

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

BYETTA 5 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose contém 5 microgramas ( $\mu\text{g}$ ) de exenatido sintético em 20 microlitros ( $\mu\text{l}$ ), (0,25 mg de exenatido por ml).

Excipientes:

Cada dose contém 44  $\mu\text{g}$  de metacresol.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio por dose, i.e. é basicamente “livre de sódio”.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável em caneta pré-cheia.

Solução límpida e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

BYETTA está indicado no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em combinação com metformina e/ou sulfonilureias em doentes que não atingiram um controlo adequado da glicemia nas doses máximas toleradas destas terapêuticas orais.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com BYETTA deve ser iniciada com 5  $\mu\text{g}$  de exenatido por dose administrada duas vezes por dia (BID) durante pelo menos um mês, de modo a melhorar a tolerabilidade. A dose de exenatido pode então ser aumentada para 10  $\mu\text{g}$  duas vezes por dia de modo a melhorar ainda mais o controlo da glicemia. Não se recomendam doses superiores a 10  $\mu\text{g}$ .

BYETTA está disponível em canetas pré-cheias contendo uma dose de 5  $\mu\text{g}$  ou de 10  $\mu\text{g}$  de exenatido.

BYETTA pode ser administrado em qualquer altura dentro dos 60 minutos anteriores à refeição da manhã e à refeição da noite (ou às duas principais refeições do dia, com pelo menos 6 horas de intervalo). BYETTA **não deve** ser administrado após as refeições. No caso de falhar uma injeção, o tratamento deve ser continuado com a dose seguinte prevista.

Cada dose deve ser administrada por via subcutânea, na coxa, abdómen ou parte superior do braço.

BYETTA está recomendado em doentes com diabetes mellitus de tipo 2 que já estejam a tomar metformina e/ou uma sulfonilureia. Quando se adiciona BYETTA à terapêutica já

instituída com metformina, pode continuar-se a dose actual de metformina, dado que não se prevê um aumento do risco de hipoglicemia, comparativamente à metformina administrada isoladamente. Quando se adiciona BYETTA à terapêutica com sulfonilureia, deve considerar-se a redução da dose de sulfonilureia de modo a reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

A dose de BYETTA não precisa de ser ajustada diariamente dependendo da auto-monitorização da glicemia. Contudo, pode vir a ser necessário efectuar a auto-monitorização de glucose no sangue de modo a ajustar a dose de sulfonilureias.

A experiência relativamente à utilização concomitante de BYETTA com tiazolidinedionas é limitada (ver secção 5.1).

### Grupos específicos de doentes

#### *Idosos*

BYETTA deve ser utilizado com precaução e deve prosseguir-se o aumento gradual de dose de 5 µg para 10 µg de forma conservadora em doentes com idade >70 anos. A experiência clínica em doentes com idade >75 anos é muito limitada.

#### *Doentes com insuficiência renal*

Não é necessário o ajuste da dose de BYETTA em doentes com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina 50 – 80 ml/min).

Nos doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina: 30-50 ml/min), o aumento gradual da dose de 5 µg para 10 µg deve ser efectuado de forma conservadora (ver secção 5.2).

Não se recomenda o uso de BYETTA em doentes com doença renal terminal ou insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) (ver secção 4.4).

#### *Doentes com insuficiência hepática:*

Não é necessário o ajuste da dose de BYETTA em doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2).

#### *Crianças e adolescentes*

Não existe experiência em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

BYETTA não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus de tipo 1 ou no tratamento de cetoacidose diabética.

BYETTA não deve ser utilizado em doentes com diabetes de tipo 2 que necessitam de terapêutica com insulina devido a falência das células beta.

Não se recomenda a administração via intravenosa ou intramuscular de BYETTA.

Nos doentes com doença renal terminal a fazer diálise, doses únicas de BYETTA 5 µg aumentaram a frequência e a gravidade os efeitos indesejáveis gastrointestinais. BYETTA

não está recomendado em doentes com doença renal terminal ou insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min).

A experiência clínica em doentes com insuficiência renal moderada é muito limitada.

BYETTA não tem sido estudado em doentes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia. A sua utilização está habitualmente associada a reacções adversas gastrointestinais, incluindo náusea, vômitos e diarreia. Assim, não se recomenda o uso de BYETTA em doentes com doença gastrointestinal grave.

A utilização concomitante de BYETTA com insulina, derivados da D-fenilalanina, meglitinidas ou inibidores da alfa-glicosidase não foi estudada e não pode ser recomendada.

A experiência em doentes com IMC  $\leq 25$  é limitada.

Este medicamento contém metacresol, o qual pode provocar reacções alérgicas.

#### *Hipoglicemia*

Quando se utilizou BYETTA em combinação com uma sulfonilureia, a incidência da hipoglicemia foi superior à do placebo em combinação com uma sulfonilureia. Nos ensaios clínicos, doentes com insuficiência renal moderada a tomarem uma combinação de sulfonilureia, sofreram uma incidência aumentada de hipoglicemia comparativamente aos doentes com função renal normal. De modo a reduzir o risco de hipoglicemia associado ao uso de sulfonilureia, deve ser considerada a redução da dose da sulfonilureia.

#### *Interações*

O efeito de BYETTA ao reduzir o esvaziamento gástrico pode reduzir a extensão e a percentagem de absorção de medicamentos administrados por via oral. BYETTA deve ser utilizado com precaução em doentes a receberem medicamentos orais que necessitem de uma rápida absorção gastrointestinal e medicamentos com intervalo terapêutico estreito. Na secção 4.5 são fornecidas indicações específicas relativas à ingestão deste tipo de medicamentos relativamente ao BYETTA.

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

O efeito de BYETTA na redução do esvaziamento gástrico pode reduzir a extensão e percentagem de absorção dos medicamentos administrados por via oral. Doentes a tomarem medicamentos com intervalo terapêutico estreito ou medicamentos que requerem uma cuidadosa monitorização clínica, devem ser seguidos com atenção. Estes medicamentos devem ser tomados duma maneira padronizada relativamente à injeção de BYETTA. Se este tipo de medicamentos tiverem de ser administrados com alimentos, os doentes devem ser avisados, para, se possível, os tomarem com uma refeição na qual BYETTA não for administrado.

Para os medicamentos orais que são particularmente dependentes de concentrações iniciais para terem eficácia, tais como contraceptivos e antibióticos, os doentes devem ser avisados para tomarem esses medicamentos pelo menos uma hora antes da administração de BYETTA.

Não se espera que BYETTA tenha efeitos clínicos significativos na farmacocinética da metformina ou das sulfonilureias. Assim sendo, não são necessárias quaisquer restrições no tempo de administração destes medicamentos em relação à injeção de BYETTA.

Formulações gastrorresistentes contendo substâncias sensíveis à degradação no estômago, tais como inibidores da bomba de prótons, devem ser tomadas pelo menos uma hora antes ou mais de 4 horas após a administração de BYETTA.

### *Paracetamol*

O paracetamol foi utilizado como medicamento modelo para avaliar o efeito do exenatido no esvaziamento gástrico. Quando se administraram 1000 mg de paracetamol com 10 µg de BYETTA (0 h) 1h, 2h e 4 h após a administração de BYETTA, as AUCs do paracetamol diminuíram em cerca de 21%, 23%, 24% e 14%, respectivamente; a  $C_{max}$  diminuiu em cerca de 37%, 56%, 54% e 41%, respectivamente; a  $T_{max}$  aumentou de 0,6h no período de controlo para 0,9h, 4,2h, 3,3h e 1,6h, respectivamente. A AUC do paracetamol, a  $C_{max}$  e a  $T_{max}$  não foram significativamente alteradas quando o paracetamol foi tomado 1 hora antes da administração de BYETTA. Com base nos resultados deste estudo, não é necessário ajustar a dose de paracetamol.

### *Inibidores da HMG CoA reductase*

A AUC e a  $C_{max}$  da lovastatina diminuíram aproximadamente 40% e 28%, respectivamente e a  $T_{max}$  foi atrasada cerca de 4 h quando se administrou BYETTA (10 µg duas vezes por dia) concomitantemente com uma dose única de lovastatina (40mg) comparativamente com lovastatina administrada isoladamente. Nos ensaios clínicos de 30 semanas controlados com placebo, o uso concomitante de BYETTA e de inibidores da HMG CoA reductase, não foi associado a alterações consistentes nos perfis lipídicos (ver secção 5.1). Embora não seja necessário um ajuste predeterminado da dose, deve estar-se atento a possíveis alterações nos valores do LDL-C ou do colesterol total. Os perfis lipídicos devem ser monitorizados regularmente.

### *Digoxina, lisinopril e varfarina*

Observou-se um atraso na  $T_{max}$  de cerca de 2 horas quando se administraram digoxina, lisinopril e varfarina, 30 minutos após o exenatido. Não se observaram efeitos clínicos significativos na  $C_{max}$  ou na AUC. No entanto, desde a comercialização tem sido notificado um aumento na INR durante o uso concomitante de varfarina e de BYETTA. Deve monitorizar-se cuidadosamente a INR durante o início e o aumento da dose da terapêutica com BYETTA em doentes a tomarem varfarina e/ou derivados do cumarol (ver secção 4.8).

## **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não existem dados adequados sobre a utilização de BYETTA em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o potencial risco para os seres humanos. Não deve utilizar-se BYETTA durante a gravidez e recomenda-se o uso de insulina. Se uma doente quiser engravidar ou ficar grávida, o tratamento com BYETTA deve ser interrompido.

Desconhece-se se o exenatido é excretado no leite das mulheres a amamentar. BYETTA não deve ser utilizado se estiver a amamentar.

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

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando se administra BYETTA em combinação com sulfonilureias, os doentes devem ser avisados para tomarem precauções a fim de evitarem uma hipoglicemia enquanto conduzem ou utilizam máquinas.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

No quadro 1 estão indicadas as reacções adversas notificadas nos ensaios de Fase 3. O quadro apresenta reacções adversas que ocorreram com uma incidência  $\geq 5\%$  e mais frequentemente em doentes tratados com BYETTA do que em doentes tratados com insulina ou placebo. O quadro inclui ainda reacções adversas que ocorreram com uma incidência  $\geq 1\%$  e com uma incidência estatisticamente e significativamente mais elevada

e/ou  $\geq 2X$  entre os doentes tratados com BYETTA do que em doentes tratados com insulina ou placebo.

As reacções são indicadas a seguir de acordo com a base de dados *MedDRA* por classe de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ) e frequentes ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ).

Quadro 1: Reacções adversas notificadas em ensaios controlados de fase 3 de longo prazo<sup>1</sup>

Sistema/Reacções adversas	Frequência da ocorrência	
	Frequentes	Muito Frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		
Hipoglicemia (com metformina e uma sulfonilureia) <sup>2</sup>		X
Hipoglicemia (com uma sulfonilureia)		X
Diminuição do apetite	X	
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		
Cefaleias <sup>2</sup>	X	
Tonturas	X	
<b>Doenças gastrointestinais</b>		
Náuseas		X
Vómitos		X
Diarreia		X
Dispepsia	X	
Dor abdominal	X	
Esofagite de refluxo	X	
Distensão abdominal	X	
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas</b>		
Hiperhidrose <sup>2</sup>	X	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		
Sentir-se agitado	X	
Astenia <sup>2</sup>	X	

N=1788 doentes tratados com BYETTA ou que se esperam tratar (ITT)

<sup>1</sup> Dados dos ensaios de fase 3 controlados com comparador versus placebo, insulina glargina ou 30% de insulina aspartato/ 70% de insulina aspartato cristais de protamina (insulina aspartato bifásica) nos quais os doentes também receberam metformina, tiazolidinedionas ou sulfonilureia em adição a BYETTA ou ao comparador.

<sup>2</sup> Em ensaios controlados tendo insulina por comparador, nos quais a metformina e a sulfonilureia foram os medicamentos concomitantes, a incidência destas reacções adversas foi similar nos doentes tratados com insulina e nos doentes tratados com BYETTA.

#### *Hipoglicemia*

Em estudos em doentes tratados com BYETTA e uma sulfonilureia (com ou sem metformina), a incidência da hipoglicemia aumentou comparativamente com a do placebo (23,5% e 25,2% versus 12,6% e 3,3%) e pareceu estar dependente das doses de BYETTA e de sulfonilureia. Muitos dos episódios de hipoglicemia foram ligeiros a moderados em intensidade e foram todos resolvidos com a administração oral de hidratos de carbono.

### *Náuseas*

A reacção adversa mais frequentemente notificada foi náusea. Em doentes tratados com 5 µg ou 10 µg de BYETTA, geralmente 40-50% notificaram pelo menos um episódio de náuseas. Muitos dos episódios de náuseas foram ligeiros a moderados e ocorreram numa forma dependente da dose. Na maioria dos doentes que tiveram náuseas inicialmente, a frequência e gravidade diminuíram com a continuação da terapêutica.

Em ensaios clínicos controlados de longa duração (16 semanas ou mais), a incidência de interrupção devido a reacções adversas foi de 8% nos doentes tratados com BYETTA, 3% nos doentes tratados com placebo e 1% nos doentes tratados com insulina. Nos doentes tratados com BYETTA, o acontecimento adverso que mais frequentemente levou à interrupção foi náusea (4% dos doentes) e vómitos (1%). Nos doentes tratados com placebo ou doentes tratados com insulina, <1% interromperam devido a náuseas ou vómitos.

Nos ensaios abertos de extensão, às 82 semanas, os doentes tratados com BYETTA tiveram tipos de acontecimentos adversos semelhantes aos observados nos ensaios controlados.

### *Reacções no local de administração*

Foram notificadas reacções no local da administração em aproximadamente 5,1% dos indivíduos a receberem BYETTA nos ensaios controlados de longa duração (16 semanas ou mais). Estas reacções foram geralmente ligeiras e habitualmente não levaram à interrupção do tratamento com BYETTA.

