

Byetta®

Eli Lilly do Brasil Ltda.

Solução Injetável

250 mcg/mL



BYETTA®

exenatida

D.C.B. 09381

APRESENTAÇÕES

BYETTA é uma solução injetável isotônica, preservada e estéril, contendo 250 mcg de exenatida sintética por mL. BYETTA é apresentado nas seguintes embalagens:

Embalagem contendo 1 caneta injetora com cartucho de vidro de 1,2 mL de exenatida (60 doses), sendo cada dose equivalente a 5 mcg de exenatida.

Embalagem contendo 1 caneta injetora com cartucho de vidro de 2,4 mL de exenatida (60 doses), sendo cada dose equivalente a 10 mcg de exenatida.

SOMENTE PARA ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

exenatida.....250 mcg

Excipientes: metacresol, manitol, ácido acético glacial, acetato trihidratado de sódio e água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

BYETTA é indicado como terapia adjuvante para a melhora do controle glicêmico em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 que estejam tomando metformina ou uma sulfonilureia ou uma combinação de metformina e sulfonilureia, mas que não tenham ainda atingido um controle glicêmico adequado.

BYETTA é indicado como terapia adjuvante para a melhora do controle glicêmico em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 e IMC > 25 kg/m² que estejam tomando uma tiazolidinediona, ou uma combinação de tiazolidinediona e metformina, mas que não tenham ainda atingido um controle glicêmico adequado.

BYETTA é indicado para a melhora do controle glicêmico em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 e IMC > 25 kg/m² em combinação com uma insulina basal/longa duração com ou sem metformina e/ou uma tiazolidinediona.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Terapia Concomitante com Agentes Hipoglicemiantes Orais

Três estudos clínicos placebo-controlados, duplo-cegos de 30 semanas foram conduzidos para avaliar a segurança e eficácia de BYETTA em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 cujo controle glicêmico tenha sido inadequado com metformina isolada, uma sulfonilureia isolada ou com metformina em combinação com uma sulfonilureia. Em um estudo clínico placebo-controlado de 16 semanas de duração, foi conduzido com BYETTA adicionado a um tratamento existente com tiazolidinediona (pioglitazona ou rosiglitazona), com ou sem metformina, em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 com controle glicêmico inadequado.

Nos estudos de 30 semanas, após 4 semanas do período introdutório com placebo, os pacientes foram randomicamente designados para receber BYETTA 5 mcg, duas vezes ao dia, BYETTA 10 mcg, duas vezes ao dia, ou placebo, duas vezes ao dia, antes das refeições da manhã e da noite, além dos seus agentes antidiabéticos orais existentes. Todos os pacientes designados para BYETTA começaram um período de início de tratamento com 5 mcg, duas vezes ao dia, por 4 semanas. Após 4 semanas, estes pacientes continuaram a receber BYETTA 5 mcg, duas vezes

ao dia, ou tiveram suas doses aumentadas para 10 mcg, duas vezes ao dia. Os pacientes designados para placebo o receberam duas vezes ao dia, durante todo o estudo. Um total de 1.446 pacientes foram randomizados em três estudos de 30 semanas: 991 (69%) eram caucasianos, 224 (16%) eram hispânicos e 174 (12%) eram negros. Os valores médios de HbA_{1c} basal dos estudos variaram de 8,2% a 8,7%.

Em um estudo clínico placebo-controlado de 16 semanas de duração, BYETTA (n= 121) ou placebo (n= 112) foi adicionado a um tratamento existente com tiazolidinediona (pioglitazona ou rosiglitazona), com ou sem metformina. A randomização para BYETTA ou placebo foi estratificada com base nos pacientes que estavam recebendo metformina. O tratamento com BYETTA foi iniciado com a dose de 5 mcg, duas vezes ao dia, por 4 semanas, e aumentado para a dose de 10 mcg, duas vezes ao dia, por mais 12 semanas. Pacientes designados para o tratamento com placebo o receberam duas vezes ao dia durante o estudo. BYETTA ou placebo foi injetado subcutaneamente antes das refeições da manhã e da noite. Setenta e nove por cento dos pacientes estavam tomando tiazolidinediona e metformina e 21% estavam tomando tiazolidinediona isoladamente. Oitenta e quatro por cento dos pacientes eram caucasianos, 8% eram hispânicos e 3% eram negros. Os valores médios basais de HbA_{1c} foram similares para BYETTA e placebo (7,9%).

O objetivo primário em cada estudo foi a alteração média da HbA_{1c} do basal ao fim do estudo (ou descontinuação antes do fim do estudo). Os resultados dos estudos de 30 semanas e de 16 semanas estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Resultados dos estudos placebo-controlados de 30 semanas e de 16 semanas de BYETTA usado em combinação com agentes antidiabéticos orais

	Placebo BID	BYETTA 5 mcg BID	BYETTA 10 mcg* BID
	Em combinação com Metformina (30 Semanas)		
População intenção de tratar (N)	113	110	113
HbA_{1c} (%), Média			
Basal	8,2	8,3	8,2
Alteração na Semana 30 [†]	- 0,0	- 0,5	- 0,9
Diferença de placebo [†] (95% IC)		- 0,5 [-0,7; -0,2]‡	- 0,9 [-1,1; -0,6]‡
Proporção Atingindo HbA_{1c} < 7%	12%	32%	40%
Peso Corpóreo (kg), Média			
Basal	99,9	100,0	100,9
Alteração na Semana 30 [†]	- 0,2	- 1,3	- 2,6
Diferença de placebo [†] (95% IC)		- 1,1 [-2,2; -0,0]	- 2,4 [-3,5; -1,3]
Glicemia de Jejum[§] (mg/dL), Média			
Basal	169	176	168
Alteração na Semana 30 [†]	+14	-5	-10
Diferença de placebo [†] (95% IC)		- 20 [-32; -7]	- 24 [-37; -12]
Em combinação com uma Sulfonilureia (30 Semanas)			
População intenção de tratar (N)	123	125	129
HbA_{1c} (%), Média			
Basal	8,7	8,5	8,6
Alteração na Semana 30 [†]	+ 0,1	- 0,5	- 0,9
Diferença de placebo [†] (95% IC)		- 0,6 [-0,9; -0,3]‡	- 1,0 [-1,3; -0,7]‡
Proporção Atingindo HbA_{1c} < 7%	10%	25%	36%
Peso Corpóreo (kg), Média			

