: carmelose sódica, cloreto de sódio, polissorbato 20, fosfato monossódico di-hidratado, fosfato dissódico hepta-hidratado, água para preparações injetáveis e hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

### **Qual o aspeto de Bydureon e conteúdo da embalagem**

Este medicamento é fornecido como pó e solvente (líquido) para suspensão injetável em caneta pré-cheia. O pó (2 mg) numa câmara, é branco a esbranquiçado e o solvente (0,65 ml) na outra câmara é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido, ou a castanho pálido. Cada caneta pré-cheia de dose única é fornecida com uma agulha individualizada. Cada embalagem também contém uma agulha extra.

Este medicamento está disponível em embalagens de 4 canetas pré-cheias de dose única e embalagens múltiplas contendo 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias de dose única. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

**Fabricante**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Suécia

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park,  
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA  
Reino Unido

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

**Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**España**

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

**Polska**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**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

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Bydureon 2 mg suspensão injetável de libertação prolongada em caneta pré-cheia exenatido

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Bydureon e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Bydureon
3. Como utilizar Bydureon
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Bydureon
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Bydureon e para que é utilizado**

Bydureon contém a substância ativa exenatido. É um medicamento injetável utilizado para melhorar o controlo do açúcar no sangue em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos com diabetes *mellitus* tipo 2.

Este medicamento é utilizado em combinação com os seguintes medicamentos para a diabetes: metformina, sulfonilureias, tiazolidinedionas (a terapêutica em associação com tiazolidinediona foi estudada apenas em doentes adultos), inibidores SGLT2 e/ou uma insulina de ação longa. O seu médico está a receitar-lhe este medicamento como um medicamento adicional que ajuda a controlar o açúcar no seu sangue. Continue a seguir a sua dieta e o seu plano de exercício.

Tem diabetes porque o seu corpo não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no seu sangue ou porque o seu corpo não é capaz de utilizar a insulina apropriadamente. Este medicamento ajuda o seu corpo a aumentar a produção de insulina quando o seu nível de açúcar no sangue está alto.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Bydureon**

##### **Não utilize Bydureon:**

- Se tem alergia ao exenatido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista antes de utilizar Bydureon acerca do seguinte:

- Se utilizar este medicamento em combinação com uma sulfonilureia, dado que pode ocorrer uma baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia). Teste os seus níveis de açúcar no sangue regularmente. Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista se não tiver a certeza se qualquer outro dos seus medicamentos contém uma sulfonilureia.
- Se tiver diabetes tipo 1 ou cetoacidose diabética, dado que este medicamento não deve ser utilizado.

- Como injetar este medicamento. Deve ser injetado sob a pele e não numa veia ou num músculo.
- Se tiver problemas graves com o esvaziamento do seu estômago (incluindo gastroparesia) ou problemas de digestão, dado que a utilização deste medicamento não é recomendada. A substância ativa neste medicamento atrasa o esvaziamento do estômago, por isso os alimentos passam mais lentamente através do seu estômago.
- Se alguma vez teve uma inflamação do pâncreas (pancreatite) (ver secção 4).
- Se perder peso demasiado depressa (mais do que 1,5 kg por semana) fale com o seu médico, pois isso pode causar problemas como cálculos biliares.
- Se tiver doença grave nos rins ou se estiver a fazer diálise, dado que a utilização deste medicamento não é recomendada.
- Se sabe que vai ser submetido a uma cirurgia na qual estará sob anestesia (a dormir), informe o seu médico de que está a tomar Bydureon.

Bydureon não é uma insulina e, por conseguinte, não deve ser utilizado como um substituto da insulina.

### **Crianças e adolescentes**

Bydureon pode ser utilizado em adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 10 anos. Não existem dados disponíveis sobre a utilização deste medicamento em crianças com menos de 10 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Bydureon**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, particularmente:

- outros medicamentos utilizados no tratamento da diabetes tipo 2, como medicamentos que funcionam como o Bydureon (por exemplo: liraglutido ou outros medicamentos contendo exenatido), dado que não se recomenda a toma destes medicamentos com Bydureon.
- medicamentos utilizados para fluidificar o sangue (anticoagulantes), por exemplo Varfarina uma vez que vai necessitar de monitorização adicional de alterações na INR (medida da fluidez do sangue) durante o início da terapêutica com este medicamento.
- um medicamento que contém uma sulfonilureia, dado que pode ocorrer uma baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia) quando combinado com Bydureon.
- se estiver a utilizar insulina, o seu médico informá-lo-á de como reduzir a dose de insulina e recomendar-lhe-á que monitorize mais frequentemente a sua glicemia, de modo a evitar hiperglicemia (nível elevado de açúcar no sangue) e cetoacidose diabética (uma complicação da diabetes que ocorre quando o organismo não é capaz de quebrar a glicose, devido a insuficiência em insulina).

### **Gravidez e amamentação**

Desconhece-se se este medicamento pode prejudicar o seu feto, pelo que não deve ser utilizado durante a gravidez e por pelo menos 3 meses antes de uma gravidez planeada.

Desconhece-se se exenatido passa para o leite materno. Não deve utilizar este medicamento enquanto estiver a amamentar.

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Deve utilizar contraceção se pode potencialmente engravidar durante o tratamento com este medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Se utilizar este medicamento em combinação com uma sulfonilureia, pode ocorrer uma baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia). A hipoglicemia pode diminuir a sua capacidade de concentração. Por favor tenha isto em consideração em todas as situações onde possa estar em risco ou colocar outros em risco (por exemplo conduzir uma viatura ou utilizar máquinas).

### **3. Como utilizar Bydureon**

**BCise é o nome do dispositivo caneta pré-cheia utilizado para injetar o seu medicamento Bydureon.**

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista se tiver dúvidas.

Deve injetar este medicamento uma vez por semana, em qualquer altura do dia, com ou sem alimentos.

Deve injetar este medicamento sob a pele (injeção subcutânea) na área do seu estômago (abdômen), na parte superior da perna (coxa), ou na parte superior e posterior do braço. Não injete numa veia ou músculo.

Pode utilizar a mesma parte do corpo todas as semanas. Certifique-se que escolhe um local diferente nessa área para a sua injeção.

Teste os seus níveis de glucose no sangue regularmente, é especialmente importante fazê-lo se estiver a utilizar também uma sulfonilureia.

**Siga as “Instruções para o Utilizador” incluídas na embalagem, para injetar Bydureon BCise.**

O seu médico ou enfermeiro diabetologista deverá ensiná-lo a injetar este medicamento antes de o utilizar pela primeira vez.

Retire uma caneta do frigorífico e deixe em repouso na horizontal durante pelo menos 15 minutos. Misture a suspensão por agitação vigorosa durante pelo menos 15 segundos. Utilize a suspensão apenas se estiver uniformemente misturada, branca e esbranquiçada e turva. Se visualizar medicamento branco nos lados, na base ou topo da janela da caneta, o medicamento NÃO está bem misturado. Volte a agitar vigorosamente até uniformização da mistura.

Deve injetar este medicamento imediatamente após misturar a suspensão.

Utilize uma nova caneta para cada injeção. Deverá deitar a caneta fora em segurança após cada utilização, conforme as instruções do seu médico ou enfermeiro diabetologista.

#### **Se utilizar mais Bydureon do que deveria**

Se utilizar mais deste medicamento do que deveria, poderá necessitar de tratamento médico. Utilizar em demasia este medicamento pode provocar náuseas, vômitos, tonturas ou sintomas de baixa de açúcar no sangue (ver secção 4).

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar Bydureon**

Pode querer escolher um dia para fazer sempre a sua injeção planeada de Bydureon.

Se falhar uma dose e ainda faltarem pelo menos 3 dias ou mais para a sua próxima dose, então tome a dose em falta assim que possível. Para a sua próxima injeção pode retomar o seu dia de semana escolhido. Se falhar uma dose e faltarem apenas 1 ou 2 dias para a sua próxima dose, salte a dose em falta e tome a próxima dose como habitual, no dia escolhido. Pode também alterar o dia escolhido para injeção, desde que a sua última dose tenha sido administrada 3 ou mais dias antes.

Não administre duas doses de Bydureon no espaço de 3 dias entre elas.

### **Se não tiver a certeza de que administrou a dose completa de Bydureon**

Se não tiver a certeza de que administrou a sua dose completa, não injete outra dose deste medicamento, administre-a apenas na semana seguinte, conforme planeado.

