

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

BYDUREON 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene 2 mg de exenatida.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.

Polvo: polvo de color blanco a blanquecino.

Disolvente: solución transparente, de incolora a amarillo pálido, a marrón pálido.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

BYDUREON está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en combinación con

- Metformina
- Sulfonilurea
- Tiazolidindiona
- Metformina y una sulfonilurea
- Metformina y una tiazolidindiona

en adultos que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

La dosis recomendada es de 2 mg de exenatida una vez por semana.

Los pacientes que cambien de exenatida dos veces al día (BYETTA) a BYDUREON pueden experimentar aumentos transitorios de la glucemia, que generalmente mejoran durante las dos primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento.

Cuando se añade BYDUREON a un tratamiento ya existente con metformina y/o tiazolidindiona, se puede continuar con la misma dosis de metformina y/o tiazolidindiona. Cuando se añade BYDUREON a un tratamiento con una sulfonilurea, se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

BYDUREON debe administrarse una vez a la semana, en el mismo día cada semana. En caso de ser necesario se puede cambiar el día de la administración semanal, siempre que la siguiente dosis se administre al menos un día después (24 horas). BYDUREON se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin comidas.

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible. A partir de entonces, los pacientes pueden reanudar su pauta semanal de dosificación. No se deben administrar dos inyecciones el mismo día.

El uso de BYDUREON no requiere un control adicional por el propio paciente. Puede ser necesario el autocontrol de los niveles de glucosa para ajustar la dosis de sulfonilurea.

Si una vez suspendido el tratamiento con BYDUREON se inicia un tratamiento antidiabético diferente, se debe tener en cuenta la liberación prolongada de BYDUREON (ver sección 5.2).

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario un ajuste de la dosis basado en la edad. Sin embargo, se debe tener en cuenta la función renal del paciente, dado que generalmente ésta empeora con la edad (ver pacientes con insuficiencia renal). La experiencia clínica en pacientes > 75 años es muy limitada (ver sección 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min). La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min) es muy limitada (ver sección 5.2). No se recomienda el uso de BYDUREON en estos pacientes.

El uso de BYDUREON no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 4.4).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de BYDUREON en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 5.2). No hay datos disponibles.

### Forma de administración

BYDUREON es administrado por el propio paciente. Cada kit debe ser usado por una única persona y una única vez.

Se recomienda un entrenamiento apropiado para quienes administren el producto y no sean profesionales sanitarios. El paciente debe seguir cuidadosamente las “Instrucciones para el usuario”, incluidas en el envase.

Cada dosis debe ser administrada en el abdomen, en el muslo o en la parte dorsal del brazo, mediante una inyección subcutánea, inmediatamente después de la suspensión del polvo en el disolvente.

Para consultar las instrucciones de suspensión del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6 e “Instrucciones para el usuario”.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

BYDUREON no debe ser utilizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

BYDUREON no debe ser administrado mediante inyección intravenosa o intramuscular.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente “libre de sodio”.

##### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, dosis únicas de exenatida dos veces al día aumentaron la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales, por lo que BYDUREON no está recomendado para el uso en pacientes con insuficiencia renal terminal o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal moderada es muy limitada y no se recomienda el uso de BYDUREON.

Se han notificado, de forma espontánea, casos raros de alteración de la función renal con exenatida, incluyendo aumento de la creatinina sérica, disfunción renal, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica e insuficiencia renal aguda, requiriendo algunas veces hemodiálisis. Algunos de estos casos ocurrieron en pacientes que experimentaron acontecimientos que podían afectar a la hidratación, incluyendo náuseas, vómitos y/o diarrea y/o que estaban recibiendo medicamentos que se sabe que pueden afectar a la función renal/ al estado de hidratación. Los agentes concomitantes incluyeron inhibidores de enzimas convertidoras de la angiotensina, antagonistas de la angiotensina-II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y diuréticos. Se ha observado reversibilidad de la función renal alterada mediante tratamiento de apoyo y la suspensión de los agentes causantes potenciales, incluido exenatida.

##### Enfermedad gastrointestinal grave

No se ha estudiado BYDUREON en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia. Su uso está frecuentemente asociado con reacciones adversas gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. Por lo tanto, no se recomienda el uso de BYDUREON en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave.

##### Pancreatitis aguda

Se han notificado, de forma espontánea, casos raros de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado resolución de la pancreatitis con tratamiento de apoyo, pero se han notificado casos muy raros de pancreatitis necrotizante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, se debe suspender el tratamiento con BYDUREON y otros medicamentos potencialmente sospechosos. No se debe reanudar el tratamiento con BYDUREON después de que se haya diagnosticado una pancreatitis.

##### Medicamentos concomitantes

No se ha estudiado el uso concomitante de BYDUREON con insulina, derivados de D-fenilalanina (meglitinidas), inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 u otros agonistas del receptor de GLP-1. El uso concomitante de BYDUREON y exenatida dos veces al día (BYETTA) no ha sido estudiado y no se recomienda.

### Hipoglucemia

En ensayos clínicos, el riesgo de hipoglucemia aumentó cuando se utilizó BYDUREON en combinación con una sulfonilurea. Además, en los ensayos clínicos, los pacientes en terapia combinada con una sulfonilurea y con insuficiencia renal leve presentaron un aumento en la incidencia de hipoglucemia en comparación con los pacientes con función renal normal. Para reducir el riesgo de hipoglucemia asociada al uso de una sulfonilurea, se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea.

### Pérdida de peso rápida

Se han notificado casos de pérdida de peso rápida en pacientes tratados con exenatida, a un ritmo  $> 1,5$  kg a la semana. Una pérdida de peso tan rápida puede tener consecuencias perjudiciales.

### Interacción con warfarina

Se han notificado algunos casos de aumento del INR (Razón Normalizada Internacional), algunas veces asociados con sangrado, con el uso concomitante de warfarina y exenatida (ver sección 4.5).

### Suspensión del tratamiento

El efecto de BYDUREON puede continuar tras la suspensión, ya que los niveles plasmáticos de exenatida disminuyen durante 10 semanas. La elección de otros medicamentos y la selección de la dosis debe hacerse teniendo esto en cuenta, ya que las reacciones adversas pueden continuar y la eficacia puede persistir, al menos parcialmente, hasta que los niveles de exenatida disminuyan.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los resultados de un estudio utilizando paracetamol como marcador del vaciado gástrico sugieren que el efecto de BYDUREON para enlentecer el vaciado gástrico es leve y no se espera que cause reducciones clínicamente significativas en el grado y la velocidad de absorción de medicamentos concomitantes administrados por vía oral. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de la dosis de medicamentos sensibles a un retraso del vaciado gástrico.

Cuando se administraron comprimidos de 1.000 mg de paracetamol, con o sin comida, después de 14 semanas de tratamiento con BYDUREON, no se observaron cambios significativos en el AUC del paracetamol en comparación con el periodo control. La  $C_{max}$  del paracetamol disminuyó un 16 % (en ayunas) y un 5 % (después de comer) y el  $t_{max}$  aumentó de aproximadamente 1 hora en el periodo control a 1,4 horas (en ayunas) y 1,3 horas (después de comer).

### Sulfonilureas

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de sulfonilurea, debido al incremento del riesgo de hipoglucemia asociado con la terapia con sulfonilureas (ver secciones 4.2 y 4.4).

Los siguientes estudios de interacción se han llevado a cabo utilizando 10 µg de exenatida dos veces al día, pero no exenatida una vez a la semana:

Los estudios de interacción con exenatida han sido realizados únicamente en adultos.

### Inhibidores de la Hidroximetilglutaril Coenzima A reductasa:

Al administrar exenatida dos veces al día concomitantemente con una dosis única de lovastatina (40 mg), los valores de AUC y  $C_{max}$  de lovastatina disminuyeron aproximadamente un 40 % y 28 % respectivamente, y el  $t_{max}$  se retrasó aproximadamente 4 h en comparación con la administración de lovastatina sola. En los ensayos clínicos controlados con placebo de 30-semanas con exenatida dos veces al día, el uso concomitante de exenatida y de inhibidores de la HMG CoA reductasa no se asoció a cambios consistentes en los perfiles lipídicos (ver sección 5.1). No se requiere un ajuste predeterminado de la dosis, sin embargo se debe vigilar adecuadamente el perfil lipídico.

#### Warfarina

Cuando se administró warfarina 35 min después de exenatida dos veces al día, se observó un retraso en el  $t_{\max}$  de aproximadamente 2 h. No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la  $C_{\max}$  o el AUC. Se ha notificado un aumento del INR durante el uso concomitante de warfarina y exenatida dos veces al día. Se debe vigilar el INR al inicio del tratamiento con BYDUREON en pacientes en tratamiento con warfarina y/o derivados del cumarol (ver sección 4.8).

#### Digoxina y lisinopril

En los estudios de interacción del efecto de exenatida dos veces al día sobre digoxina y lisinopril no se observaron efectos clínicamente relevantes en la  $C_{\max}$  o en el AUC, sin embargo se observó un retraso de aproximadamente 2 horas en el  $t_{\max}$ .