Basal	99,1	94,9	95,2
Alteração na Semana 30 [†]	- 0,8	- 1,1	- 1,6
Diferença de placebo [†] (95% IC)		- 0,3 [-1,1; 0,6]	- 0,9 [-1,7; -0,0]
Glicemia de Jejum[§] (mg/dL), Média			
Basal	194	180	178
Alteração na Semana 30 [†]	+6	-5	-11
Diferença de placebo [†] (95% IC)		- 11 [-25; 3]	- 17 [-30; -3]
Em combinação com Metformina e uma Sulfonilureia (30 Semanas)			
População intenção de tratar (N)	247	245	241
HbA_{1c} (%), Média			
Basal	8,5	8,5	8,5
Alteração na Semana 30 [†]	+ 0,1	- 0,7	- 0,9
Diferença de placebo [†] (95% IC)		- 0,8 [-1,0; -0,6] [‡]	- 1,0 [-1,2; -0,8] [‡]
Proporção Atingindo HbA_{1c} < 7%	8%	25%	31%
Peso Corpóreo (kg), Média			
Basal	99,1	96,9	98,4
Alteração na Semana 30 [†]	-0,9	-1,6	-1,6
Diferença de placebo [†] (95% IC)		- 0,7 [-1,2; 0,2]	- 0,7 [-1,3; -0,2]
Glicemia de Jejum[§] (mg/dL), Média			
Basal	181	182	178
Alteração na Semana 30 [†]	+13	-11	-12
Diferença de placebo [†] (95% IC)		- 24 [-33; -15]	- 25 [-34; -16]
Em combinação com uma Tiazolidinediona ou uma Tiazolidinediona com Metformina (16 semanas)			
População intenção de tratar (N)	112	Dose não estudada	121
HbA_{1c} (%), Média			
Basal	7,9	Dose não estudada	7,9
Alteração na Semana 16 [†]	+ 0,1	Dose não estudada	- 0,7
Diferença de placebo [†] (95% IC)		Dose não estudada	- 0,9 [-1,1; -0,7] [‡]
Proporção Atingindo HbA_{1c} < 7%	15%	Dose não estudada	51%
Peso Corpóreo (kg), Média			
Basal	96,8	Dose não estudada	97,5
Alteração na Semana 16 [†]	-0,0	Dose não estudada	-1,5
Diferença de placebo [†] (95% IC)		Dose não estudada	- 1,5 [-2,2; -0,7]
Glicemia de Jejum[§] (mg/dL), Média			
Basal	159	Dose não estudada	164
Alteração na Semana 16 [†]	+4	Dose não estudada	-21
Diferença de placebo [†] (95% IC)		Dose não estudada	- 25 [-33; -16]

* BYETTA 5 mcg duas vezes ao dia por 1 mês, seguido de 10 mcg BID por 6 meses para estudos de 30 semanas ou 10 mcg BID por 3 meses em estudos de 16 semanas antes das refeições da manhã e da noite.

[†] Mínimo quadrado significa que são ajustados para o valor ou estrato de HbA_{1c} basal, centro de estudo, valor basal da variável dependente (se aplicável) e experiência na terapia anti-hiperglicemiante (se aplicável).

[‡] p<0,01, tratamento *versus* placebo.

[§] Medidas utilizando o método da glicose hexoquinase base.

BID = duas vezes ao dia.

HbA_{1c}

A adição de BYETTA ao regime de metformina, uma sulfonilureia, ou ambas, resultou em reduções estatisticamente significantes na HbA_{1c} comparado com pacientes recebendo placebo adicionado a esses agentes nos três estudos controlados (Tabela 1).

No estudo de 16 semanas de BYETTA com uma tiazolidinediona, com ou sem metformina, BYETTA resultou em reduções estatisticamente significantes da HbA_{1c} basal comparado com pacientes recebendo placebo (Tabela 1).

Glicose Pós-prandial

Glicose pós-prandial foi medida após um teste de tolerância de refeição mista em 9,5% dos pacientes participando no estudo de 30 semanas com uma metformina, uma sulfonilureia e com uma metformina em combinação com uma sulfonilureia. Neste grupo de pacientes, BYETTA reduziu as concentrações plasmáticas de glicose pós-prandial de uma maneira dose dependente. A alteração média (DP) na concentração de glicose pós-prandial 2 h após a administração de BYETTA na semana 30, comparada com a basal, foi de -63 (65) mg/dL para 5 mcg, duas vezes ao dia (n= 42), e -71 (73) mg/ dL para 10 mcg, duas vezes ao dia (n= 52), comparado com +11 (69) mg/dL para placebo duas vezes ao dia (n= 44).

Combinação com insulina glargina

Um estudo com duração de 30 semanas, duplo-cego, placebo-controlado foi conduzido a fim de avaliar a eficácia e segurança de BYETTA (n= 137) versus placebo (n= 122), quando adicionado a insulina glargina titulada, com ou sem metformina e/ou tiazolidinediona, em pacientes portadores de *diabetes mellitus* tipo 2 com um controle glicêmico inadequado.

Inicialmente, todos os pacientes que participaram do estudo de BYETTA receberam 5mcg duas vezes ao dia por 4 semanas. Após essas 4 semanas, os pacientes do estudo tiveram as doses aumentadas para 10 mcg duas vezes ao dia. Os participantes que foram atribuídos ao placebo receberam placebo duas vezes ao dia durante o estudo realizado. BYETTA ou placebo foi injetado, subcutaneamente, antes das refeições das manhãs e noites. Pacientes com HbA_{1c} ≤ 8,0% tiveram a dose de insulina glargina (utilizada antes do estudo) diminuída em 20% e pacientes com HbA_{1c} ≥ 8,1% mantiveram suas doses atuais de insulina glargina. Cinco semanas após o início do tratamento randomizado, as doses de insulina foram tituladas com a orientação do investigador, a fim de pré definir os valores de glicose de jejum, de acordo com a dose da titulação algorítmica presente na Tabela 3. A maioria dos participantes (78%) eram caucasianos, 10% eram índios americanos ou nativos do Alasca, 9% eram negros, 3% eram asiáticos e 0,8% eram de origens múltiplas.

O primeiro desfecho foi a alteração da HbA_{1c} basal até a semana 30. Comparado ao placebo, BYETTA 10 mcg BID resultou em reduções estatisticamente significante da HbA_{1c} basal na semana 30 (Tabela 2) em pacientes que receberam insulina glargina titulada.