### *Imunogenicidade*

Consistente com as propriedades potencialmente imunogénicas dos fármacos proteicos e peptídicos, os doentes podem desenvolver anticorpos anti-exenatido após o tratamento com BYETTA. Na maioria dos doentes que desenvolveram anticorpos, os títulos de anticorpos diminuíram com o tempo e permaneceram baixos durante as 82 semanas.

Duma maneira geral a percentagem de doentes com anticorpos positivos foi consistente através dos ensaios clínicos. Os doentes que desenvolveram anticorpos anti-exenatido tiveram intervalos e tipos de acontecimentos adversos semelhantes aos doentes que não tiveram anticorpos anti-exenatido. Nos três ensaios clínicos controlados com placebo (n=963) 38% dos doentes tiveram uma titulação baixa de anticorpos anti-exenatido às 30 semanas. Para este grupo, o nível de controlo de glicemia (HbA<sub>1c</sub>) foi geralmente comparável ao observado nos que não tiveram titulação de anticorpos. Adicionalmente 6% dos doentes tiveram uma titulação maior de anticorpos às 30 semanas. Cerca de metade destes 6% (3% do total de doentes que tomaram BYETTA nos ensaios controlados), não tiveram resposta glicémica aparente ao BYETTA. Em dois ensaios controlados com insulina como comparador (n=475), nos doentes tratados com BYETTA observou-se eficácia e acontecimentos adversos comparáveis independentemente da titulação de anticorpos.

Num ensaio não controlado de longa duração, a observação de espécimes de anticorpos positivos não revelaram reacção cruzada com péptidos endógenos similares (glucagon ou GLP-1).

### *Comunicações espontâneas*

Desde a comercialização de BYETTA, foram notificadas as seguintes reacções adversas adicionais:

Doenças do sistema imunitário: reacção anafilática, muito raramente.

Doenças do metabolismo e da nutrição: desidratação, geralmente associada a náuseas, vómitos e/ou diarreia, algumas notificações relacionadas com aumento da creatinina sérica.

Doenças do sistema nervoso: disgeusia, sonolência.

Doenças gastrointestinais: eructação, obstipação, flatulência. Foram notificados casos de pancreatite.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas: erupção cutânea macular, erupção cutânea papular, prurido, urticária, edema angioneurótico.

Exames complementares de diagnóstico: aumento da taxa internacional normalizada (INR) com a administração concomitante de varfarina, algumas notificações associadas a hemorragia (ver secção 4.5).

#### **4.9 Sobredosagem**

Os sinais e sintomas da sobredosagem podem incluir náuseas e vômitos graves e rápida diminuição das concentrações de glucose no sangue. No caso de sobredosagem, tratamento de suporte adequado (se possível administrado por via parentérica) deve ser iniciado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do doente.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo fármaco-terapêutico: Outros medicamentos hipoglicemiantes, excluindo as insulinas código ATC: A10B X04.

##### *Mecanismo de acção*

O exenatido é um mimético da incretina que possui várias acções antihyperglicemiantes do 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 activar o receptor humano conhecido GLP-1, o seu mecanismo de acção é mediado pelo AMP cíclico e/ou outras vias transmissoras intracelulares.

Numa base 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 é administrado em combinação só com metformina, não se observa uma maior incidência de hipoglicemia relativamente à do placebo em combinação com metformina, 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 na diabetes de tipo 2. As concentrações mais baixas de glucagon levam a uma diminuição da produção de glucose hepática. 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 das refeições.

##### *Efeitos farmacodinâmicos*

Nos doentes com diabetes de tipo 2, BYETTA melhora o controlo da glicemia através dos efeitos imediatos e sustentados da diminuição das concentrações da glucose pós-prandial e da glucose em jejum.



### *Eficácia clínic*

Os ensaios clínicos incluíram 3945 indivíduos (2997 tratados com exenatido), 56% homens e 44% mulheres, 319 indivíduos (230 tratados com exenatido), com  $\geq 70$  anos de idade e 34 indivíduos (27 tratados com exenatido) com  $\geq 75$  anos de idade.

BYETTA reduziu a HbA<sub>1c</sub> e o peso corporal nos doentes tratados durante 30 semanas em três ensaios controlados com placebo, quer o BYETTA tivesse sido adicionado à metformina, à sulfonilureia ou à combinação de ambos.

Estas reduções da HbA<sub>1c</sub> observaram-se geralmente 12 semanas após o início do tratamento. Ver o quadro 2. A redução da HbA<sub>1c</sub> foi contínua e a perda de peso continuou durante pelo menos 82 semanas no grupo de doentes a fazerem 10 µg duas vezes por dia que completaram tanto os ensaios controlados com placebo como as extensões não controladas do estudo (n=137).

Quadro 2: Resultados combinados dos ensaios controlados de 30 semanas com placebo (doentes propostos para tratamento).

	Placebo	BYETTA 5 µg Duas vezes por dia	BYETTA 10 µg Duas vezes por dia
N	483	480	483
HbA <sub>1c</sub> no início do estudo (%)	8.48	8.42	8.45
Alteração da HbA <sub>1c</sub> (%) desde o início do estudo	-0,08	-0,59	-0,89
Percentagem de doentes (%) que atingiram HbA <sub>1c</sub> $\leq 7\%$	7,9	25,3	33,6
Percentagem de doentes (%) que atingiram HbA <sub>1c</sub> $\leq 7\%$ (doentes que completaram os estudos)	10,0	29,6	38,5
Peso (kg) no início do estudo	99,26	97,10	98,11
Alteração de peso (kg) desde o início do estudo	-0,65	-1,41	-1,91

Num ensaio controlado com placebo com 16 semanas de duração, adicionou-se BYETTA (n=121) ou placebo (n=112) ao tratamento já existente com tiazolidinediona com ou sem metformina. BYETTA (5 µg duas vezes por dia durante 4 semanas seguido de 10 µg duas vezes por dia) resultou em reduções estatisticamente significativas entre a HbA<sub>1c</sub> no início do estudo comparativamente com placebo (-0,8% versus +0,1%), bem como em reduções significativas no peso corporal (-1,5 versus -0,2 Kg).

Quando se utilizou BYETTA em combinação com uma tiazolidinediona, a incidência de hipoglicemia foi similar à do placebo em combinação com uma tiazolidinediona. A experiência em doentes > 65 anos e em doentes com função renal diminuída é limitada.

Em ensaios com insulina como comparador, BYETTA (5 µg duas vezes por dia durante 4 semanas, seguido de 10 µg duas vezes por dia) em combinação com metformina e

sulfonilureia melhorou significativamente (estatística e clinicamente) o controlo de glicemia tal como medido pela diminuição da HbA<sub>1c</sub>. O efeito deste tratamento foi comparável ao da insulina glargina num ensaio de 26 semanas (dose média de insulina 24,9 UI/dia, intervalo entre 4-95 UI/dia, no final do estudo) e insulina aspartato bifásica num estudo de 52 semanas (dose média de insulina 24,4 UI/dia, intervalo entre 3-78 UI/dia, no final do estudo). BYETTA diminuiu a HbA<sub>1c</sub> de 8,21 (n=228) e 8,6% (n=222) em 1,13 e 1,01% enquanto a insulina glargina baixou de 8,24 (n=227) em 1,10% e a insulina aspartato bifásica de 8,67 (n=224) em 0,86%. Num ensaio de 26 semanas atingiu-se com BYETTA uma perda de peso de 2,3 Kg (2,6%) e uma perda de 2,5 Kg (2,7%) num ensaio de 52 semanas onde o tratamento com insulina foi associado ao aumento de peso. As diferenças de tratamento (BYETTA menos comparador) foram -4,1 kg no ensaio de 26 semanas e -5,4 kg no ensaio de 52 semanas. Escalas de 7 pontos de auto monitorização da glucose no sangue (antes e depois das refeições e às 3h00), mostraram valores da glucose significativamente reduzidos comparativamente com os da insulina em períodos pós prandias após a administração de BYETTA. As concentrações da glucose pré prandial foram geralmente mais baixas em doentes a tomar insulina comparativamente com doentes a tomar BYETTA. Os valores médios diários de glucose no sangue foram similares entre BYETTA e insulina. Nestes ensaios a incidência de hipoglicemia foi similar para o tratamento com BYETTA e insulina.

BYETTA não apresentou acontecimentos adversos nos parâmetros lipídicos. Observou-se uma tendência de diminuição nos triglicéridos com perda de peso.

Ensaio clínico com BYETTA indicaram uma melhoria na função das células beta, utilizando medidas tais como o modelo de avaliação da homeostase para a função das células beta (HOMA-B) e o intervalo de pró-insulina para insulina. Um estudo de farmacodinâmica em doentes com diabetes do tipo 2 (n=13) demonstrou uma restauração da primeira fase da secreção de insulina e melhorou a segunda fase de secreção de insulina na resposta a um bólus de glucose intravenosa.

Nos doentes tratados com BYETTA observou-se uma redução no peso corporal, independentemente da ocorrência de náuseas embora a redução fosse maior no grupo com náuseas (redução média 2,4 kg versus 1,7 kg) nos ensaios controlados de longo prazo até 52 semanas.

A administração de exenatido demonstrou reduzir a ingestão de alimentos, devido a uma diminuição do apetite e de um aumento da saciedade.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### *Absorção*

Após administração subcutânea a doentes com diabetes tipo 2, o exenatido atingiu o pico médio de concentração plasmática em 2 horas. O pico de concentração máximo do exenatido ( $C_{max}$ ) foi 211 pg/ml e a área geral média debaixo da curva ( $AUC_{0-inf}$ ) foi 1036 pg·h/ml após administração subcutânea de uma dose de 10 µg de exenatido. A exposição ao exenatido aumenta proporcionalmente para lá da margem de dose terapêutica de 5 µg para 10 µg. Uma exposição similar é atingida com a administração subcutânea de exenatido no abdómen, coxa ou braço.

### *Distribuição*

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

### *Metabolismo e eliminação*

Ensaio não clínicos demonstraram que o exenatido é predominantemente eliminado pela filtração glomerular com subsequente degradação proteolítica. Em ensaios clínicos a depuração média aparente do exenatido é 9 l/h e a semi-vida média final de 2,4 h. Estas características farmacocinéticas do exenatido são independentes da dose.

### *Populações especiais*

#### *Doentes com insuficiência renal*

Nos doentes com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina 50 a 80 ml/min) ou moderada (depuração da creatinina 30 a 50 ml/min), a depuração da creatinina foi ligeiramente reduzida comparativamente com a depuração em indivíduos com função renal normal (13% de redução na insuficiência renal ligeira e 36% de redução na insuficiência renal moderada). A depuração da creatinina foi significativamente reduzida em cerca de 84% nos doentes com doença renal em fase terminal em diálise (ver secção 4.2).

#### *Doentes com insuficiência hepática*

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

#### *Raça e Género*

O género e a raça não têm relevância clínica 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. Não existem dados de farmacocinética em doentes >75 anos.

#### *Crianças e adolescentes*

A farmacocinética do exenatido não tem sido investigada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

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

Dados não clínicos baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade com doses repetidas ou genotoxicidade, não revelaram ser particularmente prejudiciais para os seres humanos.

Em ratos fêmea, aos quais se administrou exenatido durante 2 anos, observou-se um aumento da incidência de adenomas benignos de células-C da tiróide na dose mais elevada, 250 µg/kg/dia, uma dose que produziu uma exposição de exenatido no plasma 130 vezes a exposição clínica em seres humanos. Esta incidência não foi estatisticamente significativa quando ajustada à sobrevivência. Não houve resposta tumorigénica em ratos machos ou em ratinhos de ambos os sexos.

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à fertilidade ou à gravidez. Doses elevadas de exenatido durante metade da gestação provocaram efeitos no esqueleto e reduziram o crescimento fetal nos ratinhos e nos coelhos. O crescimento neonatal foi reduzido nos ratinhos expostos a doses elevadas durante a última fase da gestação e aleitamento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Metacresol  
Manitol  
Ácido acético glacial  
Acetato de sódio tri-hidratado  
Água para preparações injectáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros fármacos.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.  
Prazo de validade após a primeira utilização da caneta: 30 dias.

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

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).  
Não congelar.

#### *Após utilização*

Após cada utilização, a caneta deve ser guardada outra vez no frigorífico. No entanto, ficou demonstrada a estabilidade química e física da caneta em uso  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ , durante 7 dias (168 horas) em cada período de 30 dias de utilização.

A caneta não deve ser guardada com a agulha enroscada.  
Reponha a tampa na caneta de modo a proteger da luz.

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

Cartuchos de vidro tipo I, com êmbolo de borracha (bromobutilo), discos de borracha e selos de alumínio. Cada cartucho é selado numa caneta injectora descartável (caneta).

Cada caneta pré-cheia contém 60 doses de solução com conservante estéril (aproximadamente 1,2 ml)

Embalagens de 1 e de 3 canetas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

As agulhas para administração não estão incluídas. As seguintes agulhas são exemplos de agulhas descartáveis que podem ser utilizadas com a caneta BYETTA: calibre 29G, 30G ou 31G (diâmetro 0,25 – 0,33 mm) e 12,7, 8 ou 5 mm de comprimento.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Após cada injeção, os doentes devem ser ensinados a deitar as agulhas fora.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

*Instruções de utilização*

BYETTA é para ser utilizado apenas por uma pessoa. As instruções de utilização da caneta incluídas com o folheto informativo, devem ser seguidas com cuidado.

A caneta é guardada sem agulha.

BYETTA não deve ser utilizado se aparecerem partículas em suspensão ou se a solução estiver turva e/ou colorida.

BYETTA que tenha sido congelado não deve ser utilizado.

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

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda.

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

EU/1/0X/XXX/001-2

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

XX Mês 200X

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

BYETTA 10 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada dose contém 10 microgramas ( $\mu\text{g}$ ) de exenatido sintético em 40 microlitros ( $\mu\text{l}$ ), (0,25 mg de exenatido por ml).