#### Etinil estradiol y levonorgestrel

La administración de una combinación de anticonceptivos orales (30 µg de etinil estradiol y 150 µg de levonorgestrel) una hora antes de exenatida dos veces al día no alteró el AUC, ni la  $C_{\max}$  o la  $C_{\min}$  del etinil estradiol ni del levonorgestrel. La administración de los anticonceptivos orales 35 minutos después de exenatida no afectó al AUC, pero provocó una reducción de la  $C_{\max}$  de etinil estradiol en un 45 %, una reducción de la  $C_{\max}$  de levonorgestrel en un 27-41 % y un retraso en el  $t_{\max}$  de 2-4 h debido a un retraso en el vaciado gástrico. La reducción en la  $C_{\max}$  es de escasa relevancia clínica y no es necesario un ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Mujeres en edad fértil

Debido al largo periodo de eliminación de BYDUREON, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con BYDUREON. Se debe suspender el tratamiento con BYDUREON al menos 3 meses antes de un embarazo planeado.

#### Embarazo

No existen datos suficientes relativos al uso de BYDUREON en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se debe utilizar BYDUREON durante el embarazo y se recomienda el uso de insulina.

#### Lactancia

Se desconoce si exenatida se excreta en la leche materna. BYDUREON no debe utilizarse durante la lactancia.

#### Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en seres humanos.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Cuando se utiliza BYDUREON en combinación con una sulfonilurea, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes del medicamento ( $\geq 5$  % de los tratados con BYDUREON) fueron principalmente gastrointestinales (náusea, vómitos, diarrea y estreñimiento). La reacción adversa notificada de forma aislada con mayor frecuencia fue náusea, asociada con el inicio del tratamiento y que

disminuyó a lo largo del tiempo. Además, se dieron reacciones en el lugar de la inyección (prurito, nódulos, eritema), hipoglucemia (con una sulfonilurea) y dolor de cabeza. La mayoría de las reacciones adversas asociadas con BYDUREON fueron de intensidad leve a moderada.

Desde la comercialización de exenatida dos veces al día se han comunicado raramente casos de pancreatitis aguda e insuficiencia renal aguda (ver sección 4.4).

#### Resumen tabulado de reacciones adversas

En la Tabla 1, mas abajo, se indica la frecuencia de las reacciones adversas de BYDUREON con una incidencia  $\geq 1$  %.

La fuente de estos datos comprende dos estudios controlados con placebo (10 y 15 semanas) y 3 ensayos comparando BYDUREON con exenatida dos veces al día (un estudio de 30 semanas), sitagliptina y pioglitazona (un estudio de 26 semanas) y con insulina glargina (un estudio de 26 semanas). Los tratamientos de base incluyeron dieta y ejercicio, metformina, una sulfonilurea, una tiazolidindiona o una combinación de agentes antidiabéticos orales.

En la Tabla 2, mas abajo, se indican las reacciones adversas observadas tras la comercialización y en ensayos clínicos de exenatida dos veces al día que no se han observado con BYDUREON con una incidencia  $\geq 1$  %.

Las reacciones se enumeran a continuación según la terminología del sistema MedDRA, por clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se clasifican como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas de BYDUREON con una incidencia  $\geq 1$  % en ensayos clínicos. n = 592 total (pacientes con sulfonilurea n = 135)

<b>Muy frecuentes</b>	<b>Frecuentes</b>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Hipoglucemia (con una sulfonilurea) <sup>1</sup>	Disminución del apetito <sup>1</sup>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
	Mareo <sup>1</sup>
	Dolor de cabeza <sup>1</sup>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Estreñimiento	Distensión abdominal
Diarrea <sup>1</sup>	Dolor abdominal <sup>1</sup>
Náusea <sup>1</sup>	Dispepsia <sup>1</sup>
Vómitos <sup>1</sup>	Eructos
	Flatulencia <sup>1</sup>
	Reflujo gastroesofágico <sup>1</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Prurito en el lugar de la inyección	Fatiga <sup>1</sup>
	Eritema en el lugar de la inyección
	Erupción en el lugar de la inyección
	Somnolencia

<sup>1</sup> La frecuencia de las reacciones fue la misma en el grupo de pacientes tratados con exenatida dos veces al día.

Tabla 2: A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas tras la comercialización y en ensayos clínicos de exenatida dos veces al día que no se han observado con BYDUREON con una incidencia  $\geq 1$  %:

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			
			Reacción anafiláctica <sup>2</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
		Deshidratación, generalmente asociada con náusea, vómitos y/o diarrea. <sup>2</sup>	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
	Disgeusia <sup>2</sup>		
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
	Pancreatitis aguda (ver sección 4.4). <sup>1,3</sup>		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Hiperhidrosis <sup>1</sup>		Erupción macular o papular <sup>2</sup>	
		Prurito y/o urticaria <sup>2</sup>	
		Edema angioneurótico <sup>2</sup>	
		Alopecia <sup>2</sup>	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
		Alteración de la función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, disfunción renal, aumento de la creatinina sérica <sup>2</sup> (ver sección 4.4).	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Astenia <sup>1</sup>			
Sensación de nerviosismo <sup>1</sup>			
<b>Exploraciones complementarias</b>			
		Aumento de la Razón Normalizada Internacional (INR) con el uso concomitante de warfarina, en algunos casos asociado con sangrado (ver sección 4.4) <sup>2</sup> .	

<sup>1</sup> Frecuencia basada en datos de ensayos clínicos con exenatida dos veces al día.

<sup>2</sup> Frecuencia basada en datos espontáneos con exenatida dos veces al día.

<sup>3</sup> Los acontecimientos fueron poco frecuentes en todos los grupos de tratamiento.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Hipoglucemia*

La incidencia de hipoglucemia aumentó cuando se utilizó BYDUREON en combinación con una sulfonilurea (15,9 % frente a 2,2 %) (ver sección 4.4). Para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado con el uso de una sulfonilurea, se puede considerar una reducción en la dosis de la sulfonilurea (ver secciones 4.2 y 4.4).



BYDUREON mostró una incidencia significativamente menor de episodios de hipoglucemia que insulina glargina en pacientes en tratamiento concomitante con metformina (3 % frente a 19 %) y en pacientes en tratamiento concomitante con metformina y una sulfonilurea (20 % frente a 42 %).

En todos los estudios la mayoría de los episodios de hipoglucemia (96,8 % n = 32) fueron menores y remitieron con la administración oral de carbohidratos. Un paciente notificó una hipoglucemia mayor ya que tuvo valores de glucosa en sangre bajos (2,2 mmol/l) y necesitó asistencia con un tratamiento oral de carbohidratos que resolvió el acontecimiento.

#### *Náusea*

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue náusea. En general, el 20 % de los pacientes tratados con BYDUREON notificaron al menos un episodio de náusea en comparación con el 34 % de los pacientes con exenatida dos veces al día. La mayoría de los episodios de náusea fueron de leves a moderados. Al continuar con el tratamiento, disminuyó la frecuencia de las náuseas en la mayoría de los pacientes que inicialmente las presentaron.

La incidencia de abandono debido a acontecimientos adversos durante el ensayo clínico controlado de 30 semanas fue del 6 % en pacientes tratados con BYDUREON y del 5 % en pacientes tratados con exenatida dos veces al día. Los acontecimientos adversos más frecuentes que llevaron al abandono en ambos grupos de tratamiento fueron náusea y vómitos. Los abandonos debidos a náusea o vómitos ocurrieron cada uno en < 1 % de los pacientes tratados con BYDUREON y en el 1 % de los pacientes tratados con exenatida dos veces al día.

#### *Reacciones en el lugar de la inyección*

Durante la fase de 6 meses controlada de los estudios las reacciones en el lugar de la inyección se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con BYDUREON frente a los pacientes tratados con comparador (16 % frente a un rango de 2-7 %). En general, estas reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y normalmente no provocaron el abandono de los estudios. Los pacientes pueden recibir tratamiento para aliviar los síntomas mientras continúen con el tratamiento. Las siguientes inyecciones deberían hacerse cada semana en un lugar de inyección diferente.

En los ensayos clínicos se observaron muy frecuentemente pequeños nódulos subcutáneos en el lugar de la inyección, en concordancia con las propiedades conocidas de las formulaciones de microsferas del polímero poli (D, L-lactida-co-glicolida). La mayoría de los nódulos individuales fueron asintomáticos, no interfirieron con la participación en el ensayo y se resolvieron entre las 4 y las 8 semanas.

#### *Inmunogenicidad*

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos basados en proteínas y péptidos, tras el tratamiento con BYDUREON los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a exenatida. En la mayoría de los pacientes que desarrollan anticuerpos, los títulos de anticuerpos disminuyen con el tiempo.

La presencia de anticuerpos (títulos altos o bajos) no es predictiva del control glucémico para un paciente concreto.

En ensayos clínicos con BYDUREON, aproximadamente el 45 % de los pacientes desarrollaron títulos bajos de anticuerpos frente a exenatida en el momento de la evaluación del estudio. En conjunto, el porcentaje de pacientes con anticuerpos positivos fue uniforme a lo largo de los ensayos clínicos. En general, el nivel de control glucémico (HbA<sub>1c</sub>) fue comparable al observado en aquellos pacientes sin títulos de anticuerpos. Por término medio, 12 % de los pacientes en los estudios de fase 3 tuvieron títulos más altos de anticuerpos. En una proporción de éstos no existió respuesta glucémica a BYDUREON al final del periodo controlado de los estudios; 2,6 % de los pacientes mostraron una ausencia de mejoría de la glucosa con títulos más altos de anticuerpos mientras que el 1,6 % mostraron una ausencia de mejoría de la glucosa en pacientes con anticuerpos negativos.

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos a exenatida tendieron a padecer más reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo: enrojecimiento de la piel y picor), pero por lo demás, tuvieron la misma frecuencia y tipo de acontecimientos adversos que aquellos sin anticuerpos frente a exenatida.