### **Se parar de utilizar Bydureon**

Se achar que deve interromper a utilização deste medicamento, por favor consulte primeiro o seu médico. Se deixar de utilizar este medicamento isso pode afetar os seus níveis de açúcar no sangue.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Têm sido raramente comunicadas **reações alérgicas graves** (anafilaxia) (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas).

Deve consultar imediatamente o seu médico se tiver sintomas como:

- Inchaço da face, língua ou garganta (angioedema)
- Hipersensibilidade (erupções na pele, comichão e rápido inchaço dos tecidos do pescoço, face, boca ou garganta)
- Dificuldade em engolir
- Urticária e dificuldade em respirar

Têm sido pouco frequentemente comunicados **casos de inflamação do pâncreas** (pancreatite) (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas) em doentes a receber este medicamento. A pancreatite pode ser uma condição grave, que pode potencialmente pôr a vida em risco.

- Informe o seu médico se tiver tido pancreatite, cálculos biliares, alcoolismo ou valores de triglicéridos muito altos. Estas condições clínicas podem aumentar o risco de ter uma pancreatite ou de a voltar a ter, quer esteja ou não a tomar este medicamento.
- PARE de administrar este medicamento e contacte o seu médico imediatamente se tiver dores de estômago **graves e que duram muito tempo**, com ou sem vômitos, pois pode ter uma inflamação do pâncreas (pancreatite).

### **Efeitos indesejáveis muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- hipoglicemia (baixa de açúcar no sangue) quando tomado com um medicamento que contém uma **sulfonilureia**

Quando se utiliza este medicamento com um medicamento que contém uma **sulfonilureia**, podem ocorrer episódios de baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia, geralmente ligeira a moderada). Pode ter que reduzir a sua dose de sulfonilureia enquanto está a utilizar este medicamento. Os sinais e sintomas de baixa de açúcar no sangue podem incluir dor de cabeça, sonolência, fraqueza, tonturas, confusão, irritabilidade, fome, batimentos cardíacos rápidos, suores e sensação de nervosismo. O seu médico deve informá-lo como tratar a baixa de açúcar no sangue.

### **Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- hipoglicemia (baixa de açúcar no sangue) quando tomado com uma insulina
- dor de cabeça
- tonturas
- náuseas (náuseas são muito frequentes quando se inicia este medicamento, mas diminuem com o tempo na maioria dos doentes)
- diarreia



- vômitos
- prisão de ventre
- indigestão
- azia
- distensão abdominal (inchaço na zona do estômago)
- dor na zona do estômago (dor de barriga)
- vermelhidão ou comichão no local de injeção
- cansaço (fadiga)

### **Efeitos indesejáveis pouco frequentes**

- hipoglicemia (baixa de açúcar no sangue) quando este medicamento é utilizado com um medicamento que não contém uma **sulfonilureia**
- diminuição do apetite

Este medicamento pode reduzir o seu apetite, a quantidade de comida que ingere e o seu peso.

Se perder peso demasiado depressa (mais de 1,5 kg por semana) fale com o seu médico, pois isto pode causar problemas como cálculos biliares.

- desidratação
- sabor peculiar na boca
- sonolência
- flatulência (libertação de gases com mais frequência)
- arrotar
- obstrução intestinal (bloqueio no intestino)
- urticária
- aumento da transpiração (sudorese)
- erupção na pele, comichão
- perda de cabelo
- diminuição da função renal (dos rins)
- reações no local de injeção

Se tiver uma reação no local de injeção (vermelhidão, erupção na pele ou comichão), pode querer pedir ao seu médico algum medicamento que ajude a aliviar estes sinais ou sintomas. Pode ver ou sentir um pequeno alto sob a pele após a sua injeção; deve desaparecer após 4 ou 8 semanas. Não deve ser preciso interromper o seu tratamento.

- falta de energia e forças
- um atraso no esvaziamento do estômago
- vesícula biliar inflamada
- cálculos biliares

### **Efeitos indesejáveis raros**

- sensação de nervosismo

**Desconhecidos** (frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Adicionalmente foram notificados **outros efeitos indesejáveis**:

- hemorragias ou nódos negros mais facilmente do que é normal devido a um nível baixo de plaquetas no sangue.
- reações na pele no local de injeção após a injeção de exenatido. Estas incluem: cavidade com pus (abscesso), e zona da pele inchada ou vermelha que se sente quente e sensível (celulite).
- foram comunicadas alterações da INR (medida da fluidez do sangue) quando se utiliza em conjunto com varfarina.

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente **através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Bydureon**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

A caneta de Bydureon BCise deve ser conservada da seguinte forma:

- Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).
- Antes da utilização, a caneta pode ser guardada até 4 semanas abaixo de 30°C.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- A caneta tem que ser conservada na horizontal.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição da caneta de Bydureon BCise**

- A substância ativa é exenatido. Cada caneta pré-cheia contém 2 mg de exenatido.
- Os outros componentes são: poli (D,L-láctido-co-glicólido), sacarose e triglicéridos de cadeia média.

### **Qual o aspeto de Bydureon e conteúdo da embalagem**

Suspensão injetável de libertação prolongada em caneta pré-cheia (BCise).

Suspensão opaca branca a esbranquiçada.

Cada caneta pré-cheia disponibiliza 2 mg de exenatido num volume de 0,85 ml.

Este medicamento está disponível em embalagens de 4 canetas pré-cheias unidose (BCise) e embalagens múltiplas contendo 12 (3 embalagens de 4) canetas pré-cheias de dose única (BCise). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suécia

### **Fabricante**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Suécia

AstraZeneca UK Limited  
Silk Road Business Park,  
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA  
Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**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: +30 210 6871500

**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

**Italia**

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

**Κύπρος**

**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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ  
Τηλ: +357 22490305

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**  
SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

## INSTRUÇÕES PARA O UTILIZADOR

### O seu guia passo por passo

### Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada

### Se tiver perguntas sobre como administrar Bydureon

- Consulte a secção **perguntas e respostas frequentes**

### Dicas úteis

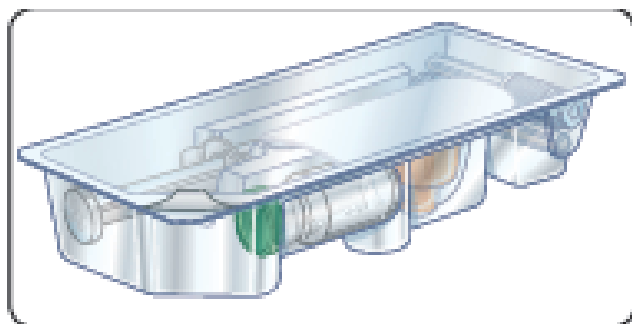
- Descontraia.
- Siga as instruções passo por passo.
- Vai precisar de tempo suficiente para completar todos os passos sem parar.
- Vai provavelmente precisar de menos tempo à medida que se for habituando a injetar-se.

### IMPORTANTE:

**Leia e siga cada passo destas instruções cuidadosamente *cada vez* que administrar Bydureon. Não salte nenhum passo. Leia também o *Folheto Informativo* que acompanha a caixa.**

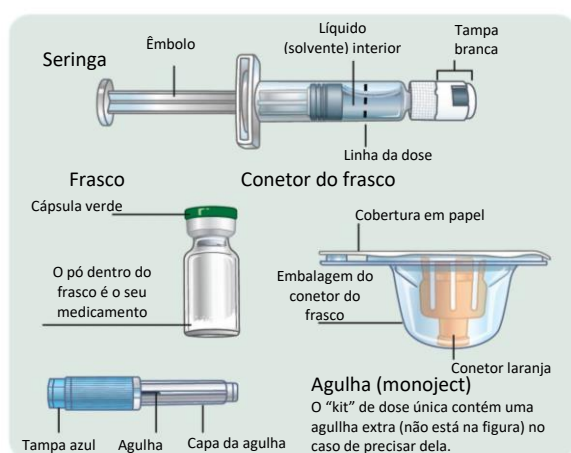
### O seu guia para as peças

#### “kit” de dose única



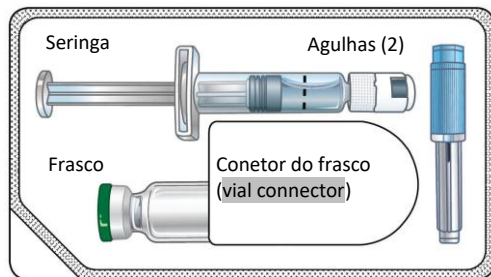
*Levante aqui para ver melhor as peças*

*Mantenha esta folha aberta para que possa vê-la à medida que lê todos os passos*



## O seu guia para as peças

### “kit” de dose única



### O que está lá dentro

Para administrar a dose correta, leia cada secção para fazer cada passo na ordem certa.