Tabela 2: Estudo placebo-controlado de 30 semanas de BYETTA utilizado em combinação com insulina de longa duração com ou sem metformina e/ou tiazolidinediona

	Placebo BID + Insulina de Glargina Titulada	BYETTA 10 mcg [*] BID + Insulina Glargina Titulada
População intenção de tratar (N)	122	137
HbA_{1c} (%), Média		
Basal	8,5	8,3
Alteração na Semana 30 [†]	-1,0	-1,7
Diferença de placebo [†] (95% IC)		-0,7 [-1,0; -0,5] [¶]
Proporção Atingindo HbA_{1c} < 7%	30%	57%
Peso Corpóreo (kg), Média		
Basal	93,8	95,4
Alteração na Semana 30 [‡]	1,0	-1,8
Diferença de placebo [‡] (95% IC)		-2,7 [-3,7; -1,7]

Glicemia de Jejum [§] (mg/ dL), Média		
Basal	133	132
Alteração na Semana 30 [‡]	-16	-23
Diferença de placebo [†] (95% IC)		-7 [-18; 3]

* BYETTA 5 mcg duas vezes ao dia por 1 mês, seguido de 10 mcg BID por 5 meses para estudo de 30 semanas de duração.

† Mínimo quadrado significa que são baseados em um modelo de ajuste de mistura para o tratamento, grupo de investigador, visita, valor da HbA_{1c} basal e tratamento por visita, onde o indivíduo é tratado como um efeito aleatório.

‡ Mínimo quadrado significa que são baseados em um modelo de ajuste de mistura para o tratamento, grupo de investigador, visita, estrato basal da HbA_{1c}, valor, valor basal da variável dependente (quando aplicável) e tratamento por visita, onde o indivíduo é tratado como um efeito aleatório.

§ Pacientes em ambos os grupos de dose de insulina glargina titulada para atingir a concentração ideal de glicose em jejum.

¶ p<0,01; tratamento *versus* placebo.

BID = duas vezes ao dia.

Tabela 3: Dosagem algorítmica para titulação de insulina glargina*

Valores da Glicemia de Jejum (mg/ dL)	Alteração de Dose (U)
<56 [†]	-4
56 a 72 [†]	-2
73 a 99 [†]	0
100 a 119 [‡]	+2
120 a 139 [‡]	+4
140 a 179 [‡]	+6
≥ 180 [‡]	+8

Abreviações: U = unidades.

* Adaptado de Riddle et al. 2003.

† Valor para pelo menos 1 medida de glicemia de jejum desde a última avaliação.

‡ Baseado na média das medidas de glicemia de jejum tomadas sob a prévia de 3 a 7 dias. O aumento na dose diária total não deve ter excedido mais que 10 unidades por dia ou 10% da atual dose diária total.

Auto Monitoramento da Glicose Sanguínea

A glicose pós-prandial medida pelo Auto Monitoramento de Glicose Sanguínea foi examinada em todos os pacientes do estudo. BYETTA reduziu as alterações sanguíneas de glicose após as refeições da manhã e da noite, quando comparado com o tratamento com placebo, na semana 30. Na trigésima semana, a média de LS (SE) modificou, em 2h, as alterações de glicoses sanguíneas pós-prandial do paciente que utilizou BYETTA quando comparado com o que utilizou o placebo: -36 (4) mg/dL *versus* -3 (5) mg/dL após a refeição da manhã, -10 (4) mg/dL *versus* -5 (4) mg/dL após a refeição do meio dia e -28 (4) mg/dL *versus* 2 (4) mg/dL após a refeição da noite.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

BYETTA melhora o controle glicêmico em pessoas com *diabetes mellitus*. BYETTA aumenta a secreção de insulina dependente de glicose pela célula beta pancreática, suprime a secreção inadequadamente elevada de glucagon e lentifica o esvaziamento gástrico. A exenatida difere na estrutura química e ação farmacológica da insulina, sulfonilureias (incluindo derivados da D-fenilalanina e meglitinidas), biguanidas, tiazolidinediona, inibidores de alfa-glicosidase, amilinomiméticos e inibidores da dipeptidil peptidase-4.

BYETTA é um peptídeo amida com 39 aminoácidos. Tem fórmula empírica C₁₈₄H₂₈₂N₅₀O₆₀S e peso molecular de 4186,6 daltons.

Mecanismo de ação

As incretinas, tais como o peptídeo glucagon-símile-1 (GLP-1), aumentam a secreção de insulina dependente de glicose e exibem outras ações anti-hiperglicêmicas após sua liberação

pelo intestino para a circulação. A exenatida é um agonista do receptor do GLP-1, levando ao aumento da secreção de insulina dependente de glicose pela célula beta pancreática, suprime o glucagon inapropriadamente elevado e a lentificação do esvaziamento gástrico.

A sequência de aminoácidos da exenatida sobrepõe parcialmente a sequência do GLP-1 humano. A exenatida mostrou ligar-se e ativar *in vitro* o conhecido receptor GLP-1 humano. Isso conduz a um aumento em ambas as sínteses de insulina, dependente de glicose e secreção *in vivo* de insulina, a partir das células beta pancreáticas, pelo mecanismo envolvendo AMP cíclico e/ou outras vias sinalizadoras intracelulares.

O tempo médio esperado para o início da ação farmacológica de BYETTA é dentro de 30 minutos após injeção subcutânea.

BYETTA melhora o controle glicêmico pela redução da concentração de glicose em jejum e pós-prandial em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 através das ações descritas abaixo:

Secreção de insulina dependente de glicose: BYETTA tem efeitos agudos sobre a sensibilidade das células beta pancreáticas à glicose e conduz à liberação de insulina apenas na presença de concentrações elevadas de glicose. Essa secreção de insulina diminui conforme as concentrações sanguíneas de glicose aproximam-se da euglicemia. Entretanto, BYETTA não prejudica a resposta normal de glucagon para a hipoglicemia.

Primeira fase da resposta insulínica: Em indivíduos saudáveis, a secreção vigorosa de insulina ocorre durante os 10 primeiros minutos após a administração endovenosa (EV) de glicose. Esta secreção, conhecida como “primeira fase da resposta insulínica”, está characteristicamente ausente em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2. A perda da primeira fase da resposta insulínica é um defeito precoce das células beta no *diabetes mellitus* tipo 2. A administração de BYETTA em concentrações plasmáticas terapêuticas restabelece a primeira fase da resposta insulínica para um *bolus* EV de glicose em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2. Ambas as secreções de primeira e de segunda fase de insulina foram significantemente elevadas em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 tratados com BYETTA, comparado com salina ($p < 0,001$ para ambos).

Os pacientes receberam uma infusão EV de insulina por 6,5 horas para normalizar as concentrações plasmáticas de glicose (descontinuada no tempo $[t] = -30$ min) e uma infusão EV contínua de BYETTA ou de salina por 5 horas, iniciando 3 horas antes para um *bolus* EV de glicose (0,3 g/kg por mais de 30 seg) ao $t = 0$ min.