Para los pacientes tratados con BYDUREON, la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección potencialmente inmunogénicas (la más frecuente prurito con o sin eritema) fue del 9 % durante el estudio de 30 semanas y los dos estudios de 26 semanas. Estas reacciones fueron observadas con menor frecuencia en pacientes con anticuerpos negativos a (4 %) en comparación con pacientes con anticuerpos positivos (13 %), con una mayor incidencia en aquellos con títulos altos de anticuerpos.

El examen de las muestras con anticuerpos positivos no reveló reactividad cruzada significativa con péptidos endógenos similares (glucagón o GLP-1).

#### *Pérdida de peso rápida*

En un estudio de 30 semanas, aproximadamente un 3 % de los pacientes tratados con BYDUREON (n = 4/148) experimentaron al menos un periodo de pérdida de peso rápida (pérdida de peso corporal documentada entre dos visitas consecutivas del estudio superior a 1,5 kg/semana).

### **4.9 Sobredosis**

Los efectos de sobredosis con exenatida (de acuerdo a los ensayos clínicos con exenatida dos veces al día) incluyeron náusea grave, vómitos graves y un descenso rápido de las concentraciones de glucosa en sangre. En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte apropiado en función de los signos y síntomas clínicos del paciente.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos usados en la diabetes, otros antidiabéticos orales, excluidas Insulinas, código ATC: A10BX04.

#### Mecanismo de acción

Exenatida es un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) que presenta varias acciones antihiper glucémicas del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1). La secuencia de aminoácidos de exenatida se solapa parcialmente con la del GLP-1 humano. Se ha demostrado *in vitro* que exenatida se une y activa el receptor conocido de GLP-1 humano, su mecanismo de acción está mediado por el AMP cíclico y/u otras vías de señalización intracelular.

Exenatida incrementa, de forma glucosa-dependiente, la secreción de insulina de las células beta del páncreas. A medida que la concentración de glucosa sanguínea disminuye, la secreción de insulina decrece. Cuando se utilizó exenatida en combinación con metformina y/o una tiazolidindiona, no se observó un incremento de la incidencia de hipoglucemia en comparación con placebo combinado con metformina y/o una tiazolidindiona que pudiera ser debido a este mecanismo insulínico glucosa-dependiente (ver sección 4.4).

Exenatida suprime la secreción de glucagón, el cual se sabe que está anormalmente elevado en pacientes con diabetes tipo 2. Concentraciones menores de glucagón conllevan un descenso de la producción de glucosa hepática. Sin embargo, exenatida no afecta a la respuesta normal de glucagón ni de otras hormonas a la hipoglucemia.

Exenatida enlentece el vaciado gástrico y por ello reduce la velocidad a la cual la glucosa derivada de las comidas aparece en la circulación.

Se ha visto que la administración de exenatida reduce la ingesta de comida, debido a una disminución del apetito y un aumento de la saciedad.

### Efectos farmacodinámicos

Exenatida mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 a través de un efecto mantenido de disminución de las concentraciones de glucosa, tanto en ayunas como postprandial. A diferencia del GLP-1 nativo, BYDUREON tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico en humanos adecuado para la administración semanal.

Un estudio farmacodinámico con exenatida en pacientes con diabetes tipo 2 ( $n = 13$ ) ha demostrado un restablecimiento de la primera fase de la secreción de insulina y una mejoría de la segunda fase de la secreción de insulina en respuesta a un bolo intravenoso de glucosa.

### Eficacia clínica

A continuación se presentan los resultados a largo plazo de los ensayos clínicos con BYDUREON, estos estudios incluyeron 1.628 sujetos (804 tratados con BYDUREON), 54 % hombres y 46 % mujeres, 281 sujetos (141 tratados con BYDUREON) eran  $\geq 65$  años.

### Control glucémico

En dos estudios, se ha comparado BYDUREON 2 mg una vez a la semana con exenatida dos veces al día 5  $\mu\text{g}$  durante 4 semanas seguido de exenatida dos veces al día 10  $\mu\text{g}$ . Un estudio fue de 24 semanas de duración ( $n = 252$ ) y el otro de 30 semanas ( $n = 295$ ) seguido de una extensión abierta donde todos los pacientes fueron tratados con BYDUREON 2 mg una vez a la semana durante 22 semanas más ( $n = 243$ ). En ambos estudios, la disminución de la  $\text{HbA}_{1c}$  fue evidente en ambos grupos de tratamiento ya en la primera medida post-tratamiento de la  $\text{HbA}_{1c}$  (semana 4 ó 6).

BYDUREON mostró una reducción estadísticamente significativa de la  $\text{HbA}_{1c}$  en comparación con los pacientes que recibieron exenatida dos veces al día (Tabla 3).

En ambos estudios se observó un efecto clínicamente relevante sobre la  $\text{HbA}_{1c}$  en los pacientes tratados con BYDUREON y exenatida dos veces al día, independientemente de los tratamientos antidiabéticos previos.

En los dos estudios, el número de sujetos que lograron una reducción clínica y estadísticamente significativa de la  $\text{HbA}_{1c}$  de  $\leq 7\%$  ó  $< 7\%$  fue superior en BYDUREON en comparación con exenatida dos veces al día ( $p < 0,05$  y  $p = < 0,0001$  respectivamente).

Tanto con BYDUREON como con exenatida dos veces al día los pacientes lograron una reducción del peso en comparación con el valor basal, aunque la diferencia en ambas ramas de tratamiento no fue significativa.

Los pacientes que completaron el estudio controlado a 30 semanas y la extensión del estudio no controlada, tuvieron reducciones adicionales en la  $\text{HbA}_{1c}$  y pérdida de peso sostenida durante al menos 52 semanas. Los pacientes evaluables que cambiaron de exenatida dos veces al día a BYDUREON ( $n = 121$ ) lograron la misma mejora en la  $\text{HbA}_{1c}$  de  $-2,0\%$ , al final de la extensión de 22 semanas en comparación con el nivel basal, que los pacientes tratados con BYDUREON durante 52 semanas.

Tabla 3. Resultados de dos ensayos con BYDUREON frente a exenatida dos veces al día en combinación con dieta y ejercicio solamente, con metformina y/o una sulfonilurea y metformina y/o tiazolidindiona (pacientes por intención de tratar).

<b>Estudio a 24 semanas</b>	<b>BYDUREON 2 mg</b>	<b>Exenatida 10 µg dos veces al día</b>
N	129	123
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>		
Basal	8,5	8,4
Cambio desde el valor basal ( ± EE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
<b>Media de la diferencia de los cambios desde el valor basal entre los tratamientos (IC 95 %)</b>	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
<b>Pacientes (%) que alcanzaron HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	58	30
<b>Cambio en la glucosa plasmática en ayunas (mmol/l) ( ± EE)</b>	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
<b>Peso corporal medio (kg)</b>		
Basal	97	94
Cambio desde el valor basal ( ± EE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
<b>Media de la diferencia de los cambios desde el valor basal entre los tratamientos (IC 95 %)</b>	-0,95 (-1,91; 0,01)	
<b>Estudio a 30 semanas</b>		
N	148	147
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>		
Basal	8,3	8,3
Cambio desde el valor basal ( ± EE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
<b>Media de la diferencia de los cambios desde el valor basal entre los tratamientos (IC 95 %)</b>	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
<b>Pacientes (%) que alcanzaron HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	73	57
<b>Cambio en la glucosa plasmática en ayunas (mmol/l) ( ± EE)</b>	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
<b>Peso corporal medio (kg)</b>		
Basal	102	102
Cambio desde el valor basal ( ± EE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
<b>Media de la diferencia de los cambios desde el valor basal entre los tratamientos (IC 95 %)</b>	-0,08 (-1,29; 1,12)	

EE = error estándar, IC = intervalo de confianza; \* p < 0,05;\*\*p < 0,0001

Se realizó un estudio de 26 semanas de duración, en el que se comparó BYDUREON 2 mg frente a insulina glargina una vez al día. BYDUREON demostró un cambio mayor en la HbA<sub>1c</sub> en comparación con insulina glargina. El tratamiento con BYDUREON disminuyó de forma significativa el peso corporal medio en comparación con el tratamiento con insulina glargina y estuvo asociado con menos eventos hipoglucémicos (Tabla 4).

Tabla 4. Resultados de un ensayo de 26 semanas con BYDUREON frente a insulina glargina en combinación con metformina y/o una sulfonilurea (pacientes por intención de tratar).

	<b>BYDUREON 2 mg</b>	<b>Insulina Glargina<sup>1</sup></b>
N	233	223
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>		
Basal	8,3	8,3
Cambio desde el valor basal ( ± EE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
<b>Media de la diferencia de los cambios desde el valor basal entre los tratamientos (IC 95 %)</b>	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
<b>Pacientes (%) que alcanzaron HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	62	54
<b>Cambio en la glucosa sérica en ayunas (mmol/l) ( ± EE)</b>	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
<b>Peso corporal medio (kg)</b>		
Basal	91	91
Cambio desde el valor basal ( ± EE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
<b>Media de la diferencia de los cambios desde el valor basal entre los tratamientos (IC 95 %)</b>	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

EE = error estándar, IC = intervalo de confianza; \* p < 0,05; \*\*p < 0,0001

<sup>1</sup> La insulina glargina se dosificó para alcanzar una concentración de glucosa objetivo de 4,0 a 5,5 mmol/l (72 a 100 mg/dl). La dosis media de insulina glargina al inicio del tratamiento fue de 10,1 UI/día y se elevó hasta 31,1 UI/día para los pacientes tratados con insulina glargina.