Este guia está dividido nas seguintes secções:

- 1 Começar
- 2 Ligar as peças
- 3 Misturar o medicamento e encher a seringa
- 4 Injetar o medicamento

### Perguntas e respostas frequentes.

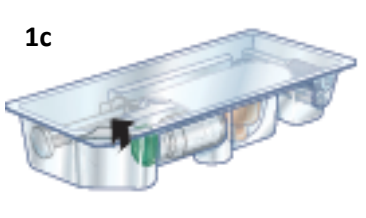
#### 1. Começar

1a Retire um “kit” de dose única do frigorífico.

Prepare-se para deitar fora as agulhas e seringas usadas com segurança. Tenha tudo o que precisa pronto para deitar fora as agulhas e seringas usadas.

1b Lave as mãos.

1c



Levante a cobertura em papel para abrir.

Retire a seringa. O líquido da seringa deve estar límpido e sem partículas. É normal se tiver bolhas de ar.

Coloque a agulha, embalagem do conector do frasco, frasco e seringa sobre uma superfície limpa e plana.



**Pegue na agulha e desenrosque a tampa azul.**

Pouse a agulha coberta. A agulha está agora preparada. Vai precisar dela mais tarde.

Existe uma agulha extra no caso de necessitar.



**Pegue no frasco.**

**Bata com o frasco várias vezes contra uma superfície dura para soltar o pó.**



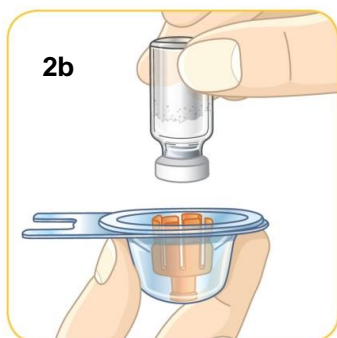
**Utilize o polegar para retirar a tampa verde.**

Pouse o frasco.

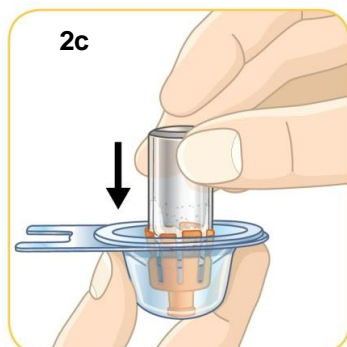
## **2. Ligar as peças**



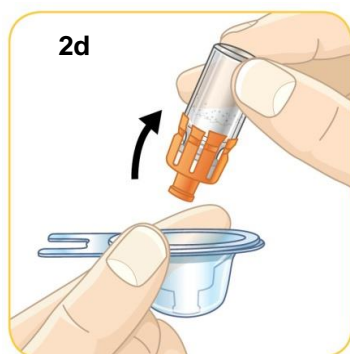
**Pegue na embalagem do conector do frasco e retire a cobertura em papel. Não toque no conector laranja que está lá dentro.**



**Segure na embalagem do conector do frasco.  
Segure no frasco com a outra mão.**



**Empurre com força o topo do frasco para dentro do conector laranja.**



**Retire o frasco, agora com o conector laranja agarrado, para fora da embalagem.**





**Este é o aspeto que o frasco deve ter agora.**

Ponha-o de lado para utilizar mais tarde.



**Pegue na seringa.**

**Com a outra mão segure firmemente os 2 quadrados cinzentos na tampa branca.**



**Parta a tampa**

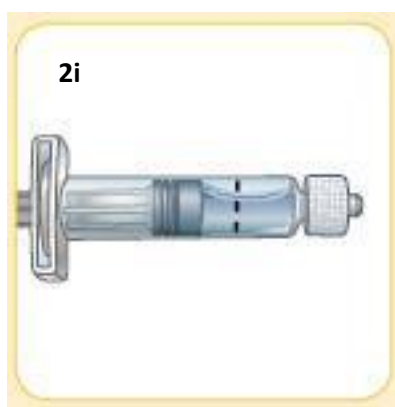
**Tenha cuidado para não empurrar o êmbolo para dentro.**

**Irá partir a tampa como quem quebra uma vareta.**

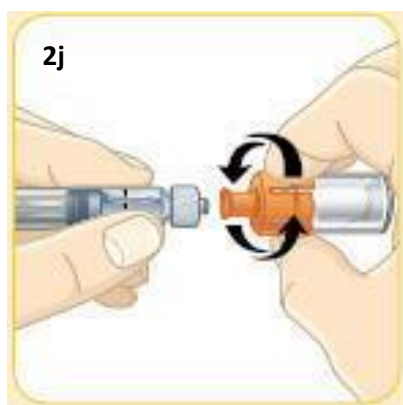


**Este é o aspeto que a tampa partida deve ter.**

Não precisará da tampa, por isso pode deitá-la fora.

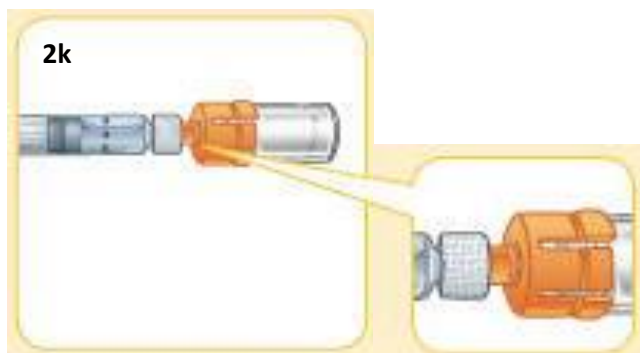


**Este é o aspeto que a seringa deve ter agora.**



**Agora, pegue no frasco com o conetor laranja enroscado.**

**Enrosque o conector laranja na seringa até ficar bem apertado.** Enquanto roda, certifique-se que segura no conector laranja. Não aperte de mais. Tenha cuidado para não empurrar o êmbolo.



Este é o aspeto que as peças devem ter agora quando estão ligadas.

### 3. Misturar o medicamento e encher a seringa

#### IMPORTANTE:

Durante estes próximos passos, estará a misturar o medicamento e a encher a seringa. Uma vez misturado o medicamento, tem que injetá-lo imediatamente. **Não guarde o medicamento misturado para injetar mais tarde.**



Com o polegar, empurre o êmbolo para baixo até parar e mantenha o polegar na mesma posição.

Pode parecer que o êmbolo se levanta um pouco.





Continue a empurrar o êmbolo para baixo com o polegar e **agite vigorosamente**. Continue a agitar até que o líquido e o pó estejam bem misturados.

Não se preocupe se o frasco se soltar. O conector laranja continuará enroscado à seringa.

**Agite vigorosamente** como se agitasse uma garrafa com azeite e vinagre para temperar uma salada.



Quando o medicamento é bem misturado, deve parecer turvo.



Se vir pedaços de pó seco nas paredes ou no fundo do frasco, o medicamento **NÃO** ficou bem misturado.

Agite outra vez vigorosamente até estar bem misturado.

Continue a empurrar o êmbolo com o polegar enquanto agita.

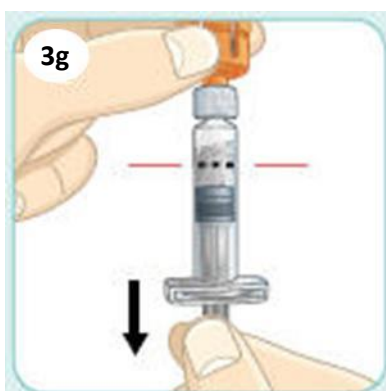


Agora, segure no frasco de modo a que a seringa fique virada para cima. Continue a empurrar o êmbolo com o polegar até parar e mantenha-o no lugar.



Bata suavemente no frasco com a outra mão. Continue a empurrar o êmbolo com o polegar para o manter no lugar.

O facto de bater no frasco ajuda o medicamento a escorregar pelas paredes do frasco. É normal haver bolhas de ar.



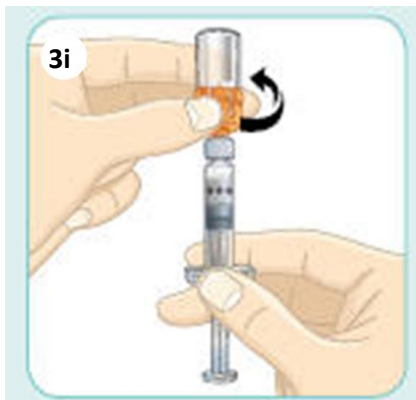
Empurre o êmbolo para baixo, para lá da linha preta pontilhada indicadora da dose.