Secreção de glucagon: Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, BYETTA abrandea a secreção de glucagon e reduz as concentrações séricas de glucagon durante os períodos de hiperglicemia. Concentrações mais baixas de glucagon levam à diminuição da liberação de glicose pelo fígado e à diminuição da demanda de insulina.

Esvaziamento gástrico: BYETTA lentifica o esvaziamento gástrico, reduzindo a velocidade com que a glicose proveniente da refeição apareça na circulação.

Ingestão alimentar: Tanto em animais quanto em humanos, a administração de exenatida mostrou reduzir a ingestão alimentar.

Propriedades Farmacodinâmicas

Glicose pós-prandial: Em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, BYETTA reduz as concentrações plasmáticas de glicose pós-prandial.

Glicose em jejum: Em um estudo cruzado de dose única em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 e hiperglicemia de jejum, uma liberação imediata de insulina seguiu-se à injeção de BYETTA. As concentrações plasmáticas de glicose foram significantemente reduzidas com BYETTA comparado com placebo.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção: Após a administração subcutânea em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2, a exenatida atinge os picos medianos de concentrações plasmáticas em 2,1 h. O pico médio da concentração de exenatida ($C_{\text{máx}}$) foi de 211 pg/mL e a média geral da área sob a curva ($AUC_{0-\infty}$) foi de 1036 pg•h/mL após a administração subcutânea de uma dose de 10 mcg de BYETTA. A exposição da exenatida (AUC) aumentou proporcionalmente ao intervalo de dose terapêutica de 5 mcg a 10 mcg. Os valores de $C_{\text{máx}}$ aumentaram menos que proporcionalmente no mesmo

intervalo. Exposição semelhante é atingida com a administração subcutânea de BYETTA no abdome, coxa ou braço.

Distribuição: O volume de distribuição médio aparente da exenatida, após a administração subcutânea de uma única dose de BYETTA é de 28,3 L.

Metabolismo e Eliminação: Estudos não clínicos mostraram que a exenatida é predominantemente eliminada pela filtração glomerular com subsequente degradação proteolítica. O *clearance* médio aparente em humanos é de 9,1 L/h e a meia-vida terminal média é de 2,4 h. Essas características farmacocinéticas da exenatida são independentes da dose. Na maioria dos indivíduos, as concentrações de exenatida são mensuráveis por aproximadamente 10 h após a dose.

Farmacocinética em Populações Especiais

Insuficiência Renal: Em pacientes com insuficiência renal leve a moderada (*clearance* de creatinina de 30 a 80 mL/min), o *clearance* de exenatida foi apenas levemente reduzido; portanto, nenhum ajuste de dose de BYETTA é necessário em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Entretanto, em pacientes com doença renal em fase terminal recebendo diálise, o *clearance* médio de exenatida é reduzido para 0,9 L/h, comparado com 9,1 L/h em indivíduos sadios (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Insuficiência Hepática: Nenhum estudo farmacocinético foi realizado em pacientes com um diagnóstico de insuficiência hepática crônica ou aguda. Devido à exenatida ser depurada principalmente pelo rim, não se espera que a disfunção hepática afete as concentrações sanguíneas de exenatida.

Geriátricos: A análise farmacocinética de população dos pacientes (intervalo de 22 a 73 anos) sugere que a idade não influencia as propriedades farmacocinéticas da exenatida.

Adolescentes: Em um estudo farmacocinético, de dose única, em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 2 entre 12 e 16 anos recebendo exenatida (5 mcg) resultou em uma farmacocinética similar àquela observada na população adulta.

Sexo: A análise farmacocinética de população dos pacientes masculinos e femininos sugere que o sexo não influencia a distribuição e eliminação da exenatida.

Raça: A análise farmacocinética de população dos pacientes incluindo caucasianos, hispânicos, asiáticos e negros sugere que a raça não tenha influência significante na farmacocinética da exenatida.

Obesidade: A análise farmacocinética de população de pacientes obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e não obesos sugere que a obesidade não tenha efeito significante na farmacocinética da exenatida.

CONTRAINDICAÇÕES

BYETTA é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à exenatida ou a qualquer um dos seus componentes.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

BYETTA não é um substituto da insulina em pacientes que necessitam de insulina. BYETTA não deve ser usado em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 ou para o tratamento de cetoacidose diabética.

Gravidez – Categoria C: Dados de um número limitado de gestações expostas não indicam efeitos adversos de BYETTA na gravidez, na saúde do feto ou de crianças recém-nascidas. Até o momento, nenhuma outra informação epidemiológica relevante está disponível. Altas doses de BYETTA durante o meio da gestação causaram efeitos esqueléticos e reduziram o crescimento fetal em camundongos e em coelhos. O crescimento neonatal foi reduzido em camundongos expostos a altas doses durante o final da gestação e lactação. Deve-se ter cautela ao se prescrever BYETTA a gestantes. BYETTA deve ser usado durante a gravidez somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Lactantes: É desconhecido se a exenatida é excretada no leite humano. Em camundongos lactantes que receberam altas doses de exenatida, baixas concentrações dessa última foram

detectadas no leite. Dessa forma, BYETTA deve ser administrado em mulheres em período de amamentação somente se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

BYETTA não deve ser utilizado durante a amamentação, exceto sob orientação médica.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se ocorrer gravidez ou iniciar a amamentação durante o uso deste medicamento.

Uso Pediátrico: A eficácia e segurança de BYETTA não foram estudadas em pacientes menores de 18 anos.

Uso Geriátrico: BYETTA foi estudado em 282 pacientes com 65 anos de idade ou mais e em 16 pacientes com 75 anos de idade ou mais. Nenhuma diferença na segurança ou eficácia foi observada entre esses pacientes e aqueles mais jovens.

Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática: Devido à exenatida ser depurada principalmente pelo rim, não se espera que a disfunção hepática afete as concentrações sanguíneas de exenatida (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética em Populações Especiais**).

Uso em Pacientes com Insuficiência Renal: BYETTA não é recomendado para ser utilizado em pacientes com doença renal em fase terminal ou insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina < 30 mL/min), e deve ser utilizado com cautela em pacientes transplantados (ver **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética em Populações Especiais**). Em pacientes com doença renal em fase terminal recebendo diálise, doses únicas de BYETTA 5 mcg não foram bem toleradas devido a efeitos colaterais gastrointestinais. Deve-se ter cautela no início do tratamento com BYETTA ou quando a dose for aumentada de 5 mcg para 10 mcg em pacientes com insuficiência renal moderada (*clearance* de creatinina de 30 a 50 mL/min).

Uso em Pacientes com Doença Gastrointestinal: BYETTA não foi estudado em pacientes com doença gastrointestinal grave, incluindo gastroparesia. Seu uso está comumente associado a eventos adversos gastrointestinais, incluindo náusea, vômito e diarreia. Portanto, o uso de BYETTA não é recomendado em pacientes com doença gastrointestinal grave.