En un estudio doble ciego de 26 semanas, se comparó BYDUREON con la dosis diaria máxima de sitagliptina y pioglitazona en sujetos que también tomaban metformina. Todos los grupos de tratamiento presentaron una reducción significativa en la HbA<sub>1c</sub> en comparación con la situación basal. BYDUREON demostró superioridad tanto a sitagliptina como a pioglitazona respecto al cambio de la HbA<sub>1c</sub> frente al valor basal.

BYDUREON demostró reducciones de peso significativamente mayores en comparación con sitagliptina. Los pacientes con pioglitazona aumentaron de peso (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados de un ensayo de 26 semanas con BYDUREON frente a sitagliptina y frente a pioglitazona en combinación con metformina (pacientes por intención de tratar).

	<b>BYDUREON 2 mg</b>	<b>Sitagliptina 100 mg</b>	<b>Pioglitazona 45 mg</b>
N	160	166	165
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>			
Basal	8,6	8,5	8,5
Cambio desde el valor basal (± EE)	-1,4 (± 0,1)*	-0,8 (± 0,1)*	-1,1 (± 0,1)*
<b>Media de la diferencia de los cambios desde el valor basal entre los tratamientos (IC 95%) frente a sitagliptina</b>	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
<b>Media de la diferencia de los cambios desde el valor basal entre los tratamientos (IC 95%) frente a pioglitazona</b>	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
<b>Pacientes (%) que alcanzaron HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	62	36	49
<b>Cambio en la glucosa sérica en ayunas (mmol/l) (± EE)</b>	-1,8 (± 0,2)	-0,9 (± 0,2)	-1,5 (± 0,2)
<b>Peso corporal medio (kg)</b>			
Basal	89	87	88
Cambio desde el valor basal (± EE)	-2,3 (± 0,3)	-0,8 (± 0,3)	+2,8 (± 0,3)
<b>Media de la diferencia de los cambios desde el valor basal entre los tratamientos (IC 95%) frente a sitagliptina</b>	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
<b>Media de la diferencia de los cambios desde el valor basal entre los tratamientos (IC 95%) frente a pioglitazona</b>	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

EE = error estándar, IC = intervalo de confianza; \* p < 0,05; \*\*p < 0,0001

#### Peso corporal

En todos los estudios con BYDUREON se ha observado una reducción del peso corporal en comparación con el valor basal. Esta reducción en el peso corporal se observó en pacientes tratados con BYDUREON independientemente de la presencia de náusea, aunque la reducción fue mayor en el grupo con náusea (reducción media de -2,9 kg a -5,2 kg con náusea frente a -2,2 kg a -2,9 kg sin náusea).

La proporción de pacientes que presentaron una reducción del peso y de la HbA<sub>1c</sub> osciló entre un 70 % a un 79 % (la proporción de pacientes que presentaron una reducción de la HbA<sub>1c</sub> osciló entre un 88 % a un 96 %).

#### Glucosa plasmática/sérica

El tratamiento con BYDUREON resultó en reducciones significativas de las concentraciones de glucosa plasmática/sérica en ayunas, estas reducciones se observaron desde las 4 semanas. También se observaron

reducciones adicionales en las concentraciones postprandiales. La mejoría de las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas se mantuvo a lo largo de 52 semanas.

#### Función de la célula beta

Los estudios clínicos con BYDUREON han mostrado una mejoría en la función de la célula beta, utilizando medidas como la evaluación del modelo de homeostasis (HOMA-B). La duración del efecto sobre la función de la célula beta se mantuvo a lo largo de 52 semanas.

#### Tensión arterial

En los estudios con BYDUREON, se observó una reducción en la tensión arterial sistólica (de 2,9 mmHg a 4,7 mmHg). En el estudio de 30 semanas en el que se comparó con exenatida dos veces al día, ambos BYDUREON y exenatida dos veces al día redujeron significativamente la tensión arterial sistólica desde el valor basal ( $4,7 \pm 1,1$  mmHg y  $3,4 \pm 1,1$  mmHg respectivamente), sin diferencia significativa entre los tratamientos. La mejoría en la tensión arterial se mantuvo a lo largo de 52 semanas.

#### Lípidos en ayunas

BYDUREON no ha mostrado efectos adversos sobre los parámetros lipídicos.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con BYDUREON en uno o más grupos de la población pediátrica con diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Las propiedades de absorción de exenatida reflejan las propiedades de liberación sostenida de la formulación de BYDUREON. Una vez absorbida en la circulación, exenatida es distribuida y eliminada siguiendo sus propiedades farmacocinéticas sistémicas conocidas (como se describe en esta sección).

#### Absorción

Tras la administración semanal de 2 mg de BYDUREON, las concentraciones medias de exenatida excedieron las concentraciones mínimas eficaces ( $\sim 50$  pg/ml) en dos semanas con un aumento gradual en la media de la concentración de exenatida en plasma durante 6 a 7 semanas. Posteriormente, se mantuvieron concentraciones de exenatida de aproximadamente 300 pg/ml indicando que se había alcanzado el estado de equilibrio estacionario. Las concentraciones de exenatida en estado de equilibrio estacionario se mantienen durante el intervalo de una semana entre dosis, con una fluctuación mínima de pico a valle de esta concentración terapéutica media.

#### Distribución

El volumen de distribución aparente medio de exenatida tras la administración subcutánea de una dosis única de exenatida es de 28 l.

#### Biotransformación y eliminación

Estudios no clínicos han mostrado que exenatida es eliminada principalmente por filtración glomerular y consiguiente degradación proteolítica. El aclaramiento aparente medio de exenatida es de 9 l/h. Estas características farmacocinéticas de exenatida son independientes de la dosis. Aproximadamente 10 semanas después de la suspensión del tratamiento con BYDUREON, las concentraciones plasmáticas medias de exenatida disminuyeron por debajo de las concentraciones mínimas detectables.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

El análisis farmacocinético poblacional de los pacientes con insuficiencia renal que recibieron 2 mg de BYDUREON indica que puede haber un incremento en la exposición sistémica de aproximadamente 74 % y 23 % (predicción de mediana en cada grupo) en pacientes con insuficiencia renal moderada (N = 10) y leve (N = 56) respectivamente, en comparación con pacientes con función renal normal (N = 84).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática. Exenatida se elimina principalmente por el riñón, y por tanto, no es esperable que la disfunción hepática afecte a las concentraciones sanguíneas de exenatida.

#### *Sexo, raza y peso corporal*

El sexo, la raza y el peso corporal no influyen de forma clínicamente significativa en la farmacocinética de exenatida.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Los datos en pacientes de edad avanzada son limitados pero sugieren que no hay cambios marcados en la exposición de exenatida con el aumento de edad hasta aproximadamente los 75 años.

En un estudio farmacocinético de exenatida dos veces al día en pacientes con diabetes tipo 2, la administración de exenatida (10 µg) resultó en un aumento medio del AUC de exenatida del 36 % en 15 sujetos de edad avanzada, de 75 a 85 años de edad, en comparación con 15 sujetos de 45 a 65 años de edad, probablemente relacionado con la función renal reducida en el grupo de edad más avanzada (ver sección 4.2).

#### *Población pediátrica*

En un estudio farmacocinético a dosis única de exenatida dos veces al día en 13 pacientes con diabetes tipo 2 y con edades comprendidas entre los 12 y 16 años, la administración de exenatida (5 µg) resultó en una ligera disminución del AUC media (16 % menor) y del C<sub>max</sub> (25 % menor) en comparación con los observados en adultos. No se ha realizado ningún estudio farmacocinético con BYDUREON en la población pediátrica.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas o genotoxicidad realizados con exenatida dos veces al día o BYDUREON.

En un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas con BYDUREON, se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores tiroideos de células-C (adenomas y/o carcinomas) en ratas a todas las dosis (1,4 a 26 veces la exposición clínica en humanos con BYDUREON). Actualmente se desconoce la relevancia de estos hallazgos en humanos.

Los estudios en animales con exenatida no indicaron efectos dañinos con respecto a la fertilidad; dosis altas de exenatida causaron efectos esqueléticos y redujeron el crecimiento fetal y neonatal.



## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### *Polvo*

poli (D,L-lactida-co-glicólido)  
sacarosa

#### *Disolvente*

carmelosa sódica  
cloruro sódico  
polisorbato 20  
fosfato sódico monobásico, monohidrato  
fosfato sódico dibásico, heptahidrato  
agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

#### Después de la reconstitución

La suspensión se debe inyectar inmediatamente.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservarse en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

El kit se puede conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 °C antes de su uso.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

El polvo está envasado en un vial de 3 ml de vidrio Tipo I, sellado con un tapón de goma de clorobutilo y un sello de aluminio con una tapa de plástico “flip-off”.

El disolvente está envasado en una jeringa precargada de 1,5 ml de vidrio Tipo I sellada con una tapa de goma de bromobutilo y un émbolo de goma.

Cada kit de dosis única contiene un vial de 2 mg de exenatida, una jeringa precargada con 0,65 ml de disolvente, un conector del vial y dos agujas para inyección (una de repuesto).

Tamaño del envase de 4 kits de dosis única y un envase múltiple consistente en 3 x 4 kits de dosis única. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Se debe instruir al paciente para desechar la jeringa de forma segura, con la aguja todavía puesta, después de cada inyección. El paciente debe poner la cubierta en la aguja. El paciente no necesita guardar ninguno de los componentes del kit de dosis única.

El disolvente se debe inspeccionar visualmente antes de su uso. El disolvente solo se debe usar si es transparente y libre de partículas. Después de la suspensión, BYDUREON solo se debe usar si la mezcla es entre blanca y blanquecina y turbia.

BYDUREON se debe inyectar inmediatamente después de la suspensión del polvo en el disolvente.

No se debe utilizar BYDUREON si ha sido congelado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/X/XX/XXX/XXX

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Día/mes/año

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mes/año

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del(de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co.Kg  
Teichweg 3  
35396 Giessen  
Alemania.

**B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

• **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

• **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, incluido en el Módulo 1.8.1. de la Solicitud de Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 15 rev.14 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Estuche de 4 kits de dosis única

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BYDUREON 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada  
exenatida

### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 2 mg de exenatida.

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

**Polvo**

poli (D,L-lactida-co-glicolido)  
sacarosa

**Disolvente**

carmelosa sódica  
cloruro sódico  
polisorbato 20  
fosfato sódico monobásico, monohidratado  
fosfato sódico dibásico, heptahidratado  
agua para preparaciones inyectables

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.

Cada envase contiene 4 kits de dosis-única:

1 kit de dosis única contiene:

1 vial con 2 mg de exenatida

1 jeringa precargada con 0,65 ml de disolvente

1 conector del vial

2 agujas para inyección

### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto y las instrucciones para el usuario antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea.

BYDUREON se debe inyectar inmediatamente después de la suspensión del polvo en el disolvente.

Una vez a la semana.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Si el envase está abierto antes del primer uso, contacte con su farmacéutico.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

El kit se puede conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 °C antes de su uso.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/X/XX/XXX/XXX

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**



<b>15. INSTRUCCIONES DE USO</b>
---------------------------------

<b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b>
-----------------------------------

BYDUREON

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Estuche de 3 x (4 kits de dosis única) – sin blue box

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BYDUREON 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada  
exenatida

### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 2 mg de exenatida

### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:

**Polvo**

poli (D,L-lactida-co-glicolido)  
sacarosa

**Disolvente**

carmelosa sódica  
cloruro sódico  
polisorbato 20  
fosfato sódico monobásico, monohidratado  
fosfato sódico dibásico, heptahidratado  
agua para preparaciones inyectables

### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.  
Forma parte de un envase múltiple de 3 x (4 kits de dosis única). No vender por separado.  
Cada envase contiene 4 kits de dosis única:  
1 kit de dosis-única contiene:  
1 vial con 2 mg de exenatida  
1 jeringa precargada con 0,65 ml de disolvente  
1 conector del vial  
2 agujas para inyección

### 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto y las instrucciones para el usuario antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea.  
BYDUREON se debe inyectar inmediatamente después de la suspensión del polvo en el disolvente.  
Una vez a la semana.

<b>6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS</b>
---

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

<b>7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO</b>
--

Si el envase está abierto antes del primer uso, contacte con su farmacéutico.

<b>8. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

CAD

<b>9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN</b>
--

Conservar en nevera.

No congelar.

El kit se puede conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 °C antes de su uso.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

<b>10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)</b>
---

<b>11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

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

<b>12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN</b>
--

EU/X/XX/XXX/XXX

<b>13. NÚMERO DE LOTE</b>
---------------------------

Lote

<b>14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN</b>
--

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

<b>15. INSTRUCCIONES DE USO</b>
---------------------------------

<b>16. INFORMACIÓN EN BRAILLE</b>
-----------------------------------

BYDUREON

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

Estuche exterior del envase múltiple de 3 x (4 kits de dosis única) – que incluye la blue box

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

BYDUREON 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada  
exenatida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 2 mg de exenatida

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes:

**Polvo**

poli (D,L-lactida-co-glicolido)  
sacarosa

**Disolvente**

carmelosa sódica  
cloruro sódico  
polisorbato 20  
fosfato sódico monobásico, monohidratado  
fosfato sódico dibásico, heptahidratado  
agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.  
Envase múltiple de 3 x (4 kits de dosis única). No vender por separado.

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto y las instrucciones para el usuario antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea.  
BYDUREON se debe inyectar inmediatamente después de la suspensión del polvo en el disolvente.  
Una vez a la semana

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Si el envase está abierto antes del primer uso, contacte con su farmacéutico.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

El kit se puede conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 °C antes de su uso.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/X/XX/XXX/XXX

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

BYDUREON

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS  
PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

BYDUREON 2 mg polvo inyectable  
exenatida  
SC

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

2 mg

**6. OTROS**

<b>INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS</b>
--

<b>ETIQUETA DEL DISOLVENTE</b>
--------------------------------

<b>1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN</b>
---

Disolvente para BYDUREON

<b>2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN</b>
-----------------------------------

<b>3. FECHA DE CADUCIDAD</b>
------------------------------

CAD

<b>4. NÚMERO DE LOTE</b>
--------------------------

Lote

<b>5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES</b>
---

0,65 ml

<b>6. OTROS</b>
-----------------



## **B. PROSPECTO**

## **PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**

### **BYDUREON 2mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada exenatida**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es BYDUREON y para qué se utiliza
2. Antes de usar BYDUREON
3. Cómo usar BYDUREON
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de BYDUREON
6. Información adicional

#### **1. QUÉ ES BYDUREON Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

BYDUREON es un medicamento inyectable usado para mejorar el control del azúcar en sangre en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

BYDUREON se utiliza en combinación con los siguientes medicamentos para la diabetes: metformina, sulfonilureas y tiazolidindionas. Su médico le ha recetado BYDUREON como un medicamento adicional para ayudarle a controlar su nivel de azúcar en sangre. Continúe con su alimentación y plan de ejercicio.

Usted tiene diabetes porque su cuerpo no produce suficiente insulina para controlar los niveles de azúcar en su sangre o su cuerpo no es capaz de usar la insulina adecuadamente. BYDUREON ayuda a su cuerpo a aumentar la producción de insulina cuando su azúcar en sangre es alto.

#### **2. ANTES DE USAR BYDUREON**

##### **No use BYDUREON**

- Si es alérgico (hipersensible) a exenatida o a cualquiera de los demás componentes de BYDUREON, listados al final de este prospecto.

##### **Tenga especial cuidado con BYDUREON**

- Cuando lo utilice en combinación con una sulfonilurea, ya que puede producirse una disminución del azúcar en sangre (hipoglucemia). Compruebe regularmente sus niveles de azúcar en sangre. Pregunte a su médico o farmacéutico si no está seguro de si alguno de sus otros medicamentos contiene una sulfonilurea.
- No debe utilizar BYDUREON si usted tiene diabetes tipo 1 o cetoacidosis diabética.
- BYDUREON debe ser inyectado en la piel y no en una vena ni en el músculo.

- El uso de BYDUREON no está recomendado si tiene problemas graves con el vaciado de su estómago (incluyendo gastroparesia) o con la digestión de las comidas. BYDUREON retarda el vaciamiento del estómago por lo que la comida pasa más lentamente a través de su estómago.
- Informe a su médico si alguna vez ha tenido pancreatitis (ver sección 4).
- Informe a su médico si pierde peso demasiado rápidamente (más de 1,5 kg a la semana), ya que esto puede no ser bueno para usted.
- Hay poca experiencia con BYDUREON en pacientes con problemas de riñón. El uso de BYDUREON no está recomendado si presenta enfermedad del riñón grave o si está en diálisis.
- No hay experiencia con BYDUREON en niños ni adolescentes menores de 18 años y por lo tanto, el uso de BYDUREON no está recomendado en este grupo de edad.

### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluyendo warfarina e incluyendo los medicamentos adquiridos sin receta.

No está recomendado el uso de BYDUREON con insulinas, ni con otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 que actúen como BYDUREON (por ejemplo, liraglutida y Byetta (exenatida dos veces al día)).

### **Uso de BYDUREON con los alimentos y bebidas**

Use BYDUREON en cualquier momento del día, con o sin comida.

### **Embarazo y lactancia**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con BYDUREON. Se desconoce si BYDUREON puede tener efectos dañinos en el feto. Informe a su médico si está, piensa que puede estar, o está planeando quedarse embarazada, dado que BYDUREON no debe utilizarse durante el embarazo ni durante al menos tres meses antes del embarazo.

Se desconoce si BYDUREON pasa a la leche materna. BYDUREON no debe utilizarse durante la lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Si usa BYDUREON en combinación con una sulfonilurea, puede producirse una bajada del azúcar en sangre (hipoglucemia). La hipoglucemia puede reducir su capacidad de concentración. Por favor, tenga en cuenta este posible problema en todas aquellas situaciones donde pueda ponerse en peligro a usted mismo o a otros (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas).

### **Información importante sobre algunos de los componentes de BYDUREON**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es esencialmente “libre de sodio”

### **3. CÓMO USAR BYDUREON**

Siga exactamente las instrucciones de administración de BYDUREON indicadas por su médico o educador en diabetes. Consulte a su médico, educador en diabetes o farmacéutico si tiene dudas.

BYDUREON 2 mg debe ser inyectado una vez a la semana, a cualquier hora del día, con o sin comidas.

BYDUREON se inyecta en la piel (inyección subcutánea) en la zona de su estómago (abdomen), en la parte superior de la pierna (muslo) o en la parte superior posterior del brazo.

Puede utilizar la misma zona cada semana. Pero asegúrese de elegir un punto de inyección diferente dentro de dicha zona.

Compruebe sus niveles de azúcar en sangre regularmente, esto es especialmente importante si está usando también una sulfonilurea.

**Para inyectarse BYDUREON, siga las Instrucciones para el Usuario incluidas en el envase.**

Su profesional sanitario le debe enseñar cómo inyectarse BYDUREON antes de que usted lo utilice por primera vez.

Antes de comenzar, compruebe que el líquido en la jeringa es transparente y está libre de partículas. Después de haberlo mezclado, use la suspensión únicamente si la mezcla es entre blanca y blanquecina y turbia. Si observa grumos de polvo seco en las paredes o al fondo del vial, el medicamento NO está bien mezclado. Agite de nuevo fuertemente hasta que se mezcle bien.

BYDUREON se debe inyectar inmediatamente después de mezclar el polvo y el disolvente.

Utilice una aguja de inyección nueva para cada inyección y deséchela después de cada uso.

**Si no está seguro de haberse administrado la dosis completa de BYDUREON**

Si no está seguro de si se ha administrado su dosis completa, no se inyecte otra dosis de BYDUREON, simplemente utilícelo la siguiente semana como estaba previsto.

**Si usa más BYDUREON del que debiera**

Si usted usa demasiado BYDUREON, puede necesitar tratamiento médico. Demasiado BYDUREON puede causar náusea, vómitos, mareos o síntomas de azúcar bajo en sangre (ver sección 4).

**Si olvidó usar BYDUREON**

Podría establecer un día en el que usted siempre planee administrarse su inyección de BYDUREON. En caso de que olvide administrársela ese día, adminístresela lo antes posible después de darse cuenta. Para su siguiente inyección puede volver al día de inyección elegido, siempre y cuando la siguiente inyección sea al menos un día después (24 horas). También puede cambiar el día elegido para la inyección. No se administre dos inyecciones en el mismo día.

**Si interrumpe el tratamiento con BYDUREON**

Si cree que debe dejar de usar BYDUREON, consulte antes con su médico. Si deja de usar BYDUREON esto puede afectar a sus niveles de azúcar en sangre.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico, educador en diabetes o farmacéutico.

#### 4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, BYDUREON puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La frecuencia de los posibles efectos adversos abajo indicados se ha definido utilizando el siguiente criterio:

muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes)  
frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes)  
poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes)  
raros (afectan a entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes)  
muy raros (afectan a menos de 1 de cada 10.000 pacientes)  
frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Reacciones alérgicas graves (anafilaxis):** se han comunicado muy raramente en pacientes tratados con un medicamento con el mismo principio activo que BYDUREON.

Acuda a su médico inmediatamente si experimenta síntomas tales como:

- Cara, lengua o garganta hinchada
- Dificultad para tragar
- Urticaria y dificultad respiratoria

**Casos de inflamación del páncreas (pancreatitis):** se han comunicado raramente en pacientes tratados con un medicamento con el mismo principio activo que BYDUREON. La pancreatitis puede ser una condición médica grave que puede constituir una amenaza para la vida.

- Informe a su médico si ha tenido pancreatitis, cálculos biliares, alcoholismo o triglicéridos muy altos. Estas condiciones médicas pueden aumentar la posibilidad de padecer pancreatitis, o de volverla a padecer, esté o no tomando BYDUREON.
- Llame a su médico si padece dolor de estómago **grave y persistente**, con o sin vómitos, porque podría tener pancreatitis.

#### **Efectos adversos muy frecuentes de BYDUREON:**

- náusea (las náuseas son más frecuentes al empezar el tratamiento con BYDUREON, pero disminuyen con el tiempo en la mayoría de los pacientes)
- vómitos
- diarrea o estreñimiento
- reacciones en el lugar de la inyección.

Si padece una reacción en el lugar de la inyección (enrojecimiento, erupción cutánea, o picor) puede consultar con su médico para que le dé algo que le ayude a aliviar cualquier signo o síntoma. Tras la inyección puede ser que vea o sienta un pequeño bulto debajo de su piel, éste debería desaparecer tras 4 u 8 semanas. No debería tener que interrumpir su tratamiento.

- Hipoglucemia

Cuando se utiliza BYDUREON con un medicamento que contiene una **sulfonilurea**, pueden aparecer episodios de azúcar bajo en sangre (hipoglucemia, generalmente de leve a moderada). Puede ser necesario

reducir la dosis de su medicamento con sulfonilurea mientras esté usando BYDUREON. Los signos y síntomas de un nivel bajo de azúcar en sangre pueden incluir dolor de cabeza, sensación de sueño, debilidad, mareo, confusión, irritabilidad, hambre, latidos rápidos del corazón, sudoración y sensación de nerviosismo. Su médico le debe indicar cómo tratar un nivel bajo de azúcar en sangre.

**Efectos adversos frecuentes de BYDUREON:**

- mareo
- dolor de cabeza
- cansancio (fatiga)
- somnolencia
- dolor en la zona del estómago
- hinchazón
- indigestión
- eructos
- flatulencia
- acidez
- disminución del apetito

Puede que BYDUREON reduzca su apetito, la cantidad de comida que toma y su peso. Informe a su médico si pierde peso demasiado rápidamente (más de 1,5 kg a la semana), ya que esto puede no ser bueno para usted.

Además, se han observado **otros efectos adversos** en pacientes tratados con un producto con el mismo principio activo que BYDUREON:

Frecuentes:

- sudoración

Poco frecuentes:

- sabor de boca inusual

Raros:

- angioedema (hinchazón de la cara y la garganta)
- hipersensibilidad (erupción cutánea, picor e hinchazón rápida de los tejidos del cuello, cara, boca o garganta)
- disminución de la función renal
- deshidratación, algunas veces con disminución de la función renal
- pérdida de pelo
- cambios en el INR (una medida de coagulación de la sangre) se han comunicado casos cuando se utiliza conjuntamente con warfarina.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no listado en este prospecto, por favor informe a su médico o farmacéutico.

## **5. CONSERVACIÓN DE BYDUREON**

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice BYDUREON después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en el envase después de CAD.

Conservar en nevera. No congelar.

Sin embargo, el kit se puede conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 °C antes de su uso.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Deseche cualquier kit de BYDUREON que haya sido congelado.

**Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.**

## **6. INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de BYDUREON:**

- El principio activo es exenatida. Cada vial contiene 2 mg de exenatida.
- Los demás componentes son:
- En el polvo: poli (D, L-lactida-co-glicolido) y sacarosa.
- En el disolvente: carmelosa sódica; cloruro sódico; polisorbato 20; fosfato sódico monobásico monohidratado; fosfato sódico dibásico heptahidratado y agua para preparaciones inyectables.

### **Aspecto del producto y contenido del envase:**

Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada

El polvo es de color blanco a blanquecino y el disolvente es una solución transparente, de incolora a amarillo pálido, a marrón pálido.

Cada kit de dosis-única contiene un vial con 2 mg de exenatida en polvo, una jeringa precargada con 0,65 ml de disolvente, un conector del vial y dos agujas de inyección. Una de las agujas es de repuesto.

Está disponible en envases de 4 kits de dosis única y 3 envases con 4 kits de dosis única. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización:**

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, Alemania.

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Česká republika**

Eli Lilly ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +372 6 817 280

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

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

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

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

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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



**Κύπρος**

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB

Tel: +46 (0) 8 737 88 00

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited

Tel: +44-(0) 1256 315000

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

Tel. +370 (5) 2649600

**Este prospecto ha sido aprobado en**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

## INSTRUCCIONES PARA EL USUARIO

### Guía Paso a Paso

**BYDUREON** 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.

**Si tiene preguntas sobre el uso de BYDUREON**

- Consulte las **Preguntas y Respuestas Frecuentes**

### Consejos Útiles

- Tómese su tiempo.
- Siga las instrucciones paso a paso.
- Necesitará disponer del tiempo suficiente para poder completar todos los pasos sin interrupciones.
- Probablemente necesitará menos tiempo a medida que se acostumbre a ponerse las inyecciones.

### IMPORTANTE:

**Lea y siga cada uno de los pasos de estas instrucciones detenidamente *cada vez* que se administre BYDUREON. No se salte ningún paso. Lea también el *Prospecto* incluido en su envase.**

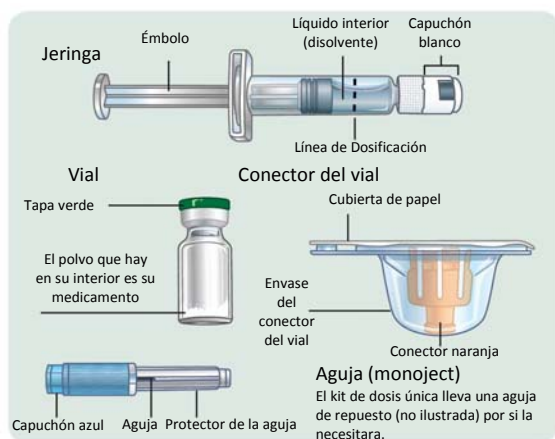
### Esquema de los componentes

- **Kit de dosis única**



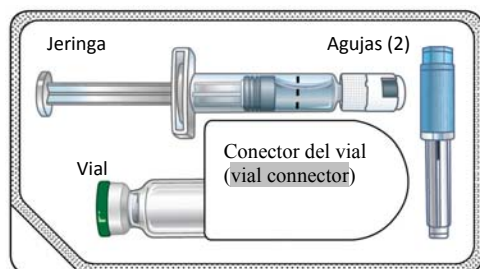
*Levante aquí para ver detenidamente los componentes*

*Mantenga esta página abierta para poder volver sobre ella a medida que avanza por los diferentes pasos*



## Esquema de los componentes

### Kit de dosis única



### Contenido

Para establecer la dosis correcta, lea cada sección de forma que pueda realizar cada paso en la secuencia apropiada.

Esta guía está dividida en secciones:

- 1 Preparación previa
- 2 Conexión de los componentes
- 3 Mezclado del medicamento y llenado de la jeringa
- 4 Inyección del medicamento

### Preguntas y Respuestas Frecuentes

#### 1. Preparación Previa

**1a Coja un kit de dosis única de la nevera.**

**Prepárese para desechar de forma segura las agujas y jeringas.** Tenga listo todo lo necesario para desechar de forma segura las agujas y jeringas utilizadas.

**1b Lavase las manos.**



**Levante la cubierta para abrirlo.**

Retire la jeringa. El líquido en la jeringa debe de ser transparente y libre de partículas. No importa si existen burbujas de aire.

Coloque la aguja, el envase del conector del vial, el vial y la jeringa sobre una superficie limpia y plana.



**Coja la aguja y desenrosque el capuchón azul.**

Deposite la aguja con su protector puesto. La aguja está ahora preparada. La necesitará más tarde.

Dispone de una aguja de repuesto por si la necesitara.



**Coja el vial.**

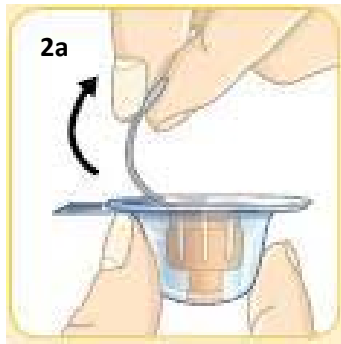
**Golpee suavemente el vial varias veces contra una superficie dura para soltar el polvo.**



**Utilice su pulgar para retirar la tapa verde.**

Deje el vial.

## **2. Conexión de los componentes.**



**Coja el envase del conector del vial y retire la cubierta de papel. No toque el conector naranja de su interior.**

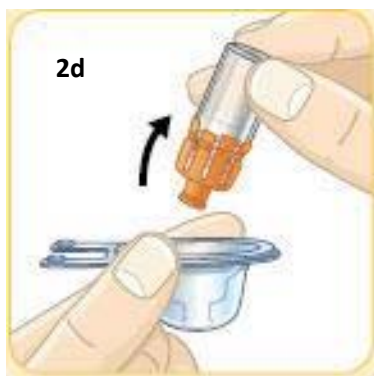


**Sujete el envase del conector del vial.**

**Con la otra mano sujete el vial.**



**Presione con fuerza la parte superior del vial sobre el conector naranja.**



**Saque del envase el vial con el conector naranja ya enganchado.**



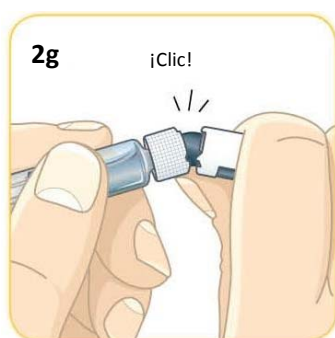
**Esta es el aspecto que debería tener ahora el vial.**

Déjelo para más tarde.



**Coja la jeringa**

**Con su otra mano, sujete con fuerza los 2 cuadrados grises del capuchón blanco.**



**Rompa el capuchón**

**Tenga cuidado de no empujar el émbolo.**

**Rompa el capuchón tal y como rompería una ramita.**

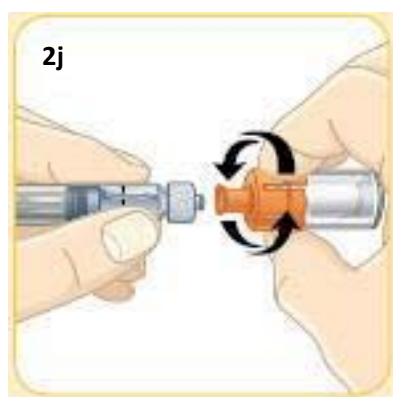


**Este es el aspecto del capuchón una vez roto.**

**No necesitará el capuchón, puede tirarlo.**

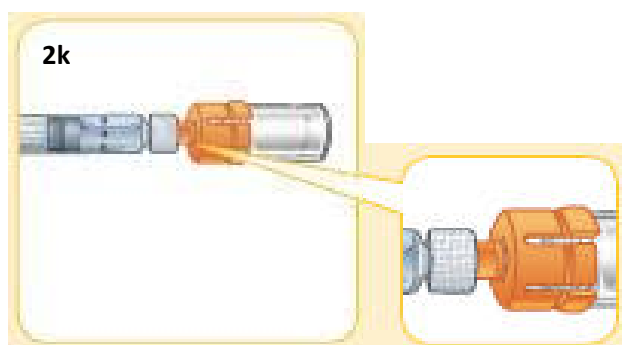


Esta es el aspecto que debería tener ahora la jeringa.



Ahora, coja el vial con el conector naranja enganchado.

**Enrosque el conector naranja en la jeringa hasta que quede ajustado.** Mientras lo enrosca, asegúrese de sujetar el conector naranja. No lo apriete excesivamente. Tenga cuidado de no empujar el émbolo.



Este es el aspecto que deben presentar los componentes una vez conectados.



### 3. Mezclado del Medicamento y Llenado de la Jeringa

#### IMPORTANTE:

Durante los siguientes pasos, mezclará el medicamento y llenará la jeringa. Una vez que mezcle el medicamento, debe inyectarlo inmediatamente. No guarde el medicamento mezclado para inyectarlo más tarde.



Con su pulgar, empuje el émbolo hasta que se detenga y mantenga su pulgar donde está.

Puede parecer que el émbolo retrocede un poco.



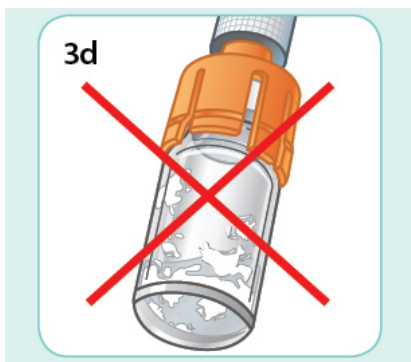
Mantenga su pulgar empujando el émbolo y agite fuertemente. Continúe agitando hasta que el líquido y el polvo se hayan mezclado bien.

Despreocúpese de que el vial pudiera salirse. El conector naranja lo mantendrá enganchado a la jeringa.

Agite fuertemente tal y como agitaría una botella de aliño de aceite y vinagre.



**Cuando el medicamento está bien mezclado, debe tener un aspecto turbio.**



**Si ve grumos de polvo seco en las paredes o al fondo del vial, el medicamento NO está bien mezclado.**

**Agite de nuevo fuertemente hasta que se mezcle bien.**

**Continúe empujando el émbolo con su pulgar mientras agita.**

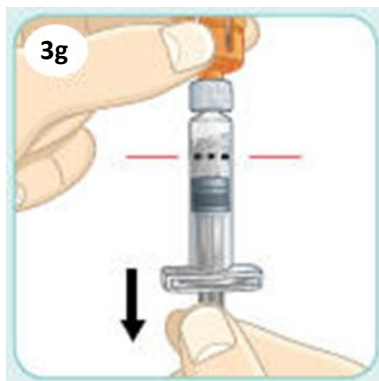


**Ahora, sujete el vial de manera que la jeringa esté apuntando hacia arriba. Siga empujando el émbolo con su pulgar hasta que se pare y manténgalo en su sitio.**



**Golpee ligeramente el vial con la otra mano. Continúe empujando el émbolo con su pulgar para mantener el émbolo en su sitio.**

Los golpecitos ayudan al medicamento a resbalar por las paredes del vial. No importa si existen burbujas de aire.



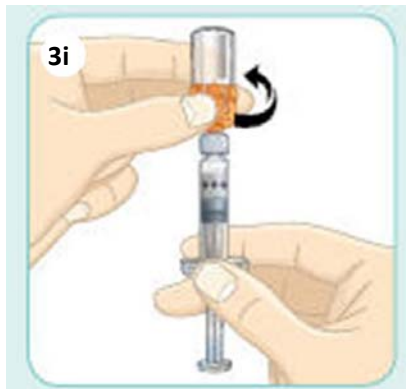
**Tire del émbolo hacia abajo más allá de la Línea de Dosificación de puntos negros.**

Esto arrastrará el medicamento desde el vial hasta la jeringa. Puede que vea burbujas de aire. Esto es normal.

Un poco de líquido se puede quedar pegado a las paredes del vial. Esto también es normal.



**Con una mano, mantenga el émbolo en el sitio de manera que no se mueva.**



Con la otra mano, desenrosque el conector naranja para quitarlo.

Después de quitar el conector tenga cuidado de no empujar el émbolo.

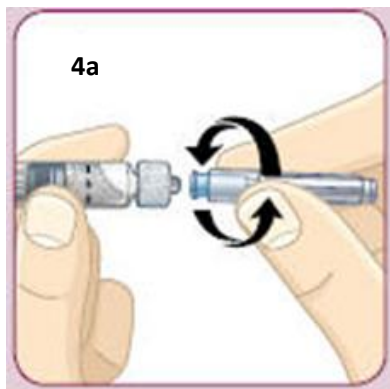


Esta es el aspecto que debería tener ahora la jeringa.

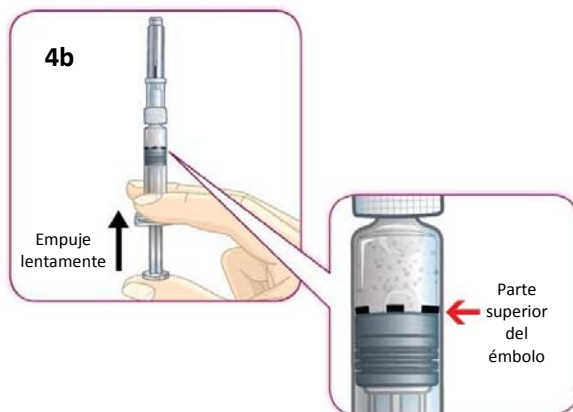
#### 4. Inyección del Medicamento

##### IMPORTANTE:

Lea los siguientes pasos cuidadosamente y mire atentamente los dibujos. Esto le ayudará a conseguir la dosis correcta del medicamento.



**Enrosque la aguja en la jeringa hasta que quede ajustada.** No quite todavía el protector de la aguja. Tenga cuidado de no empujar el émbolo.



**Empuje lentamente** el émbolo hasta que la parte superior del émbolo se alinee con la Línea de Dosificación de puntos negros. Entonces, ya puede quitar el pulgar del émbolo.

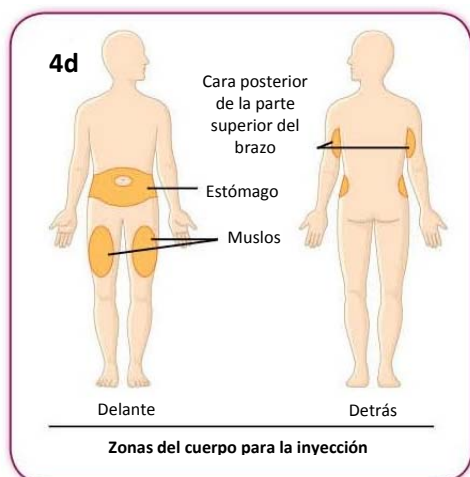
Es importante dejar de empujar en este momento, o usted malgastará su medicamento y no conseguirá la dosis correcta.



**Mientras realiza los siguientes pasos la parte superior del émbolo debe permanecer alineada con la Línea de Dosificación de puntos negros.** Esto le ayudará a conseguir la dosis correcta del medicamento.

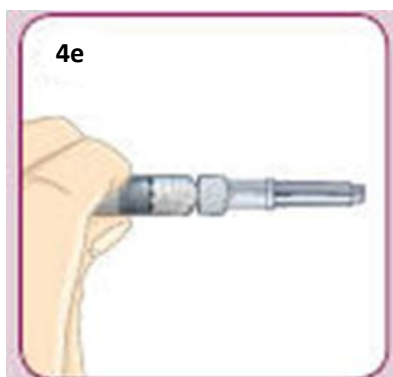
### IMPORTANTE:

Es normal ver unas pocas burbujas de aire en la mezcla.  
Las burbujas no le harán daño ni afectarán a su dosis.

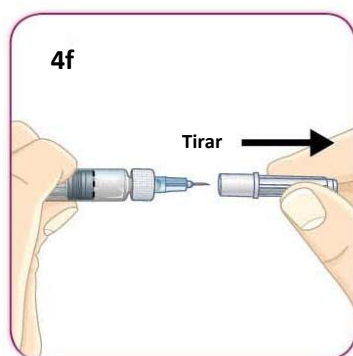


**Puede inyectarse cada dosis del medicamento en la zona de su estómago (abdomen), en su muslo, o en la cara posterior de la parte superior de su brazo.**

Cada semana puede utilizar la misma zona de su cuerpo. Pero asegúrese de elegir diferentes puntos de inyección en dicha zona.



**Sujete la jeringa cerca de la Línea de Dosificación de puntos negros.**



**Quite el protector de la aguja tirando en línea recta.**  
**No lo desenrosque.**

Tenga cuidado de no empujar el émbolo.

Cuando le quite el capuchón protector es posible que vea 1 o 2 gotas de líquido. Esto es normal.



Asegúrese de seguir las técnicas de inyección recomendadas por su profesional sanitario.  
 Recuerde: Debe administrarse su inyección de **BYDUREON** inmediatamente después de haberlo mezclado.

**Introduzca la aguja en su piel (subcutáneamente). Para inyectarse la dosis completa, empuje el émbolo con su pulgar hasta que se pare.**

Retire la aguja.

Consulte el prospecto (sección 3) en relación a qué hacer si no está seguro de haberse administrado la dosis completa.

**4h. Vuelva a ponerle el protector a la aguja. Deseche la jeringa con la aguja protegida todavía enganchada tal como le ha indicado su profesional sanitario.**

No tiene que conservar ningún componente. Cada kit de dosis única contiene todo lo que necesita para su dosis semanal de BYDUREON.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

**Cuando llegue el momento de su próxima dosis semanal, empiece de nuevo por el paso 1.**

**Preguntas y Respuestas Frecuentes**

*Si su pregunta es sobre:*

**Cuando inyectarse después del mezclado**

**Mezclado del medicamento**

**Burbujas de aire en la jeringa**

**Conexión de la aguja**

**Retirada del protector de la aguja**

**Émbolo no alienado con Línea de Dosificación de puntos negros**

**Imposibilidad de empujar el émbolo al ponerse la inyección**

*Vea pregunta número:*

**1**

**2**

**3**

**4**

**5**

**6**

**7**

**Preguntas y Respuestas Frecuentes**

**1. Después de mezclar el medicamento, ¿cuánto tiempo puedo esperar hasta ponerme la inyección?**

Debe inyectarse **BYDUREON** inmediatamente después de haberlo mezclado. Si no inyecta **BYDUREON** inmediatamente, el medicamento empezará a formar pequeños grumos en la jeringa. Estos grumos podrían obstruir la aguja cuando usted este poniéndose la inyección (ver pregunta 7).

**2. ¿Cómo sé que el medicamento está bien mezclado?**

Cuando el medicamento está bien mezclado, debe tener un aspecto turbio. No debería haber nada de polvo seco en las paredes o en el fondo del vial. Si ve algo de polvo seco, agite fuertemente mientras continúa empujando el émbolo con su pulgar (esta pregunta hace referencia a los pasos mostrados en la página X, sección 3a a 3d).

**3. Estoy listo para ponerme la inyección. ¿Qué debería hacer si veo burbujas de aire en la jeringa?**

Es normal que existan burbujas de aire en la jeringa. Las burbujas de aire no le harán daño ni afectarán su dosis. **BYDUREON** se inyectan en su piel (subcutáneamente). Las burbujas de aire no son un problema en este tipo de inyección.

**4. ¿Qué debería hacer si tengo problemas para conectar la aguja?**

Primero, asegúrese de que le ha quitado el capuchón azul. Entonces, enrosque la aguja en la jeringa hasta que quede ajustada. Para evitar perder medicamento, no empuje el émbolo mientras está conectando la aguja. Para más información sobre técnicas de inyección consulte a su profesional sanitario (esta pregunta hace referencia al paso 4a)



### **5. ¿Qué debería hacer si tengo problemas al retirar el protector de la aguja?**

Con una mano, coja la jeringa cerca de la Línea de Dosificación de puntos negros. Con la otra mano, agarre el protector de la aguja. Quite el protector de la aguja tirando en línea recta. No lo desenrosque (esta pregunta hace referencia al paso 4f en la página X).

### **6. Estoy en el paso 4c. ¿Qué debería hacer si he empujado la parte superior del émbolo más allá de la Línea de Dosificación de puntos negros?**

La Línea de Dosificación de puntos negros indica la dosis correcta. Si la parte superior del émbolo ha sobrepasado la línea, debería continuar desde el paso 4d y ponerse la inyección. Antes de su siguiente inyección dentro de una semana, revise detenidamente las instrucciones para los pasos 3a a 4h.

### **7. Al ponerme la inyección, ¿qué debo hacer si no puedo empujar el émbolo completamente?**

Esto significa que la aguja se ha obstruido. Retire la aguja y sustitúyala por la aguja de repuesto de su kit. Después elija un lugar de inyección diferente y termine de ponerse la inyección.

Para revisar como:

- Retirar el capuchón azul de la aguja, ver página X (paso 1d).
- Conectar la aguja, ver página X (paso 4a).
- Retirar el protector de la aguja y ponerse la inyección, ver página X (pasos 4e a 4g).

Si aún así no puede empujar el émbolo completamente, retire la aguja. Con cuidado, coloque de nuevo el protector de la aguja sobre la aguja. Consulte el prospecto (sección 3) en relación a qué hacer si no está seguro de haberse administrado la dosis completa.

Para evitar que la aguja se obstruya, mezcle siempre muy bien el medicamento e inyécteselo inmediatamente después de haberlo mezclado.

**BYDUREON sólo necesita administrarse una vez a la semana.**

Tome nota de que se ha administrado usted hoy su **BYDUREON** y marque en su calendario cuando debe administrarse su próxima inyección.

### **Dónde aprender más sobre BYDUREON**

- Consulte a su profesional sanitario.

**Lea el Prospecto cuidadosamente.**

**Última aprobación de las Instrucciones para el Usuario en**