1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

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

Sospensione opaca da bianca a bianca sporca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Quando exenatide a rilascio prolungato viene aggiunto alla terapia in atto con metformina e/o un tiazolidindione, la dose in corso di metformina e/o tiazolidindione può essere mantenuta. Quando è aggiunto alla terapia con una sulfanilurea, una riduzione della dose della sulfanilurea deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4). La terapia di associazione con il tiazolidinedione è stata studiata solo in pazienti adulti.
Exenatide a rilascio prolungato deve essere somministrato una volta a settimana, lo stesso giorno di ogni settimana. Il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato se necessario purché l'ultima dose sia stata somministrata almeno tre giorni prima. Exenatide a rilascio prolungato può essere somministrato in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti.

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

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

L'uso di questo medicinale non richiede un automonitoraggio aggiuntivo dei livelli di glicemia. L'automonitoraggio della glicemia è necessario per correggere la dose di sulfonilurea o di insulina, in particolare quando si inizia il trattamento con exenatide a rilascio prolungato e l'insulina viene ridotta. Si raccomanda un approccio graduale per la riduzione della dose di insulina.

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

Popolazioni speciali

Anziani

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

Danno renale

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

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo

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

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

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

Exenatide a rilascio prolungato non deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa o intramuscolare.

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

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

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

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

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

Mancanza di efficacia dovuta agli anticorpi anti-farmaco (ADA) nei pazienti pediatrici
I pazienti pediatrici sono probabilmente più inclini a sviluppare titoli elevati di ADA rispetto agli adulti (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con un titolo di anticorpi più alto possono avere una risposta di HbA_{1c} attenuata.

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

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

Ipoglicemia
Quando negli studi clinici exenatide a rilascio prolungato è stato usato in associazione ad una sulfanilurea, il rischio di ipoglicemia è aumentato. Inoltre, negli studi clinici, i pazienti con lieve danno renale, sottoposti al trattamento in associazione ad una sulfanilurea, hanno avuto un aumento dell'incidenza dell'ipoglicemia rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato all'uso di una sulfanilurea, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose della sulfanilurea.

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

Warfarin
Quando warfarin è stato somministrato 35 minuti dopo exenatide a rilascio immediato, è stato osservato un ritardo del t_{max} di circa 2 ore. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla C_{max} o l'AUC. È stato riportato spontaneamente un aumentato valore dell'INR durante l'uso concomitante di warfarin e exenatide a rilascio prolungato. L'INR deve essere controllato all'inizio della terapia di exenatide a rilascio prolungato nei pazienti in trattamento con warfarin e/o derivati cumarinici (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

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

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

Etinilestradiolo e levonorgestrel
La somministrazione di un contraccettivo orale combinato (30 microgrammi di etinilestradiolo più 150 microgrammi di levonorgestrel) un'ora prima di exenatide a rilascio immediato non ha modificato l'AUC, la C_{max} o la C_{min} di etinilestradiolo o levonorgestrel. La somministrazione del contraccettivo orale combinato 35 minuti dopo exenatide non ha modificato l'AUC, ma ha determinato una riduzione del 45% della C_{max} di etinilestradiolo e una riduzione del 27-41% della C_{max} di levonorgestrel ed un ritardo di 2-4 ore del t_{max} dovuto allo svuotamento gastrico più lento. La riduzione della C_{max} è di limitata rilevanza clinica e non è necessario nessun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali.

Popolazione pediatrica
Sono stati effettuati studi d'interazione con exenatide solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

Allattamento
Non è noto se exenatide sia escreto nel latte materno. Exenatide a rilascio prolungato non deve essere usato durante l'allattamento.