Hipoglicemia: Nos estudos clínicos controlados de 30 semanas com BYETTA, um episódio de hipoglicemia foi registrado como um evento adverso caso o paciente relatasse sintomas associados à hipoglicemia com glicose sanguínea simultânea < 60 mg/dL ou se sintomas fossem relatados sem a medida de glicose sanguínea simultânea. Quando BYETTA foi usado em combinação com uma sulfonilureia, a incidência de hipoglicemia foi aumentada além daquele do placebo em combinação com uma sulfonilureia. Portanto, pacientes recebendo BYETTA em combinação com uma sulfonilureia podem ter um risco aumentado de hipoglicemia (ver **REAÇÕES ADVERSAS**). Para reduzir o risco de hipoglicemia associado ao uso de uma sulfonilureia, pode ser considerada uma redução na dose da sulfonilureia (ver **POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

No entanto, quando BYETTA foi usado em combinação com metformina, nenhum aumento na incidência de hipoglicemia foi observado além daquele do placebo em combinação com metformina.

Quando BYETTA foi usado em combinação com uma tiazolidinediona, a incidência de hipoglicemia foi similar à do grupo placebo em combinação com uma tiazolidinediona.

BYETTA não alterou as respostas hormonais contra-reguladoras para a hipoglicemia induzidas por insulina em um estudo clínico controlado, duplo-cego, randomizado em indivíduos saudáveis.

Distúrbio Renal: Eventos raros de função renal alterada foram espontaneamente relatados, incluindo aumento da creatinina sérica, disfunção renal, piora das insuficiências renais crônica e aguda, necessitando, às vezes, de hemodiálise. Alguns desses eventos ocorreram em pacientes recebendo um ou mais agentes farmacológicos conhecidos por afetarem as condições de função/hidratação renais e/ou em pacientes que apresentaram eventos que podem afetar a hidratação, incluindo náuseas, vômitos e/ou diarreia. Agentes concomitantes incluíram agentes inibidores da enzima conversora de angiotensina, drogas anti-inflamatórias não esteroidais e

diuréticos. A reversibilidade da função renal alterada foi observada com o tratamento de suporte e descontinuação de agentes potencialmente causais, incluindo exenatida. Nos estudos pré-clínicos e clínicos, BYETTA não foi considerado como um agente diretamente nefrotóxico (ver **REAÇÕES ADVERSAS**).

Pancreatite: Eventos raros de pancreatite aguda foram espontaneamente relatados em pacientes tratados com BYETTA. Os pacientes devem ser informados de que dor abdominal grave, persistente, algumas vezes irradiando para as costas, acompanhada ou não de vômito, é um sintoma característico de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, o tratamento com BYETTA e outras drogas potencialmente suspeitas deve ser interrompido, testes confirmatórios devem ser realizados e tratamento apropriado deve ser iniciado. A resolução da pancreatite foi observada com o tratamento de suporte, no entanto, casos muito raros de pancreatite hemorrágica ou necrotizante e/ou morte foram relatados. Em suma, o tratamento com BYETTA não é recomendado se pancreatite for confirmada e uma etiologia alternativa para a pancreatite não for diagnosticada (ver **REAÇÕES ADVERSAS**).

Perda de Peso: Uma perda de peso rápida em uma proporção maior que 1,5 kg por semana foi relatada em pacientes tratados com BYETTA. Uma perda de peso desta magnitude pode ser prejudicial.

Efeitos sobre a Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas: Quando BYETTA for utilizado em combinação com uma sulfonilureia ou com uma insulina basal/longa duração, os pacientes devem ser aconselhados a terem cuidado para evitar a hipoglicemia enquanto estiverem dirigindo carros ou operando máquinas perigosas.

Varfarina: Desde que BYETTA foi introduzido no mercado, houve alguns relatos espontâneos de casos de aumento do INR (*International Normalized Ratio*), com o uso concomitante de varfarina e BYETTA, algumas vezes associadas com sangramento (ver **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e REAÇÕES ADVERSAS**).

Carcinogênese, Mutagênese e Danos à Fertilidade: Dados pré-clínicos revelam nenhum risco para humanos com base nos estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade.

Em ratas recebendo injeções subcutâneas de exenatida uma vez ao dia por 2 anos, foi observada uma incidência aumentada de adenomas benignos de célula C de tireoide em doses mais altas, 250 mcg/kg/dia, uma dose que produziu uma exposição plasmática à exenatida 130 vezes a exposição clínica humana. Esta incidência não foi estatisticamente significante quando ajustada para a sobrevida. Não houve resposta tumorigênica em ratos ou em camundongos de ambos os sexos.

Estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos com relação à fertilidade ou à gestação. Nos estudos toxicológicos de reprodução, altas doses de exenatida causaram efeitos esqueléticos e reduziram o crescimento fetal e neonatal.

Imunogenicidade: Consistente com as propriedades potencialmente imunogênicas das proteínas e peptídeos farmacêuticos, os pacientes podem desenvolver anticorpos anti-exenatida após o tratamento com BYETTA. Na maioria dos pacientes que desenvolveram anticorpos, os títulos de anticorpos diminuíram com o passar do tempo. Nos estudos placebo-controlados, 38% dos pacientes tiveram baixos títulos de anticorpos anti-exenatida nas 30 semanas. Para este grupo, o nível de controle glicêmico (HbA_{1c}) foi em geral comparável àquele observado naqueles sem títulos de anticorpos. Além disso, 6% dos pacientes tiveram títulos de anticorpos mais altos nas 30 semanas. Em cerca da metade desses 6% (3% do total de pacientes que receberam BYETTA nos estudos controlados), a resposta glicêmica para BYETTA pareceu atenuada, o restante teve uma resposta glicêmica consistente com aquela dos pacientes sem anticorpos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito de BYETTA de lentificar o esvaziamento gástrico pode reduzir a extensão e a taxa de absorção de drogas administradas oralmente. BYETTA deve ser usado com cautela em pacientes recebendo medicamentos orais que requeiram absorção gastrointestinal rápida. Para

medicamentos orais que sejam dependentes de concentrações limiares para eficácia, como os antibióticos, os pacientes devem ser advertidos a tomarem esses medicamentos no mínimo uma hora antes da injeção de BYETTA. Se tais medicamentos têm que ser administrados com alimento, os pacientes devem ser aconselhados a tomá-los com uma refeição ou um lanche quando BYETTA não for administrado.