Isto empurra o medicamento do frasco para a seringa. Poderá ver bolhas de ar. Isto é normal.

Um pouco de líquido pode ficar nas paredes do frasco. Isto também é normal.



Com uma mão, segure no êmbolo no lugar para que não se mova.



Com a outra mão, rode o conector laranja para o retirar.

Após retirar o conector, tenha cuidado para não empurrar o êmbolo.

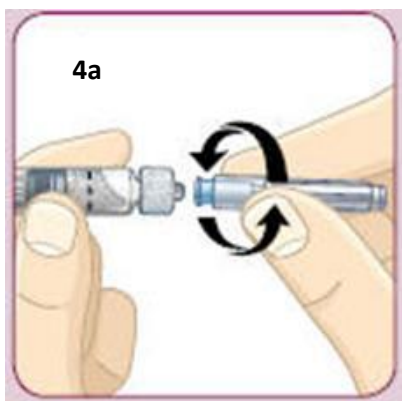


Este é agora o aspeto que a seringa deve ter.

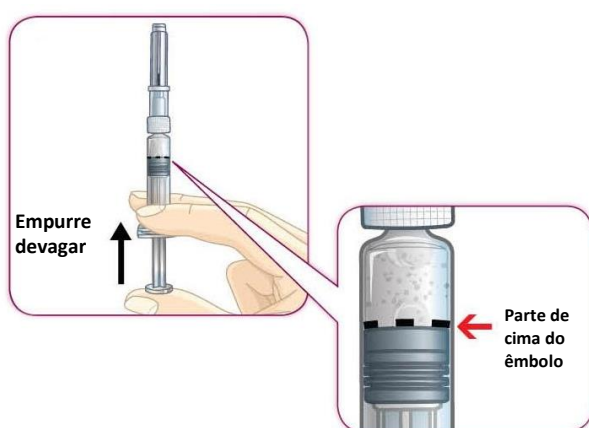
#### 4. Injetar o medicamento

##### IMPORTANTE:

Leia os passos seguintes cuidadosamente e veja as figuras com atenção.  
Isto vai ajudá-lo a obter a dose correta do seu medicamento.

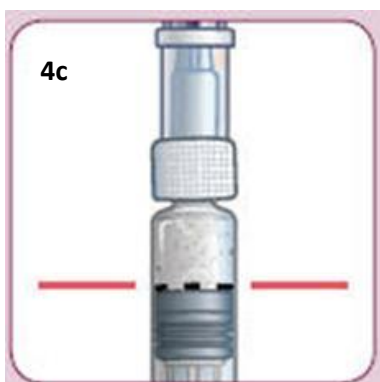


**Enrosque a agulha na seringa até ficar bem apertada.** Não retire ainda a capa da agulha. Tenha cuidado para não empurrar o êmbolo.



**Empurre devagar** o êmbolo de modo a que a **parte de cima do êmbolo** fique alinhada com a **linha preta pontuada** indicadora da dose. Retire então o polegar do êmbolo.

É importante que pare de empurrar nesta altura, pois pode desperdiçar produto e não irá obter a dose correta.

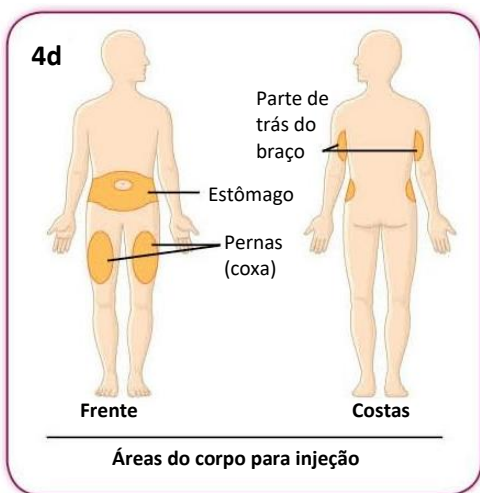


**Enquanto realiza os próximos passos, a parte de cima do êmbolo deve ficar alinhada com a linha preta pontuada** indicadora da dose. Isto vai ajudá-lo a obter a dose correta do medicamento.

#### **IMPORTANTE:**

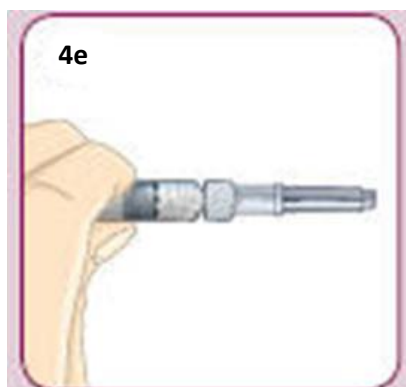
**É normal ver algumas bolhas de ar na mistura.**

**As bolhas de ar não são prejudiciais e não afetam a sua dose.**

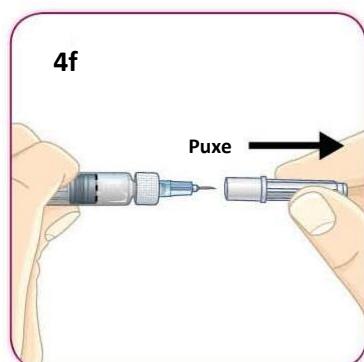


**Pode injetar cada dose do medicamento na área do seu estômago (abdômen), na sua coxa ou na parte superior e posterior do seu braço.**

Pode utilizar a mesma área do seu corpo todas as semanas. Mas certifique-se que escolhe um local diferente para a sua injeção nessa área.



**Segure na seringa perto da linha preta pontuada indicadora da dose.**



**Puxe a capa da agulha.**  
**Não rode.**

Tenha cuidado para não empurrar o êmbolo.

Quando retirar a capa da agulha, poderá ver 1 ou 2 gotas de líquido. Isto é normal.





Certifique-se que usa a técnica de injeção recomendada pelo seu médico ou enfermeiro diabetologista. Lembre-se: tem que administrar a injeção de Bydureon imediatamente após a mistura.

**Insira a agulha na pele (subcutânea). Para injetar a dose completa, empurre o êmbolo com o polegar até parar.**

Retire a agulha.

Leia o folheto informativo (secção 3) para ver o que fazer se não tiver a certeza que injetou uma dose completa.

**4h. Coloque de novo a capa na agulha. Deite fora a seringa com a agulha ainda enroscada, como o seu médico ou enfermeiro diabetologista lhe ensinou. NÃO tente colocar de novo a capa nem reutilizar a agulha.**

Não tem que guardar nenhuma peça. Cada “kit” de dose única tem tudo o que precisa para a sua injeção semanal de Bydureon.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**Quando tiver que fazer a sua próxima dose semanal, comece outra vez no passo 1.**

### Perguntas e respostas frequentes

*Se a sua pergunta for:*

*Ver a pergunta número:*

<b>Quanto tempo depois de misturar devo injetar</b>	<b>1</b>
<b>Misturar o medicamento</b>	<b>2</b>
<b>Bolhas de ar na seringa</b>	<b>3</b>
<b>Enroscar a agulha</b>	<b>4</b>
<b>Retirar a capa da agulha</b>	<b>5</b>
<b>O êmbolo não está alinhado com a linha preta pontuada indicadora da dose</b>	<b>6</b>
<b>Não consigo empurrar o êmbolo para baixo quando injeto</b>	<b>7</b>

### Perguntas e respostas frequentes.

#### 1. Depois de misturar o medicamento, quanto tempo devo esperar antes de fazer a injeção?

Tem que fazer a sua injeção de Bydureon imediatamente após misturar. Se não injetar Bydureon imediatamente, o medicamento vai começar a formar pequenos pedaços dentro da seringa. Estes pedaços podem entupir a agulha quando administrar a injeção (ver a pergunta 7).

## 2. Como é que sei que o medicamento está bem misturado?

Quando o medicamento está bem misturado deve ter um aspeto turvo. Não deve haver nenhum pó seco nas paredes ou no fundo do frasco. Se vir pó seco, agite vigorosamente enquanto continua a empurrar o êmbolo para baixo com o polegar. (Esta pergunta está relacionada com os passos nas secções 3a a 3d).

## 3. Estou pronto para administrar a injeção. O que devo fazer se vir bolhas de ar na seringa?

É normal haver bolhas de ar na seringa. As bolhas de ar não são prejudiciais nem afetam a sua dose. **Bydureon** injeta-se sob a pele (subcutânea). As bolhas de ar não são um problema com este tipo de injeção.

## 4. O que devo fazer se tiver problemas a enroscar a agulha?

Primeiro, certifique-se que retirou a tampa azul. Depois, enrosque a agulha na seringa até ficar bem apertada. Para evitar perda de medicamento, não empurre o êmbolo enquanto enroscar a agulha. Para mais informações sobre as técnicas de injeção, fale com o seu profissional de saúde. (Esta pergunta está relacionada com o passo 4a.)

## 5. O que devo fazer se tiver problemas para retirar a capa da agulha?

Com uma mão, segure na seringa perto da linha preta pontuada indicadora da dose. Com a outra mão, segure na capa da agulha. Puxe a capa da agulha a direito. Não a rode. (Esta pergunta está relacionada com o passo 4f.)

## 6. Estou no passo 4c. O que devo fazer se a parte de cima do êmbolo tiver passado para lá da linha preta pontuada indicadora da dose?

A linha preta pontuada indicadora da dose, mostra a dose correta. Se a parte de cima do êmbolo estiver para lá da linha, deve continuar com o passo 4d e administrar a injeção. Antes da sua próxima injeção, daqui a 1 semana, reveja cuidadosamente as instruções dos passos 3a a 4h.

## 7. Quando me injeto, o que devo fazer se não conseguir empurrar o êmbolo todo para baixo?

Isto significa que a agulha ficou entupida. Retire a agulha e substitua-a pela agulha extra do seu “kit”. Depois escolha um local de injeção diferente e termine a injeção.

Para rever como:

- Remover a tampa azul da agulha, ver o passo 1d
- Enroscar a agulha, ver o passo 4a
- Remover a capa da agulha e administrar a injeção, ver os passos 4e a 4g

Se mesmo assim ainda não conseguir empurrar o êmbolo para baixo, retire a agulha. Consulte o folheto informativo (secção 3) para ver o que fazer se não tiver a certeza que administrou uma dose completa.

Para evitar que uma agulha entupa, misture sempre o medicamento muito bem e injete imediatamente após misturar.

**Apenas necessita de administrar Bydureon uma vez por semana.**

Anote que administrou **Bydureon** hoje e marque no calendário a data da próxima injeção.

**Onde aprendo mais sobre Bydureon**

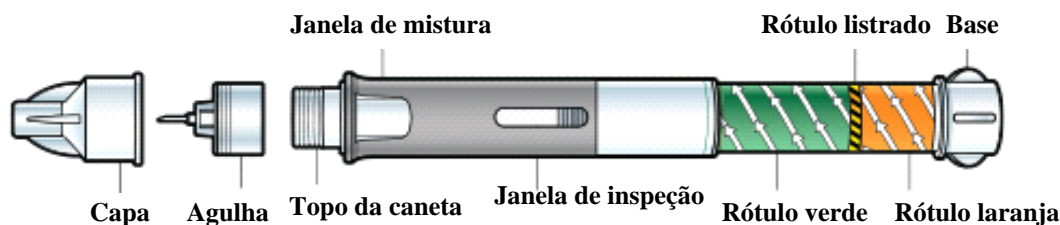
- **Fale com o seu médico ou enfermeiro diabetologista**
- **Leia cuidadosamente o Folheto Informativo**

## INSTRUÇÕES PARA O UTILIZADOR

Leia estas instruções com atenção antes de utilizar

**Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada em caneta pré-cheia**

**Como utilizar a caneta pré-cheia de Bydureon**



Antes de utilizar a caneta, recomenda-se que seja treinado por um médico ou enfermeiro diabetologista para uma utilização correta.

Não se recomenda a utilização por pessoas cegas ou que não vejam bem a não ser que uma pessoa treinada possa ajudar a injetar este medicamento.

### Passo 1: Preparar a sua caneta

#### A. Deixe a sua caneta aquecer.

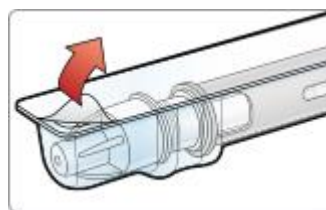
Retire uma caneta do frigorífico e deixe à temperatura ambiente pelo menos 15 minutos. **NÃO** utilize a caneta após o prazo de validade.



**Lave as suas mãos enquanto a caneta está a aquecer.**

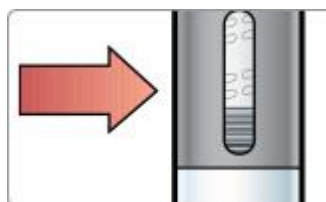
#### B. Abra a embalagem,

pullando pela aba no canto. Depois retire a caneta e agulha. **NÃO** utilize a sua caneta ou agulha se alguma das partes estiver partida ou em falta.



#### C. Verifique o líquido,

dentro da janela de inspeção. Deve ser límpido e livre de partículas. É normal se vir bolhas de ar no líquido.



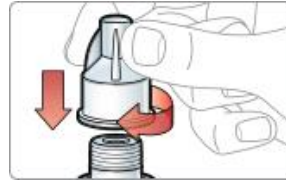
#### D. Levante a cobertura em papel,

da capa da agulha.



**E. Coloque a agulha na caneta,**

empurrando e enroscando-a no topo da caneta até ficarem unidas. **NÃO** retire ainda a capa da agulha.

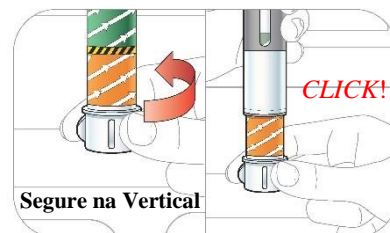


**NÃO continue a não ser que a agulha esteja colocada**

**Passo 2: Misturar a sua dose**

**A. Combine o medicamento.**

Enquanto segura a **caneta na vertical**, com a capa da agulha virada para cima, **lentamente** rode a base, no sentido contrário aos ponteiros do relógio. **PARE** quando ouvir um *click* e o rótulo verde desaparecer.



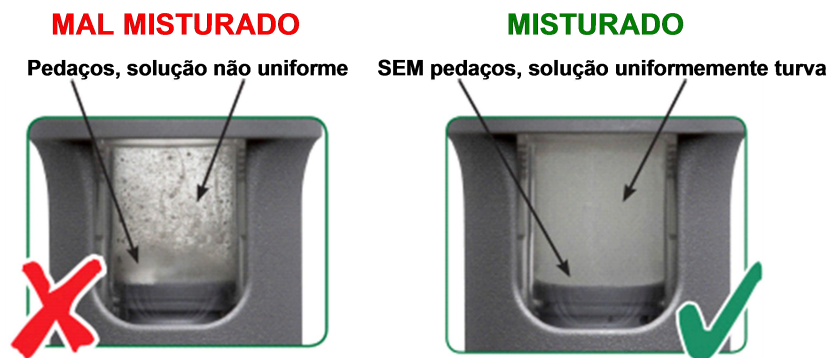
**B. Bata vigorosamente a caneta para misturar.**

- Segure a caneta pela base junto ao rótulo laranja e **bata a caneta vigorosamente contra a palma da sua mão.**
- **SEM** rodar a base, **GIRE** a caneta entre as batidas.
- Bata a caneta pré-cheia vigorosamente até obter uma suspensão uniformemente turva e sem pedaços.
- Pode necessitar de bater 80 vezes ou mais.



**C. Verifique a suspensão.**

**Segure na caneta contra a luz e olhe através dos dois lados da janela de mistura.** A solução **NÃO** deve ter **PEDAÇOS** e ser uniformemente turva.



Para obter a sua dose completa de medicamento tem que misturar bem.

Se não estiver bem misturado, bata mais e mais vigorosamente.



**NÃO** continue a não ser que o seu medicamento esteja bem misturado

Para obter a sua dose completa de medicamento tem que misturar bem. Se não estiver bem misturado, bata mais e mais vigorosamente. É normal se vir bolhas de ar no líquido, e elas não o prejudicam.

#### D. Compare ambos os lados da janela de mistura às fotos abaixo,

segurando a caneta contra a página. Preste atenção à **superfície de fundo**. Se não vir **pedaços** está pronto para injetar.

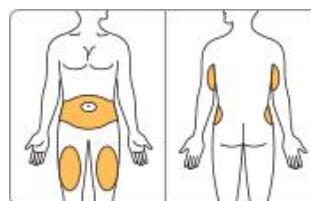


#### Passo 3: Injetar a sua dose

**IMPORTANTE** Assim que o medicamento estiver bem misturado, tem que injetar a dose **imediatamente**. Não pode guardar para mais tarde.

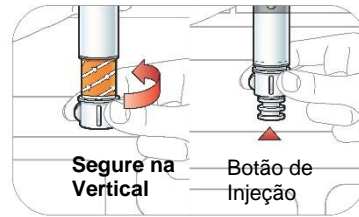
#### A. Escolha o seu local de injeção,

que pode ser o seu estômago (abdómen), coxa ou a parte superior e posterior do braço. Pode utilizar a mesma área do corpo todas as semanas mas escolha um local de injeção diferente nessa área. **Limpe a área suavemente** com sabão e água ou uma compressa de álcool.



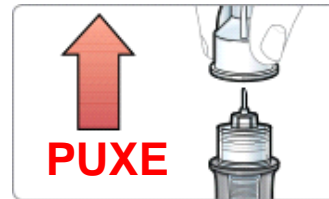
**B. Rode a base para libertar o botão de injeção.**

Enquanto segura a **caneta na vertical**, com a capa da agulha virada para cima, rode a base no sentido contrário aos ponteiros do relógio até o rótulo laranja desaparecer e se soltar o botão de injeção. **NÃO** empurre ainda o botão de injeção.



**C. Remova a capa da agulha,**

pullando para fora. **NÃO** rode. Pode ver algumas gotas de líquido na agulha ou na capa da agulha.



**D. Injete o medicamento.**

Insira a agulha na sua pele (subcutaneamente). Pressione o botão de injeção com o seu polegar até ouvir um *click*. **Segure durante 10 segundos** para ter a certeza que fez a dose completa.



**E. Deite fora a sua caneta corretamente,**

com a agulha colocada, num recipiente resistente a perfurações. **NÃO** tente tapar ou reutilizar a agulha.



**Perguntas e Respostas Frequentes**

**1. Como é que sei que o medicamento está bem misturado?**

O medicamento está bem misturado quando o líquido tem um aspeto turvo nos dois lados da janela de inspeção. Não deve ver quaisquer pedaços no líquido. Pode ajudar se segurar a caneta contra a luz para ver a janela de inspeção. Se vir pedaços de qualquer tamanho continue a bater a caneta vigorosamente contra a palma da sua mão até estar misturado.

**2. Tenho dificuldade em misturar a minha dose. O que devo fazer?**

Lembre-se, antes de preparar a sua dose, deixe a caneta fora do frigorífico pelo menos 15 minutos. Isto deixará a caneta aquecer até à temperatura ambiente. Será mais fácil misturar o medicamento se a caneta estiver à temperatura ambiente.

Certifique-se que está a segurar a caneta pela base junto ao rótulo laranja. Isto irá ajudá-lo a segurar melhor a caneta e a bater vigorosamente contra a palma da sua mão.

Também pode ajudar bater a janela de mistura nos dois lados contra a palma da sua mão. Se vir alguns pedaços continue a bater.

**3. Depois de misturar o medicamento, quanto tempo devo esperar antes de fazer a injeção?**

Tem que injetar a sua dose imediatamente após a mistura. Se não injetara sua dose imediatamente, podem formar-se pequenos pedaços de medicamento na caneta e ficar sem a sua dose completa.

**4. Estou pronto para injetar a minha dose. O que devo fazer se vir bolhas de ar na caneta?**

É normal haver bolhas de ar na caneta. O medicamento é injetado na sua pele (subcutaneamente). As bolhas de ar não vão prejudicá-lo nem afetar a sua dose com este tipo de injeção.

**5. O que devo fazer se não conseguir empurrar o botão de injeção totalmente para dentro ao tentar injetar a minha dose?**

Verifique se enroscou totalmente a agulha na caneta. Igualmente certifique-se que rodou a base até parar, o rótulo laranja desapareceu, e o botão de injeção apareceu.

Se mesmo assim não conseguir empurrar o botão para dentro, isto pode significar que a agulha está entupida. Retire a agulha da sua pele e substitua-a pela agulha extra da embalagem. Reveja como colocar a agulha. Depois escolha um local de injeção diferente e termine a administração da injeção.

Se mesmo assim não conseguir empurrar o botão totalmente para dentro, retire a agulha da sua pele. Utilize um recipiente resistente a perfurações para deitar fora a caneta com a agulha colocada.

**6. Como é que sei se injetei a minha dose completa?**

Para ter a certeza que administrou a dose completa, pressione a botão de injeção com o seu polegar até ouvir um *click*. Após o *click*, continue a manter a agulha na sua pele durante 10 segundos. Isto irá permitir tempo suficiente para que todo o medicamento saia da caneta para debaixo da sua pele.

**7. Como deitar fora a minha caneta Bydureon?**

Vai precisar de um recipiente resistente a perfurações que seja suficientemente grande para conter toda a caneta com a agulha colocada. Certifique-se que o recipiente tem uma tampa. Pode utilizar um recipiente para produtos biológicos perigosos, um recipiente de plástico duro ou um recipiente de metal. O recipiente não está incluído na embalagem.

Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora, de forma segura, o recipiente com as canetas e as agulhas utilizadas. Não deite fora o recipiente, no seu lixo doméstico.



## INSTRUÇÕES PARA O UTILIZADOR

Leia com atenção estas instruções antes de utilizar

Leia também o Folheto Informativo na sua embalagem

**Bydureon 2 mg suspensão injetável de libertação prolongada em caneta pré-cheia  
exenatido**

**Uma vez por semana**

**Apenas para via subcutânea**

**Caneta pré-cheia unidose**

**BCise é o nome do dispositivo caneta pré-cheia utilizado para injetar o seu medicamento  
Bydureon.**



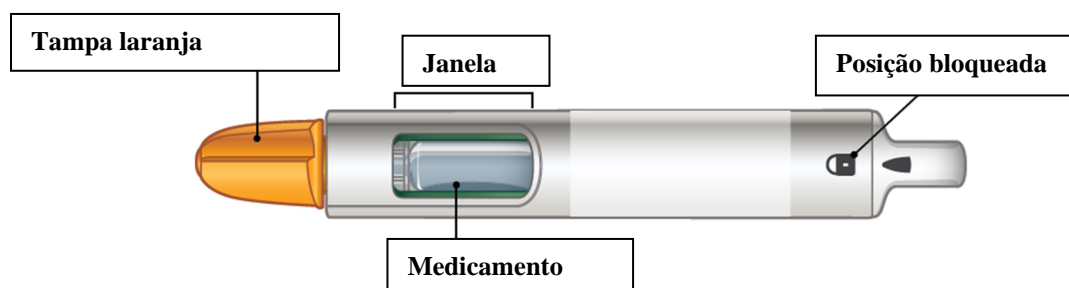
### Antes de Iniciar

A caneta Bydureon BCise:

- É uma caneta de dose fixa, de utilização única, que injeta automaticamente o seu medicamento.
  - Apresenta-se numa posição bloqueada antes de ser utilizada por si. Não desbloqueie a caneta até estar preparado para injetar.
  - A agulha está oculta. Não a visualiza antes, durante ou após utilizar a caneta.
- **Não** utilize a caneta se qualquer uma das partes parecer partida ou danificada.
  - Conserve na horizontal no frigorífico entre 2°C a 8°C.
  - A caneta Bydureon BCise **não** deve ser utilizada por pessoas cegas ou que não vejam bem, a não ser que outra pessoa que foi treinada para utilizar este dispositivo possa ajudar.
  - Mantenha a caneta, e todos os medicamentos fora do alcance das crianças.

### Antes de Utilizar

O seu médico ou enfermeiro diabetologista devem ensiná-lo como injetar este medicamento antes de o utilizar pela primeira vez.



**Figura A**

### Material necessário para administrar a sua injeção:

- Caneta Bydureon BCise • Compressa de álcool • Uma superfície horizontal e limpa • Recipiente resistente a perfurações (ver instruções de como “deitar fora” no final destas instruções)

## PASSO 1: Preparação para injeção

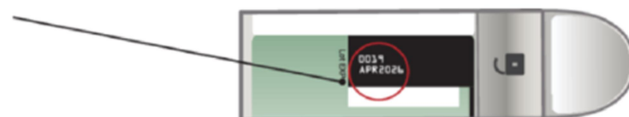
- A. Deixe a sua caneta aquecer até à temperatura ambiente.** Retire 1 caneta do frigorífico e deixe-a em repouso numa posição horizontal durante 15 minutos. A caneta Bydureon BCise pode ser conservada à temperatura ambiente até 4 semanas.

**AGUARDE**



**Figura B**

- B. Verifique o prazo de validade (rotulado EXP) impresso no rótulo da caneta.** Não utilize a caneta após o prazo de validade.