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

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

Exenatide a rilascio prolungato altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Quando exenatide a rilascio prolungato viene usato in associazione ad una sulfanilurea, i pazienti devono essere informati di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando un veicolo o usando un macchinario.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più frequenti osservate durante gli studi clinici negli adulti si sono avute a livello gastrointestinale (principalmente nausea (8%) che tende a scomparire con un trattamento prolungato), mal di testa (4%) e reazioni al sito di iniezione, come prurito al sito di iniezione (3%) ed eritema al sito di iniezione (2%). In aggiunta, l'ipoglicemia con una sulfonilurea si è verificata molto comunemente (vedere di seguito la descrizione delle reazioni avverse). La maggior parte delle reazioni avverse sono state di intensità da lieve a moderata.

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

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

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

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

Tabella 1: Reazioni avverse di Bydureon BCise identificate dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee negli adulti

Classificazione per sistemi e organi/reazione avversa	**Frequenza[1]**					
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico						
Trombocitopenia indotta da farmaci[9]						X
Patologie epatobiliari						
Colecistite[11]			X			
Colelitiasi			X			
Disturbi del sistema immunitario						
Reazione anafilattica[2]				X		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Ipoglicemia (con una sulfanilurea)[5,6,7]	X					

Ipoglicemia (senza una sulfanilurea)[5,6,7]			X			
Ipoglicemia (con insulina)[3,4,5]		X				
Riduzione dell'appetito			X			
Disidratazione			X			
Patologie del sistema nervoso						
Cefalea		X				
Vertigini		X				
Disgeusia			X			
Sonnolenza[2]			X			
Patologie gastrointestinali						
Nausea[5]		X				
Diarrea		X				
Vomito		X				
Costipazione		X				
Dispepsia		X				
Malattia da reflusso gastroesofageo		X				
Distensione addominale		X				
Dolore addominale		X				
Flatulenza			X			
Pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4)			X			
Eruttazione[2]			X			
Ostruzione intestinale[2]			X			
Svuotamente gastrico rallentato			X			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Orticaria			X			
Iperidrosi			X			
Rash maculare e papulare			X			
Prurito			X			
Alopecia[2]			X			
Angioedema[9]						X
Ascesso e cellulite al sito di iniezione[9]						X
Patologie renali e urinarie						
Alterata funzione renale[8]			X			
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Prurito a livello del sito d'iniezione[5]		X				
Eritema a livello del sito di iniezione[5]		X				
Affaticamento		X				
Reazione a livello del sito di iniezione[5]			X			
Astenia			X			

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

[1] Incidenza basata su studi di efficacia e sicurezza a lungo termine completati (n=526), salvo diversa indicazione. Include follow-up entro settanta giorni dall'ultima dose ricevuta e dal periodo di estensione.
[2] Incidenza basata su dodici studi di efficacia e sicurezza a lungo termine completati con exenatide a rilascio prolungato (n=2868 totale).
[3] Basata su eventi ipoglicemici che: 1. Risultano in perdita di coscienza, crisi convulsive, o coma, che si risolvono dopo la somministrazione di glucagone o glucosio OR; 2. È richiesta assistenza da terze parti per la cura dei sintomi a causa della compromissione della coscienza o del comportamento e del livello del glucosio <54 mg/dL (3 mmol/L) OR 3. I sintomi risultano consistenti con una ipoglicemia con un concomitante valore del glucosio <54 mg/dL (3 mmol/L) prima del trattamento.
[4] Frequenza riportata dal trattamento controllato nel periodo di 28 settimane con exenatide a rilascio prolungato come add-on nello studio con insulina glargine **(**N=231).
[5] Vedere la descrizione della sezione relativa alle reazioni avverse selezionate riportata di seguito.
[6] Frequenze riportate in dati aggregati relativi a periodi controllati dei due studi clinici di fase 3 (n = 410).
[7] Basata su eventi ipoglicemici che presentano sintomi compatibili con ipoglicemia con un valore di glucosio concomitante <54 mg / dL (3 mmol / L) prima del trattamento.
[8] Comprende insufficienza renale acuta, peggioramento dell'insufficienza renale cronica, insufficienza renale, aumento della creatinina sierica. Vedere la sezione 4.4.
[9] Incidenza basata sui dati di segnalazioni spontanee con exenatide a rilascio prolungato (denominatore non noto).
[10] Prevalenza basata su sedici studi completati sull'efficacia a lungo termine e la sicurezza di exenatide a rilascio prolungato n = 4086 totali.
[11] Tasso basato sugli studi di sicurezza ed efficacia completati con BYDUREON (n=3560 in totale); include gli studi DURATION 7 e DURATION 8.