O uso concomitante de BYETTA com derivados da D-fenilalanina, meglitinidas, inibidores da alfa-glucosidase, amilinomiméticos ou inibidores da dipeptidil peptidase-4 não foi estudado.

Digoxina: A coadministração de doses repetidas de BYETTA (10 mcg, duas vezes ao dia) 30 minutos antes da administração oral de digoxina (0,25 mg todos os dias) diminuiu o $C_{\text{máx}}$ da digoxina em 17% e atrasou o $T_{\text{máx}}$ por aproximadamente 2,5 h. Entretanto, a exposição farmacocinética geral em estado de equilíbrio (AUC) não foi alterada.

Lovastatina: A AUC e $C_{\text{máx}}$ da lovastatina foram diminuídas em aproximadamente 40% e 28%, respectivamente, e o $T_{\text{máx}}$ atrasou cerca de 4 h quando BYETTA (10 mcg, duas vezes ao dia) foi administrado concomitantemente com uma única dose de lovastatina (40 mg), comparado com a lovastatina administrada isoladamente. Nos estudos clínicos placebo-controlados de 30 semanas, o uso concomitante de BYETTA e inibidores da HMGCoA redutase não foi associado a alterações consistentes nos perfis lipídicos.

Varfarina: Em um estudo clínico-farmacológico em voluntários sadios, foi observado um atraso no $T_{\text{máx}}$ da varfarina de aproximadamente 2 horas quando a varfarina foi administrada 35 minutos após BYETTA. Nenhum efeito clinicamente significante foi observado no $C_{\text{máx}}$ ou AUC.

Lisinopril: Em pacientes com hipertensão leve a moderada estabilizada com lisinopril (5 a 20 mg/dia), BYETTA (10 mcg duas vezes ao dia) não alterou o $C_{\text{máx}}$ em estado de equilíbrio ou a AUC de lisinopril. O $T_{\text{máx}}$ em estado de equilíbrio de lisinopril atrasou por 2 h. Não houve alterações na pressão sanguínea média sistólica e diastólica em 24 h.

Paracetamol: Quando 1000 mg do elixir de paracetamol foi administrado com 10 mcg de BYETTA (0 h) e 1 h, 2 h e 4 h após a injeção de BYETTA, as AUCs do paracetamol foram diminuídas em 21%, 23%, 24% e 14%, respectivamente; o $C_{\text{máx}}$ foi diminuído em 37%, 56%, 54% e 41%, respectivamente; o $T_{\text{máx}}$ foi aumentado de 0,6 h, no período de controle, para 0,9 h; 4,2 h; 3,3 h e 1,6 h, respectivamente. A AUC, $C_{\text{máx}}$ e $T_{\text{máx}}$ do paracetamol não foram significativamente alterados quando este último foi administrado 1 h antes da injeção de BYETTA.

Contraceptivos Orais: O efeito da administração de dose única ou múltiplas doses de BYETTA (10 mcg, duas vezes ao dia) com um contraceptivo oral combinado (etinilestradiol 35 mcg e levonorgestrel 150 mcg) foi estudado em mulheres saudáveis. Doses diárias repetidas do contraceptivo oral dado 30 minutos após a administração de BYETTA diminuiu a $C_{\text{máx}}$ do etinilestradiol e levonorgestrel em 45% e 27%, respectivamente, e atrasou o $T_{\text{máx}}$ do etinilestradiol e levonorgestrel em 3 h e 3,5 h, respectivamente, quando comparado à administração do contraceptivo oral sozinho.

A administração de doses diárias repetidas do contraceptivo oral uma hora antes da administração de BYETTA diminuiu a $C_{\text{máx}}$ média do etinilestradiol em 15%, mas a $C_{\text{máx}}$ média do levonorgestrel não foi significativamente alterada, quando comparado à administração do contraceptivo oral sozinho. BYETTA não alterou as concentrações mínimas média do levonorgestrel após dose diária repetida do contraceptivo oral em ambos os modelos de administração. Entretanto, a concentração mínima média do etinilestradiol aumentou em 20% quando o contraceptivo oral foi administrado 30 minutos após a administração de BYETTA, quando comparado à administração do contraceptivo oral sozinho. O efeito de BYETTA na farmacocinética do contraceptivo oral é confundido com um possível efeito da alimentação no contraceptivo oral. Portanto, contraceptivos orais devem ser tomados no mínimo uma hora antes da injeção de BYETTA.

Devido a ausência de estudos de compatibilidade, BYETTA não deve ser misturado a outros produtos medicinais.

Nenhum estudo foi conduzido para investigar a possível interação entre BYETTA e plantas medicinais, álcool, nicotina, exames laboratoriais e não laboratoriais.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

BYETTA deve ser mantido sob refrigeração (2 a 8°C) e protegido da luz, quando não em uso.

Não congelar. Não usar se o produto tiver sido congelado. A caneta injetora deve ser retornada ao refrigerador após o uso. A caneta injetora deve ser descartada 30 dias após o primeiro uso, mesmo se ainda contiver produto. Não guardar a caneta injetora com a agulha encaixada, caso contrário pode haver vazamento do produto ou formação de bolhas de ar no cartucho.

O prazo de validade do produto nestas condições de armazenagem é de 36 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 30 dias.

Aspecto físico

BYETTA é um líquido límpido e incolor e não deve ser utilizado se partículas em suspensão aparecerem ou se a solução estiver turva ou colorida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para o uso correto da caneta injetora, ler e seguir atentamente as instruções contidas no **“Manual do Usuário”**, que acompanha o produto.

Cada dose deve ser administrada como uma injeção subcutânea na coxa, abdome ou braço. Nenhuma informação está disponível sobre a segurança e eficácia da injeção intravenosa e intramuscular de BYETTA.

Quando BYETTA é adicionado à terapia com sulfonilureia, uma redução na dose dessa última pode ser considerada para reduzir o risco de hipoglicemia (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Quando BYETTA é adicionado à uma insulina basal/longa duração, a redução desta insulina pode ser considerada (ver **REAÇÕES ADVERSAS**). Quando BYETTA é adicionado à terapia com metformina e/ou tiazolidinediona, a dose atual de metformina e/ou tiazolidinediona pode ser continuada, uma vez que é improvável que a dose de metformina e/ou tiazolidinediona necessite de ajuste devido à hipoglicemia quando usada com BYETTA.

A terapia com BYETTA deve ser iniciada com 5 mcg por dose, administrada duas vezes por dia, em qualquer momento dentro do período de 60 minutos antes das refeições da manhã e da noite (ou antes das duas refeições principais do dia, com intervalo de aproximadamente 6 horas ou mais). BYETTA **não deve** ser administrado após uma refeição. Com base nas respostas clínicas, a dose de BYETTA pode ser aumentada para 10 mcg, duas vezes ao dia, após 1 mês de terapia.