Excipientes:

Cada dose contém 88  $\mu\text{g}$  de metacresol.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio por dose, i.e. é basicamente “livre de sódio”.

Excipientes, ver 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável em caneta pré-cheia.

Solução límpida e incolor.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

BYETTA está indicado no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em combinação com metformina e/ou sulfonilureias em doentes que não atingiram um controlo adequado da glicemia nas doses máximas toleradas destas terapêuticas orais.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com BYETTA deve ser iniciada com 5  $\mu\text{g}$  de exenatido por dose administrada duas vezes por dia (BID) durante pelo menos um mês, de modo a melhorar a tolerabilidade. A dose de exenatido pode então ser aumentada para 10  $\mu\text{g}$  duas vezes por dia de modo a melhorar ainda mais o controlo da glicemia. Não se recomendam doses superiores a 10  $\mu\text{g}$  duas vezes por dia.

BYETTA está disponível em canetas pré-cheias contendo uma dose de 5  $\mu\text{g}$  ou de 10  $\mu\text{g}$  de exenatido.

BYETTA pode ser administrado em qualquer altura dentro dos 60 minutos anteriores à refeição da manhã e à refeição da noite (ou às duas principais refeições do dia, com 6 horas de intervalo). BYETTA **não deve** ser administrado após as refeições. No caso de falhar uma injeção, o tratamento deve ser continuado com a dose seguinte.

Cada dose deve ser administrada por via subcutânea, na coxa, abdómen ou parte superior do braço.

BYETTA está recomendado em doentes com diabetes mellitus de tipo 2 que já estejam a tomar metformina e/ou uma sulfonilureia. Quando se adiciona BYETTA à terapêutica já

instituída com metformina, pode continuar-se a dose actual de metformina, dado que não se prevê um aumento do risco de hipoglicemia, comparativamente à metformina administrada isoladamente. Quando se adiciona BYETTA à terapêutica com sulfonilureia, deve considerar-se a redução da dose de sulfonilureia de modo a reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

A dose de BYETTA não precisa de ser ajustada diariamente dependendo da auto-monitorização da glicemia. Contudo, pode vir a ser necessário efectuar a auto-monitorização de glucose no sangue de modo a ajustar a dose de sulfonilureias.

Não existe experiência suficiente de BYETTA em combinação com tiazolidinedionas (ver secção 5.1).

### Grupos específicos de doentes

#### *Idosos*

BYETTA deve ser utilizado com precaução e deve prosseguir-se o aumento de dose de 5 µg para 10 µg de forma conservadora em doentes com idade >70 anos. A experiência clínica em doentes com idade >75 anos é muito limitada.

#### *Doentes com insuficiência renal*

Não é necessário o ajuste da dose de BYETTA em doentes com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina 50 – 80 ml/min).

Nos doentes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina: 30-50 ml/min), a subida da dose de 5 µg ou 10 µg deve ser efectuada com cuidado (ver secção 5.2).

Não se recomenda o uso de BYETTA em doentes com doença renal terminal ou insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min) (ver secção 4.4).

#### *Doentes com insuficiência hepática:*

Não é necessário o ajuste da dose de BYETTA em doentes com insuficiência hepática (ver secção 5.2).

#### *Crianças e adolescentes*

Não existe experiência em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **4.3 Contra-indicações**

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

BYETTA não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus de tipo 1 ou no tratamento de cetoacidose diabética.

BYETTA não deve ser utilizado em doentes com diabetes de tipo 2 que necessitam de terapêutica com insulina devido a falência das células beta.

A administração via intravenosa ou intramuscular de BYETTA não é recomendada.

Nos doentes com doença renal terminal em diálise, doses únicas de BYETTA 5 µg aumentaram a frequência e a gravidade os efeitos indesejáveis gastrointestinais. BYETTA

não está recomendado em doentes com doença renal terminal ou insuficiência renal grave (depuração da creatinina <30 ml/min).

A experiência clínica em doentes com insuficiência renal moderada é muito limitada.

BYETTA não tem sido estudado em doentes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia. A sua utilização está habitualmente associada com reacções adversas gastrointestinais, incluindo náusea, vômitos e diarreia. Assim, não se recomenda o uso de BYETTA em doentes com doença gastrointestinal grave.

A utilização concomitante de BYETTA com insulina, derivados da D-fenilalanina, meglitinidas ou inibidores da alfa-glicosidase não tem sido estudada e não pode ser recomendada.

A experiência em doentes com IMC  $\leq 25$  é limitada.

Este medicamento contém metacresol, o qual pode provocar reacções alérgicas.

#### *Hipoglicemia*

Quando se utilizou BYETTA em combinação com uma sulfonilureia, a incidência da hipoglicemia foi superior à do placebo em combinação com uma sulfonilureia. Nos ensaios clínicos, doentes com insuficiência renal moderada a tomarem uma combinação de sulfonilureia, sofreram uma incidência aumentada de hipoglicemia comparativamente aos doentes com função renal normal. De modo a reduzir o risco de hipoglicemia associado ao uso de sulfonilureia, deve ser considerada a redução da dose de uma sulfonilureia.

#### *Interações*

O efeito de BYETTA ao reduzir o esvaziamento gástrico pode reduzir a extensão e a percentagem de absorção de medicamentos administrados por via oral. BYETTA deve ser utilizado com cuidado em doentes a receberem medicamentos orais que necessitem de uma rápida absorção gastrointestinal e medicamentos com intervalo terapêutico estreito. Na secção 4.5 são fornecidas indicações específicas relativas à ingestão deste tipo de medicamentos relativamente ao BYETTA.

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

O efeito de BYETTA na redução do esvaziamento gástrico pode reduzir a extensão e percentagem de absorção dos medicamentos administrados por via oral. Doentes a tomarem medicamentos com intervalo terapêutico estreito ou medicamentos que requerem uma cuidadosa monitorização clínica, devem ser seguidos com atenção. Estes medicamentos devem ser tomados duma maneira padronizada relativamente à injeção de BYETTA. Se este tipo de medicamentos forem administrados com alimentos, os doentes devem ser avisados, para, se possível, os tomarem com alimentos quando BYETTA não for administrado.

Para os medicamentos orais que são particularmente dependentes de concentrações iniciais para terem eficácia, tais como contraceptivos e antibióticos, os doentes devem ser avisados para tomarem esses medicamentos pelo menos uma hora antes da administração de BYETTA.

Não se espera que BYETTA tenha efeitos clínicos significativos na farmacocinética da metformina ou das sulfonilureias. Assim sendo, não são necessárias quaisquer restrições no tempo de administração destes medicamentos em relação à injeção de BYETTA.



Formulações gastroresistentes contendo substâncias sensíveis à degradação no estômago, tais como inibidores da bomba de prótons, devem ser tomados pelo menos uma hora antes ou mais de 4 horas após a administração de BYETTA.

#### *Paracetamol*

O paracetamol foi utilizado como medicamento modelo para avaliar o efeito do exenatido no esvaziamento gástrico. Quando se administraram 1000 mg de paracetamol com 10 µg de BYETTA (0 h) e 1h, 2h e 4 h após a administração de BYETTA, as AUCs do paracetamol diminuíram em cerca de 21%, 23%, 24% e 14%, respectivamente; a  $C_{max}$  diminuiu em cerca de 37%, 56%, 54% e 41%, respectivamente; a  $T_{max}$  aumentou de 0,6h no período de controlo para 0,9h, 4,2h, 3,3h e 1,6h, respectivamente. A AUC do paracetamol, a  $C_{max}$  e a  $T_{max}$  não foram significativamente alteradas quando o paracetamol foi tomado 1 hora antes da administração de BYETTA. Com base nos resultados deste estudo, não é necessário ajustar a dose de paracetamol.

#### *Inibidores da HMG CoA reductase*

A AUC e a  $C_{max}$  da lovastatina diminuíram aproximadamente 40% e 28%, respectivamente e a  $T_{max}$  foi atrasada cerca de 4 h quando se administrou BYETTA (10 µg duas vezes por dia) concomitantemente com uma dose única de lovastatina (40mg) comparativamente com lovastatina administrada isoladamente. Nos ensaios clínicos de 30 semanas controlados com placebo, o uso concomitante de BYETTA e de inibidores da HMG CoA reductase, não foi associado a alterações consistentes nos perfis lipídicos (ver secção 5.1). Embora não seja necessário um predeterminado ajuste da dose, deve estar-se alerta para possíveis alterações nos valores do LDL-C ou do colesterol total. Os perfis lipídicos devem ser monitorizados regularmente.

#### *Digoxina, lisinopril e varfarina*

Observou-se um atraso na  $T_{max}$  de cerca de 2 horas quando se administraram digoxina, lisinopril e varfarina, 30 minutos após o exenatido. Não se observaram efeitos clínicos significativos na  $C_{max}$  ou na AUC. No entanto, desde a comercialização tem sido notificado um aumento na INR durante o uso concomitante de varfarina e de BYETTA. Deve monitorizar-se cuidadosamente a INR durante o início e o aumento da dose da terapêutica com BYETTA em doentes a tomarem varfarina e/ou derivados do cumarol (ver secção 4.8).

## **4.6 Gravidez e aleitamento**

Não existem dados adequados sobre a utilização de BYETTA em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o potencial risco para os seres humanos. Não deve utilizar-se BYETTA durante a gravidez e recomenda-se o uso de insulina. Se uma doente quiser engravidar ou ficar grávida, o tratamento com BYETTA deve ser interrompido.

Desconhece-se se o exenatido é excretado no leite das mulheres a amamentar. BYETTA não deve ser utilizado se estiver a amamentar.

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

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Quando se administra BYETTA em combinação com sulfonilureias, os doentes devem ser avisados para tomarem precauções a fim de evitarem uma hipoglicemia enquanto conduzem ou utilizam máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

No quadro 1 estão indicadas as reacções adversas notificadas nos ensaios de Fase 3. O quadro apresenta reacções adversas que ocorreram com uma incidência  $\geq 5\%$  e mais frequentemente em doentes tratados com BYETTA do que em doentes tratados com insulina ou placebo. O quadro inclui ainda reacções adversas que ocorreram com uma incidência  $\geq 1\%$  e com uma incidência estatisticamente e significativamente mais elevada e/ou  $\geq 2X$  entre os doentes tratados com BYETTA do que em doentes tratados com insulina ou placebo.

As reacções são indicadas a seguir de acordo com a base de dados *MedDRA* por classe de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ) e frequentes ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ).

Quadro 1: Reacções adversas notificadas em ensaios controlados de fase 3 de longo prazo<sup>1</sup>

Sistema/Reacções adversas	Frequência da ocorrência	
	Frequentes	Muito Frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>		
Hipoglicemia (com metformina e uma sulfonilureia) <sup>2</sup>		X
Hipoglicemia (com uma sulfonilureia)		X
Diminuição do apetite	X	
<b>Doenças do sistema nervoso</b>		
Cefaleias <sup>2</sup>	X	
Tonturas	X	
<b>Doenças gastrointestinais</b>		
Náuseas		X
Vômitos		X
Diarreia		X
Dispepsia	X	
Dor abdominal	X	
Esofagite de refluxo	X	
Distensão abdominal	X	
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		
Hiperhidrose <sup>2</sup>	X	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		
Sentir-se agitado	X	
Astenia <sup>2</sup>	X	

N=1788 doentes tratados com BYETTA ou que se esperam tratar (ITT)

<sup>1</sup> Dados dos ensaios de fase 3 controlados com comparador versus placebo, insulina glargina ou 30% de insulina aspartato/ 70% de insulina aspartato cristais de protamina (insulina aspartato bifásica) nos quais os doentes também receberam metformina, tiazolidinedionas ou sulfonilureia em adição a BYETTA ou ao comparador.

<sup>2</sup> Em ensaios controlados tendo insulina por comparador, nos quais a metformina e a sulfonilureia foram os medicamentos concomitantes, a incidência destas reacções adversas foi similar nos doentes tratados com BYETTA e nos doentes tratados com insulina.

### *Hipoglicemia*

Em estudos em doentes tratados com BYETTA e uma sulfonilureia (com ou sem metformina), a incidência da hipoglicemia aumentou comparativamente com a do placebo (23,5% e 25,2% versus 12,6% e 3,3%) e pareceu estar dependente das doses de BYETTA e de sulfonilureia. Muitos dos episódios de hipoglicemia foram ligeiros a moderados em intensidade e foram todos resolvidos com a administração oral de hidratos de carbono.

### *Náuseas*

A reacção adversa mais frequentemente notificada foi náusea. Em doentes tratados com 5 µg ou 10 µg de BYETTA, geralmente 40-50% notificaram pelo menos um episódio de náuseas. Muitos dos episódios de náuseas foram ligeiros a moderados e ocorreram numa forma dependente da dose. Na maioria dos doentes que tiveram náuseas inicialmente, a frequência e gravidade diminuíram com a continuação da terapêutica.

Em ensaios clínicos controlados de longa duração (16 semanas ou mais), a incidência da interrupção devido a reacções adversas foi de 8% nos doentes tratados com BYETTA, 3% nos doentes tratados com placebo e 1% nos doentes tratados com insulina. Nos doentes tratados com BYETTA, o acontecimento adverso mais frequente que levou à interrupção foi náusea (4% dos doentes) e vómitos (1%). Nos doentes tratados com placebo ou doentes tratados com insulina, <1% interromperam devido a náuseas ou vómitos.

Nos ensaios abertos de extensão, às 82 semanas, os doentes tratados com BYETTA tiveram tipos de acontecimentos adversos semelhantes aos observados nos ensaios controlados.

### *Reacções no local da administração*

Foram notificadas reacções no local da administração em aproximadamente 5,1% dos indivíduos a receberem BYETTA nos ensaios controlados de longa duração (16 semanas ou mais). Estas reacções foram geralmente ligeiras e habitualmente não levaram à interrupção do tratamento com BYETTA.

### *Imunogenicidade*

Consistente com as propriedades potencialmente imunogénicas dos fármacos proteicos e peptídicos, os doentes podem desenvolver anticorpos anti-exenatido após o tratamento com BYETTA. Na maioria dos doentes que desenvolveram anticorpos, os títulos de anticorpos diminuíram com o tempo e permaneceram baixos durante as 82 semanas.

Duma maneira geral a percentagem de doentes com anticorpos positivos foi consistente através dos ensaios clínicos. Os doentes que desenvolveram anticorpos anti-exenatido tiveram intervalos e tipos de acontecimentos adversos semelhantes aos doentes que não tiveram anticorpos anti-exenatido. Nos três ensaios clínicos controlados com placebo (n=963) 38% dos doentes tiveram uma titulação baixa de anticorpos anti-exenatido às 30 semanas. Para este grupo, o nível de controlo de glicemia (HbA<sub>1c</sub>) foi geralmente comparável ao observado nos que não tiveram titulação de anticorpos. Adicionalmente 6% dos doentes tiveram uma titulação maior de anticorpos às 30 semanas. Cerca de metade destes 6% (3% do total de doentes que tomaram BYETTA nos ensaios controlados), não tiveram resposta glicémica aparente ao BYETTA. Em dois ensaios controlados com insulina como comparador (n=475), nos doentes tratados com BYETTA observou-se eficácia e acontecimentos adversos comparáveis independentemente da titulação de anticorpos.

Num ensaio não controlado de longa duração, a observação de espécimes de anticorpos positivos não revelaram reacção cruzada com péptidos endógenos similares (glucagon ou GLP-1).

### *Comunicações espontâneas*

Desde a comercialização de BYETTA, foram notificadas as seguintes reacções adversas adicionais:

Doenças do sistema imunitário: reacção anafilática, muito raramente.

Doenças do metabolismo e da nutrição: desidratação, geralmente associada a náuseas, vómitos e/ou diarreia, algumas notificações relacionadas com aumento da creatinina sérica.

Doenças do sistema nervoso: disgeusia, sonolência.

Doenças gastrointestinais: eructação, obstipação, flatulência. Foram notificados casos de pancreatite.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: erupção cutânea macular, erupção cutânea papular, prurido, urticária, edema angioneurótico.

Exames complementares de diagnóstico: aumento da taxa internacional normalizada (INR) com a administração concomitante de varfarina, algumas notificações associadas a hemorragia (ver secção 4.5).

## **4.9 Sobredosagem**

Os sinais e sintomas da sobredosagem podem incluir náuseas e vómitos graves e rápida diminuição das concentrações de glucose no sangue. No caso de sobredosagem, tratamento de suporte adequado (se possível administrado por via parentérica) deve ser iniciado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do doente.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo fármaco-terapêutico: Outros medicamentos hipoglicemiantes, excluindo as insulinas código ATC: A10B X04.

#### *Mecanismo de acção*

O exenatido é um incretina-mimético que possui várias acções antihiperlipemicas do 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 activar o receptor humano conhecido GLP-1, o seu mecanismo de acção é mediado pelo AMP cíclico e/ou outras vias transmissoras intracelulares.

Numa base 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 é administrado em combinação só com metformina, não se observa uma maior incidência de hipoglicemia relativamente à do placebo em combinação com metformina, 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 na diabetes de tipo 2. As concentrações mais baixas de glucagon levam a uma diminuição da

produção de glucose hepática. 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 das refeições.

#### *Efeitos farmacodinâmicos*

Nos doentes com diabetes de tipo 2, BYETTA melhora o controlo da glicemia através dos efeitos imediatos e sustentados da diminuição das concentrações da glucose pós-prandial e da glucose em jejum.

#### *Eficácia clínica*

Os ensaios clínicos incluíram 3945 indivíduos (2997 tratados com exenatido), 56% homens e 44% mulheres, 319 indivíduos (230 tratados com exenatido), com  $\geq 70$  anos de idade e 34 indivíduos (27 tratados com exenatido) com  $\geq 75$  anos de idade.

BYETTA reduziu a HbA<sub>1c</sub> e o peso corporal nos doentes tratados durante 30 semanas em três ensaios controlados com placebo, quer o BYETTA tivesse sido adicionado à metformina, à sulfonilureia ou à combinação de ambos.

Estas reduções da HbA<sub>1c</sub> observaram-se geralmente 12 semanas após o início do tratamento. Ver o quadro 2. A redução da HbA<sub>1c</sub> foi contínua e a perda de peso continuou durante pelo menos 82 semanas no grupo de doentes a fazerem 10 µg duas vezes por dia que completaram os ensaios controlados com placebo e as extensões de estudos não controlados (n=137).

Quadro 2: Resultados combinados dos ensaios controlados de 30 semanas com placebo (doentes propostos para tratamento).

	Placebo	BYETTA 5 µg Duas vezes por dia	BYETTA 10 µg Duas vezes por dia
N	483	480	483
HbA <sub>1c</sub> no início do estudo (%)	8.48	8.42	8.45
Alteração da HbA <sub>1c</sub> (%) desde o início do estudo	-0,08	-0,59	-0,89
Percentagem de doentes (%) que atingiram HbA <sub>1c</sub> $\leq 7\%$	7,9	25,3	33,6
Percentagem de doentes (%) que atingiram HbA <sub>1c</sub> $\leq 7\%$ (doentes que completaram os estudos)	10,0	29,6	38,5
Peso (kg) no início do estudo	99,26	97,10	98,11
Alteração de peso (kg desde o início do estudo)	-0,65	-1,41	-1,91

Num ensaio controlado com placebo com 16 semanas de duração, adicionou-se BYETTA (n=121) ou placebo (n=112) ao tratamento já existente com tiazolidinediona com ou sem metformina. BYETTA (5 µg duas vezes por dia durante 4 semanas seguido de 10 µg duas vezes por dia) resultou em reduções estatisticamente significativas entre a HbA<sub>1c</sub> no início do estudo comparativamente com placebo (-0,8% versus +0,1%), bem como em reduções significativas no peso corporal (-1,5 versus - 0,2 Kg).

Quando se utilizou BYETTA em combinação com uma tiazolidinediona, a incidência de hipoglicemia foi similar à do placebo em combinação com uma tiazolidinediona. A experiência em doentes > 65 anos e em doentes com função renal diminuída é insuficiente.

Em ensaios com insulina como comparador, BYETTA (5 µg duas vezes por dia durante 4 semanas, seguido de 10 µg duas vezes por dia) em combinação com metformina e sulfonilureia melhorou significativamente (estatística e clinicamente) o controlo de glicemia tal como medido pela diminuição da HbA<sub>1c</sub>. O efeito deste tratamento foi comparável ao da insulina glargina num ensaio de 26 semanas (dose média de insulina 24,9 UI/dia, intervalo entre 4-95 UI/dia, no final do estudo) e insulina aspartato bifásica num estudo de 52 semanas (dose média de insulina 24,4 UI/dia, intervalo entre 3-78 UI/dia, no final do estudo). BYETTA diminuiu a HbA<sub>1c</sub> de 8,21 (n=228) e 8,6% (n=222) em 1,13 e 1,01% enquanto a insulina glargina baixou de 8,24 (n=227) em 1,10% e a insulina aspartato bifásica de 8,67 (n=224) em 0,86%. Num ensaio de 26 semanas atingiu-se com BYETTA uma perda de peso de 2,3 Kg (2,6%) e uma perda de 2,5 Kg (2,7%) num ensaio de 52 semanas onde o tratamento com insulina foi associado ao aumento de peso. As diferenças de tratamento (BYETTA menos comparador) foram -4,1 kg no ensaio de 26 semanas e -5,4 kg no ensaio de 52 semanas. Escalas de 7 pontos de auto monitorização da glucose no sangue (antes e depois das refeições e às 3h00), mostraram valores da glucose significativamente reduzidos comparativamente com os da insulina em períodos pós prandias após a administração de BYETTA. Concentrações da glucose pré prandial foram geralmente mais baixos em doentes a tomar insulina comparativamente com doentes a tomar BYETTA. Os valores médios diários de glucose no sangue foram similares entre BYETTA e insulina. Nestes ensaios a incidência de hipoglicemia foi similar para o tratamento com BYETTA e insulina.

BYETTA não mostrou acontecimentos adversos nos parâmetros lipídicos. Observou-se uma tendência de diminuição nos triglicéridos com perda de peso.

Ensaio clínico com BYETTA indicaram uma melhoria na função das células beta, utilizando medidas tais como o modelo de avaliação da homeostase para a função das células beta (HOMA-B) e o intervalo de pró-insulina para insulina. Um estudo de farmacodinâmica em doentes com diabetes do tipo 2 (n=13) demonstrou uma restauração da primeira fase da secreção de insulina e melhorou a segunda fase de secreção de insulina na resposta a um bólus de glucose intravenosa.

Nos doentes tratados com BYETTA observou-se uma redução no peso corporal, independentemente da ocorrência de náuseas embora a redução fosse maior no grupo com náuseas (redução média 2,4 kg versus 1,7 kg) nos ensaios controlados de longo prazo até 52 semanas.

A administração de exenatido demonstrou reduzir a ingestão de alimentos, devido a uma diminuição do apetite e de um aumento da saciedade.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### *Absorção*

Após administração subcutânea a doentes com diabetes tipo 2, o exenatido atingiu o pico médio de concentração plasmática em 2 horas. O pico de concentração máximo do

exenatido ( $C_{max}$ ) foi 211 pg/ml e a área geral média debaixo da curva ( $AUC_{0-inf}$ ) foi 1036 pg·h/ml após administração subcutânea de uma dose de 10 µg de exenatido. A exposição ao exenatido aumenta proporcionalmente para lá da margem de dose terapêutica de 5 µg para 10 µg. Uma exposição similar é atingida com a administração subcutânea de exenatido no abdómen, coxa ou braço.

#### *Distribuição*

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

#### *Metabolismo e eliminação*

Ensaio não clínico demonstraram que o exenatido é predominantemente eliminado pela filtração glomerular com subsequente degradação proteolítica. Em ensaios clínicos a depuração média aparente do exenatido é 9 l/h e a semi-vida média final de 2,4 h. Estas características farmacocinéticas do exenatido são independentes da dose.

#### Populações especiais

##### *Doentes com insuficiência renal*

Nos doentes com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina 50 a 80 ml/min) ou moderada (depuração da creatinina 30 a 50 ml/min), a depuração da creatinina foi ligeiramente reduzida comparativamente com a depuração em indivíduos com função renal normal (13% de redução na insuficiência renal ligeira e 36% de redução na insuficiência renal moderada). A depuração da creatinina foi significativamente reduzida, 84% nos doentes com doença renal em fase terminal em diálise (ver secção 4.2).

##### *Doentes com insuficiência hepática*

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

##### *Raça e Género*

O género e a raça não têm relevância clínica 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. Não existem dados de farmacocinética em doentes >75 anos.

##### *Crianças e adolescentes*

A farmacocinética do exenatido não tem sido investigada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

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

Dados não clínicos baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade com doses repetidas ou genotoxicidade, não revelaram ser particularmente prejudiciais para os seres humanos.

Em ratos fêmea, aos quais se administrou exenatido durante 2 anos, observou-se um aumento da incidência de adenomas benignos de células-C da tiróide na dose mais elevada, 250 µg/kg/dia, uma dose que produziu uma exposição de exenatido no plasma 130 vezes a exposição clínica em seres humanos. Esta incidência não foi estatisticamente significativa quando ajustada à sobrevivência. Não houve resposta tumorigénica em ratos machos ou em ratinhos de ambos os sexos.

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais directos no que diz respeito à fertilidade ou à gravidez. Doses elevadas de exenatido durante metade da gestação provocaram efeitos no esqueleto e reduziram o crescimento fetal nos ratinhos e nos coelhos. O crescimento neonatal foi reduzido nos ratinhos expostos a doses elevadas durante a última fase da gestação e aleitamento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Metacresol  
Manitol  
Ácido acético glacial  
Acetato de sódio tri-hidratado  
Água para preparações injectáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros fármacos.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

Prazo de validade após a primeira utilização da caneta: 30 dias.

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

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).

Não congelar.

#### *Após utilização*

Após cada utilização, a caneta deve ser guardada outra vez no frigorífico. No entanto, ficou demonstrada a estabilidade química e física da caneta em uso  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ , durante 7 dias (168 horas) em cada período de 30 dias de utilização.

A caneta não deve ser guardada com a agulha enroscada.

Reponha a tampa na caneta de modo a proteger da luz.

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

Cartuchos de vidro tipo I, com êmbolo de borracha (bromobutilo), discos de borracha e selos de alumínio. Cada cartucho é selado numa caneta injectora descartável (caneta).

Cada caneta pré-cheia contém 60 doses de solução com conservante estéril (aproximadamente 2,4 ml)

Embalagens de 1 e de 3 canetas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

As agulhas para administração não estão incluídas. As seguintes agulhas são exemplos de agulhas descartáveis que podem ser utilizadas com a caneta BYETTA: calibre 29G, 30G ou 31G (diâmetro 0,25 – 0,33 mm) e 12,7, 8 ou 5 mm de comprimento.



## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Após cada injeção, os doentes devem ser ensinados a deitar as agulhas fora.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### *Instruções de utilização*

BYETTA é para ser utilizado apenas por uma pessoa. As instruções de utilização da caneta incluídas com o folheto informativo, devem ser seguidas com cuidado.

A caneta é guardada sem agulha.

BYETTA não deve ser utilizado se aparecerem partículas em suspensão ou se a solução estiver turva e/ou colorida.

BYETTA que tenha sido congelado não deve ser utilizado.

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

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Holanda.

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

EU/1/0X/XXX/003-4

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

XX Mês 200X

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

## **ANEXO II**

- A. TITULAR(ES) DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO  
RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO  
LOTE**
  
- B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE  
INTRODUÇÃO NO MERCADO**

**A. TITULAR(ES) DE AUTORIZAÇÃO DE FABRICO RESPONSÁVEL (VEIS)  
PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG  
Teichweg 3  
35396 Giessen  
Alemanha

**B. CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E À UTILIZAÇÃO IMPOSTAS AO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento sujeito a receita médica

- **CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Não aplicável

- **OUTRAS CONDIÇÕES**

O titular da Autorização de Introdução no Mercado compromete-se a ter um sistema de Farmacovigilância em vigor e em pleno funcionamento antes de colocar o medicamento no mercado e enquanto o medicamento comercializado estiver a ser utilizado.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM de uma caneta**  
**CARTONAGEM de três canetas**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Byetta, 5 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia  
Exenatido

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada dose contém 5 microgramas de exenatido.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Manitol, ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado, água para preparações injectáveis.  
Contém metacresol. Para mais informações consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injectável em caneta pré-cheia  
1 caneta (60 doses)  
3 canetas (3 x 60 doses)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para utilização subcutânea.

Consultar o folheto informativo e o manual do utilizador da caneta, antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**

Se o selo estiver quebrado antes da primeira utilização, por favor contacte o seu farmacêutico.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL {MM/AAAA}  
Deite fora a caneta 30 dias após a primeira utilização.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Torne a guardar a caneta no frigorífico após cada utilização. No entanto, o medicamento é estável até 25°C durante 7 dias (168 horas) em cada período de 30 dias de utilização.

Não guarde a caneta com a agulha enroscada.

Reponha a tampa na caneta para proteger da luz.

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Holanda

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

EU/1/0X/XXX/00X

EU/1/0X/XXX/00X

**13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote {Nº}

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

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Byetta 5

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

**RÓTULO da Caneta pré-cheia**

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

Byetta 5 µg, solução injectável  
Exenatido  
Para utilização subcutânea.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL{MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot {Nº}

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

60 doses (1,2 ml)

**6. OUTRAS**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM de uma caneta**  
**CARTONAGEM de três canetas**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Byetta, 10 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia  
Exenatido

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada dose contém 10 microgramas de exenatido.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Manitol, ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado, Água para preparações injectáveis.  
Contém metacresol. Para mais informações consulte o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÉUTICA E CONTEÚDO**

Solução injectável em caneta pré-cheia  
1 caneta (60 doses)  
3 canetas (3 x 60 doses)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para utilização subcutânea.

Consultar o folheto informativo e o manual do utilizador da caneta, antes de utilizar.

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

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO**

Se o selo estiver quebrado antes da primeira utilização, por favor contacte o seu farmacêutico.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL {MM/AAAA}  
Deite fora a caneta 30 dias após a primeira utilização.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Torne a guardar a caneta no frigorífico após cada utilização. No entanto, o medicamento é estável até 25°C durante 7 dias (168 horas) em cada período de 30 dias de utilização.

Não guarde a caneta com a agulha enroscada.

Reponha a tampa na caneta para proteger da luz.

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

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

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Holanda

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

EU/1/0X/XXX/00X

EU/1/0X/XXX/00X

**13. NÚMERO DO LOTE DE FABRICO**

Lote {Nº}

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

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Byetta 10

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

**RÓTULO da Caneta pré-cheia**

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

Byetta 10 µg, solução injectável  
Exenatido  
Para utilização subcutânea.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL{MM/AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot {Nº}

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

60 doses (2,4ml)

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR**

### **BYETTA 5 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia BYETTA 10 microgramas, solução injectável em caneta pré-cheia (exenatido)**

#### **Leia atentamente este folheto antes de utilizar o medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### **Neste folheto:**

1. O que é BYETTA e para que é utilizado
2. Antes de utilizar BYETTA
3. Como utilizar BYETTA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar BYETTA
6. Outras informações

### **1. O QUE É BYETTA E PARA QUE É UTILIZADO**

BYETTA é um medicamento injectável utilizado para melhorar o controlo do açúcar no sangue em adultos com diabetes mellitus do tipo 2 (não insulino-dependentes).

BYETTA é utilizado com outros medicamentos para a diabetes denominados metformina, e/ou sulfonilureias. O seu médico está a receitar-lhe BYETTA 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.

Você 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. BYETTA ajuda o seu corpo a produzir mais insulina quando o seu nível de açúcar no sangue está alto.

### **2. ANTES DE UTILIZAR BYETTA**

#### **Não utilize BYETTA**

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao exenatido ou a qualquer outro componente de BYETTA descritos no final deste folheto.

#### **Tome especial cuidado com BYETTA**

- Quando utilizado em combinação com uma sulfonilureia, pode ocorrer uma baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia). Pergunte ao seu médico ou farmacêutico se não tiver a certeza se qualquer outro medicamento que está a tomar contém uma sulfonilureia.
- BYETTA deve ser administrado debaixo da pele e não numa veia ou num músculo.

- Se tiver problemas graves em esvaziar o estômago (incluindo gastroparesia) ou problemas de digestão, o uso de BYETTA não é recomendado. BYETTA retarda o esvaziamento do estômago, por isso os alimentos passam de forma mais demorada no estômago.
- Não se recomenda o uso de BYETTA com insulinas.
- Existe pouca experiência com BYETTA em doentes com problemas renais. O uso de BYETTA não se recomenda se tiver doença renal grave ou se estiver a fazer diálise.
- Não existe experiência com BYETTA em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade e, por isso, não se recomenda o uso de BYETTA neste grupo etário.

### **Utilizar BYETTA com outros medicamentos**

BYETTA retarda o esvaziamento gástrico e pode afectar medicamentos que necessitem de passar muito depressa pelo estômago.

Pergunte ao seu médico se a hora a que você toma alguns medicamentos (por exemplo, contraceptivos, antibióticos) deve ser alterada. Para os comprimidos que você necessita de tomar com alimentos, pode ser melhor tomá-los em refeições nas quais não administre BYETTA.

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

### **Utilizar BYETTA com alimentos e bebidas**

Administre BYETTA em qualquer altura no espaço de 60 minutos (1 hora) **antes** da sua refeição. (veja 3. “COMO UTILIZAR BYETTA”). **Não use BYETTA após** as refeições.

### **Gravidez e aleitamento**

Não se sabe se BYETTA poderá vir a prejudicar o seu bebé. Informe o seu médico se estiver grávida, pensar que está grávida ou a planear engravidar, pois BYETTA não deve ser utilizado durante a gravidez.

Desconhece-se se BYETTA passa para o leite materno. BYETTA não deve ser utilizado se estiver a amamentar.

Aconselhe-se com o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Se utilizar BYETTA em combinação com uma sulfonilureia, pode ocorrer uma baixa de açúcar no sangue. A hipoglicemia pode reduzir 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 (p.ex. conduzir uma viatura ou utilizar máquinas).

### **Informações importantes sobre alguns componentes de BYETTA**

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio por dose, i.e. essencialmente “livre de sódio”.

Este medicamento contém metacresol o qual pode provocar reacções alérgicas.

### 3. COMO UTILIZAR BYETTA

Tome sempre BYETTA de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Estão disponíveis duas apresentações de BYETTA : BYETTA 5 microgramas ( $\mu\text{g}$ ) e BYETTA 10 microgramas ( $\mu\text{g}$ ). Inicialmente o seu médico pode dizer-lhe para utilizar BYETTA 5  $\mu\text{g}$  duas vezes por dia. Após a utilização de BYETTA duas vezes por dia durante 30 dias o médico pode aumentar a sua dose de BYETTA para 10  $\mu\text{g}$  duas vezes por dia. Uma administração da sua caneta pré-cheia será a sua dose. Não altere a sua dose a não ser por indicação do seu médico.

BYETTA deve ser administrado em qualquer altura, nos 60 minutos (1 hora) **antes** das suas refeições da manhã e da noite ou antes das suas duas principais refeições do dia, as quais devem ter um intervalo superior a 6 horas. **Não utilize BYETTA após** as refeições.

BYETTA é administrado debaixo da pele (injecção subcutânea) na parte superior da perna (coxa), na área do estômago (abdómen), ou na parte superior do braço.

Você **não** necessitará de testar os seus níveis de açúcar no sangue todos os dias para determinar a dose de BYETTA. Contudo, se também estiver a utilizar uma sulfonilureia, o seu médico pode aconselhá-lo a verificar os seus níveis de açúcar no sangue, de modo a poder ajustar a dose de sulfonilureia.

**Consulte o Manual de utilização da caneta incluso para ver as instruções de utilização da caneta BYETTA.**

O seu médico ou enfermeira deverá ensiná-lo a injectar BYETTA antes de o utilizar pela primeira vez.

As agulhas para administração não estão incluídas. A seguir indicam-se algumas das agulhas descartáveis que podem ser utilizadas com a caneta BYETTA:

- 29G (fina), 30G ou 31G (mais fina) (diâmetro 0,25 – 0,33 mm) e
- 12,7, 8 ou 5 mm de comprimento

Pergunte ao seu médico ou enfermeira qual a medida do diâmetro e comprimento da agulha mais indicados para si.

Utilize uma agulha nova para cada administração e deite-a fora após cada utilização. Este medicamento é para si; nunca partilhe a sua caneta BYETTA com outras pessoas.

**Se tomar mais BYETTA do que deveria:**

Se administrar mais BYETTA do que deveria poderá necessitar de tratamento médico imediatamente. Demasiado BYETTA pode provocar náuseas, vômitos, tonturas ou sintomas de baixa de açúcar no sangue.

**Caso se tenha esquecido de tomar BYETTA:**

Se se esquecer duma dose de BYETTA, omita essa dose e administre a dose seguinte à hora prevista. **Não administre** uma dose extra nem aumente a sua dose seguinte para compensar a dose que se esqueceu de administrar.

**Se parar de utilizar BYETTA:**

Se achar que deve interromper a administração de BYETTA consulte o seu médico. Se deixar de administrar BYETTA isso pode afectar os seus níveis de açúcar no sangue.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, enfermeira diabetologista ou farmacêutico.

**4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como os demais medicamentos, BYETTA pode causar efeitos secundários em algumas pessoas.

Muito frequente, mais do que 1 em cada 10 doentes tiveram: náuseas (náuseas são mais frequentes quando se inicia o tratamento com BYETTA, mas diminuem com o tempo, na maioria dos doentes) vômitos e diarreia.

Quando BYETTA é utilizado com um medicamento que contém uma sulfonilureia, podem ocorrer com muita frequência episódios de baixa de açúcar no sangue (hipoglicemia, geralmente ligeira a moderada). A dose do seu medicamento que contém sulfonilureia pode precisar de ser reduzida enquanto estiver a utilizar BYETTA. Os sinais e sintomas da baixa de açúcar no sangue podem incluir dor de cabeça, sonolência, fraqueza, tonturas, confusão, irritabilidade, fome, batimento rápido do coração, suores e sentir-se nervoso. O seu médico deve dizer-lhe como tratar a baixa de açúcar no sangue.

Frequentes, menos de 1 em cada 10 doentes mas mais do que 1 em cada 100 doentes, tiveram: tonturas, dores de cabeça, diminuição do apetite, sentir-se nervoso, dores na zona do estômago, inchaço, indigestão, aumento da sudação, perda de energia e de forças ou azia, reacção no local de administração (vermelhidão).

Para além destes, foram notificados outros acontecimentos indesejáveis: angioedema, hipersensibilidade (erupções cutâneas e rápido inchaço dos tecidos do pescoço, face, boca ou garganta) desidratação algumas vezes acompanhada dum diminuição da função renal, sabor estranho na boca, sonolência, prisão de ventre, arrotos, flatulência. Foram notificadas alterações da INR (medida da espessura do sangue) quando utilizado com varfarina. Foram notificados casos de pancreatite (sintomas tais como dor aguda na área do estômago). Foram notificadas muito raramente algumas reacções alérgicas graves (anafilaxia).

Deve consultar imediatamente o seu médico se tiver sintomas tais como:

- Face, língua ou garganta inchada
- Dificuldade em engolir
- Urticária e dificuldade em respirar

BYETTA pode reduzir o apetite, a quantidade de comida que ingere e o seu peso.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

**5. COMO CONSERVAR BYETTA**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize BYETTA após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior.



Conserve num frigorífico (2°C - 8°C). Uma vez em utilização, a caneta BYETTA deve manter-se no frio (refrigerada) a 2°C - 8°C. No entanto, o medicamento é estável até 25°C, durante 7 dias (168 horas) em cada período de 30 dias de utilização.

Reponha a tampa na caneta de modo a proteger da luz. Não congele. Deite fora qualquer caneta de BYETTA que tenha sido congelada.

Utilize a caneta BYETTA apenas durante 30 dias. Deite fora a caneta BYETTA após os 30 dias, mesmo que ainda fique alguma quantidade de medicamento na caneta.

Não utilize BYETTA se vir partículas na solução ou se esta estiver turva ou colorida.

Não guarde a caneta BYETTA com a agulha enroscada. Se deixar a agulha enroscada, pode verter medicamento da caneta ou formarem-se bolhas de ar no cartucho.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de BYETTA:**

- A sua substância activa é o exenatido.
- Estão disponíveis duas canetas pré-cheias uma para administração de doses de 5 microgramas (µg) e outra de 10 microgramas (µg).
- Cada dose de BYETTA 5 microgramas solução injectável contém 5 microgramas de exenatido em 20 microlitros.
- Cada dose de BYETTA 10 microgramas solução injectável contém 10 microgramas de exenatido em 40 microlitros
- Cada mililitro de solução injectável contém 0,25 miligramas (mg) de exenatido. Os outros componentes são: metacresol (44 microgramas/dose na caneta BYETTA de 5 microgramas, solução injectável e 88 microgramas/dose na caneta BYETTA 10 microgramas, solução injectável ), manitol, ácido acético glacial, acetato de sódio tri-hidratado e água para preparações injectáveis.

### **Qual o aspecto de BYETTA e conteúdo da embalagem**

O BYETTA é uma solução injectável, límpida e incolor colocada num cartucho de vidro incorporado numa caneta. Quando a caneta está vazia, não a pode voltar a utilizar. Cada caneta contém 60 doses para administração de 30 dias de injeções duas vezes ao dia.

Está disponível em embalagens de 1 e de 3 canetas. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado:**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holanda.

### **Fabricante:**

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, D-35396 Giessen, Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.  
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45-45 26 60 00

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Lilly, S.A.  
Tel: + 34 91 663 50 00

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

**Ireland**

Eli Lilly and Co. (Ireland) Ltd,  
Tel: +353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Eli Lilly Danmark A/S, Útibú á Íslandi  
Tel: + 354 520 3400

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39-055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 7364000

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A/N.V.  
Tél/Tel: +32-(0) 2 548 84 84

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges.m.b.H  
Tel: +43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 (0) 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 4126600

**Slovenija**

Eli Lilly, Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 (2) 59224 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: +46 (0) 8 737 88 00

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: +44-(0) 1256 315999

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia do Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

## MANUAL DO UTILIZADOR DA CANETA

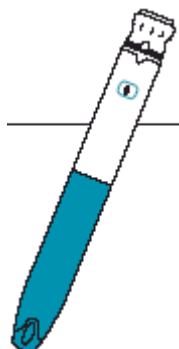
### BYETTA 5 microgramas/dose solução injectável em caneta pré-cheia (exenatido)

#### **Leia e siga estas instruções cuidadosamente.**

Leia também o *Folheto Informativo* que se encontra na embalagem.

#### **Características da caneta**

- Uma caneta pré-cheia contendo 60 doses subcutâneas de BYETTA para 30 dias de utilização.
- A caneta administra uma dose fixa de 5 microgramas ( $\mu\text{g}$ ).



#### **Notas Importantes**

**Leia estas instruções com atenção antes de utilizar a caneta BYETTA. Se não seguir estas instruções correctamente, pode originar, por exemplo, a administração de uma dose errada, uma caneta partida ou uma infecção.**

- Verifique o rótulo da sua caneta antes de cada utilização, para se certificar de que está a utilizar a caneta BYETTA 5  $\mu\text{g}$ .
- **Antes da primeira utilização, siga as instruções da secção “Configuração de caneta nova” para cada nova caneta que utilizar. A configuração de uma caneta só é feita antes de cada nova caneta ser utilizada pela primeira vez. Consulte a secção “Perguntas e Respostas”, número 1.**
- Se alguma parte da caneta aparentar estar partida ou danificada, não utilize a caneta. Contacte o seu médico para a substituir.
- Não se recomenda a utilização desta caneta por cegos ou pessoas com deficiência visual sem a assistência de uma pessoa com formação na correcta utilização do medicamento.
- **NÃO TRANSFIRA ESTE MEDICAMENTO PARA UMA SERINGA.**
- Certifique-se de que o líquido no cartucho BYETTA está límpido, não tem cor e não tem partículas. Caso contrário, não utilize a caneta.
- **Siga as instruções relativas às técnicas de higiene e de injeção recomendadas pelo profissional de saúde.**

#### **Agulhas**

- As agulhas para administração não estão incluídas. A seguir dão-se exemplos de agulhas descartáveis que podem ser utilizadas na sua caneta BYETTA:
  - Calibre 29G (finas), 30G ou 31G (muito finas), (diâmetro 0,25-0,33mm) e

- 12,7, 8 ou 5mm de comprimento.

Pergunte ao seu profissional de saúde qual o comprimento e calibre de agulha que são mais indicados para si.

- Utilize uma nova agulha para cada injeção. Retire a agulha após cada injeção. Isto ajudá-lo-á a prevenir o derrame de BYETTA, evitar as bolhas de ar, reduzir os entupimentos da agulha e minimizar os riscos de infecção.
- Não partilhe a caneta ou as agulhas
- Antes de utilizar a caneta, certifique-se de que a agulha está devidamente enroscada na caneta. Não prima o botão de injeção, a não ser que tenha uma agulha na caneta.
- Deite fora as agulhas usadas num recipiente resistente a perfurações ou da forma indicada pelo seu profissional de saúde. Não deite fora a caneta com a agulha colocada.
- Os profissionais de saúde ou outros prestadores de cuidados de saúde devem seguir as políticas institucionais ou locais relativas ao manuseamento de agulhas.

### Conservação

- Guarde a sua caneta BYETTA por usar na embalagem original, num frigorífico a 2°C – 8°C, protegida da luz. Não congele. Deite fora qualquer caneta BYETTA que tenha ficado congelada.
- Após a primeira utilização, a caneta BYETTA deve ser mantida refrigerada ou fria, a uma temperatura entre 2°C – 8°C, quando não a estiver a utilizar.
- No entanto, o medicamento é estável até 25°C, durante 7 dias (168 horas) em cada período de 30 dias de utilização.
- Depois de configurar uma nova caneta para a primeira utilização, pode utilizar a caneta BYETTA durante 30 dias. **Após 30 dias, deite fora a caneta BYETTA, mesmo que não esteja totalmente vazia.** Anote a data da primeira utilização da caneta e a data de 30 dias mais tarde no espaço disponibilizado neste Manual do Utilizador.
- Quando levar a caneta para fora de casa, guarde a caneta de forma a mantê-la fria, a uma temperatura entre 2°C e 8°C, quando não a estiver a utilizar.
- Não deve utilizar BYETTA após a data de validade indicada no rótulo.
- Não guarde a caneta com a agulha colocada. Se a agulha ficar na caneta, pode ocorrer fuga de BYETTA da caneta ou podem formar-se bolhas de ar no cartucho.
- Mantenha a caneta fora do alcance e da vista das crianças.

### Limpeza

- Se necessário, limpe o exterior da caneta com um pano limpo e húmido.
- Podem aparecer partículas brancas na ponta exterior do cartucho durante a utilização normal. Pode removê-las com álcool num toalhete ou em algodão.

### Perguntas e Respostas

#### 1. Tenho de fazer a configuração de uma caneta nova antes de cada dose?

Não. **A configuração de uma nova caneta só é feita antes de cada nova caneta ser utilizada pela primeira vez.** A finalidade da configuração é verificar o fluxo de BYETTA que sai da ponta da agulha. A pequena quantidade utilizada na configuração de uma caneta nova não vai afectar o fornecimento de 30 dias de BYETTA. **Se repetir a configuração de uma caneta nova antes de cada utilização de rotina, não terá BYETTA suficiente na caneta para terminar os 30 dias.**



#### 2. Porque razão é difícil premir o botão de injeção até ao fim?


O botão de injeção pode ser difícil de premir porque não há uma agulha colocada, porque a agulha não está correctamente colocada ou porque a agulha está obstruída.


- 1) Coloque uma nova agulha. Certifique-se de que a agulha está direita e totalmente apertada.
- 2) Segure a caneta com a agulha a apontar para cima e prima o botão de injeção até ao fim. Várias gotas ou um pequeno fluxo de BYETTA sairão da ponta da agulha.
- 3) Se nada sair da ponta da agulha, procure ajuda junto do seu profissional de saúde.


### 3. Porque razão não posso puxar, rodar ou pressionar o manípulo da dose?

Verifique o símbolo na janela da dose e siga os passos a seguir ao símbolo correspondente.


Se  aparecer na janela da dose, puxe o manípulo da dose para fora até aparecer o símbolo . Se não for capaz de puxar o manípulo da dose para fora, contacte o seu profissional de saúde.

Se  estiver na janela da dose e o manípulo da dose não rodar, o cartucho da caneta BYETTA pode não ter líquido suficiente para uma dose completa. Ficar sempre uma pequena quantidade de BYETTA no cartucho. Se o cartucho contiver uma pequena quantidade ou parecer vazio, obtenha outra caneta BYETTA.

Se  e parte do 5 estiver na janela da dose e o manípulo da dose não ceder quando pressionado, o manípulo da dose não foi totalmente rodado. Continue a rodar até 5 aparecer claramente na janela da dose.

Se  estiver na janela da dose e o manípulo da dose não rodar, o botão de injeção não foi totalmente pressionado e não foi injectada uma dose completa.


Siga estes passos:

- 1) Segure a caneta com a agulha a apontar para cima e prima o botão de injeção. Continue a premir o botão de injeção e conte lentamente até 5. Depois, rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até  aparecer na janela da dose.
- 2) Se não conseguir rodar o manípulo da dose, a agulha pode estar obstruída. Substitua a agulha e repita o passo 1) acima.
- 3) Se ainda não for capaz de rodar o manípulo da dose, contacte o seu profissional de saúde.
- 4) Para a dose seguinte, certifique-se de que **prime e mantém premido** o botão de injeção e **conte lentamente até 5** antes de retirar a agulha da pele.

### 4. Porque é que há bolhas de ar no cartucho?

Uma pequena bolha de ar é normal, não é prejudicial nem vai afectar a dose. Se a caneta for guardada com uma agulha colocada, podem formar-se bolhas de ar no cartucho. Não guarde a caneta com a agulha colocada.

### 5. Como posso saber se a administração terminou?

A administração termina quando o botão de injeção parar e  aparecer no centro da janela da dose. Continue a manter premido o botão de injeção e conte lentamente até 5 para ter a certeza de que recebe uma dose completa.

### 6. Porque é que há uma fuga de BYETTA da agulha depois de terminar a administração da dose?

Pode permanecer uma gota após a administração estar completa. Isto é normal.

Se vir mais do que uma gota:

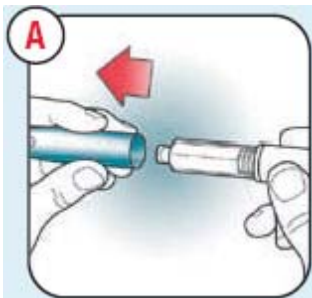
- Pode não ter recebido uma dose completa. Não injecte outra dose.

- Para evitar isto, na dose seguinte, certifique-se de que **prime e mantém premido** o botão de injeção e **conte lentamente até 5** (veja também o ponto 8) antes de retirar a agulha da pele.

**7. Que devo fazer se não sair BYETTA da ponta da agulha durante a configuração de uma caneta nova?**

Substitua cuidadosamente o invólucro exterior da agulha e retire a agulha. Coloque uma nova agulha e repita as instruções da secção “Configuração de caneta nova”. Se vir líquido, a configuração está completa. Se não vir líquido, contacte o seu profissional de saúde.

**Configuração de caneta nova. Leia este folheto** antes de uma nova caneta ser utilizada pela primeira vez. Configure a caneta **apenas** no início da utilização de 30 dias.



Lave as mãos antes da utilização.

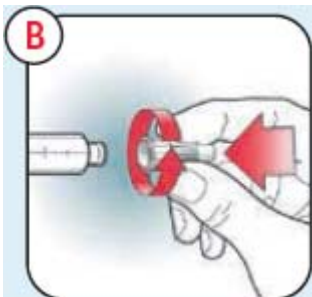
Verifique o rótulo da caneta antes de cada utilização, para se certificar de que está a utilizar a caneta BYETTA 5 µg .

Retire a tampa azul da caneta.

Verifique o BYETTA no cartucho. O líquido deve estar límpido, não ter cor nem partículas.

Caso contrário não utilize a caneta.

**Uma pequena bolha de ar no cartucho é normal.**



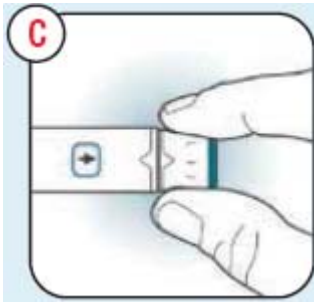
Remova o papel do invólucro exterior da agulha.

Pressione a agulha com tampa **directamente** na caneta.


Aperte a agulha até estar fixa.

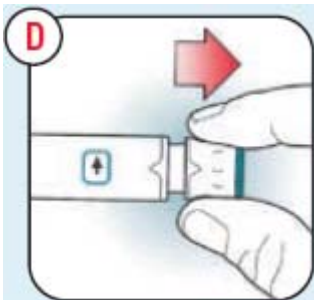
Retire o invólucro exterior da agulha. **Não** o deite fora.


Retire o invólucro interior da agulha e deite-o fora.




Certifique-se de que  está na janela da dose.

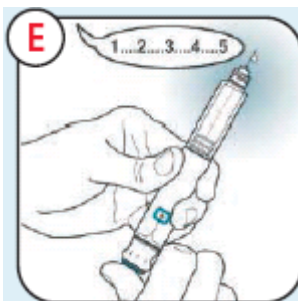
Caso contrário, rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio **até parar** e  aparecer na janela da dose.



Puxe o manípulo da dose para fora **até parar** e  aparecer na janela da dose.



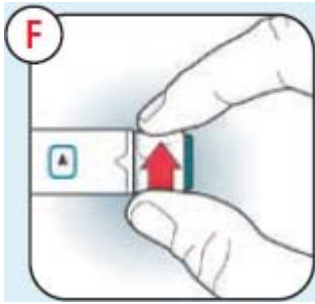
Rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio **até parar** e  aparecer na janela da dose.





Com a agulha a apontar para cima, prima o botão de injeção **até ao fim**.

**Mantenha premido o botão de injeção e conte lentamente até 5.**

**Se não sair BYETTA da ponta da agulha**, repita os passos C, D e E da secção “Configuração de caneta nova” com a mesma agulha para cima até mais três vezes. Se ainda não sair BYETTA da ponta da agulha, consulte a secção “**Perguntas e Respostas**”, ponto 7.

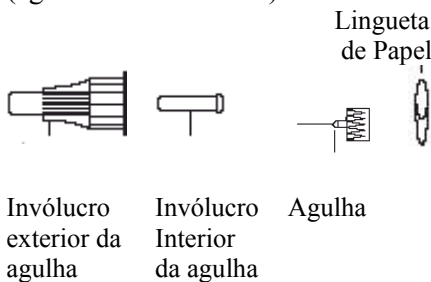


Quando  estiver na janela da dose, a caneta está pronta a ser redefinida. Rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio **até parar** e aparecer  na janela da dose.