Descrizione di selezionate reazioni avverse

Trombocitopenia indotta da farmaci

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

Ipoglicemia

Non ci sono stati eventi di grave ipoglicemia con Bydureon BCise negli studi clinici negli adulti. L'incidenza complessiva di lieve ipoglicemia è stata del 6,3%. Questa incidenza è aumentata quando exenatide a rilascio prolungato è stato usato in combinazione con una sulfonilurea (26,1%) rispetto a nessuna sulfonilurea (0,9%) (vedere paragrafo 4.4).
Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato all'uso di una sulfanilurea, può essere considerata la riduzione della dose della sulfanilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

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

Nausea

La reazione avversa gastrointestinale riportata più frequentemente negli adulti è stata la nausea. Durante il periodo controllato dello studio clinico che confronta Bydureon BCise con exenatide a rilascio immediato, la nausea è stata riportata nel 9,6% e nel 20,5% dei pazienti in ciascun gruppo. Complessivamente, il 9,3% dei pazienti trattati con Bydureon BCise ha riportato nausea durante il

periodo controllato di entrambi gli studi clinici. La maggior parte degli episodi di nausea erano da lievi a moderati, associati all'inizio del trattamento e diminuiti nel tempo.

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

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

Immunogenicità
In linea con la potenziale immunogenicità dei farmaci proteici e peptidici, i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-exenatide a seguito del trattamento con exenatide a rilascio prolungato.

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

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

Nello studio pediatrico il titolo anticorpale massimo ottenuto in qualsiasi momento durante lo studio è stato basso (<625) per circa il 29,3% dei pazienti e alto (≥625) per circa il 63,8% dei pazienti. La percentuale di pazienti con titoli anticorpali positivi ha raggiunto il picco approssimativamente alla settimana 12. Poiché lo studio è proseguito fino alla settimana 52, la percentuale di pazienti con titoli alti è diminuita (30,4%) e la percentuale di pazienti con titoli bassi (41,3%) è aumentata. I pazienti con un titolo anticorpale più elevato possono avere una risposta HbA_{1c} attenuata (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Exenatide aumenta la secrezione di insulina dalle cellule beta del pancreas con una modalità glucosio-dipendente. Man mano che la glicemia diminuisce, la secrezione di insulina si riduce. Quando exenatide è stato usato in associazione con metformina e/o tiazolidindione, non è stato osservato nessun aumento dell'incidenza di ipoglicemia rispetto al placebo in associazione con metformina e/o

tiazolidindione, ciò può essere dovuto a questo meccanismo insulinotropico glucosio-dipendente (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

Controllo glicemico
Bydureon BCise

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

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

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

	Bydureon BCise 2 mg QW	**Exenatide a rilascio immediato 10 microgrammi due volte al giorno**

		(BID)
N	229	146
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,5	8,5
Variazione dal basale (±ES)[2]	-1,4 (±0,1)	-1,0 (±0,1)
Differenza media della variazione dal basale verso exenatide a rilascio immediato (IC 95%)[2]	-0,37* (-0,63, -0,10)	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} <7%[3]	49	43
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	97	97
Variazione dal basale (±ES)[2]	-1,5 (±0,3)	-1,9 (±0,4)
Differenza media della variazione dal basale verso exenatide a rilascio immediato (IC 95%)[2]	+0,40 (-0,48, 1,28)	
Differenza media dal basale nella glicemia a digiuno (mmol/L) (± SE)[2]	-1,8 (±0,2)	-1,3 (±0,3)
Differenza media della variazione dal basale verso exenatide a rilascio immediato (IC 95%)[2]	-0,56 (-1,20, 0,08)	

QW = una volta alla settimana, BID = due volte al giorno, N = numero di pazienti per gruppo di trattamento, SE = errore standard, IC = intervallo di confidenza.
* valore p <0,01.
[1] Tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose del farmaco in studio.
[2] Metodo dei minimi quadrati.
[3] Ultima osservazione portata a termine (LOCF).