Caso haja o esquecimento da aplicação de uma dose, deve-se continuar o tratamento no próximo horário da dose.

REAÇÕES ADVERSAS

Uso com uma sulfonilureia, metformina ou ambas:

Os seguintes eventos adversos foram observados a partir de estudos clínicos placebo-controlados de 30 semanas (n= 963):

Reação muito comum (> 1/10): diarreia, náusea, vômito e hipoglicemia associada ao uso de uma sulfonilureia ou ao uso de metformina com uma sulfonilureia.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico, astenia (mais frequentemente relatado como fraqueza), nervosismo, diminuição do apetite, tontura, cefaleia e hiperidrose.

A incidência de hipoglicemia nos pacientes tratados com BYETTA em combinação com uma sulfonilureia, com ou sem metformina, foi bem mais elevada que no grupo que recebeu placebo

em combinação com a sulfonilureia, com ou sem metformina, e pareceu ser dependente das doses de ambos BYETTA e sulfonilureia. A maioria dos episódios de hipoglicemia foi de intensidade leve a moderada e todos resolvidos com a administração oral de carboidrato (ver Tabela 4).

Para reduzir o risco de hipoglicemia associada com o uso de uma sulfonilureia, uma redução na dose dessa última pode ser considerada.

Ao contrário do que foi relatado anteriormente, quando BYETTA foi utilizado em combinação com metformina, não foi observado nenhum aumento significativo na incidência de hipoglicemia comparado ao grupo tratado com placebo em combinação com metformina.

A reação adversa mais frequentemente relatada foi náusea leve a moderada e ocorreu de um modo dependente de dose. Com a terapia continuada, a frequência e a gravidade diminuíram com o passar do tempo na maioria dos pacientes que apresentaram náusea inicialmente.

Nos estudos clínicos controlados de 30 semanas, a incidência de descontinuação da droga devido a eventos adversos foi de 7% para os pacientes tratados com BYETTA e 3% para os pacientes tratados com placebo. Os eventos adversos mais comuns, conduzindo à descontinuação da droga, para os pacientes tratados com BYETTA foram náusea (3% dos pacientes) e vômito (1%). Para os pacientes tratados com placebo, menos de 1% descontinuou a droga devido à náusea e 0% devido ao vômito.

Os pacientes em um estudo aberto de extensão de 52 semanas apresentaram tipos semelhantes de eventos adversos observados nos estudos clínicos controlados de 30 semanas.

Tabela 4: Incidência (%) de hipoglicemia por terapia concomitante com agentes hipoglicemiantes em seis estudos placebo-controlados*

COM UMA SULFONILUREIA (30 SEMANAS)			
	PLACEBO BID	BYETTA 5 mcg BID	BYETTA 10 mcg BID
N	123	125	129
% Total	3,3%	14,4%	35,7%
Variação (episódio/paciente – ano)	0,07	0,64	1,61
% Gravidade	0,0%	0,0%	0,0%
COM UMA METFORMINA (30 SEMANAS)			
	PLACEBO	BYETTA 5 mcg	BYETTA 10 mcg
N	113	110	113
% Total	5,3%	4,5%	5,3%
Variação (episódio/paciente – ano)	0,12	0,13	0,12
% Gravidade	0,0%	0,0%	0,0%
COM METFORMINA + SULFONILUREIA (30 SEMANAS)			
	PLACEBO	BYETTA 5 mcg	BYETTA 10 mcg
N	247	245	241
% Total	12,6%	19,2%	27,8%
Variação (episódio/paciente – ano)	0,58	0,78	1,71
% Gravidade	0,0%	0,4%	0,0%
COM TIAZOLIDINEDIONA (16 SEMANAS)			
	PLACEBO	BYETTA 5 mcg	BYETTA 10 mcg
N	112	Dose não estudada	121

% Total	7,1%	Dose não estudada	10,7%
Variação (episódio/paciente – ano)	0,56	Dose não estudada	0,98%
% Gravidade	0,0%	Dose não estudada	0,0%
COM INSULINA DE LONGA DURAÇÃO (30 SEMANAS)†			
	PLACEBO	BYETTA 5 MCG	BYETTA 10 MCG
N	122	Dose não estudada	137
% Total	29,5%	Dose não estudada	24,8%
Variação (episódio/paciente – ano)	1,58	Dose não estudada	1,61
% Gravidade	0,8%	Dose não estudada	0,0%

* Um episódio de hipoglicemia foi registrado em pacientes que relataram sintomas de hipoglicemia com ou sem valor de glicose sanguínea consistente com hipoglicemia. Hipoglicemia grave foi definida como um evento com sintomas consistentes com hipoglicemia requerendo a assistência de outra pessoa e associado com um valor de glicose sanguínea consistente com uma hipoglicemia ou recuperação imediata após o tratamento para hipoglicemia.

† Quando BYETTA foi iniciado em combinação com uma insulina de longa duração, a dose desta insulina foi reduzida para 20% em pacientes com uma HbA_{1c} ≤ 8,0%, para minimizar o risco de hipoglicemia.

Nos estudos de BYETTA associado com metformina ou tiazolidinediona mais metformina, os sintomas de hipoglicemia de leve a moderada com BYETTA foi de 11% comparado a 7% com placebo.

Em três estudos clínicos Fase 3, placebo-controlados, foi avaliada a incidência dos relatos de náusea em pacientes tratados com os seguintes esquemas terapêuticos: BYETTA e metformina, BYETTA e uma sulfonilureia, BYETTA em combinação com metformina e uma sulfonilureia, BYETTA e uma tiazolidinediona e metformina e BYETTA com insulina basal/longa duração comparada com os mesmos esquemas terapêuticos, apenas substituindo BYETTA por placebo. Os resultados destes estudos clínicos estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5: Incidência do evento adverso náusea, advindo do tratamento e classificado por tratamento e por estudo (Estudos 2993-112, 2993-113, 2993-115, Zinman B, et al e Buse J, et al)