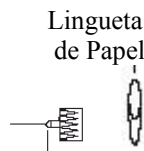
Consulte a secção “**Marcar a dose**” abaixo.

**Importante:** Não repita a configuração de uma caneta nova antes de cada utilização de rotina. Se repetir a configuração de uma caneta nova antes de cada utilização de rotina, não terá BYETTA suficiente na caneta para terminar os 30 dias.

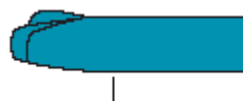
### Peças da agulha da caneta (agulhas não incluídas)



Invólucro exterior da agulha    Invólucro Interior da agulha

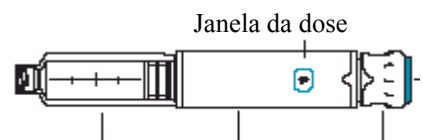


Agulha



Tampa da caneta





### Peças da caneta BYETTA



Cartucho de BYETTA    Rótulo    Manípulo da dose

Botão de Injecção

### Símbolos da janela da dose:

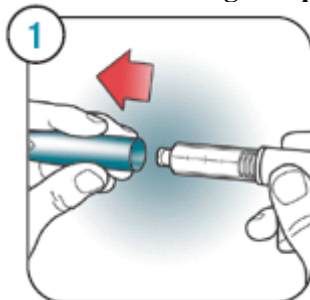
-  pronta para puxar o manípulo da dose para fora.
-  pronta para rodar para a posição da dose
-  pronta para injectar 5 µg
-  manípulo da dose para dentro e pronto para ser redefinido

**Utilização de Rotina**    **Siga estas instruções para cada administração de rotina.**

### Colocar a agulha

Verifique o rótulo da caneta antes de cada utilização, para se certificar de que está a utilizar a caneta BYETTA de 5 µg.

**Utilize uma nova agulha para cada injeção.**



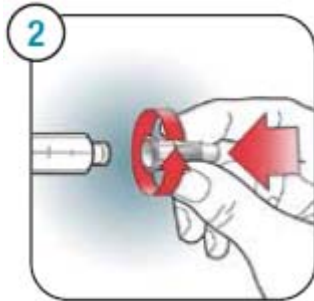


Lave as mãos antes da utilização.

Retire a tampa azul da caneta.

Verifique o BYETTA no cartucho. O líquido deve estar límpido, não ter cor e não ter partículas. Caso contrário, não utilize a caneta.

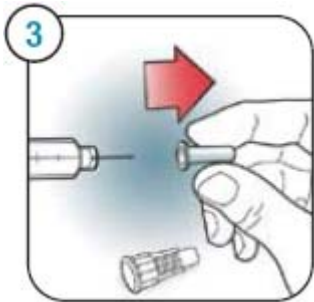
**Uma pequena bolha de ar não será prejudicial e não afectará a sua dose.**



Remova a lingueta de papel do invólucro exterior da agulha.

Pressione a agulha com tampa **directamente** na caneta.

Aperte a agulha até estar fixa.

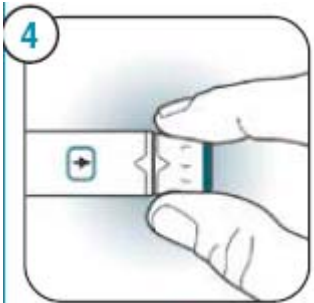


Retire o invólucro exterior da agulha. **Não** o deite fora.

Retire o invólucro interior da agulha e deite-o fora.


Pode aparecer uma pequena gota de líquido. Isto é normal.

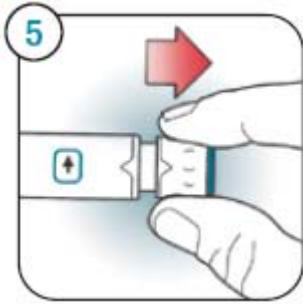
#### Marcar a dose




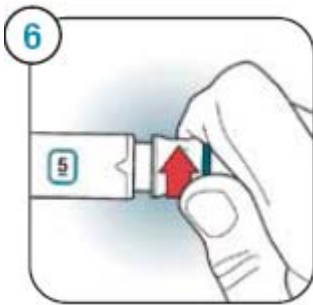
Certifique-se de que  está na janela da dose.


Caso contrário, rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio **até parar** e


 aparecer na janela da dose.



Puxe o manípulo da dose para fora **até parar** e  aparecer na janela da dose.



Rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio **até parar** e  aparecer na janela da dose.

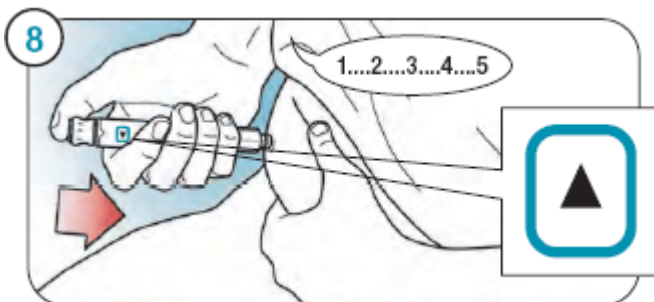
**Nota:** Se não conseguir rodar o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até  consulte “Perguntas e respostas”, ponto 3 .

### Injectar a dose



Segure a caneta com firmeza.

Insira a agulha na pele usando a técnica de injeção recomendada pelo seu profissional de saúde.

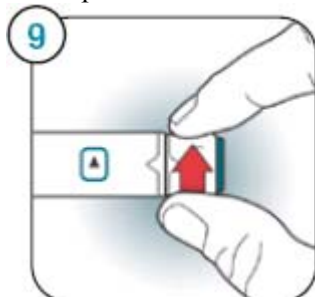



Use o polegar para pressionar o botão de injeção **até ao fim**.

**Mantenha premido o botão de injeção e conte lentamente até 5 para injectar uma dose completa.**

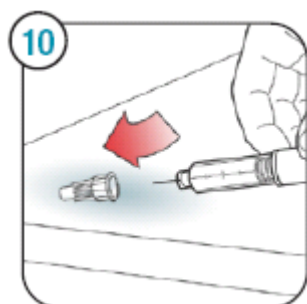
Após remover a agulha da pele  deverá aparecer na janela da dose. A dose está completa e a caneta pronta a ser redefinida.

**Nota:** Se vir várias gotas de BYETTA a verterem da agulha, é porque o botão de injeção não foi premido até ao fim. Veja a secção “**Perguntas e Respostas**”, número 6.



Para voltar a marcar a dose, rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógios, até parar e  aparecer na janela da dose.

**Nota:** Se não conseguir rodar o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio ou a caneta verter, a totalidade da dose não foi administrada. Veja a secção **Perguntas e Respostas**, números 3 e 6.



Cuidadosamente volte a colocar o invólucro exterior da agulha. Desenrosque a agulha e coloque-a num recipiente resistente a perfurações.

**Nota: Retire a agulha após cada injeção.**  
Reponha a tampa da caneta e guarde-a no frigorífico.

**Data da 1ª utilização**

\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Deite a caneta fora 30 dias após a data da primeira utilização,  
OU  
na data de validade indicada no rótulo, caso esta seja anterior.

**Data em que deve ser deitada fora**

\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Para mais informações, telefone gratuitamente para o número 800 201 734.**

## MANUAL DO UTILIZADOR DA CANETA

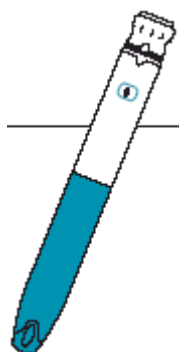
### BYETTA 10 microgramas/dose solução injectável em caneta pré-cheia (exenatido)

#### **Leia e siga estas instruções cuidadosamente.**

Leia também o *Folheto Informativo* que se encontra na embalagem.

#### **Características da caneta**

- Uma caneta pré-cheia contendo 60 doses subcutâneas de BYETTA para 30 dias de utilização.
- A caneta administra uma dose fixa de 10 microgramas ( $\mu\text{g}$ ).



#### **Notas Importantes**

**Leia estas instruções com atenção antes de utilizar a caneta BYETTA. Se não seguir estas instruções correctamente, pode originar, por exemplo, a administração de uma dose errada, uma caneta partida ou uma infecção.**

- Verifique o rótulo da sua caneta antes de cada utilização, para se certificar de que está a utilizar a caneta BYETTA 10  $\mu\text{g}$ .
- **Antes da primeira utilização, siga as instruções da secção “Configuração de caneta nova” para cada nova caneta que utilizar. A configuração de uma caneta só é feita antes de cada nova caneta ser utilizada pela primeira vez. Consulte a secção “Perguntas e Respostas”, número 1.**
- Se alguma parte da caneta aparentar estar partida ou danificada, não utilize a caneta. Contacte o seu médico para a substituir.
- Não se recomenda a utilização desta caneta por cegos ou pessoas com deficiência visual sem a assistência de uma pessoa com formação na correcta utilização do medicamento.
- **NÃO TRANSFIRA ESTE MEDICAMENTO PARA UMA SERINGA.**
- Certifique-se de que o líquido no cartucho BYETTA está límpido, não tem cor e não tem partículas. Caso contrário, não utilize a caneta.
- **Siga as instruções relativas às técnicas de higiene e de injeção recomendadas pelo profissional de saúde.**

#### **Agulhas**

- As agulhas para administração não estão incluídas. A seguir dão-se exemplos de agulhas descartáveis que podem ser utilizadas na sua caneta BYETTA:
  - Calibre 29G (finas), 30G ou 31G (muito finas), (diâmetro 0,25-0,33mm) e

- 12,7, 8 ou 5mm de comprimento.

Pergunte ao seu profissional de saúde qual o comprimento e calibre de agulha que são mais indicados para si.

- Utilize uma nova agulha para cada injeção. Retire a agulha após cada injeção. Isto ajudá-lo-á a prevenir o derrame de BYETTA, evitar as bolhas de ar, reduzir os entupimentos da agulha e minimizar os riscos de infecção.
- Não partilhe a caneta ou as agulhas
- Antes de utilizar a caneta, certifique-se de que a agulha está devidamente enroscada na caneta. Não prima o botão de injeção, a não ser que tenha uma agulha na caneta.
- Deite fora as agulhas usadas num recipiente resistente a perfurações ou da forma indicada pelo seu profissional de saúde. Não deite fora a caneta com a agulha colocada.
- Os profissionais de saúde ou outros prestadores de cuidados de saúde devem seguir as políticas institucionais ou locais relativas ao manuseamento de agulhas.

### Conservação

- Guarde a sua caneta BYETTA por usar na embalagem original num frigorífico a 2°C – 8°C, protegida da luz. Não congele. Deite fora qualquer caneta BYETTA que tenha ficado congelada.
- Após a primeira utilização, a caneta BYETTA deve ser mantida refrigerada ou fria, a uma temperatura entre 2°C – 8°C, quando não a estiver a utilizar.
- No entanto, o medicamento é estável até 25°C, durante 7 dias (168 horas) em cada período de 30 dias de utilização.
- Depois de configurar uma nova caneta para a primeira utilização, pode utilizar a caneta BYETTA durante 30 dias. **Após 30 dias, deite fora a caneta BYETTA, mesmo que não esteja totalmente vazia.** Anote a data da primeira utilização da caneta e a data de 30 dias mais tarde no espaço disponibilizado neste Manual do Utilizador.
- Quando levar a caneta para fora de casa, guarde a caneta de forma a mantê-la fria, a uma temperatura entre 2°C e 8°C, quando não a estiver a utilizar.
- Não deve utilizar BYETTA após a data de validade indicada no rótulo.
- Não guarde a caneta com a agulha colocada. Se a agulha ficar na caneta, pode ocorrer fuga de BYETTA da caneta ou podem formar-se bolhas de ar no cartucho.
- Mantenha a caneta fora do alcance e da vista das crianças.

### Limpeza

- Se necessário, limpe o exterior da caneta com um pano limpo e húmido.
- Podem aparecer partículas brancas na ponta exterior do cartucho durante a utilização normal. Pode removê-las com álcool num toalhete ou em algodão.

### Perguntas e Respostas

#### 1. Tenho de fazer a configuração de uma caneta nova antes de cada dose?

Não. **A configuração de uma nova caneta só é feita antes de cada nova caneta ser utilizada pela primeira vez.** A finalidade da configuração é verificar o fluxo de BYETTA que sai da ponta da agulha. A pequena quantidade utilizada na configuração de uma caneta nova não vai afectar o fornecimento de 30 dias de BYETTA. **Se repetir a configuração de uma caneta nova antes de cada utilização de rotina, não terá BYETTA suficiente na caneta para terminar os 30 dias.**



#### 2. Porque razão é difícil premir o botão de injeção até ao fim?


O botão de injeção pode ser difícil de premir porque não há uma agulha colocada, porque a agulha não está correctamente colocada ou porque a agulha está obstruída.


- 1) Coloque uma nova agulha. Certifique-se de que a agulha está direita e totalmente apertada.
- 2) Segure a caneta com a agulha a apontar para cima e prima o botão de injeção até ao fim. Várias gotas ou um pequeno fluxo de BYETTA sairão da ponta da agulha.
- 3) Se nada sair da ponta da agulha, procure ajuda junto do seu profissional de saúde.


### 3. Porque razão não posso puxar, rodar ou pressionar o manípulo da dose?

Verifique o símbolo na janela da dose e siga os passos a seguir ao símbolo correspondente.


Se  aparecer na janela da dose, puxe o manípulo da dose para fora até aparecer o símbolo . Se não for capaz de puxar o manípulo da dose para fora, contacte o seu profissional de saúde.

Se  estiver na janela da dose e o manípulo da dose não rodar, o cartucho da caneta BYETTA pode não ter líquido suficiente para uma dose completa. Ficar sempre uma pequena quantidade de BYETTA no cartucho. Se o cartucho contiver uma pequena quantidade ou parecer vazio, obtenha outra caneta BYETTA.

Se  e parte do 10 estiver na janela da dose e o manípulo da dose não ceder quando pressionado, o manípulo da dose não foi totalmente rodado. Continue a rodar até 10 aparecer claramente na janela da dose.

Se  estiver na janela da dose e o manípulo da dose não rodar, o botão de injeção não foi totalmente pressionado e não foi injectada uma dose completa.


Siga estes passos:

- 1) Segure a caneta com a agulha a apontar para cima e prima o botão de injeção. Continue a premir o botão de injeção e conte lentamente até 5. Depois, rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até  aparecer na janela da dose.
- 2) Se não conseguir rodar o manípulo da dose, a agulha pode estar obstruída. Substitua a agulha e repita o passo 1) acima.
- 3) Se ainda não for capaz de rodar o manípulo da dose, contacte o seu profissional de saúde.
- 4) Para a dose seguinte, certifique-se de que **prime e mantém premido** o botão de injeção e **conte lentamente até 5** antes de retirar a agulha da pele.

### 4. Porque é que há bolhas de ar no cartucho?

Uma pequena bolha de ar é normal, não é prejudicial nem vai afectar a dose. Se a caneta for guardada com uma agulha colocada, podem formar-se bolhas de ar no cartucho. Não guarde a caneta com a agulha colocada.

### 5. Como posso saber se a administração terminou?

A administração termina quando o botão de injeção parar e  aparecer no centro da janela da dose. Continue a manter premido o botão de injeção e conte lentamente até 5 para ter a certeza de que recebe uma dose completa.

### 6. Porque é que há uma fuga de BYETTA da agulha depois de terminar a administração da dose?

Uma gota pode ficar após a administração estar completa. Isto é normal.

Se vir mais do que uma gota:

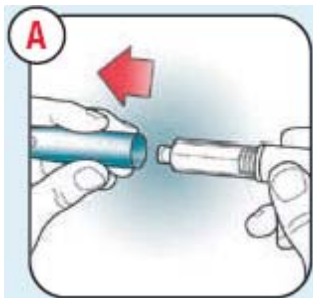
- Pode não ter recebido uma dose completa. Não injecte outra dose.

- Para evitar isto, na dose seguinte, certifique-se de que **prime e mantém premido** o botão de injeção e **conte lentamente até 5** (veja também o ponto 8) antes de retirar a agulha da pele.

### 7. Que devo fazer se não sair BYETTA da ponta da agulha durante a configuração de uma caneta nova?

Substitua cuidadosamente o invólucro exterior da agulha e retire a agulha. Coloque uma nova agulha e repita as instruções da secção “Configuração de caneta nova”. Se vir líquido, a configuração está completa. Se não vir líquido, contacte o seu profissional de saúde.

**Configuração de caneta nova. Leia este folheto** antes de uma nova caneta ser utilizada pela primeira vez. Configure a caneta **apenas** no início da utilização de 30 dias.



Lave as mãos antes da utilização.

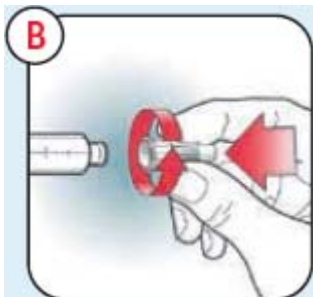
Verifique o rótulo da caneta antes de cada utilização, para se certificar de que está a utilizar a caneta BYETTA 10 µg .

Retire a tampa azul da caneta.

Verifique o BYETTA no cartucho. O líquido deve estar límpido, não ter cor nem partículas.

Caso contrário não utilize a caneta.

**Uma pequena bolha de ar no cartucho é normal.**



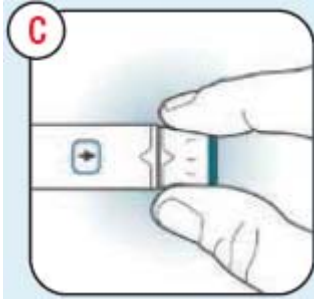
Remova o papel do invólucro exterior da agulha.

Pressione a agulha com tampa **directamente** na caneta.


Aperte a agulha até estar fixa.

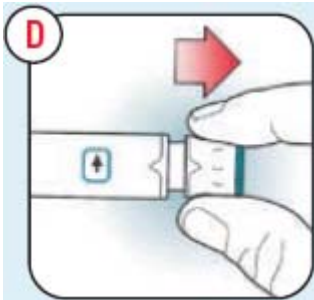
Retire o invólucro exterior da agulha. **Não** o deite fora.


Retire o invólucro interior da agulha e deite-o fora.

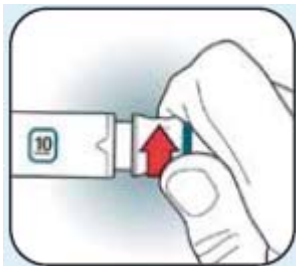


Certifique-se de que  está na janela da dose.

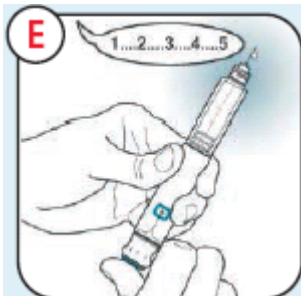
Caso contrário, rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio **até parar** e  aparecer na janela da dose.



Puxe o manípulo da dose para fora **até parar** e  aparecer na janela da dose.



Rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio **até parar** e  aparecer na janela da dose.

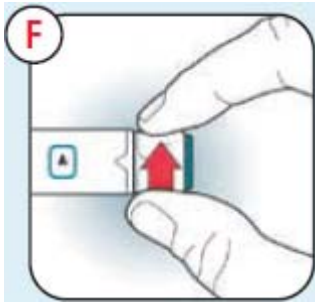




Com a agulha a apontar para cima, prima o botão de injeção **até ao fim**.

**Mantenha premido o botão de injeção e conte lentamente até 5.**

**Se não sair BYETTA da ponta da agulha**, repita os passos C, D e E da secção “Configuração de caneta nova” com a mesma agulha para cima até mais três vezes. Se ainda não sair BYETTA da ponta da agulha, consulte a secção “**Perguntas e Respostas**”, ponto 7.



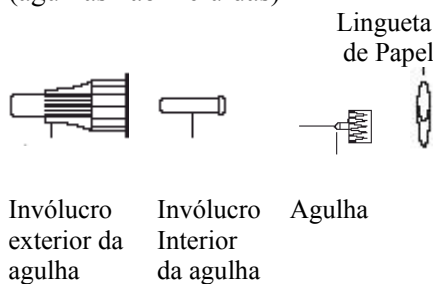


Quando  estiver na janela da dose, a caneta está pronta a ser redefinida. Rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio **até parar** e aparecer  na janela da dose.

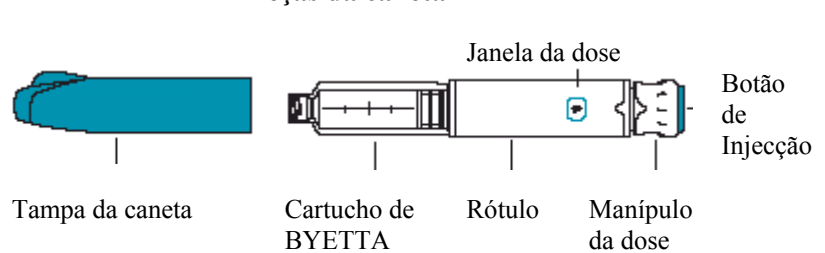
Consulte a secção “**Marcar a dose**” abaixo.

**Importante:** Não repita a configuração de uma caneta nova antes de cada utilização de rotina. Se repetir a configuração de uma caneta nova antes de cada utilização de rotina, não terá BYETTA suficiente na caneta para terminar os 30 dias.





### Peças da agulha da caneta (agulhas não incluídas)



### Peças da caneta BYETTA



### Símbolos da janela da dose:

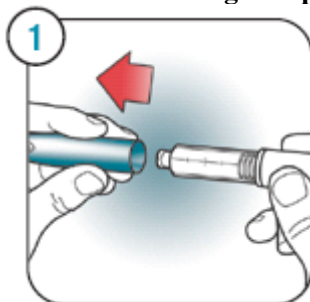
-  pronta para puxar o manípulo da dose para fora.
-  pronta para rodar para a posição da dose
-  pronta para injectar 10 µg
-  manípulo da dose para dentro e pronto para ser redefinido

**Utilização de Rotina** Siga estas instruções para cada administração de rotina.

### Colocar a agulha

Verifique o rótulo da caneta antes de cada utilização, para se certificar de que está a utilizar a caneta BYETTA de 10 µg.

**Utilize uma nova agulha para cada injeção.**

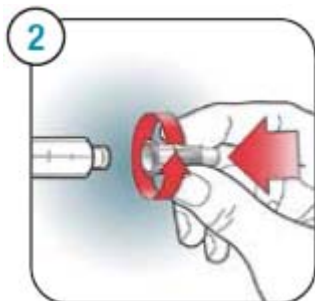


Lave as mãos antes da utilização.

Retire a tampa azul da caneta.

Verifique o BYETTA no cartucho. O líquido deve estar límpido, não ter cor e não ter partículas. Caso contrário, não utilize a caneta.

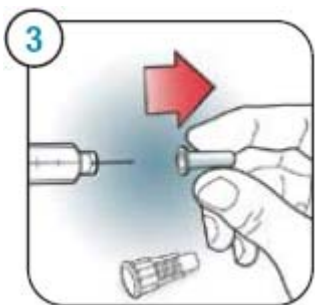
**Uma pequena bolha de ar não será prejudicial e não afectará a sua dose.**



Remova a lingueta de papel do invólucro exterior da agulha.

Pressione a agulha com tampa **directamente** na caneta.

Aperte a agulha até estar fixa.

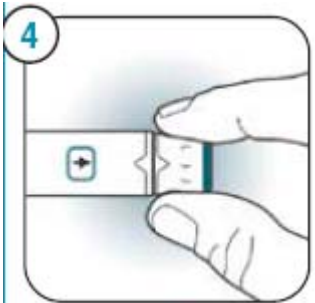


Retire o invólucro exterior da agulha. **Não** o deite fora.

Retire o invólucro interior da agulha e deite-o fora.


Pode aparecer uma pequena gota de líquido. Isto é normal.

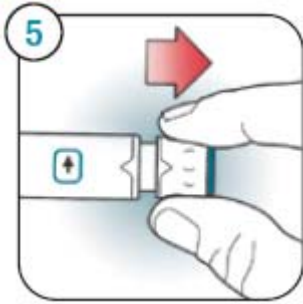
#### Marcar a dose




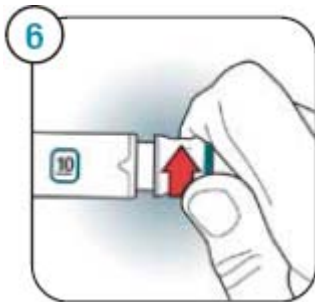
Certifique-se de que  está na janela da dose.


Caso contrário, rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio **até parar** e


 aparecer na janela da dose.



Puxe o manípulo da dose para fora **até parar** e  aparecer na janela da dose.



Rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio **até parar** e  aparecer na janela da dose.

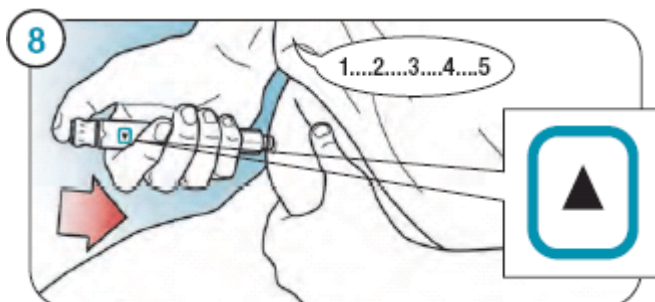
**Nota:** Se não conseguir rodar o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio até  consulte “Perguntas e respostas”, ponto 3 .

### Injectar a dose



Segure a caneta com firmeza.

Insira a agulha na pele usando a técnica de injeção recomendada pelo seu profissional de saúde.

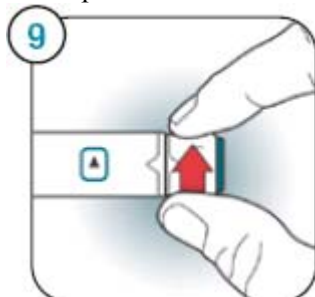



Use o polegar para pressionar o botão de injeção **até ao fim**.

**Mantenha premido o botão de injeção e conte lentamente até 5 para injectar uma dose completa.**

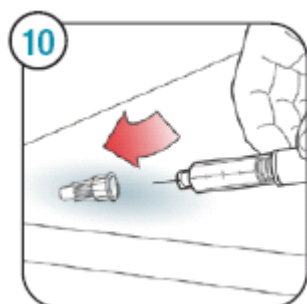
Após remover a agulha da pele  deverá aparecer na janela da dose. A dose está completa e a caneta pronta a ser redefinida.

**Nota:** Se vir várias gotas de BYETTA a verterem da agulha, é porque o botão de injeção não foi premido até ao fim. Veja a secção “**Perguntas e Respostas**”, número 6.



Para voltar a marcar a dose, rode o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógios, até parar e  aparecer na janela da dose.

**Nota:** Se não conseguir rodar o manípulo da dose no sentido dos ponteiros do relógio ou a caneta verter, a totalidade da dose não foi administrada. Veja a secção **Perguntas e Respostas**, números 3 e 6.



Cuidadosamente volte a colocar o invólucro exterior da agulha. Desenrosque a agulha e coloque-a num recipiente resistente a perfurações.

**Nota: Retire a agulha após cada injeção.**  
Reponha a tampa da caneta e guarde-a no frigorífico.

**Data da 1ª utilização**

\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Deite a caneta fora 30 dias após a data da primeira utilização,  
OU  
na data de validade indicada no rótulo, caso esta seja anterior.

**Data em que deve ser deitada fora**

\_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**Para mais informações, telefone gratuitamente para o número 800 201 734.**