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

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

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

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

	Bydureon BCise2 mg QW	**Sitagliptin 100 mg QD**	**Placebo QD**
Variazione media rispetto al basale della glicemia a digiuno (mmol/L) (± SE)[2]	-1,2 (±0,2)	-0,6 (±0,3)	+0,5 (±0,4)
Differenza media della variazione dal basale versus sitagliptin (95 % IC)[2]	-0,56 (-1,21, 0,09)		
Differenza media della variazione dal basale versus placebo (95 % IC)[2]	-1,71[§] (-2,59, -0,83)		

QW = una volta alla settimana, QD = una volta al giorno, N = numero di pazienti per gruppo di trattamento, SE = errore standard, IC = intervallo di confidenza.
* p-value <0.05, ** p-value <0.01, #nominal p-value <0.05, [§]nominal p-value <0.001.
[1] Tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco in studio.
[2] Metodo dei minimi quadrati.
[3] Ultima osservazione portata a termine (LOCF)**.**

Exenatide a rilascio prolungato

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

Exenatide a rilascio prolungato ha determinato una riduzione statisticamente significativa di HbA_{1c} rispetto ai pazienti che hanno ricevuto exenatide a rilascio immediato (Tabella 4).

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

Un numero di soggetti clinicamente e statisticamente rilevante trattati con exenatide a rilascio prolungato ha raggiunto una riduzione di $HbA_{1c} \leq 7\%$ o <7% nei due studi ($p < 0,05$ e $p \leq 0,0001$ rispettivamente) versus exenatide a rilascio immediato.

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

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

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

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

HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,5	8,4
Variazione dal basale (±ES)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)	-0,67 (-0,94, -0,39)**	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} <7%	58	30
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	97	94
Variazione dal basale (±ES)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)	-0,95 (-1,91, 0,01)	
Studio a 30 settimane		
N	148	147
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,3	8,3
Variazione dal basale (±ES)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)	-0,33 (-0,54, -0,12)*	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} ≤7 %	73	57
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	102	102
Variazione dal basale (±ES)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%)	-0,08 (-1,29, 1,12)	

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

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

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

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

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

[1] L'insulina glargine è stata dosata a una concentrazione target di glucosio compresa tra 4,0 e 5,5 mmol/L (da 72 a 100 mg/dL).
La dose media di insulina glargine all'inizio del trattamento è stata di 10,1 UI/die in aumento a 31,1 UI/die per i pazienti trattati con insulina glargine.

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

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

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

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

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

HbA_{1c} ≤7%			
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/L) (±ES)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)			
Basale	89	87	88
Variazione dal basale (±ES)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) *versus* sitagliptin	-1,54 (-2,35, -0,72)*		
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC 95%) *versus* pioglitazone	-5,10 (-5,91, -4,28)**		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a. Il LS significa che la modifica della dose media giornaliera di insulina è stata di 1,6 unità per il gruppo di exenatide a rilascio prolungato e 3,5 unità per il gruppo placebo.

b. Metodo dei minimi quadrati aggiustato (Metodo LS) e differenza(e) tra i gruppi di trattamento nella variazione dal basale alla settimana 28 sono stati messi in un modello usando un modello misto con misurazioni ripetute (MMRM) che ha incluso trattamento, area geografica, HbA_{1c} basale (< 9,0 % o ≥ 9,0 %), trattamento al basale di SU (si o no), settimana, e interazione trattamento per settimana come fattori fissi e valore basale come covariata. Il cambiamento assoluto nella glicemia 2 ore post prandiale alla settimana 28 è modellata in modo simile utilizzando ANCOVA.

c. Tutti i pazienti con dati di endpoint mancanti sono stati classificati come non-responsivi.

d. Dopo un test standard di tolleranza del pasto.

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

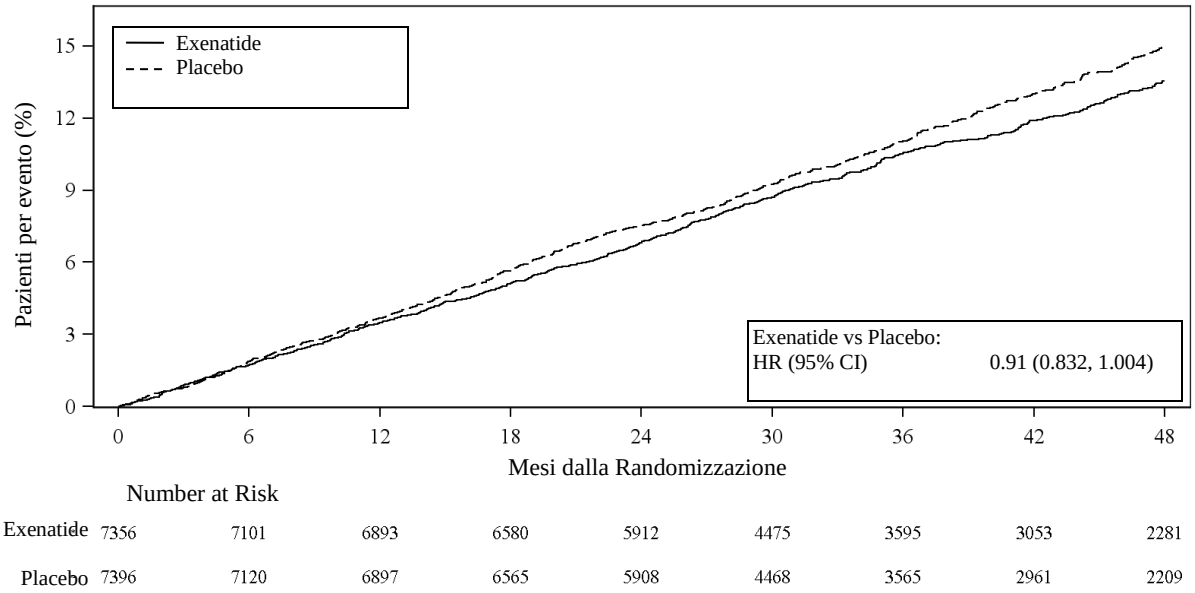
Valutazione cardiovascolare

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

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

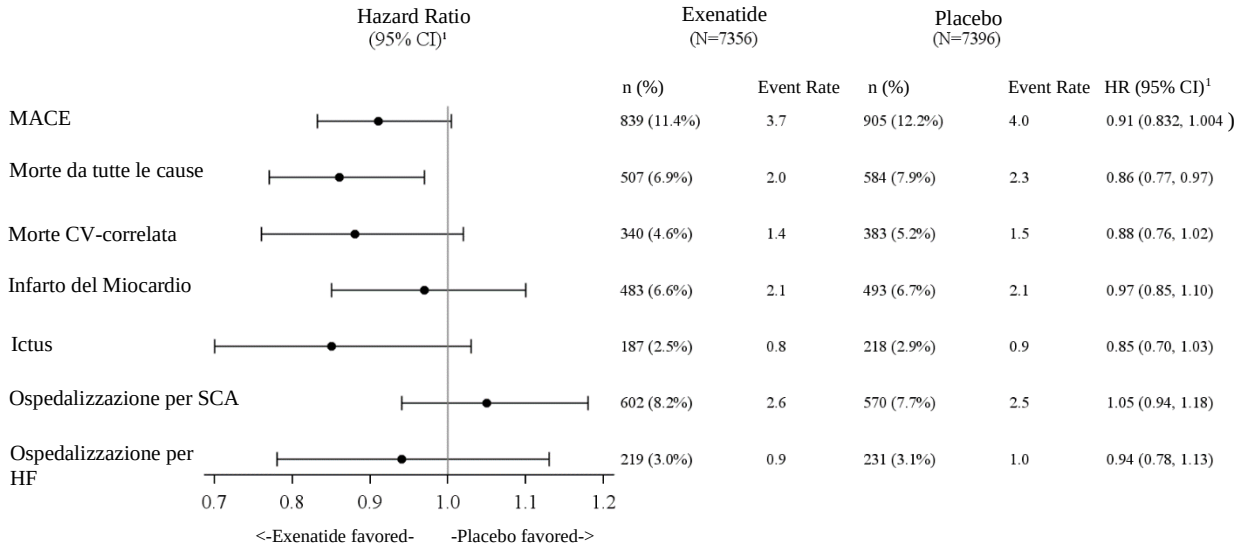
Exenatide a rilascio prolungato non aumenta il rischio cardiovascolare in pazienti con diabete mellito di tipo 2 paragonato al placebo se aggiunto alla terapia abituale (HR:0.91; 95% IC: 0.832, 1.004; P<0.001 per non-inferiorità) vedere Figura 1. In un'analisi dei sottogruppi pre-specificati in EXSCEL,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

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



HR=hazard ratio, CI=intervallo di confidenza

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



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

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

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

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

Glicemia plasmatica/sierica
Il trattamento con exenatide a rilascio prolungato ha determinato riduzioni significative della glicemia plasmatica/sierica a digiuno, queste riduzioni sono state osservate già dopo 4 settimane. Nello studio controllato verso placebo con insulina glargine, alla settimana 28 la variazione dal basale della glicemia a digiuno è stata di -0,7 mmol/L per il gruppo con exenatide a rilascio prolungato e -0,1 mmol/L per il gruppo con placebo.
Ulteriori riduzioni sono state osservate nelle concentrazioni postprandiali.
Per entrambe le formulazioni di exenatide a rilascio prolungato, il miglioramento della glicemia plasmatica a digiuno è stato mantenuto per 52 settimane.

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

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

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

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

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

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

insulina. L'exenatide a rilascio prolungato è risultata superiore al placebo nel ridurre l'HbA_{1c} dopo 24 settimane (Tabella 9).

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

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

*p=0,012

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

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

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

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

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

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

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

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

In uno studio di farmacocinetica con exenatide a rilascio immediato in pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione di exenatide (10 microgrammi) ha determinato un aumento medio dell'AUC di exenatide del 36% in 15 soggetti anziani di età compresa tra 75 e 85 anni rispetto a 15 soggetti di età tra 45 e 65 anni probabilmente in relazione alla ridotta funzionalità renale nel gruppo di età maggiore (vedere paragrafo 4.2).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità condotti con formulazioni di exenatide a rilascio immediato o exenatide a rilascio prolungato.
Tumori tiroidei sono stati osservati in ratti e topi con agonisti del recettore GLP-1 a lunga durata d'azione. In uno studio di carcinogenesi a 2 anni sul ratto con exenatide a rilascio prolungato, è stata osservata un'aumentata incidenza di adenomi delle cellule C e carcinomi a cellule C a dosi ≥2 volte l'esposizione sistemica umana in base all'AUC. La rilevanza clinica di questi risultati è attualmente sconosciuta.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

Solvente
Trigliceridi a catena media

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Prima dell'uso, le penne possono essere tenute fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Le penne devono essere conservate in posizione orizzontale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La penna preriempita è monouso.

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

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

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

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

EU/1/11/696/005-006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 giugno 2011
Data del rinnovo più recente: 18 Febbraio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

20 Novembre 2024

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