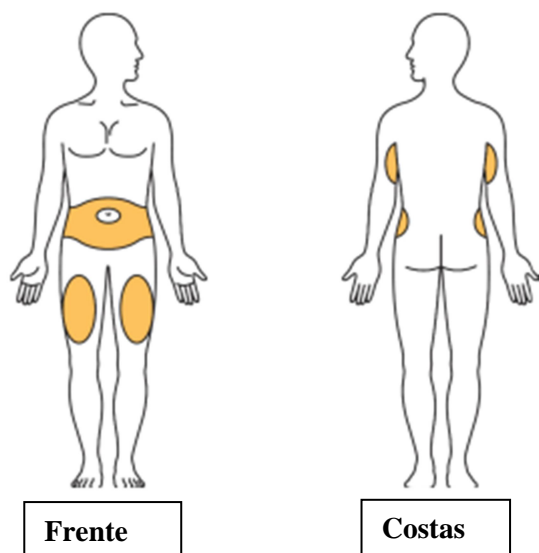
**Figura C**

- C. Lave as suas mãos.**
- D. Escolha o seu local de injeção.**

Pode ser no seu estômago, coxa ou parte superior e posterior do braço, ver Figura D.

Em cada semana pode utilizar a mesma área do seu corpo, mas escolha um local de injeção diferente nessa área do seu corpo.

Limpe a área com uma compressa de álcool.



**Figura D**

## PASSO 2: Misture o medicamento

### A. Olhe para a janela.

Pode visualizar medicamento branco ao longo dos lados, base ou topo. Isto significa que o medicamento não está uniformemente misturado.

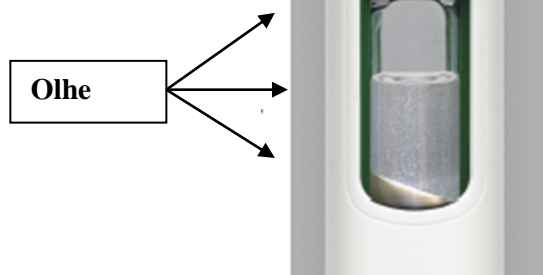


Figura E

**B. Agite a caneta vigorosamente,** num movimento para cima e para baixo, até o medicamento estar uniformemente misturado e não visualize qualquer medicamento branco ao longo dos lados, base ou topo. Agite durante pelo menos 15 segundos.

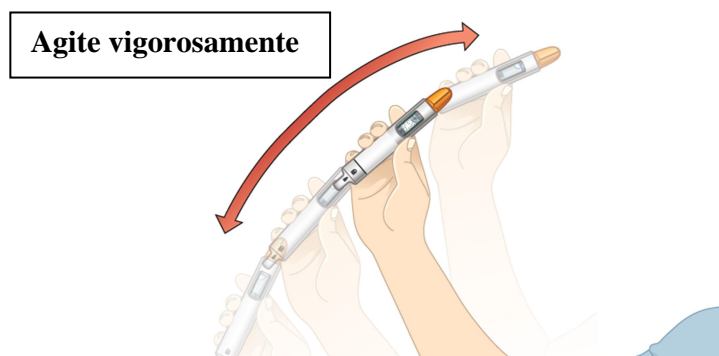


Figura F

### C. Verifique a mistura.

Segure a caneta contra a luz e olhe pelos dois lados e base da janela. Se não estiver bem misturado, repita o Passo 2 e verifique novamente.

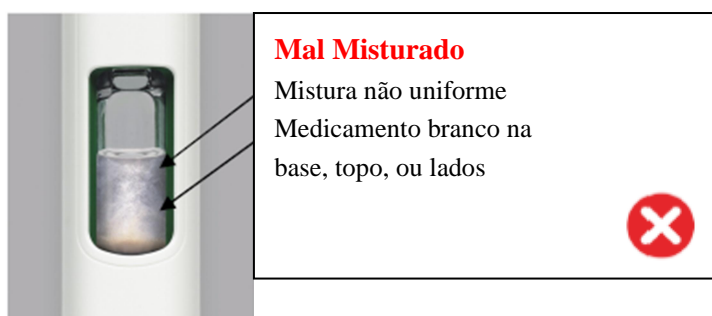
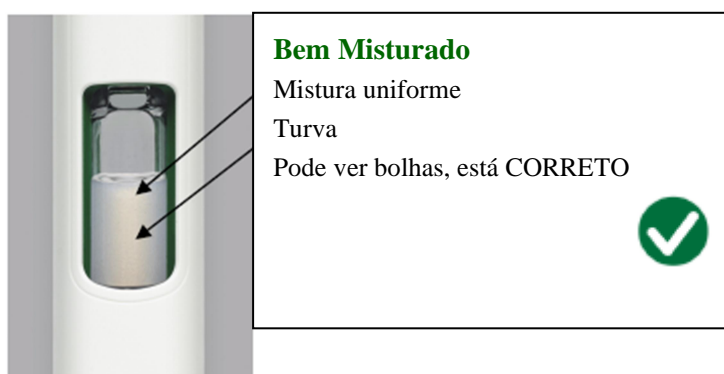


Figura G



**Figura H**



**Não** avance para o próximo passo, a menos que o seu medicamento esteja bem misturado. Para obter uma dose completa, o medicamento tem que estar bem misturado e ter uma aparência turva.

Se não estiver bem misturado, continue a agitar vigorosamente.

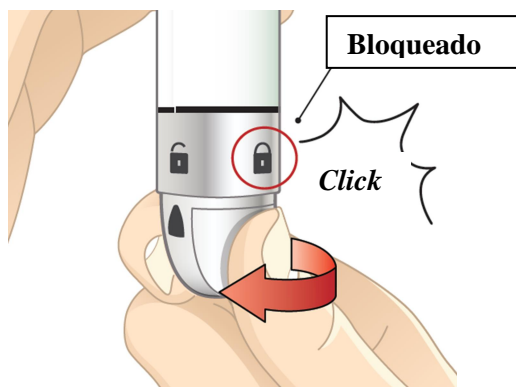
### **PASSO 3: Prepare a Caneta**

**Importante:** Após a mistura do medicamento estar completa, tem que concluir **imediatamente** as etapas de preparação e injetar para obter a dose completa. Não guarde para utilizar mais tarde.

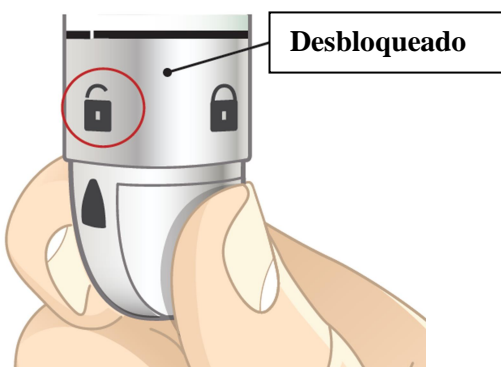
Apenas desbloqueie a caneta quando estiver pronto para injetar.

#### **A. Desbloquear a caneta.**

Segure a caneta na vertical com a tampa laranja voltada para o teto. Rode o botão da posição de Bloqueado para a de Desbloqueado até ouvir um *click*.



**Figura I**



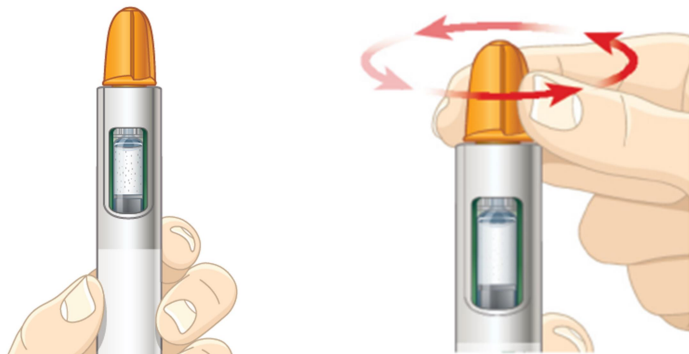
**Figura J**

**B. Enquanto estiver a segurar a caneta na vertical, desenrosque firmemente a tampa laranja.**

- Poderá necessitar girar a tampa algumas vezes antes que ela se solte (se ouvir um *click*, está a girar na direção errada).
  - Continue a segurar a caneta na vertical para evitar que o medicamento vaze acidentalmente.
  - Um escudo verde irá aparecer após remoção da tampa. O escudo verde envolve a agulha.
- É normal ver algumas gotas de líquido dentro da tampa. **Não** recoloque a tampa na caneta.

Deite fora a tampa.

Segure **na vertical** & desenrosque **com firmeza**



**Figura K**

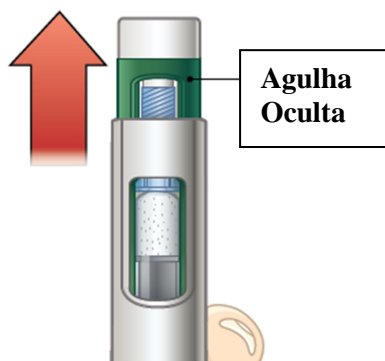
**Figura L**

**Tampa removida**



**Figura M**

Escudo verde **aparece**

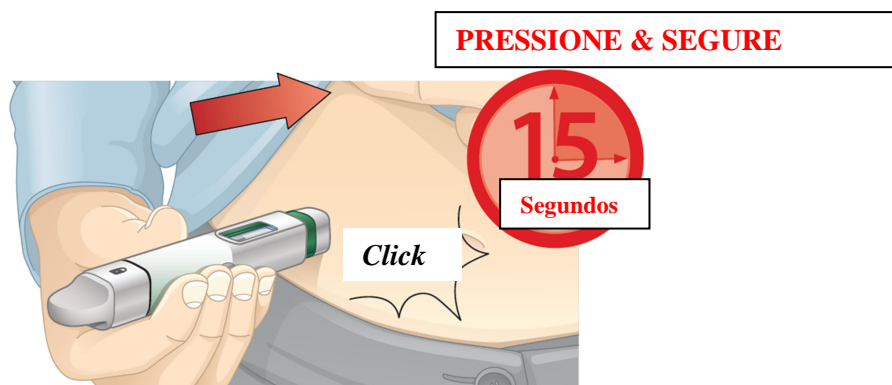


**Figura N**

#### **PASSO 4: Injetar a Dose**

##### **A. Injetar e segurar:**

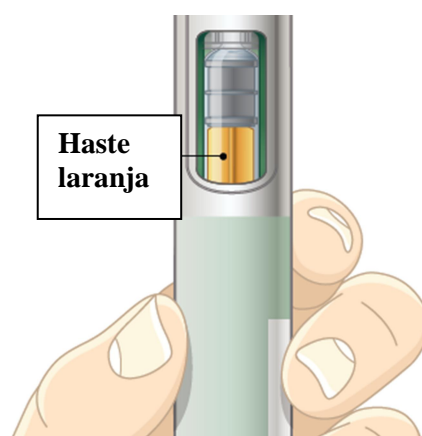
- Pressione a caneta contra a sua pele. Irá ouvir um "*click*" quando a injeção começar.
- Continue a segurar a caneta contra a pele por 15 segundos. Isto é para garantir que obtém a dose completa.



**Figura O**

**B. Certifique-se de ter recebido a sua dose completa.**

Após receber a sua injeção, irá visualizar uma haste laranja na janela. Após remover a caneta da sua pele, o escudo verde irá recolher para travar a agulha. Ver as Perguntas & Respostas Frequentes sobre o que fazer se não visualizar a haste laranja na janela após a injeção.



**Figura P**

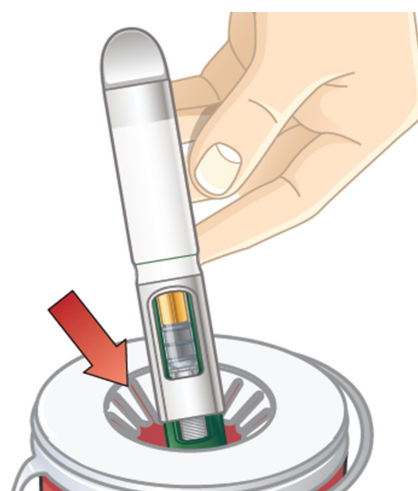
**C. Deitar fora.**

**Imediatamente após a utilização, deite fora a sua caneta corretamente**, conforme as instruções do seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista.

Irá necessitar de um recipiente resistente a perfurações que:

- seja suficientemente grande para conter toda a caneta,
- tenha tampa,
- não derrame,
- esteja devidamente rotulado com um aviso de que o recipiente contém resíduos perigosos.

Poderá utilizar um recipiente para produtos biológicos perigosos, outro recipiente de plástico duro ou um recipiente de metal.



**Figura Q**

## **Perguntas e Respostas Frequentes**

### **1. Onde está a agulha?**

A agulha está anexada à caneta e coberta pela tampa laranja.

Enquanto estiver a desenroscar a tampa laranja, o escudo verde mantém a agulha coberta até ao momento de injetar.

Para mais informações, por favor consulte a Figura N no Passo 3B nas Instruções para o Utilizador.

### **2. Como é que sei que o medicamento está completamente misturado?**

Após agitar a caneta, olhe pelos dois lados da janela. Não deverá ver qualquer medicamento branco na base, topo ou lados. Se vir medicamento branco, não está misturado. Para misturar, agite vigorosamente a caneta até que o medicamento branco deixe de estar na base, topo ou nos lados. O medicamento deve estar uniformemente distribuído (ver imagens na Figura G e na Figura H, Passo 2C).

### **3. Porque é necessário segurar a caneta na posição vertical enquanto se remove a tampa laranja?**

Segurar a caneta com a tampa laranja voltada para cima ajuda a evitar que o medicamento derrame. É normal ver algumas gotas de medicamento dentro da tampa laranja após desenroscar.

### **4. Porque devo injetar o meu medicamento imediatamente após a mistura?**

Se não injetar o seu medicamento imediatamente após a mistura, o medicamento pode-se separar e não obterá a dose completa. Pode misturar novamente o seu medicamento se a caneta estiver na posição bloqueada. No entanto, depois de desbloqueá-la, tem que concluir imediatamente as etapas de preparação e injetar para obter a dose completa. Não pode guardar para utilizar mais tarde.

### **5. Como é que sei se injetei a minha dose completa do medicamento?**

Para ter certeza que obtém a sua dose completa, pressione e segure a caneta contra sua pele.

Vai sentir a agulha entrar na sua pele. Segure a agulha contra a pele por 15 segundos. Isto permitirá tempo suficiente para todo o medicamento sair da caneta para debaixo da sua pele. Depois de retirar a agulha, olhe para a haste laranja na janela como uma forma de saber que a dose foi administrada. Se a haste laranja não aparecer, contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado (consulte a secção 6 do Folheto Informativo para obter uma lista de contactos por país).

### **6. Porque deve a caneta ser conservada na horizontal no frigorífico?**

As canetas conservadas na vertical (com a agulha para cima ou para baixo) são mais difíceis de misturar. O medicamento ainda pode ser completamente misturado, mas vai demorar mais a agitar e mais tempo.

### **7. Como deitar fora a minha caneta Bydureon BCise?**

**Não** deite fora a caneta, no seu lixo doméstico. Vai precisar de um recipiente resistente a perfurações que seja suficientemente grande para conter toda a caneta. Certifique-se que o recipiente tem uma tampa. Pode utilizar um recipiente para produtos biológicos perigosos, outro recipiente de plástico duro ou um recipiente de metal. O recipiente não está incluído na embalagem.

Não recicle o contentor com as canetas usadas. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora o recipiente, de forma segura. Não deite fora o recipiente, no lixo doméstico.

### **8. E se o dispositivo funcionar mal e não conseguir desbloqueá-lo?**

Reveja as Instruções para o Utilizador Passo 3 para confirmar a ordem dos passos, depois, contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado (consulte a secção 6 do Folheto Informativo para obter uma lista de contactos por país). Não tente desbloquear com força excessiva ou ferramentas.

#### **9. E se o dispositivo funcionar mal e eu não conseguir remover a tampa laranja?**

Reveja as Instruções para o Utilizador Passo 3 para confirmar a ordem dos passos, confirme também que o botão está completamente na posição desbloqueado, depois, contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado (consulte a secção 6 do Folheto Informativo para obter uma lista de contactos por país). Não utilize ferramentas ou tente forçar o levantamento da tampa.

#### **10. Onde aprender mais sobre a caneta Bydureon BCise?**

- **Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro diabetologista**
- **Leia com atenção o Folheto Informativo.**

#### **Como Conservar a caneta Bydureon BCise**

- Conserve na horizontal no frigorífico entre 2°C a 8°C.
- Cada caneta pode ser mantida à temperatura ambiente, não excedendo 30°C, durante não mais do que um total de 4 semanas, se necessário.
- Conserve na embalagem de origem para proteger da luz até estar preparado para preparar e utilizar a sua dose.
- Não utilize após o prazo de validade ter sido ultrapassado. O prazo de validade está rotulado EXP.
- Mantenha a caneta limpa e afastada de líquidos derramados.