Estudo 112 ² (N= 336) apenas metformina	Placebo (N= 113)	BYETTA 5 mcg (N= 110)	BYETTA 10 mcg (N= 113)
	Indivíduos (%)	Indivíduos (%)	Indivíduos (%)
AT Náusea	26 (23%)	40 (36%)	51 (45%)
Estudo 113 ¹ (N= 377) apenas sulfonilureia	Placebo (N= 123)	BYETTA 5 mcg (N= 125)	BYETTA 10 mcg (N= 129)
	Indivíduos (%)	Indivíduos (%)	Indivíduos (%)
AT Náusea	9 (7%)	49 (39%)	66 (51%)
Estudo 115 ³ (N= 733) metformina e sulfonilureia	Placebo (N= 247)	BYETTA 5 mcg (N= 245)	BYETTA 10 mcg (N= 241)
	Indivíduos (%)	Indivíduos (%)	Indivíduos (%)
AT Náusea	51 (20,6%)	96 (39,2%)	117 (48,5%)
Estudo Zinman B, et al ⁴ (N= 233) metformina e tiazolidinediona ou tiazolidinediona isolada	Placebo (N= 112)	BYETTA 5 mcg (por 4 semanas) + BYETTA 10 mcg (por 12 semanas) (N= 121)	
	Indivíduos (%)	Indivíduos (%)	
AT Náusea	17 (15,2%)	48 (39,7%)	

Estudo Buse J, et al ⁵ (N= 259) Insulina de longa duração	Placebo (N= 122)	BYETTA 5 mcg (por 4 semanas) + BYETTA 10 mcg (N= 137)
	Individuos (%)	Individuos (%)
AT Náusea	10 (8%)	56 (41%)

Abreviação: AT = Advindo do Tratamento.

- ¹ Buse J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27: 2628-2635.
- ² DeFronzo RA, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1092-1100.
- ³ Kendall, DM, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1083-1091.
- ⁴ Zinman B, et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 146: 477-485.
- ⁵ Buse J, et al Use of Twice-Daily Exenatide in Basal Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* 2011 Jan 18;154(2):103-12.

Com base nestes resultados, o número de relatos de náusea em pacientes tratados com BYETTA, recebendo um outro agente hipoglicemiante, não aparenta ser consistentemente diferente em relação ao tipo de hipoglicemiante oral. Não houve claras evidências que BYETTA apresente interação com metformina ou com uma sulfonilureia.

Uso com uma Tiazolidinediona:

Os seguintes eventos adversos foram observados a partir de estudos clínicos placebo-controlados de 16 semanas (n= 121):

Reação muito comum (> 1/10): náusea e vômito.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): diarreia, dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico e diminuição do apetite.

Não se observou diferenças clinicamente relevantes na incidência ou gravidade de hipoglicemia com BYETTA em combinação com tiazolidinediona, com ou sem metformina, comparado ao grupo placebo, com ou sem metformina. Hipoglicemia foi relatada em 11% e 7% dos pacientes tratados com BYETTA e placebo, respectivamente (estatisticamente não significante). Todos os relatos de hipoglicemia foram leves a moderados em intensidade. A incidência e os tipos de efeitos adversos observados foram similares àqueles relatados nos estudos clínicos controlados de 30 semanas com sulfonilureia, metformina ou ambas.

Uso com Insulina:

Os seguintes eventos adversos foram observados a partir de estudos clínicos placebo-controlados de 30 semanas (n= 137):

Reação muito comum (> 1/10): diarreia, náusea, vômito e cefaleia.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): dispepsia, doença de refluxo gastroesofágico, astenia e diminuição do apetite.

Quando BYETTA foi iniciado em combinação com uma insulina basal/longa duração, a dose desta insulina foi reduzida em 20% em pacientes com uma HbA_{1c} ≤ 8,0% conforme o desenho do protocolo a fim de minimizar o risco de hipoglicemia. Não se observou diferenças clinicamente significantes na incidência de episódios de hipoglicemia em BYETTA comparado ao grupo placebo.

A incidência e tipos de outros eventos adversos observados foram similares aos vistos nos estudos clínicos de exenatida com metformina e/ou sulfonilureia e uma tiazolidinediona, com ou sem metformina.

Relatos Espontâneos:

Desde a introdução de BYETTA no mercado, as seguintes reações adversas foram relatadas:

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): distúrbios gerais e condições do local de administração - reações no local da aplicação.

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100): desconforto gastrointestinal - distensão abdominal, dor abdominal, eructação, constipação e flatulência. Distúrbios do sistema nervoso - disgeusia.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): desconforto gastrointestinal - pancreatite aguda (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Distúrbios nutricionais e metabólicos - desidratação,

geralmente associada à náusea, vômitos e/ou diarreia e perda de peso (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**). Distúrbios do sistema nervoso - sonolência. Distúrbios da pele e tecido subcutâneo - prurido e/ou urticária generalizada, erupção cutânea macular ou papular, angiodema e alopecia. Distúrbios urinário e renal - função renal alterada, incluindo insuficiência renal aguda, piora da insuficiência renal crônica, disfunção renal e elevação da creatinina sérica (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**).

Reação muito rara (< 1/10.000): distúrbios do sistema imune - reação anafilática.

Investigações: Aumento do INR com o uso concomitante de varfarina, tendo alguns relatos associados à sangramento (ver **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** e **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

Eventos pós-comercialização de função renal alterada foram relatados, incluindo aumento da creatinina sérica, disfunção renal, piora das insuficiências renais crônica e aguda, necessitando, às vezes, de hemodiálise ou transplante de rim. Alguns desses eventos ocorreram em pacientes recebendo um ou mais agentes farmacológicos conhecidos por afetarem as condições de função ou hidratação renais, tais como inibidores da enzima conversora de angiotensina, drogas anti-inflamatórias não-esteroidais ou diuréticos. Alguns eventos ocorreram em pacientes que apresentaram náuseas, vômitos ou diarreia, com ou sem desidratação. A reversibilidade da função renal alterada foi observada em muitos casos com o tratamento de suporte e descontinuação de agentes potencialmente causais, incluindo BYETTA. Nos estudos pré-clínicos e clínicos, BYETTA não foi considerado como um agente diretamente nefrotóxico.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Os sinais e sintomas de superdose que foram observados em doses de 100 mcg incluem náusea e vômito grave e queda rápida das concentrações sanguíneas de glicose. No evento de superdose, o tratamento adequado de suporte (possivelmente administrado por via parenteral) deve ser iniciado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do paciente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro MS - 1.1260.0182

Farm. Resp.: Márcia A. Preda - CRF-SP nº 19189

Fabricado por:

BAXTER PHARMACEUTICAL SOLUTIONS LLC, Bloomington - EUA

Embalado por:

LILLY PHARMA FERTIGUNG UND DISTRIBUTION GmbH & CO. KG, Giessen - Alemanha

Importado e Registrado por:

ELI LILLY DO BRASIL LTDA.

Av. Morumbi, 8264 - São Paulo, SP - Brasil
CNPJ 43.940.618/0001-44

Venda sob prescrição médica.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES PARA A BULA

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
274521/11-6	Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	31/03/2011	05/11/2012	Submissão Inicial
877627/10-0	Alteração do Prazo de Validade	19/10/2010	01/07/2013	CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO