

**ANEXO I**

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

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lyxumia 10 microgramos solución inyectable

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

Cada dosis (0,2 ml) contiene 10 microgramos (mcg) de lixisenatida (50 mcg por ml).

Excipientes con efecto conocido:

Cada dosis contiene 54 microgramos de metacresol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable (inyección).

Solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Lyxumia está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos para alcanzar el control glucémico, en combinación con medicamentos hipoglucemiantes y/o insulina basal cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado (ver secciones 4.4 y 5.1 sobre los datos disponibles para las diferentes combinaciones).

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

#### Posología

Dosis inicial: se comienza con una dosis de 10 mcg de Lyxumia, una vez al día, durante 14 días.

Dosis de mantenimiento: a partir del día 15, se continúa con una dosis fija de 20 mcg de Lyxumia, una vez al día.

Lyxumia 20 microgramos solución inyectable está disponible como dosis de mantenimiento.

Lyxumia se administra una vez al día, dentro de la hora anterior a la primera comida del día o a la cena. Si se olvida una dosis de Lyxumia, se deberá inyectar dentro de la hora anterior a la siguiente comida.

Si se añade Lyxumia a un tratamiento ya establecido con metformina, no deberá modificarse la dosis actual de este medicamento.

Si se añade Lyxumia a un tratamiento ya establecido con una sulfonilurea, o con una insulina basal, puede considerarse una disminución de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal, con el fin de reducir el riesgo de hipoglucemia. Lyxumia no debe administrarse con la combinación de una insulina basal y una sulfonilurea debido al incremento del riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). El uso de Lyxumia no requiere un control específico de la glucosa en sangre. Sin embargo, cuando se administra en combinación con una sulfonilurea o con una insulina basal, puede ser necesario el control o el autocontrol de la glucosa en sangre para ajustar las dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal.

#### Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada (pacientes  $\geq$  65 años)*

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad. La experiencia clínica en pacientes de edad  $\geq 75$  años es limitada (ver secciones 5.1 y 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina: 50 - 80 ml/min).

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina: 30-50 ml/min) por lo que Lyxumia deberá utilizarse con precaución en esta población.

No hay experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina: menos de 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal y, por tanto, no se recomienda el uso de Lyxumia en estas poblaciones (ver sección 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de lixisenatida en niños y adolescentes menores de 18 años. No existen datos disponibles.

#### Forma de administración

Lyxumia debe inyectarse por vía subcutánea en el muslo, el abdomen o en la parte superior del brazo. No debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

No hay experiencia terapéutica con lixisenatida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y no debe usarse en estos pacientes. Lixisenatida no debe utilizarse para tratar la cetoacidosis diabética.

#### Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) se ha asociado a riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Debe informarse a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal intenso y persistente. Si hay sospecha de pancreatitis, debe interrumpirse el tratamiento con lixisenatida y, en caso de confirmarse la pancreatitis aguda, no se volverá a instaurar el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

#### Enfermedad gastrointestinal grave

El uso de agonistas del receptor del GLP-1 podría asociarse a reacciones adversas gastrointestinales. Lixisenatida no se ha estudiado en pacientes con enfermedades gastrointestinales graves, incluyendo la gastroparesia grave y, por tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

#### Insuficiencia renal

Existe experiencia terapéutica limitada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina: 30-50 ml/min) y ninguna en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal. Lyxumia debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal en etapa terminal (ver secciones 4.2 y 5.2).

#### Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Lyxumia con una sulfonilurea, o con una insulina basal, pueden tener un riesgo mayor de sufrir hipoglucemia. Con el fin de disminuir dicho riesgo, debe contemplarse la reducción de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal (ver sección 4.2). Lyxumia no debe administrarse con la combinación de una insulina basal y una sulfonilurea debido a un incremento del riesgo de hipoglucemia.

#### Medicamentos concomitantes

El retraso del vaciado gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Lyxumia debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos orales que requieren una rápida absorción gastrointestinal, una cuidadosa monitorización clínica o tienen un índice terapéutico estrecho. Las recomendaciones específicas sobre la toma de dichos medicamentos se facilitan en la sección 4.5.

#### Poblaciones no estudiadas

No se ha estudiado la combinación de lixisenatida con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

#### Deshidratación

Respecto a las reacciones adversas gastrointestinales, debe advertirse a los pacientes tratados con Lyxumia del riesgo potencial de deshidratación, y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos.

#### Excipientes

Este medicamento contiene metacresol, que puede provocar reacciones alérgicas.

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

Lixisenatida es un péptido y no se metaboliza por el citocromo P450. En los estudios *in vitro* se observó que lixisenatida no afecta a la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 o a los transportadores humanos analizados.

El retraso en el vaciado gástrico provocado por lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Los pacientes que reciben medicamentos que tienen un índice terapéutico estrecho o medicamentos que requieren una cuidadosa monitorización clínica deben seguirse de cerca, especialmente al iniciar el tratamiento con lixisenatida. Estos medicamentos deben tomarse de forma estandarizada en relación con lixisenatida. Si dichos medicamentos tienen que administrarse con alimentos, debe advertirse a los pacientes, si fuera posible, que los tomen con una comida cuando lixisenatida no sea administrada.

Para medicamentos orales que son particularmente dependientes de las concentraciones umbral para la eficacia, como son los antibióticos, debe advertirse a los pacientes que tomen dichos medicamentos como mínimo 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida.

Las formulaciones gastrorresistentes que contienen sustancias sensibles a la degradación gástrica, deben administrarse 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida.

### Paracetamol

Se utilizó paracetamol como un medicamento modelo para evaluar el efecto de lixisenatida sobre el vaciado gástrico. Tras la administración de una dosis única de 1.000 mg de paracetamol, el AUC y el  $t_{1/2}$  del paracetamol no cambiaron, con independencia del momento de su administración (antes o después de la inyección de lixisenatida). Cuando se administró 1 o 4 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la  $C_{máx}$  de paracetamol disminuyó en un 29% y un 31%, respectivamente, y la mediana del  $t_{máx}$  se retrasó en 2,0 y 1,75 horas, respectivamente. Con la dosis de mantenimiento de 20 mcg se ha predecido otro retraso en el  $t_{máx}$  y una  $C_{máx}$  reducida de paracetamol.

No se observaron efectos sobre la  $C_{máx}$  y el  $t_{máx}$  de paracetamol cuando se administró 1 hora antes de lixisenatida.

Según estos resultados, no se requiere realizar ajustes en la dosis de paracetamol pero, cuando se requiere un inicio de acción rápido por temas de eficacia, debe tenerse en cuenta el retraso de la  $t_{máx}$  observado cuando se administra paracetamol entre 1 y 4 horas después de lixisenatida.

### Anticonceptivos orales

Tras la administración de una dosis única de un anticonceptivo oral (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 hora antes o 11 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la  $C_{máx}$ , el AUC, el  $t_{1/2}$  y el  $t_{máx}$  de etinilestradiol y levonorgestrel permanecieron inalterados.

La administración del anticonceptivo oral 1 hora o 4 horas después de lixisenatida no afectó al AUC ni al  $t_{1/2}$  de etinilestradiol y levonorgestrel, mientras que la  $C_{máx}$  de etinilestradiol disminuyó en un 52% y un 39 %, respectivamente, y la  $C_{máx}$  de levonorgestrel disminuyó en un 46% y un 20%, respectivamente; la mediana del  $t_{máx}$  se retrasó de 1 a 3 horas.

La reducción de la  $C_{máx}$  tiene una importancia clínica limitada y no se requiere un ajuste de la dosis para los anticonceptivos orales.

### Atorvastatina

Cuando se administró lixisenatida 20 mcg junto con atorvastatina 40 mg por la mañana, durante 6 días, no se vio afectada la exposición a atorvastatina, mientras que la  $C_{máx}$  disminuyó en un 31% y el  $t_{máx}$  se retrasó en unas 3,25 horas.

No se observó aumento tan alto del  $t_{máx}$  cuando se administró la atorvastatina por la noche y lixisenatida por la mañana, pero la AUC y la  $C_{máx}$  de atorvastatina se incrementaron en un 27% y un 66%, respectivamente.

Estos cambios no son clínicamente relevantes y, en consecuencia, no se requieren ajustes de la dosis de atorvastatina cuando se administra conjuntamente con lixisenatida.

### Warfarina y otros derivados de la cumarina

Tras la administración concomitante de warfarina 25 mg con dosis repetidas de lixisenatida 20 mcg, no se vio afectada el AUC ni el INR (cociente internacional normalizado), mientras que la  $C_{máx}$  se redujo en un 19% y el  $t_{máx}$  se retrasó en unas 7 horas.

Teniendo en cuenta estos resultados, no se requieren ajustes de la dosis de warfarina cuando se administra conjuntamente con lixisenatida; sin embargo, durante el inicio o el final del tratamiento con lixisenatida, se recomienda una monitorización frecuente del INR en pacientes tratados con warfarina y/o derivados de la cumarina.

### Digoxina

Tras la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y digoxina 0,25 mg en estado estacionario, el AUC de digoxina no se vio afectado. El  $t_{máx}$  de digoxina se retrasó en unas 1,5 horas y la  $C_{máx}$  se redujo en un 26%.

Según estos resultados, no se requiere realizar ajustes en la dosis de digoxina cuando se administra conjuntamente con lixisenatida.

### Ramipril

Tras la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y ramipril 5 mg durante 6 días, el AUC de ramipril aumentó en un 21%, mientras que la  $C_{m\acute{a}x}$  disminuyó en un 63%. El AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  del metabolito activo (ramiprilato) no se vieron afectados. El  $t_{m\acute{a}x}$  de ramipril y ramiprilato se retrasó aproximadamente 2,5 horas.

Según estos resultados, no se requiere realizar ajustes en la dosis de ramipril cuando se administra conjuntamente con lixisenatida.

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

##### Mujeres en edad fértil

No se recomienda utilizar Lyxumia en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

##### Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Lyxumia en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El riesgo potencial para las personas se desconoce. No debe utilizarse Lyxumia durante el embarazo. En su lugar, se recomienda el uso de insulina. El tratamiento con Lyxumia debe interrumpirse en pacientes que se queden o deseen quedarse embarazadas.

##### Lactancia

Se desconoce si Lyxumia se excreta en la leche materna. No debe administrarse Lyxumia durante la lactancia.

##### Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad.

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

Lyxumia no influye o influye de manera insignificante en la capacidad para conducir o usar maquinaria. Si se administra junto con una sulfonilurea o con una insulina basal, se debe advertir a los pacientes de que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen o manejan maquinaria.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Más de 2.600 pacientes han recibido Lyxumia, bien sola o en combinación con metformina, una sulfonilurea (con o sin metformina) o una insulina basal (con o sin metformina, o con o sin una sulfonilurea) en 8 extensos estudios de fase III controlados con placebo o con control activo.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante estudios clínicos fueron náuseas, vómitos y diarrea. Estas reacciones fueron en su mayoría leves y transitorias. Además, tuvieron lugar hipoglucemia (cuando Lyxumia se administró combinado con una sulfonilurea y/o una insulina basal) y cefaleas. Se han notificado reacciones alérgicas en el 0,4% de los pacientes que recibieron Lyxumia.

##### Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas durante todo el período de tratamiento en los estudios de fase III controlados con placebo y con control activo. La tabla recoge las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia > 5%, si la frecuencia fue mayor entre los pacientes tratados con Lyxumia que entre los tratados con todos los comparadores. También se incluyen las reacciones adversas con una frecuencia  $\geq 1\%$  en el grupo de Lyxumia, cuando dicha frecuencia fue superior a 2 veces la frecuencia para el grupo de todos los comparadores.

La frecuencia de las reacciones adversas se define 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  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ . Dentro de la clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas durante todo el período de tratamiento en los estudios de fase III controlados con placebo y control activo (incluyendo el periodo que siguió el período de tratamiento principal de 24 semanas, en los estudios con una duración  $\geq 76$  semanas de tratamiento total).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia de aparición		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Gripe Infecciones de las vías respiratorias superiores Cistitis Infecciones víricas	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Reacción anafiláctica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipoglucemia (en combinación con una sulfonilurea y/o una insulina basal)	Hipoglucemia (en combinación con metformina sola)	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Mareos Somnolencia	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas Vómitos Diarrea	Dispepsia	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Dolor de espalda	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Prurito en el lugar de la inyección	

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Hipoglucemia*

En los pacientes en tratamiento con Lyxumia en monoterapia, se produjo hipoglucemia sintomática en el 1,7% de los pacientes tratados con lixisenatida y en el 1,6% de los tratados con placebo. Cuando Lyxumia es administrado en combinación con metformina sola, se produjo hipoglucemia sintomática en el 7,0% de los pacientes tratados con lixisenatida y en el 4,8 % de los tratados con placebo, durante todo el período de tratamiento.

En los pacientes que recibieron Lyxumia en combinación con una sulfonilurea y metformina, se produjo hipoglucemia sintomática en el 22% de los pacientes tratados con lixisenatida y en el 18,4% de los pacientes con placebo durante todo el período de tratamiento (diferencia absoluta 3,6%). Cuando Lyxumia se administró en combinación con una insulina basal con o sin metformina se produjo hipoglucemia

sintomática en el 42,1% de los pacientes con lixisenatida y en el 38,9 % de los pacientes con placebo durante todo el período de tratamiento (diferencia absoluta 3,2 %).

Durante todo el período de tratamiento, cuando Lyxumia se administró en combinación con una sulfonilurea sola, se produjo hipoglucemia sintomática en el 22,7 % de los pacientes tratados con lixisenatida versus el 15,2 % de los pacientes con placebo (diferencia absoluta 7,5 %). Cuando Lyxumia se administró con una combinación de una sulfonilurea y una insulina basal, se produjo hipoglucemia sintomática en el 47,2 % de los pacientes tratados con lixisenatida comparado con el 21,6 % de los pacientes con placebo (diferencia absoluta 25,6 %).

Globalmente, la incidencia de hipoglucemia sintomática intensa fue poco frecuente (0,4 % en los pacientes tratados con lixisenatida y 0,2% en los pacientes con placebo) durante todo el período de tratamiento de los estudios de fase III controlados con placebo.

#### *Trastornos gastrointestinales*

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el período de tratamiento principal de 24 semanas fueron náuseas y vómitos. La incidencia de náuseas fue mayor en el grupo de lixisenatida (26,1%) que en el grupo placebo (6,2%) y la incidencia de vómitos fue también más alta en el grupo lixisenatida (10,5%) que en el grupo placebo (1,8%). Los trastornos fueron en su mayoría leves y transitorios y se produjeron durante las 3 primeras semanas después de iniciar el tratamiento. A partir de ese momento, disminuyeron progresivamente durante las semanas siguientes.

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

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 3,9% de los pacientes que recibieron Lyxumia mientras que se notificaron en el 1,4% de los pacientes que recibieron placebo, durante el período de tratamiento principal de 24 semanas. La mayor parte de las reacciones fueron de intensidad leve y, por lo general, no dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

#### *Inmunogenicidad*

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunógenas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-lixisenatida después del tratamiento con Lyxumia, y así ocurrió, al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en el 69,8% de los pacientes que recibieron lixisenatida en los estudios controlados con placebo. El porcentaje de pacientes que dieron positivo para anticuerpos fue similar al final del período de tratamiento completo, de 76 semanas de duración. Al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en el 32,2 % de los pacientes positivos para anticuerpos, la concentración de anticuerpos estaba por encima del límite inferior de cuantificación, y al final del período de tratamiento completo de 76 semanas, el 44,7 % de los pacientes presentaban una concentración de anticuerpos por encima del límite inferior de cuantificación. Tras suspender el tratamiento, se siguieron pocos pacientes positivos para anticuerpos para evaluar el estado de anticuerpos; el porcentaje disminuyó aproximadamente un 90% dentro de los 3 meses y un 30% a los 6 meses o más.

Los cambios en la HbA<sub>1c</sub> desde la situación basal fueron similares tanto en los pacientes que dieron positivo para anticuerpos como en los que dieron negativo.

De los pacientes tratados con lixisenatida con medida de la HbA<sub>1c</sub>, el 79,3% eran negativos para anticuerpos o la concentración de estos se encontraba por debajo del límite inferior de cuantificación; en el 20,7% restante, la concentración de anticuerpos era cuantificable. En el subgrupo de pacientes (5,2 %) con las concentraciones de anticuerpos más altas, la mejoría media en la HbA<sub>1c</sub> en la semana 24 y en la semana 76 se encontraban en un intervalo clínicamente relevante; sin embargo, existía variabilidad en la respuesta glucémica y un 1,9% no tuvo reducción de la HbA<sub>1c</sub>. El hecho de dar positivo o negativo para anticuerpos no es predictivo de la reducción de HbA<sub>1c</sub> para un paciente concreto.

No se encontraron diferencias en el perfil de seguridad general entre los pacientes, ya fueran positivos o negativos para anticuerpos, a excepción de un aumento de la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección (el 4,7 % de los pacientes positivos para anticuerpos, comparado con el 2,5% de los pacientes negativos para anticuerpos durante el periodo entero de tratamiento). La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves, con independencia de que el paciente presentara o no anticuerpos.

No se produjo reactividad cruzada frente a glucagón nativo o GLP-1 endógeno.

#### *Reacciones alérgicas*

Se han notificado reacciones alérgicas posiblemente asociadas con lixisenatida (tales como reacción anafiláctica, angioedema y urticaria) en el 0,4% de los pacientes tratados con lixisenatida, mientras que en los pacientes tratados con placebo hubo menos de un 0,1% de reacciones alérgicas posiblemente asociadas durante el período de tratamiento principal de 24 semanas. En un 0,2% de los pacientes tratados con lixisenatida se notificaron reacciones anafilácticas frente a ninguna en el grupo placebo. La mayoría de estas reacciones alérgicas notificadas fueron de intensidad leve.

Durante los ensayos clínicos con lixisenatida se notificó un caso de reacción anafilactoide.

#### *Frecuencia cardiaca*

En un estudio en voluntarios sanos, se observó un aumento transitorio de la frecuencia cardiaca tras la administración de 20 mcg de lixisenatida.

Se han notificado arritmias cardiacas particularmente taquicardia (0,8% vs < 0,1%) y palpitaciones (1,5% vs 0,8%) en pacientes con lixisenatida comparado con los pacientes tratados con placebo.

#### *Retirada*

La incidencia de interrupción del tratamiento por reacciones adversas fue del 7,4% para Lyxumia, comparado con el 3,2% en el grupo placebo, durante el período de tratamiento principal de 24 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes, que condujeron a la interrupción del tratamiento en el grupo de lixisenatida, fueron náuseas (3,1%) y vómitos (1,2%).

## **4.9 Sobredosis**

Durante los estudios clínicos, se administraron dosis de hasta 30 mcg de lixisenatida dos veces al día a pacientes con diabetes tipo 2, en un estudio de 13 semanas. Se observó un aumento de la incidencia de trastornos gastrointestinales.

En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento de soporte apropiado acorde con los síntomas y signos clínicos del paciente, y la dosis de lixisenatida se debe reducir a la prescrita.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: **No asignado todavía** Código ATC: **No asignado todavía**

#### Mecanismo de acción

Lixisenatida es un agonista selectivo del receptor del GLP-1. El receptor de GLP-1 es la diana del GLP-1 nativo, una hormona endógena de tipo incretina que potencia la secreción de insulina dependiente de la glucosa por las células beta pancreáticas.

La acción de lixisenatida está mediada por una interacción específica con los receptores del GLP-1 que conduce a un aumento del adenosín monofosfato cíclico (cAMP) intracelular. Lixisenatida estimula la secreción de insulina cuando aumenta el nivel de glucosa en sangre, pero no en la normoglucemia, lo cual reduce el riesgo de hipoglucemia. Además, suprime la secreción de glucagón. En caso de hipoglucemia, se mantiene el mecanismo de rescate mediante la secreción de glucagón.

Lixisenatida enlentece el vaciado gástrico, reduciendo el ritmo de incorporación al sistema circulatorio de la glucosa aportada por los alimentos.

#### Efectos farmacodinámicos

Lixisenatida administrada una vez al día mejora el control glucémico mediante el efecto inmediato y mantenido de reducir las concentraciones de glucosa postprandial y en ayunas en pacientes con diabetes tipo 2.

Este efecto sobre la glucosa postprandial se confirmó en un estudio de 4 semanas de duración, versus a liraglutida 1,8 mg una vez al día. La reducción respecto al valor basal de la  $AUC_{0:30-4:30h}$  de la glucosa plasmática tras una prueba de ingesta de alimentos fue:

-227,25 h\*mg/dL (-12,61 h\*mmol/L) en el grupo de lixisenatida y -72,83 h\*mg/dL (-4,04 h\*mmol/L) en el grupo de liraglutida.

#### Eficacia clínica y seguridad

Los efectos de Lyxumia sobre el control glucémico se evaluaron en seis estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y en un estudio aleatorizado, abierto versus exenatida como comparador activo.

En los estudios participaron 3.825 pacientes con diabetes tipo 2 (de los cuales 2.445 se aleatorizaron para recibir lixisenatida), 48,2% varones y 51,8% mujeres.

Del total, 768 pacientes (447 aleatorizados para lixisenatida) eran  $\geq 65$  años, y 103 (57 aleatorizados para lixisenatida) eran  $\geq 75$  años.

En los estudios en fase III completados, se observó que más del 90% de la población de pacientes pudo continuar con las dosis de mantenimiento de 20 mcg Lyxumia una vez al día al final del período de tratamiento principal de 24 semanas.

- Control glucémico

#### Tratamiento de combinación añadido con antidiabéticos orales

Lyxumia administrado junto con metformina, pioglitazona o una sulfonilurea o una combinación de estos agentes mostró reducciones estadísticamente significativas de la  $HbA_{1c}$ , tanto en la glucosa plasmática en ayunas como en la postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos, comparado con placebo al final del período de tratamiento principal de 24 semanas (tablas 2 y 3). La reducción de la  $HbA_{1c}$  fue significativa con la administración una vez al día, tanto si se administraba por la mañana como por la noche.

Este efecto sobre la  $HbA_{1c}$  se mantuvo en los estudios a largo plazo de hasta 76 semanas de duración.

*Tratamiento añadido a metformina sola*

Tabla 2: Estudios, controlados con placebo, de combinación con metformina (resultados a las 24 semanas)

	Metformina como tratamiento de base				
	Lixisenatida 20 mcg (N=160)	Placebo (N = 159)	Lixisenatida 20 mcg		Placebo (N = 170)
			Mañana (N = 255)	Noche (N = 255)	
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>					
Basal	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Media MC de cambio respecto al período basal	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
<b>Pacientes (%) que alcanzan una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
<b>Peso corporal medio (kg)</b>					
Basal	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Media MC de cambio respecto al período basal	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

En un estudio con control activo, Lyxumia una vez al día demostró una reducción de la HbA<sub>1c</sub>, un -0,79% comparado con un -0,96% con exenatida dos veces al día, al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, con una diferencia de tratamiento media de 0,17% (95% CI: 0,033, 0,297) un porcentaje similar de pacientes que lograron una HbA<sub>1c</sub> menor del 7% en el grupo de Lyxumia (48,5 %) y en el de exenatida (49,8%).

La incidencia de náuseas fue del 24,5% en el grupo de lixisenatida, comparado con el 35,1% en el grupo de exenatida dos veces al día, y la incidencia de hipoglucemia sintomática con lixisenatida fue del 2,5%, durante el período de tratamiento principal de 24 semanas, comparado con el 7,9% el grupo de exenatida.

*Tratamiento añadido a una sulfonilurea sola o en combinación con metformina*

Tabla 3: Estudio controlado con placebo, en combinación con una sulfonilurea (resultados a las 24 semanas)

	Sulfonilurea como tratamiento de base con o sin metformina	
	Lixisenatida 20 mcg (N = 570)	Placebo (N = 286)
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>		
Basal	8,28	8,22
Media MC de cambio respecto al período basal	-0,85	-0,10
<b>Pacientes (%) que alcanzan una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	36,4	13,5
<b>Peso corporal medio (kg)</b>		
Basal	82,58	84,52
Media MC de cambio respecto al período basal	-1,76	-0,93

*Tratamiento añadido a pioglitazona sola o en combinación con metformina*

En un ensayo clínico, la adición de lixiseanatida a pioglitazona, con o sin metformina, en pacientes no controlados adecuadamente con pioglitazona, produjo una reducción de HbA<sub>1c</sub> del 0,90% desde el nivel basal, en comparación con una reducción del 0,34% en el grupo placebo, al final del periodo de tratamiento principal de 24 semanas. Al final de este periodo, el 52,3% de los pacientes tratados con lixisenatide alcanzaron un valor de HbA<sub>1c</sub> menor del 7%, en comparación con un 26,4% en el grupo placebo. Durante el periodo de tratamiento principal de 24 semanas, se notificaron náuseas en un 23,5% de los pacientes del grupo de lixisenatida, en comparación con un 10,6% en el grupo placebo, y se notificó hipoglicemia sintomática en el 3,4% de los pacientes tratados con lixisenatida, en comparación con un 1,2% en el grupo placebo.

*Tratamiento de combinación añadido con una insulina basal*

Lyxumia administrada con una insulina basal sola, o con una combinación de una insulina basal y metformina, o con una combinación de una insulina basal y una sulfonilurea, condujo a una reducción estadísticamente significativa de la HbA<sub>1c</sub> y en la glucosa postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos, comparado con placebo.

Tabla 4: Estudios controlados con placebo en combinación con una insulina basal (resultados a las 24 semanas)

	Insulina basal como tratamiento de base Sola o en combinación con metformina		Insulina basal como tratamiento de base Sola o en combinación con una sulfonilurea*	
	Lixisenatida 20 mcg (N = 327)	Placebo (N = 166)	Lixisenatida 20 mcg (N = 154)	Placebo (N = 157)
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>				
Basal	8,39	8,38	8,53	8,53
Media MC de cambio respecto al período basal	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
<b>Pacientes (%) que alcanzan una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	28,3	12,0	35,6	5,2
<b>Duración media de tratamiento con insulina basal en el inicio del estudio (años)</b>	3,06	3,2	2,94	3,01
<b>Cambio medio en la dosis de insulina basal (U)</b>				
Basal	53,62	57,65	24,87	24,11
Media MC de cambio respecto al período basal	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
<b>Peso corporal medio (kg)</b>				
Basal	87,39	89,11	65,99	65,60
Media MC de cambio respecto al período basal	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

\* Realizado en la población asiática

Se realizó un ensayo clínico en pacientes sin tratamiento previo con insulina y controlados de forma insuficiente con antidiabéticos orales. Este estudio tuvo un primer periodo de 12 semanas, durante las cuales se introdujo y tituló la insulina glargina, y un periodo de tratamiento de 24 semanas, durante el cual los pacientes recibieron lixisenatida o placebo, en combinación con insulina glargina y metformina, con o sin tiazolidinodionas. Durante este periodo la insulina glargina se tituló de forma continua. Durante el periodo inicial de 12 semanas, la adición y titulación de la insulina glargina produjo una reducción de HbA<sub>1c</sub> de, aproximadamente, un 1%. La adición de lixisenatida llevó a una reducción significativamente mayor de HbA<sub>1c</sub>, del 0,71%, en el grupo de lixisenatida, en comparación con un 0,40% en el grupo placebo. Al final del periodo de tratamiento de 24 semanas, el 56,3% de los pacientes tratados con lixisenatida consiguieron un HbA<sub>1c</sub> menor del 7%, en comparación con un 38,5% en el grupo placebo. Durante el periodo de tratamiento de 24 semanas, el 22,4% de los pacientes tratados con lixisenatida notificó, al menos, un episodio hipoglucémico sintomático, en comparación con un 13,5% en el grupo

placebo. La incidencia de hipoglicemia en el grupo de lixisenatida aumentó, principalmente, durante las 6 primeras semanas de tratamiento y, a partir de ese momento, fue similar al grupo placebo.

- Glucosa plasmática en ayunas

Las reducciones de la glucosa plasmática en ayunas conseguidas mediante el tratamiento con Lyxumia oscilaron entre 0,42 mmol/l y 1,19 mmol/L entre el período basal y el final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en estudios controlados con placebo.

- Glucosa postprandial

El tratamiento con Lyxumia produjo una reducción de la glucosa postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos estadísticamente superior a placebo, cualquiera que fuese el tratamiento de base. Las reducciones con Lyxumia oscilaron entre 4,51 y 7,96 mmol/L entre el período basal y el final del período de tratamiento principal de 24 semanas en todos los estudios en los que se midió la glucosa postprandial; del 26,2% al 46,8% de los pacientes obtuvieron unos valores de glucosa postprandial a las 2 horas inferiores a 7,8 mmol/L.

- Peso corporal

El tratamiento con Lyxumia combinado con metformina y/o una sulfonilurea se tradujo en un cambio del peso corporal, que se mantuvo en el tiempo, respecto al período basal en todos los estudios controlados, con valores que oscilaron entre 1,76 kg y 2,96 kg al final del período de tratamiento principal de 24 semanas.

También se observó un cambio del peso corporal, respecto al período basal, que osciló entre 0,38 kg y 1,80 kg en los pacientes tratados con lixisenatida que recibieron una dosis fija de insulina basal sola o combinada con metformina o una sulfonilurea.

En los pacientes recién iniciados en el tratamiento con insulina, el peso corporal se mantuvo casi sin cambios en el grupo de lixisenatida, mientras que en el grupo placebo se observó un aumento.

Este efecto de disminución del peso corporal se mantuvo en los estudios a largo plazo de hasta 76 semanas de duración.

La disminución del peso corporal es independiente de la aparición de náuseas o vómitos.

- Función de las células beta

Los estudios clínicos con Lyxumia indican una mejoría del funcionamiento de las células beta medido mediante el índice de la evaluación del modelo de homeostasia para la función de las células beta (HOMA-β).

En pacientes con diabetes tipo 2 (n=20) se demostró, tras una dosis única de Lyxumia, la restauración de la primera fase de secreción de insulina y la mejora de la segunda fase de secreción de insulina en respuesta a un bolo intravenoso de glucosa.

- Evaluación cardiovascular

No se observó aumento de la frecuencia cardiaca media en pacientes con diabetes tipo 2 en ninguno de los estudios controlados con placebo de fase III.

En los estudios controlados con placebo de fase III, se constató una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica de hasta 2,1 mm Hg y 1,5 mm Hg, respectivamente.

Un meta análisis de todos los eventos cardiovasculares declarados individualmente (muerte CV, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, hospitalización por angina inestable, hospitalización con insuficiencia cardiaca y procedimiento de revascularización coronaria) de 8 estudios fase 3 controlados con placebo que incluían 2.673 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con lixisenatida y 1.448 pacientes tratados con placebo mostró una tasa de riesgo de 1,03 (95% intervalo de confianza 0,64, 1,66) para lixisenatida versus placebo. El número de eventos en estudios clínicos fue bajo (1,9% en pacientes tratados con lixisenatida y 1,8 % en pacientes con placebo) impidiendo conclusiones firmes. La incidencia de efectos CV individuales (lixisenatida vs placebo) fue: muerte CV (0,3% vs 0,3%), infarto de miocardio no fatal (0,4% vs 0,4%), ictus no fatal (0,7% vs 0,4%), hospitalización por angina inestable (cero vs 0,1%),

hospitalización por insuficiencia cardíaca (0,1% vs cero) y procedimiento de revascularización coronaria (0,7% vs 1,0%).

### Población pediátrica

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras la administración subcutánea a pacientes con diabetes tipo 2, la tasa de absorción de lixisenatida es rápida y no se ve afectada por la dosis administrada. La mediana del  $t_{\text{máx}}$  es de 1 a 3,5 horas en estos pacientes, con independencia de la dosis y de si se administraban una o múltiples dosis de lixisenatida. No existen diferencias clínicamente relevantes en la tasa de absorción cuando lixisenatida se administra de forma subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo.

### Distribución

Lixisenatida muestra un nivel de unión a proteínas humanas moderado (55%). El volumen de distribución aparente tras la administración subcutánea de lixisenatida ( $V_z/F$ ) es de unos 100 L.

### Biotransformación y eliminación

Al tratarse de un péptido, lixisenatida se elimina por filtración glomerular, seguido de reabsorción tubular y posterior degradación metabólica, que da como resultado péptidos de menor tamaño y aminoácidos, los cuales se reincorporan al metabolismo de las proteínas.

Tras la administración de múltiples dosis a pacientes con diabetes tipo 2, la semivida terminal media fue de aproximadamente 3 h y el aclaramiento aparente medio ( $CL/F$ ), de unos 35 l/h.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se observaron diferencias relevantes en la media  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de lixisenatida entre pacientes con función renal normal y pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault de 50-80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 - 50 ml/min) el AUC aumentó un 24%, y en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 15 -30 ml/min) el AUC aumentó un 46%.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Dado que lixisenatida se elimina principalmente por vía renal, no se ha realizado ningún estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica. No se espera que la disfunción hepática afecte a la farmacocinética de lixisenatida.

#### *Sexo*

El sexo no tiene efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de lixisenatida.

#### *Raza*

El origen étnico no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de lixisenatida, según los resultados de los estudios farmacocinéticos realizados con pacientes caucásicos, japoneses y chinos.

#### *Pacientes de edad avanzada*

La edad no afecta de forma clínicamente relevante a la farmacocinética de lixisenatida. En un estudio de farmacocinética con ancianos no diabéticos, la administración de lixisenatida 20 mcg produjo un incremento medio en la AUC de lixisenatida del 29% en esta población (11 sujetos entre 65 y 74 años y 7 sujetos  $\geq 75$  años), comparado con 18 sujetos con edades comprendidas entre 18 y 45 años, probablemente relacionado con la disminución de la función renal en el grupo de más edad.

#### *Peso corporal*

El peso corporal no tiene un efecto clínicamente relevante sobre el AUC de lixisenatida.

### **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 de farmacología de seguridad y toxicología.

En estudios de carcinogenicidad subcutánea de 2 años, se observaron tumores no letales en células C tiroideas en ratas y ratones, que se consideraron causados por un mecanismo no genotóxico mediado por el receptor GLP-1, al que los roedores son particularmente sensibles. En ratas, se observó hiperplasia y adenoma de células C con todas las dosis y no pudo definirse el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL). En ratones, estos efectos ocurrieron para un nivel de exposición 9,3 veces superior a la dosis terapéutica en humanos. En ratones no se observaron carcinomas de células C y en ratas aparecieron carcinomas para una exposición unas 900 veces superior a la dosis terapéutica en humanos. En un estudio de carcinogenicidad subcutánea, de 2 años de duración, en ratones, se observaron 3 casos de adenocarcinoma de endometrio en el grupo de dosis media, con un aumento estadísticamente significativo correspondiente a un nivel de exposición de 97 veces. No se demostró ningún efecto relacionado con el tratamiento.

Los estudios en animales no indicaron efectos lesivos directos con respecto a la fertilidad de machos y hembras en ratas.

Se observaron lesiones reversibles testiculares y epididimales en perros tratados con lixisenatida. No se observaron efectos relacionados sobre la espermatogénesis en hombres sanos. En estudios de desarrollo embrionario se observaron, malformaciones, retraso en el crecimiento, retraso en la osificación y efectos esqueléticos en ratas a todas las dosis (5 veces el ratio de exposición comparado con la exposición en humanos) y en conejos a altas dosis (32 veces el ratio de exposición comparado con la exposición en humanos) de lixisenatida. En ambas especies hubo una ligera toxicidad maternal consistente en la reducción del consumo de alimentos y peso corporal disminuido.

El crecimiento neonatal se redujo en ratas macho expuestas a elevadas dosis de lixisenatida durante los últimos estadios de la gestación y durante la lactancia, y se observó un ligero incremento de la mortalidad de la camada.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Glicerol al 85%

Acetato de sodio trihidratado

Metionina

Metacresol

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Solución de hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Período de validez**

2 años.

*Después del primer uso:* 14 días

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

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

No congelar.

Conservar alejado del compartimento de congelación.

*Después del primer uso:*

Conservar por debajo de 30 °C. No congelar.

No guardar con la aguja incorporada. Mantener la pluma con el capuchón incorporado para protegerla de la luz.

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

Cartucho de vidrio tipo I con un émbolo de goma (bromobutilo), capuchones con lengüeta (aluminio) en los que se insertan discos selladores laminados (goma de bromobutilo en el lado del producto y poliisopreno en el exterior). Cada cartucho está ensamblado en una pluma desechable.

Cada pluma precargada de color verde contiene 3 ml de solución que libera 14 dosis de 10 mcg.

Envase que contiene 1 pluma precargada de color verde.

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

Lyxumia no debe utilizarse si se ha congelado.

Lyxumia puede usarse con agujas para pluma desechables del calibre 29 a 32. Las agujas de la pluma no están incluidas.

Debe explicarse al paciente la forma de desechar la aguja después de cada uso, conforme a la normativa local, y advertirle de que debe guardar la pluma sin la aguja incorporada. Esto ayuda a evitar la contaminación y el posible bloqueo de la aguja. La pluma es para utilizar por un solo paciente.

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**

grupo sanofi-aventis  
54, rue La Boétie  
F – 75008 París  
Francia

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

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

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

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lyxumia 20 microgramos solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis (0,2 ml) contiene 20 microgramos (mcg) de lixisenatida (100 mcg por ml).

Excipientes con efecto conocido:

Cada dosis contiene 54 microgramos de metacresol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).

Solución transparente e incolora.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Lyxumia está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos para alcanzar el control glucémico, en combinación con medicamentos hipoglucemiantes y/o insulina basal cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado (ver secciones 4.4 y 5.1 sobre los datos disponibles para las diferentes combinaciones).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

Dosis inicial: se comienza con una dosis de 10 mcg de Lyxumia, una vez al día, durante 14 días.

Dosis de mantenimiento: a partir del día 15, se continúa con una dosis fija de 20 mcg de Lyxumia, una vez al día.

Lyxumia 10 microgramos solución inyectable está disponible como dosis de inicio.

Lyxumia se administra una vez al día, dentro de la hora anterior a la primera comida del día o a la cena. Si se olvida una dosis de Lyxumia, se deberá inyectar dentro de la hora anterior a la siguiente comida.

Si se añade Lyxumia a un tratamiento ya establecido con metformina, no deberá modificarse la dosis actual de este medicamento.

Si se añade Lyxumia a un tratamiento ya establecido con una sulfonilurea, o con una insulina basal, puede considerarse una disminución de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal, con el fin de reducir el riesgo de hipoglucemia. Lyxumia no debe administrarse con la combinación de una insulina basal y una sulfonilurea debido al incremento del riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). El uso de Lyxumia no requiere un control específico de la glucosa en sangre. Sin embargo, cuando se administra en combinación con una sulfonilurea o con una insulina basal, puede ser necesario el control o el autocontrol de la glucosa en sangre para ajustar las dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal.

#### Poblaciones especiales

*Pacientes de edad avanzada (pacientes  $\geq$  65 años)*

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad. La experiencia clínica en pacientes de edad  $\geq 75$  años es limitada (ver secciones 5.1 y 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina: 50 - 80 ml/min).

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina: 30-50 ml/min) por lo que Lyxumia deberá utilizarse con precaución en esta población.

No hay experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina: menos de 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal y, por tanto, no se recomienda el uso de Lyxumia en estas poblaciones (ver sección 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de lixisenatida en niños y adolescentes menores de 18 años. No existen datos disponibles.

#### Forma de administración

Lyxumia debe inyectarse por vía subcutánea en el muslo, el abdomen o en la parte superior del brazo. No debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

No hay experiencia terapéutica con lixisenatida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y no debe usarse en estos pacientes. Lixisenatida no debe utilizarse para tratar la cetoacidosis diabética.

#### Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) se ha asociado a riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Debe informarse a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal intenso y persistente. Si hay sospecha de pancreatitis, debe interrumpirse el tratamiento con lixisenatida y, en caso de confirmarse la pancreatitis aguda, no se volverá a instaurar el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

#### Enfermedad gastrointestinal grave

El uso de agonistas del receptor del GLP-1 podría asociarse a reacciones adversas gastrointestinales. Lixisenatida no se ha estudiado en pacientes con enfermedades gastrointestinales graves, incluyendo la gastroparesia grave y, por tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

#### Insuficiencia renal

Existe experiencia terapéutica limitada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina: 30-50 ml/min) y ninguna en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal. Lyxumia debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal en etapa terminal (ver secciones 4.2 y 5.2).

#### Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Lyxumia con una sulfonilurea, o con una insulina basal, pueden tener un riesgo mayor de sufrir hipoglucemia. Con el fin de disminuir dicho riesgo, debe contemplarse la reducción de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal (ver sección 4.2). Lyxumia no debe administrarse con la combinación de una insulina basal y una sulfonilurea debido a un incremento del riesgo de hipoglucemia.

#### Medicamentos concomitantes

El retraso del vaciado gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Lyxumia debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos orales que requieren una rápida absorción gastrointestinal, una cuidadosa monitorización clínica o tienen un índice terapéutico estrecho. Las recomendaciones específicas sobre la toma de dichos medicamentos se facilitan en la sección 4.5.

#### Poblaciones no estudiadas

No se ha estudiado la combinación de lixisenatida con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

#### Deshidratación

Respecto a las reacciones adversas gastrointestinales, debe advertirse a los pacientes tratados con Lyxumia del riesgo potencial de deshidratación, y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos.

#### Excipientes

Este medicamento contiene metacresol, que puede provocar reacciones alérgicas.

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

Lixisenatida es un péptido y no se metaboliza por el citocromo P450. En los estudios *in vitro* se observó que lixisenatida no afecta a la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 o a los transportadores humanos analizados.

El retraso en el vaciado gástrico provocado por lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Los pacientes que reciben medicamentos que tienen un índice terapéutico estrecho o medicamentos que requieren una cuidadosa monitorización clínica deben seguirse de cerca, especialmente al iniciar el tratamiento con lixisenatida. Estos medicamentos deben tomarse de forma estandarizada en relación con lixisenatida. Si dichos medicamentos tienen que administrarse con alimentos, debe advertirse a los pacientes, si fuera posible, que los tomen con una comida cuando lixisenatida no sea administrada.

Para medicamentos orales que son particularmente dependientes de las concentraciones umbral para la eficacia, como son los antibióticos, debe advertirse a los pacientes que tomen dichos medicamentos como mínimo 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida.

Las formulaciones gastrorresistentes que contienen sustancias sensibles a la degradación gástrica, deben administrarse 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida.

### Paracetamol

Se utilizó paracetamol como un medicamento modelo para evaluar el efecto de lixisenatida sobre el vaciado gástrico. Tras la administración de una dosis única de 1.000 mg de paracetamol, el AUC y el  $t_{1/2}$  del paracetamol no cambiaron, con independencia del momento de su administración (antes o después de la inyección de lixisenatida). Cuando se administró 1 o 4 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la  $C_{máx}$  de paracetamol disminuyó en un 29% y un 31%, respectivamente, y la mediana del  $t_{máx}$  se retrasó en 2,0 y 1,75 horas, respectivamente. Con la dosis de mantenimiento de 20 mcg se ha predecido otro retraso en el  $t_{máx}$  y una  $C_{máx}$  reducida de paracetamol.

No se observaron efectos sobre la  $C_{máx}$  y el  $t_{máx}$  de paracetamol cuando se administró 1 hora antes de lixisenatida.

Según estos resultados, no se requiere realizar ajustes en la dosis de paracetamol pero, cuando se requiere un inicio de acción rápido por temas de eficacia, debe tenerse en cuenta el retraso de la  $t_{máx}$  observado cuando se administra paracetamol entre 1 y 4 horas después de lixisenatida.

### Anticonceptivos orales

Tras la administración de una dosis única de un anticonceptivo oral (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 hora antes o 11 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la  $C_{máx}$ , el AUC, el  $t_{1/2}$  y el  $t_{máx}$  de etinilestradiol y levonorgestrel permanecieron inalterados.

La administración del anticonceptivo oral 1 hora o 4 horas después de lixisenatida no afectó al AUC ni al  $t_{1/2}$  de etinilestradiol y levonorgestrel, mientras que la  $C_{máx}$  de etinilestradiol disminuyó en un 52% y un 39 %, respectivamente, y la  $C_{máx}$  de levonorgestrel disminuyó en un 46% y un 20%, respectivamente; la mediana del  $t_{máx}$  se retrasó de 1 a 3 horas.

La reducción de la  $C_{máx}$  tiene una importancia clínica limitada y no se requiere un ajuste de la dosis para los anticonceptivos orales.

### Atorvastatina

Cuando se administró lixisenatida 20 mcg junto con atorvastatina 40 mg por la mañana, durante 6 días, no se vio afectada la exposición a atorvastatina, mientras que la  $C_{máx}$  disminuyó en un 31% y el  $t_{máx}$  se retrasó en unas 3,25 horas.

No se observó aumento tan alto del  $t_{máx}$  cuando se administró la atorvastatina por la noche y lixisenatida por la mañana, pero la AUC y la  $C_{máx}$  de atorvastatina se incrementaron en un 27% y un 66%, respectivamente.

Estos cambios no son clínicamente relevantes y, en consecuencia, no se requieren ajustes de la dosis de atorvastatina cuando se administra conjuntamente con lixisenatida.

### Warfarina y otros derivados de la cumarina

Tras la administración concomitante de warfarina 25 mg con dosis repetidas de lixisenatida 20 mcg, no se vio afectada el AUC ni el INR (cociente internacional normalizado), mientras que la  $C_{máx}$  se redujo en un 19% y el  $t_{máx}$  se retrasó en unas 7 horas.

Teniendo en cuenta estos resultados, no se requieren ajustes de la dosis de warfarina cuando se administra conjuntamente con lixisenatida; sin embargo, durante el inicio o el final del tratamiento con lixisenatida, se recomienda una monitorización frecuente del INR en pacientes tratados con warfarina y/o derivados de la cumarina.

### Digoxina

Tras la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y digoxina 0,25 mg en estado estacionario, el AUC de digoxina no se vio afectado. El  $t_{máx}$  de digoxina se retrasó en unas 1,5 horas y la  $C_{máx}$  se redujo en un 26%.

Según estos resultados, no se requiere realizar ajustes en la dosis de digoxina cuando se administra conjuntamente con lixisenatida.

### Ramipril

Tras la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y ramipril 5 mg durante 6 días, el AUC de ramipril aumentó en un 21%, mientras que la  $C_{m\acute{a}x}$  disminuyó en un 63%. El AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  del metabolito activo (ramiprilato) no se vieron afectados. El  $t_{m\acute{a}x}$  de ramipril y ramiprilato se retrasó aproximadamente 2,5 horas.

Según estos resultados, no se requiere realizar ajustes en la dosis de ramipril cuando se administra conjuntamente con lixisenatida.

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

##### Mujeres en edad fértil

No se recomienda utilizar Lyxumia en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

##### Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Lyxumia en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El riesgo potencial para las personas se desconoce. No debe utilizarse Lyxumia durante el embarazo. En su lugar, se recomienda el uso de insulina. El tratamiento con Lyxumia debe interrumpirse en pacientes que se queden o deseen quedarse embarazadas.

##### Lactancia

Se desconoce si Lyxumia se excreta en la leche materna. No debe administrarse Lyxumia durante la lactancia.

##### Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad.

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

Lyxumia no influye o influye de manera insignificante en la capacidad para conducir o usar maquinaria. Si se administra junto con una sulfonilurea o con una insulina basal, se debe advertir a los pacientes de que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen o manejan maquinaria.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Más de 2.600 pacientes han recibido Lyxumia, bien sola o en combinación con metformina, una sulfonilurea (con o sin metformina) o una insulina basal (con o sin metformina, o con o sin una sulfonilurea) en 8 extensos estudios de fase III controlados con placebo o con control activo.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante estudios clínicos fueron náuseas, vómitos y diarrea. Estas reacciones fueron en su mayoría leves y transitorias. Además, tuvieron lugar hipoglucemia (cuando Lyxumia se administró combinado con una sulfonilurea y/o una insulina basal) y cefaleas. Se han notificado reacciones alérgicas en el 0,4% de los pacientes que recibieron Lyxumia.

##### Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas durante todo el período de tratamiento en los estudios de fase III controlados con placebo y con control activo. La tabla recoge las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia > 5%, si la frecuencia fue mayor entre los pacientes tratados con Lyxumia que entre los tratados con todos los comparadores. También se incluyen las reacciones adversas con una frecuencia  $\geq 1\%$  en el grupo de Lyxumia, cuando dicha frecuencia fue superior a 2 veces la frecuencia para el grupo de todos los comparadores.

La frecuencia de las reacciones adversas se define 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  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ . Dentro de la clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas durante todo el período de tratamiento en los estudios de fase III controlados con placebo y control activo (incluyendo el periodo que siguió el período de tratamiento principal de 24 semanas, en los estudios con una duración  $\geq 76$  semanas de tratamiento total).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia de aparición		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Gripe Infecciones de las vías respiratorias superiores Cistitis Infecciones víricas	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Reacción anafiláctica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipoglucemia (en combinación con una sulfonilurea y/o una insulina basal)	Hipoglucemia (en combinación con metformina sola)	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Mareos Somnolencia	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas Vómitos Diarrea	Dispepsia	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Dolor de espalda	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Prurito en el lugar de la inyección	

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Hipoglucemia*

En los pacientes en tratamiento con Lyxumia en monoterapia, se produjo hipoglucemia sintomática en el 1,7% de los pacientes tratados con lixisenatida y en el 1,6% de los tratados con placebo. Cuando Lyxumia es administrado en combinación con metformina sola, se produjo hipoglucemia sintomática en el 7,0% de los pacientes tratados con lixisenatida y en el 4,8 % de los tratados con placebo, durante todo el período de tratamiento.

En los pacientes que recibieron Lyxumia en combinación con una sulfonilurea y metformina, se produjo hipoglucemia sintomática en el 22% de los pacientes tratados con lixisenatida y en el 18,4% de los pacientes con placebo durante todo el período de tratamiento (diferencia absoluta 3,6%). Cuando Lyxumia se administró en combinación con una insulina basal con o sin metformina se produjo hipoglucemia

sintomática en el 42,1% de los pacientes con lixisenatida y en el 38,9 % de los pacientes con placebo durante todo el período de tratamiento (diferencia absoluta 3,2 %).

Durante todo el período de tratamiento, cuando Lyxumia se administró en combinación con una sulfonilurea sola, se produjo hipoglucemia sintomática en el 22,7 % de los pacientes tratados con lixisenatida versus el 15,2 % de los pacientes con placebo (diferencia absoluta 7,5 %). Cuando Lyxumia se administró con una combinación de una sulfonilurea y una insulina basal, se produjo hipoglucemia sintomática en el 47,2 % de los pacientes tratados con lixisenatida comparado con el 21,6 % de los pacientes con placebo (diferencia absoluta 25,6 %).

Globalmente, la incidencia de hipoglucemia sintomática intensa fue poco frecuente (0,4 % en los pacientes tratados con lixisenatida y 0,2% en los pacientes con placebo) durante todo el período de tratamiento de los estudios de fase III controlados con placebo.

#### *Trastornos gastrointestinales*

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el período de tratamiento principal de 24 semanas fueron náuseas y vómitos. La incidencia de náuseas fue mayor en el grupo de lixisenatida (26,1%) que en el grupo placebo (6,2%) y la incidencia de vómitos fue también más alta en el grupo lixisenatida (10,5%) que en el grupo placebo (1,8%). Los trastornos fueron en su mayoría leves y transitorios y se produjeron durante las 3 primeras semanas después de iniciar el tratamiento. A partir de ese momento, disminuyeron progresivamente durante las semanas siguientes.

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

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 3,9% de los pacientes que recibieron Lyxumia mientras que se notificaron en el 1,4% de los pacientes que recibieron placebo, durante el período de tratamiento principal de 24 semanas. La mayor parte de las reacciones fueron de intensidad leve y, por lo general, no dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

#### *Inmunogenicidad*

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunógenas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-lixisenatida después del tratamiento con Lyxumia, y así ocurrió, al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en el 69,8% de los pacientes que recibieron lixisenatida en los estudios controlados con placebo. El porcentaje de pacientes que dieron positivo para anticuerpos fue similar al final del período de tratamiento completo, de 76 semanas de duración. Al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en el 32,2 % de los pacientes positivos para anticuerpos, la concentración de anticuerpos estaba por encima del límite inferior de cuantificación, y al final del período de tratamiento completo de 76 semanas, el 44,7 % de los pacientes presentaban una concentración de anticuerpos por encima del límite inferior de cuantificación. Tras suspender el tratamiento, se siguieron pocos pacientes positivos para anticuerpos para evaluar el estado de anticuerpos; el porcentaje disminuyó aproximadamente un 90% dentro de los 3 meses y un 30% a los 6 meses o más.

Los cambios en la HbA<sub>1c</sub> desde la situación basal fueron similares tanto en los pacientes que dieron positivo para anticuerpos como en los que dieron negativo.

De los pacientes tratados con lixisenatida con medida de la HbA<sub>1c</sub>, el 79,3% eran negativos para anticuerpos o la concentración de estos se encontraba por debajo del límite inferior de cuantificación; en el 20,7% restante, la concentración de anticuerpos era cuantificable. En el subgrupo de pacientes (5,2 %) con las concentraciones de anticuerpos más altas, la mejoría media en la HbA<sub>1c</sub> en la semana 24 y en la semana 76 se encontraban en un intervalo clínicamente relevante; sin embargo, existía variabilidad en la respuesta glucémica y un 1,9% no tuvo reducción de la HbA<sub>1c</sub>. El hecho de dar positivo o negativo para anticuerpos no es predictivo de la reducción de HbA<sub>1c</sub> para un paciente concreto.

No se encontraron diferencias en el perfil de seguridad general entre los pacientes, ya fueran positivos o negativos para anticuerpos, a excepción de un aumento de la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección (el 4,7 % de los pacientes positivos para anticuerpos, comparado con el 2,5% de los pacientes negativos para anticuerpos durante el periodo entero de tratamiento). La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves, con independencia de que el paciente presentara o no anticuerpos.

No se produjo reactividad cruzada frente a glucagón nativo o GLP-1 endógeno.

#### *Reacciones alérgicas*

Se han notificado reacciones alérgicas posiblemente asociadas con lixisenatida (tales como reacción anafiláctica, angioedema y urticaria) en el 0,4% de los pacientes tratados con lixisenatida, mientras que en los pacientes tratados con placebo hubo menos de un 0,1% de reacciones alérgicas posiblemente asociadas durante el período de tratamiento principal de 24 semanas. En un 0,2% de los pacientes tratados con lixisenatida se notificaron reacciones anafilácticas frente a ninguna en el grupo placebo. La mayoría de estas reacciones alérgicas notificadas fueron de intensidad leve.

Durante los ensayos clínicos con lixisenatida se notificó un caso de reacción anafilactoide.

#### *Frecuencia cardiaca*

En un estudio en voluntarios sanos, se observó un aumento transitorio de la frecuencia cardiaca tras la administración de 20 mcg de lixisenatida.

Se han notificado arritmias cardiacas particularmente taquicardia (0,8% vs < 0,1%) y palpitaciones (1,5% vs 0,8%) en pacientes con lixisenatida comparado con los pacientes tratados con placebo.

#### *Retirada*

La incidencia de interrupción del tratamiento por reacciones adversas fue del 7,4% para Lyxumia, comparado con el 3,2% en el grupo placebo, durante el período de tratamiento principal de 24 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes, que condujeron a la interrupción del tratamiento en el grupo de lixisenatida, fueron náuseas (3,1%) y vómitos (1,2%).

## **4.9 Sobredosis**

Durante los estudios clínicos, se administraron dosis de hasta 30 mcg de lixisenatida dos veces al día a pacientes con diabetes tipo 2, en un estudio de 13 semanas. Se observó un aumento de la incidencia de trastornos gastrointestinales.

En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento de soporte apropiado acorde con los síntomas y signos clínicos del paciente, y la dosis de lixisenatida se debe reducir a la prescrita.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: **No asignado todavía** Código ATC: **No asignado todavía**

#### Mecanismo de acción

Lixisenatida es un agonista selectivo del receptor del GLP-1. El receptor de GLP-1 es la diana del GLP-1 nativo, una hormona endógena de tipo incretina que potencia la secreción de insulina dependiente de la glucosa por las células beta pancreáticas.

La acción de lixisenatida está mediada por una interacción específica con los receptores del GLP-1 que conduce a un aumento del adenosín monofosfato cíclico (cAMP) intracelular. Lixisenatida estimula la secreción de insulina cuando aumenta el nivel de glucosa en sangre, pero no en la normoglucemia, lo cual reduce el riesgo de hipoglucemia. Además, suprime la secreción de glucagón. En caso de hipoglucemia, se mantiene el mecanismo de rescate mediante la secreción de glucagón.

Lixisenatida enlentece el vaciado gástrico, reduciendo el ritmo de incorporación al sistema circulatorio de la glucosa aportada por los alimentos.

#### Efectos farmacodinámicos

Lixisenatida administrada una vez al día mejora el control glucémico mediante el efecto inmediato y sostenido de reducir las concentraciones de glucosa postprandial y en ayunas en pacientes con diabetes tipo 2.

Este efecto sobre la glucosa postprandial se confirmó en un estudio de 4 semanas de duración, versus a liraglutida 1,8 mg una vez al día. La reducción respecto al valor basal de la  $AUC_{0:30-4:30h}$  de la glucosa plasmática tras una prueba de ingesta de alimentos fue:

-227,25 h\*mg/dL (-12,61 h\*mmol/L) en el grupo de lixisenatida y -72,83 h\*mg/dL (-4,04 h\*mmol/L) en el grupo de liraglutida.

#### Eficacia clínica y seguridad

Los efectos de Lyxumia sobre el control glucémico se evaluaron en seis estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y en un estudio aleatorizado, abierto versus exenatida como comparador activo.

En los estudios participaron 3.825 pacientes con diabetes tipo 2 (de los cuales 2.445 se aleatorizaron para recibir lixisenatida), 48,2% varones y 51,8% mujeres.

Del total, 768 pacientes (447 aleatorizados para lixisenatida) eran  $\geq 65$  años, y 103 (57 aleatorizados para lixisenatida) eran  $\geq 75$  años.

En los estudios en fase III completados, se observó que más del 90% de la población de pacientes pudo continuar con las dosis de mantenimiento de 20 mcg Lyxumia una vez al día al final del período de tratamiento principal de 24 semanas.

- Control glucémico

#### *Tratamiento de combinación añadido con antidiabéticos orales*

Lyxumia administrado junto con metformina, pioglitazona o una sulfonilurea o una combinación de estos agentes mostró reducciones estadísticamente significativas de la  $HbA_{1c}$ , tanto en la glucosa plasmática en ayunas como en la postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos, comparado con placebo al final del período de tratamiento principal de 24 semanas (tablas 2 y 3). La reducción de la  $HbA_{1c}$  fue significativa con la administración una vez al día, tanto si se administraba por la mañana como por la noche.

Este efecto sobre la  $HbA_{1c}$  se mantuvo en los estudios a largo plazo de hasta 76 semanas de duración.

*Tratamiento añadido a metformina sola*

Tabla 2: Estudios, controlados con placebo, de combinación con metformina (resultados a las 24 semanas)

	Metformina como tratamiento de base				
	Lixisenatida 20 mcg (N=160)	Placebo (N = 159)	Lixisenatida 20 mcg		Placebo (N = 170)
			Mañana (N = 255)	Noche (N = 255)	
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>					
Basal	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Media MC de cambio respecto al período basal	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
<b>Pacientes (%) que alcanzan una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
<b>Peso corporal medio (kg)</b>					
Basal	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Media MC de cambio respecto al período basal	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

En un estudio con control activo, Lyxumia una vez al día demostró una reducción de la HbA<sub>1c</sub>, un -0,79% comparado con un -0,96% con exenatida dos veces al día, al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, con una diferencia de tratamiento media de 0,17% (95% CI: 0,033, 0,297) un porcentaje similar de pacientes que lograron una HbA<sub>1c</sub> menor del 7% en el grupo de Lyxumia (48,5 %) y en el de exenatida (49,8%).

La incidencia de náuseas fue del 24,5% en el grupo de lixisenatida, comparado con el 35,1% en el grupo de exenatida dos veces al día, y la incidencia de hipoglucemia sintomática con lixisenatida fue del 2,5%, durante el período de tratamiento principal de 24 semanas, comparado con el 7,9% el grupo de exenatida.

*Tratamiento añadido a una sulfonilurea sola o en combinación con metformina*

Tabla 3: Estudio controlado con placebo, en combinación con una sulfonilurea (resultados a las 24 semanas)

	Sulfonilurea como tratamiento de base con o sin metformina	
	Lixisenatida 20 mcg (N = 570)	Placebo (N = 286)
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>		
Basal	8,28	8,22
Media MC de cambio respecto al período basal	-0,85	-0,10
<b>Pacientes (%) que alcanzan una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	36,4	13,5
<b>Peso corporal medio (kg)</b>		
Basal	82,58	84,52
Media MC de cambio respecto al período basal	-1,76	-0,93

*Tratamiento añadido a pioglitazona sola o en combinación con metformina*

En un ensayo clínico, la adición de lixiseanatida a pioglitazona, con o sin metformina, en pacientes no controlados adecuadamente con pioglitazona, produjo una reducción de HbA<sub>1c</sub> del 0,90% desde el nivel basal, en comparación con una reducción del 0,34% en el grupo placebo, al final del periodo de tratamiento principal de 24 semanas. Al final de este periodo, el 52,3% de los pacientes tratados con lixisenatide alcanzaron un valor de HbA<sub>1c</sub> menor del 7%, en comparación con un 26,4% en el grupo placebo. Durante el periodo de tratamiento principal de 24 semanas, se notificaron náuseas en un 23,5% de los pacientes del grupo de lixisenatida, en comparación con un 10,6% en el grupo placebo, y se notificó hipoglicemia sintomática en el 3,4% de los pacientes tratados con lixisenatida, en comparación con un 1,2% en el grupo placebo.

*Tratamiento de combinación añadido con una insulina basal*

Lyxumia administrada con una insulina basal sola, o con una combinación de una insulina basal y metformina, o con una combinación de una insulina basal y una sulfonilurea, condujo a una reducción estadísticamente significativa de la HbA<sub>1c</sub> y en la glucosa postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos, comparado con placebo.

Tabla 4: Estudios controlados con placebo en combinación con una insulina basal (resultados a las 24 semanas)

	Insulina basal como tratamiento de base Sola o en combinación con metformina		Insulina basal como tratamiento de base Sola o en combinación con una sulfonilurea*	
	Lixisenatida 20 mcg (N = 327)	Placebo (N = 166)	Lixisenatida 20 mcg (N = 154)	Placebo (N = 157)
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>				
Basal	8,39	8,38	8,53	8,53
Media MC de cambio respecto al período basal	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
<b>Pacientes (%) que alcanzan una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	28,3	12,0	35,6	5,2
<b>Duración media de tratamiento con insulina basal en el inicio del estudio (años)</b>	3,06	3,2	2,94	3,01
<b>Cambio medio en la dosis de insulina basal (U)</b>				
Basal	53,62	57,65	24,87	24,11
Media MC de cambio respecto al período basal	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
<b>Peso corporal medio (kg)</b>				
Basal	87,39	89,11	65,99	65,60
Media MC de cambio respecto al período basal	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

\* Realizado en la población asiática

Se realizó un ensayo clínico en pacientes sin tratamiento previo con insulina y controlados de forma insuficiente con antidiabéticos orales. Este estudio tuvo un primer periodo de 12 semanas, durante las cuales se introdujo y tituló la insulina glargina, y un periodo de tratamiento de 24 semanas, durante el cual los pacientes recibieron lixisenatida o placebo, en combinación con insulina glargina y metformina, con o sin tiazolidinodionas. Durante este periodo la insulina glargina se tituló de forma continua. Durante el periodo inicial de 12 semanas, la adición y titulación de la insulina glargina produjo una reducción de HbA<sub>1c</sub> de, aproximadamente, un 1%. La adición de lixisenatida llevó a una reducción significativamente mayor de HbA<sub>1c</sub>, del 0,71%, en el grupo de lixisenatida, en comparación con un 0,40% en el grupo placebo. Al final del periodo de tratamiento de 24 semanas, el 56,3% de los pacientes tratados con lixisenatida consiguieron un HbA<sub>1c</sub> menor del 7%, en comparación con un 38,5% en el grupo placebo. Durante el periodo de tratamiento de 24 semanas, el 22,4% de los pacientes tratados con lixisenatida notificó, al menos, un episodio hipoglucémico sintomático, en comparación con un 13,5% en el grupo

placebo. La incidencia de hipoglicemia en el grupo de lixisenatida aumentó, principalmente, durante las 6 primeras semanas de tratamiento y, a partir de ese momento, fue similar al grupo placebo.

- Glucosa plasmática en ayunas

Las reducciones de la glucosa plasmática en ayunas conseguidas mediante el tratamiento con Lyxumia oscilaron entre 0,42 mmol/l y 1,19 mmol/L entre el período basal y el final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en estudios controlados con placebo.

- Glucosa postprandial

El tratamiento con Lyxumia produjo una reducción de la glucosa postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos estadísticamente superior a placebo, cualquiera que fuese el tratamiento de base. Las reducciones con Lyxumia oscilaron entre 4,51 y 7,96 mmol/L entre el período basal y el final del período de tratamiento principal de 24 semanas en todos los estudios en los que se midió la glucosa postprandial; del 26,2% al 46,8% de los pacientes obtuvieron unos valores de glucosa postprandial a las 2 horas inferiores a 7,8 mmol/L.

- Peso corporal

El tratamiento con Lyxumia combinado con metformina y/o una sulfonilurea se tradujo en un cambio del peso corporal, que se mantuvo en el tiempo, respecto al período basal en todos los estudios controlados, con valores que oscilaron entre 1,76 kg y 2,96 kg al final del período de tratamiento principal de 24 semanas.

También se observó un cambio del peso corporal, respecto al período basal, que osciló entre 0,38 kg y 1,80 kg en los pacientes tratados con lixisenatida que recibieron una dosis fija de insulina basal sola o combinada con metformina o una sulfonilurea.

En los pacientes recién iniciados en el tratamiento con insulina, el peso corporal se mantuvo casi sin cambios en el grupo de lixisenatida, mientras que en el grupo placebo se observó un aumento.

Este efecto de disminución del peso corporal se mantuvo en los estudios a largo plazo de hasta 76 semanas de duración.

La disminución del peso corporal es independiente de la aparición de náuseas o vómitos.

- Función de las células beta

Los estudios clínicos con Lyxumia indican una mejoría del funcionamiento de las células beta medido mediante el índice de la evaluación del modelo de homeostasia para la función de las células beta (HOMA- $\beta$ ).

En pacientes con diabetes tipo 2 (n=20) se demostró, tras una dosis única de Lyxumia, la restauración de la primera fase de secreción de insulina y la mejora de la segunda fase de secreción de insulina en respuesta a un bolo intravenoso de glucosa.

- Evaluación cardiovascular

No se observó aumento de la frecuencia cardiaca media en pacientes con diabetes tipo 2 en ninguno de los estudios controlados con placebo de fase III.

En los estudios controlados con placebo de fase III, se constató una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica de hasta 2,1 mm Hg y 1,5 mm Hg, respectivamente.

Un meta análisis de todos los eventos cardiovasculares declarados individualmente (muerte CV, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, hospitalización por angina inestable, hospitalización con insuficiencia cardiaca y procedimiento de revascularización coronaria) de 8 estudios fase 3 controlados con placebo que incluían 2.673 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con lixisenatida y 1.448 pacientes tratados con placebo mostró una tasa de riesgo de 1,03 (95% intervalo de confianza 0,64, 1,66) para lixisenatida versus placebo. El número de eventos en estudios clínicos fue bajo (1,9% en pacientes tratados con lixisenatida y 1,8 % en pacientes con placebo) impidiendo conclusiones firmes. La incidencia de efectos CV individuales (lixisenatida vs placebo) fue: muerte CV (0,3% vs 0,3%), infarto de miocardio no fatal (0,4% vs 0,4%), ictus no fatal (0,7% vs 0,4%), hospitalización por angina inestable (cero vs 0,1%),

hospitalización por insuficiencia cardíaca (0,1% vs cero) y procedimiento de revascularización coronaria (0,7% vs 1,0%).

### Población pediátrica

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras la administración subcutánea a pacientes con diabetes tipo 2, la tasa de absorción de lixisenatida es rápida y no se ve afectada por la dosis administrada. La mediana del  $t_{m\acute{a}x}$  es de 1 a 3,5 horas en estos pacientes, con independencia de la dosis y de si se administraban una o múltiples dosis de lixisenatida. No existen diferencias clínicamente relevantes en la tasa de absorción cuando lixisenatida se administra de forma subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo.

### Distribución

Lixisenatida muestra un nivel de unión a proteínas humanas moderado (55%). El volumen de distribución aparente tras la administración subcutánea de lixisenatida ( $V_z/F$ ) es de unos 100 L.

### Biotransformación y eliminación

Al tratarse de un péptido, lixisenatida se elimina por filtración glomerular, seguido de reabsorción tubular y posterior degradación metabólica, que da como resultado péptidos de menor tamaño y aminoácidos, los cuales se reincorporan al metabolismo de las proteínas.

Tras la administración de múltiples dosis a pacientes con diabetes tipo 2, la semivida terminal media fue de aproximadamente 3 h y el aclaramiento aparente medio ( $CL/F$ ), de unos 35 l/h.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se observaron diferencias relevantes en la media  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC de lixisenatida entre pacientes con función renal normal y pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault de 50-80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 - 50 ml/min) el AUC aumentó un 24%, y en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 15 -30 ml/min) el AUC aumentó un 46%.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Dado que lixisenatida se elimina principalmente por vía renal, no se ha realizado ningún estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica. No se espera que la disfunción hepática afecte a la farmacocinética de lixisenatida.

#### *Sexo*

El sexo no tiene efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de lixisenatida.

#### *Raza*

El origen étnico no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de lixisenatida, según los resultados de los estudios farmacocinéticos realizados con pacientes caucásicos, japoneses y chinos.

#### *Pacientes de edad avanzada*

La edad no afecta de forma clínicamente relevante a la farmacocinética de lixisenatida. En un estudio de farmacocinética con ancianos no diabéticos, la administración de lixisenatida 20 mcg produjo un incremento medio en la AUC de lixisenatida del 29% en esta población (11 sujetos entre 65 y 74 años y 7 sujetos  $\geq 75$  años), comparado con 18 sujetos con edades comprendidas entre 18 y 45 años, probablemente relacionado con la disminución de la función renal en el grupo de más edad.

#### *Peso corporal*

El peso corporal no tiene un efecto clínicamente relevante sobre el AUC de lixisenatida.

### **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 de farmacología de seguridad y toxicología.

En estudios de carcinogenicidad subcutánea de 2 años, se observaron tumores no letales en células C tiroideas en ratas y ratones, que se consideraron causados por un mecanismo no genotóxico mediado por el receptor GLP-1, al que los roedores son particularmente sensibles. En ratas, se observó hiperplasia y adenoma de células C con todas las dosis y no pudo definirse el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL). En ratones, estos efectos ocurrieron para un nivel de exposición 9,3 veces superior a la dosis terapéutica en humanos. En ratones no se observaron carcinomas de células C y en ratas aparecieron carcinomas para una exposición unas 900 veces superior a la dosis terapéutica en humanos. En un estudio de carcinogenicidad subcutánea, de 2 años de duración, en ratones, se observaron 3 casos de adenocarcinoma de endometrio en el grupo de dosis media, con un aumento estadísticamente significativo correspondiente a un nivel de exposición de 97 veces. No se demostró ningún efecto relacionado con el tratamiento.

Los estudios en animales no indicaron efectos lesivos directos con respecto a la fertilidad de machos y hembras en ratas.

Se observaron lesiones reversibles testiculares y epididimales en perros tratados con lixisenatida. No se observaron efectos relacionados sobre la espermatogénesis en hombres sanos. En estudios de desarrollo embrionario se observaron, malformaciones, retraso en el crecimiento, retraso en la osificación y efectos esqueléticos en ratas a todas las dosis (5 veces el ratio de exposición comparado con la exposición en humanos) y en conejos a altas dosis (32 veces el ratio de exposición comparado con la exposición en humanos) de lixisenatida. En ambas especies hubo una ligera toxicidad maternal consistente en la reducción del consumo de alimentos y peso corporal disminuido.

El crecimiento neonatal se redujo en ratas macho expuestas a elevadas dosis de lixisenatida durante los últimos estadios de la gestación y durante la lactancia, y se observó un ligero incremento de la mortalidad de la camada.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Glicerol al 85%

Acetato de sodio trihidratado

Metionina

Metacresol

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Solución de hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Período de validez**

2 años.

*Después del primer uso:* 14 días

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

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

No congelar.

Conservar alejado del compartimento de congelación.

*Después del primer uso:*

Conservar por debajo de 30 °C. No congelar.

No guardar con la aguja incorporada. Mantener la pluma con el capuchón incorporado para protegerla de la luz.

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

Cartucho de vidrio tipo I con un émbolo de goma (bromobutilo), capuchones con lengüeta (aluminio) en los que se insertan discos selladores laminados (goma de bromobutilo en el lado del producto y poliisopreno en el exterior). Cada cartucho está ensamblado en una pluma desechable.

Cada pluma precargada de color morado contiene 3 ml de solución que libera 14 dosis de 20 mcg.

Envases que contienen 1, 2 y 6 plumas precargadas de color morado.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Lyxumia no debe utilizarse si se ha congelado.

Lyxumia puede usarse con agujas para pluma desechables del calibre 29 a 32. Las agujas de la pluma no están incluidas.

Debe explicarse al paciente la forma de desechar la aguja después de cada uso, conforme a la normativa local, y advertirle de que debe guardar la pluma sin la aguja incorporada. Esto ayuda a evitar la contaminación y el posible bloqueo de la aguja. La pluma es para utilizar por un solo paciente.

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**

grupo sanofi-aventis  
54, rue La Boétie  
F – 75008 París  
Francia

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

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

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

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

## 11. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Envase de inicio de tratamiento  
Lyxumia 10 microgramos solución inyectable  
Lyxumia 20 microgramos solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada dosis (0,2 ml) contiene 10 microgramos (mcg) de lixisenatida (50 mcg por ml).  
Cada dosis (0,2 ml) contiene 20 microgramos (mcg) de lixisenatida (100 mcg por ml).

Excipientes con efecto conocido:  
Cada dosis contiene 54 microgramos de metacresol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).  
Solución transparente e incolora.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Lyxumia está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos para alcanzar el control glucémico, en combinación con medicamentos hipoglucemiantes y/o insulina basal cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado (ver secciones 4.4 y 5.1 sobre los datos disponibles para las diferentes combinaciones).

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

Dosis inicial: se comienza con una dosis de 10 mcg de Lyxumia, una vez al día, durante 14 días.

Dosis de mantenimiento: a partir del día 15, se continúa con una dosis fija de 20 mcg de Lyxumia, una vez al día.

Lyxumia 20 microgramos solución inyectable está disponible como dosis de mantenimiento.

Lyxumia se administra una vez al día, dentro de la hora anterior a la primera comida del día o a la cena. Si se olvida una dosis de Lyxumia, se deberá inyectar dentro de la hora anterior a la siguiente comida.

Si se añade Lyxumia a un tratamiento ya establecido con metformina, no deberá modificarse la dosis actual de este medicamento.

Si se añade Lyxumia a un tratamiento ya establecido con una sulfonilurea, o con una insulina basal, puede considerarse una disminución de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal, con el fin de reducir el riesgo de hipoglucemia. Lyxumia no debe administrarse con la combinación de una insulina basal y una sulfonilurea debido al incremento del riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). El uso de Lyxumia no requiere un control específico de la glucosa en sangre. Sin embargo, cuando se administra en combinación con una sulfonilurea o con una insulina basal, puede ser necesario el control o el autocontrol de la glucosa en sangre para ajustar las dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada (pacientes $\geq 65$ años)*

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad. La experiencia clínica en pacientes de edad  $\geq 75$  años es limitada (ver secciones 5.1 y 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina: 50 - 80 ml/min).

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina: 30-50 ml/min) por lo que Lyxumia deberá utilizarse con precaución en esta población.

No hay experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina: menos de 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal y, por tanto, no se recomienda el uso de Lyxumia en estas poblaciones (ver sección 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de lixisenatida en niños y adolescentes menores de 18 años. No existen datos disponibles.

### Forma de administración

Lyxumia debe inyectarse por vía subcutánea en el muslo, el abdomen o en la parte superior del brazo. No debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

No hay experiencia terapéutica con lixisenatida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y no debe usarse en estos pacientes. Lixisenatida no debe utilizarse para tratar la cetoacidosis diabética.

### Pancreatitis aguda

El uso de agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) se ha asociado a riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Debe informarse a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal intenso y persistente. Si hay sospecha de pancreatitis, debe interrumpirse el tratamiento con lixisenatida y, en caso de confirmarse la pancreatitis aguda, no se volverá a instaurar el tratamiento. Debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

### Enfermedad gastrointestinal grave

El uso de agonistas del receptor del GLP-1 podría asociarse a reacciones adversas gastrointestinales. Lixisenatida no se ha estudiado en pacientes con enfermedades gastrointestinales graves, incluyendo la gastroparesia grave y, por tanto, no se recomienda su uso en estos pacientes.

### Insuficiencia renal

Existe experiencia terapéutica limitada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina: 30-50 ml/min) y ninguna en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal. Lyxumia debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal en etapa terminal (ver secciones 4.2 y 5.2).

### Hipoglucemia

Los pacientes que reciben Lyxumia con una sulfonilurea, o con una insulina basal, pueden tener un riesgo mayor de sufrir hipoglucemia. Con el fin de disminuir dicho riesgo, debe contemplarse la reducción de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal (ver sección 4.2). Lyxumia no debe administrarse con la combinación de una insulina basal y una sulfonilurea debido a un incremento del riesgo de hipoglucemia.

### Medicamentos concomitantes

El retraso del vaciado gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Lyxumia debe utilizarse con precaución en pacientes que reciben medicamentos orales que requieren una rápida absorción gastrointestinal, una cuidadosa monitorización clínica o tienen un índice terapéutico estrecho. Las recomendaciones específicas sobre la toma de dichos medicamentos se facilitan en la sección 4.5.

### Poblaciones no estudiadas

No se ha estudiado la combinación de lixisenatida con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

### Deshidratación

Respecto a las reacciones adversas gastrointestinales, debe advertirse a los pacientes tratados con Lyxumia del riesgo potencial de deshidratación, y tomar precauciones para evitar la depleción de líquidos.

### Excipientes

Este medicamento contiene metacresol, que puede provocar reacciones alérgicas.

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

Lixisenatida es un péptido y no se metaboliza por el citocromo P450. En los estudios *in vitro* se observó que lixisenatida no afecta a la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 o a los transportadores humanos analizados.

El retraso en el vaciado gástrico provocado por lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Los pacientes que reciben medicamentos que tienen un índice terapéutico estrecho o medicamentos que requieren una cuidadosa monitorización clínica deben seguirse de cerca, especialmente al iniciar el tratamiento con lixisenatida. Estos medicamentos deben tomarse de forma estandarizada en relación con lixisenatida. Si dichos medicamentos tienen que administrarse con alimentos, debe advertirse a los pacientes, si fuera posible, que los tomen con una comida cuando lixisenatida no sea administrada.

Para medicamentos orales que son particularmente dependientes de las concentraciones umbral para la eficacia, como son los antibióticos, debe advertirse a los pacientes que tomen dichos medicamentos como mínimo 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida.

Las formulaciones gastrorresistentes que contienen sustancias sensibles a la degradación gástrica, deben administrarse 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida.

### Paracetamol

Se utilizó paracetamol como un medicamento modelo para evaluar el efecto de lixisenatida sobre el vaciado gástrico. Tras la administración de una dosis única de 1.000 mg de paracetamol, el AUC y el  $t_{1/2}$  del paracetamol no cambiaron, con independencia del momento de su administración (antes o después de la inyección de lixisenatida). Cuando se administró 1 o 4 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la  $C_{máx}$  de paracetamol disminuyó en un 29% y un 31%, respectivamente, y la mediana del  $t_{máx}$  se retrasó en 2,0 y 1,75 horas, respectivamente. Con la dosis de mantenimiento de 20 mcg se ha predecido otro retraso en el  $t_{máx}$  y una  $C_{máx}$  reducida de paracetamol.

No se observaron efectos sobre la  $C_{máx}$  y el  $t_{máx}$  de paracetamol cuando se administró 1 hora antes de lixisenatida.

Según estos resultados, no se requiere realizar ajustes en la dosis de paracetamol pero, cuando se requiere un inicio de acción rápido por temas de eficacia, debe tenerse en cuenta el retraso de la  $t_{máx}$  observado cuando se administra paracetamol entre 1 y 4 horas después de lixisenatida.

### Anticonceptivos orales

Tras la administración de una dosis única de un anticonceptivo oral (etinilestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 hora antes o 11 horas después de 10 mcg de lixisenatida, la  $C_{máx}$ , el AUC, el  $t_{1/2}$  y el  $t_{máx}$  de etinilestradiol y levonorgestrel permanecieron inalterados.

La administración del anticonceptivo oral 1 hora o 4 horas después de lixisenatida no afectó al AUC ni al  $t_{1/2}$  de etinilestradiol y levonorgestrel, mientras que la  $C_{máx}$  de etinilestradiol disminuyó en un 52% y un 39 %, respectivamente, y la  $C_{máx}$  de levonorgestrel disminuyó en un 46% y un 20%, respectivamente; la mediana del  $t_{máx}$  se retrasó de 1 a 3 horas.

La reducción de la  $C_{máx}$  tiene una importancia clínica limitada y no se requiere un ajuste de la dosis para los anticonceptivos orales.

### Atorvastatina

Cuando se administró lixisenatida 20 mcg junto con atorvastatina 40 mg por la mañana, durante 6 días, no se vio afectada la exposición a atorvastatina, mientras que la  $C_{máx}$  disminuyó en un 31% y el  $t_{máx}$  se retrasó en unas 3,25 horas.

No se observó aumento tan alto del  $t_{máx}$  cuando se administró la atorvastatina por la noche y lixisenatida por la mañana, pero la AUC y la  $C_{máx}$  de atorvastatina se incrementaron en un 27% y un 66%, respectivamente.

Estos cambios no son clínicamente relevantes y, en consecuencia, no se requieren ajustes de la dosis de atorvastatina cuando se administra conjuntamente con lixisenatida.

### Warfarina y otros derivados de la cumarina

Tras la administración concomitante de warfarina 25 mg con dosis repetidas de lixisenatida 20 mcg, no se vio afectada el AUC ni el INR (cociente internacional normalizado), mientras que la  $C_{máx}$  se redujo en un 19% y el  $t_{máx}$  se retrasó en unas 7 horas.

Teniendo en cuenta estos resultados, no se requieren ajustes de la dosis de warfarina cuando se administra conjuntamente con lixisenatida; sin embargo, durante el inicio o el final del tratamiento con lixisenatida, se recomienda una monitorización frecuente del INR en pacientes tratados con warfarina y/o derivados de la cumarina.

### Digoxina

Tras la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y digoxina 0,25 mg en estado estacionario, el AUC de digoxina no se vio afectado. El  $t_{máx}$  de digoxina se retrasó en unas 1,5 horas y la  $C_{máx}$  se redujo en un 26%.

Según estos resultados, no se requiere realizar ajustes en la dosis de digoxina cuando se administra conjuntamente con lixisenatida.

### Ramipril

Tras la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y ramipril 5 mg durante 6 días, el AUC de ramipril aumentó en un 21%, mientras que la  $C_{m\acute{a}x}$  disminuyó en un 63%. El AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  del metabolito activo (ramiprilato) no se vieron afectados. El  $t_{m\acute{a}x}$  de ramipril y ramiprilato se retrasó aproximadamente 2,5 horas.

Según estos resultados, no se requiere realizar ajustes en la dosis de ramipril cuando se administra conjuntamente con lixisenatida.

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

##### Mujeres en edad fértil

No se recomienda utilizar Lyxumia en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

##### Embarazo

No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Lyxumia en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El riesgo potencial para las personas se desconoce. No debe utilizarse Lyxumia durante el embarazo. En su lugar, se recomienda el uso de insulina. El tratamiento con Lyxumia debe interrumpirse en pacientes que se queden o deseen quedarse embarazadas.

##### Lactancia

Se desconoce si Lyxumia se excreta en la leche materna. No debe administrarse Lyxumia durante la lactancia.

##### Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad.

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

Lyxumia no influye o influye de manera insignificante en la capacidad para conducir o usar maquinaria. Si se administra junto con una sulfonilurea o con una insulina basal, se debe advertir a los pacientes de que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen o manejan maquinaria.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

Más de 2.600 pacientes han recibido Lyxumia, bien sola o en combinación con metformina, una sulfonilurea (con o sin metformina) o una insulina basal (con o sin metformina, o con o sin una sulfonilurea) en 8 extensos estudios de fase III controlados con placebo o con control activo.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante estudios clínicos fueron náuseas, vómitos y diarrea. Estas reacciones fueron en su mayoría leves y transitorias. Además, tuvieron lugar hipoglucemia (cuando Lyxumia se administró combinado con una sulfonilurea y/o una insulina basal) y cefaleas. Se han notificado reacciones alérgicas en el 0,4% de los pacientes que recibieron Lyxumia.

##### Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas notificadas durante todo el período de tratamiento en los estudios de fase III controlados con placebo y con control activo. La tabla recoge las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia > 5%, si la frecuencia fue mayor entre los pacientes tratados con Lyxumia que entre los tratados con todos los comparadores. También se incluyen las reacciones adversas con una frecuencia  $\geq 1\%$  en el grupo de Lyxumia, cuando dicha frecuencia fue superior a 2 veces la frecuencia para el grupo de todos los comparadores.

La frecuencia de las reacciones adversas se define 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  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ . Dentro de la clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas durante todo el período de tratamiento en los estudios de fase III controlados con placebo y control activo (incluyendo el periodo que siguió el período de tratamiento principal de 24 semanas, en los estudios con una duración  $\geq 76$  semanas de tratamiento total).

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia de aparición		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<b>Infecciones e infestaciones</b>		Gripe Infecciones de las vías respiratorias superiores Cistitis Infecciones víricas	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			Reacción anafiláctica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipoglucemia (en combinación con una sulfonilurea y/o una insulina basal)	Hipoglucemia (en combinación con metformina sola)	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea	Mareos Somnolencia	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas Vómitos Diarrea	Dispepsia	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			Urticaria
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Dolor de espalda	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Prurito en el lugar de la inyección	

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Hipoglucemia*

En los pacientes en tratamiento con Lyxumia en monoterapia, se produjo hipoglucemia sintomática en el 1,7% de los pacientes tratados con lixisenatida y en el 1,6% de los tratados con placebo. Cuando Lyxumia es administrado en combinación con metformina sola, se produjo hipoglucemia sintomática en el 7,0% de los pacientes tratados con lixisenatida y en el 4,8 % de los tratados con placebo, durante todo el período de tratamiento.

En los pacientes que recibieron Lyxumia en combinación con una sulfonilurea y metformina, se produjo hipoglucemia sintomática en el 22% de los pacientes tratados con lixisenatida y en el 18,4% de los pacientes con placebo durante todo el período de tratamiento (diferencia absoluta 3,6%). Cuando Lyxumia se administró en combinación con una insulina basal con o sin metformina se produjo hipoglucemia

sintomática en el 42,1% de los pacientes con lixisenatida y en el 38,9 % de los pacientes con placebo durante todo el período de tratamiento (diferencia absoluta 3,2 %).

Durante todo el período de tratamiento, cuando Lyxumia se administró en combinación con una sulfonilurea sola, se produjo hipoglucemia sintomática en el 22,7 % de los pacientes tratados con lixisenatida versus el 15,2 % de los pacientes con placebo (diferencia absoluta 7,5 %). Cuando Lyxumia se administró con una combinación de una sulfonilurea y una insulina basal, se produjo hipoglucemia sintomática en el 47,2 % de los pacientes tratados con lixisenatida comparado con el 21,6 % de los pacientes con placebo (diferencia absoluta 25,6 %).

Globalmente, la incidencia de hipoglucemia sintomática intensa fue poco frecuente (0,4 % en los pacientes tratados con lixisenatida y 0,2% en los pacientes con placebo) durante todo el período de tratamiento de los estudios de fase III controlados con placebo.

#### *Trastornos gastrointestinales*

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el período de tratamiento principal de 24 semanas fueron náuseas y vómitos. La incidencia de náuseas fue mayor en el grupo de lixisenatida (26,1%) que en el grupo placebo (6,2%) y la incidencia de vómitos fue también más alta en el grupo lixisenatida (10,5%) que en el grupo placebo (1,8%). Los trastornos fueron en su mayoría leves y transitorios y se produjeron durante las 3 primeras semanas después de iniciar el tratamiento. A partir de ese momento, disminuyeron progresivamente durante las semanas siguientes.

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

Se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en el 3,9% de los pacientes que recibieron Lyxumia mientras que se notificaron en el 1,4% de los pacientes que recibieron placebo, durante el período de tratamiento principal de 24 semanas. La mayor parte de las reacciones fueron de intensidad leve y, por lo general, no dieron lugar a la interrupción del tratamiento.

#### *Inmunogenicidad*

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunógenas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-lixisenatida después del tratamiento con Lyxumia, y así ocurrió, al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en el 69,8% de los pacientes que recibieron lixisenatida en los estudios controlados con placebo. El porcentaje de pacientes que dieron positivo para anticuerpos fue similar al final del período de tratamiento completo, de 76 semanas de duración. Al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en el 32,2 % de los pacientes positivos para anticuerpos, la concentración de anticuerpos estaba por encima del límite inferior de cuantificación, y al final del período de tratamiento completo de 76 semanas, el 44,7 % de los pacientes presentaban una concentración de anticuerpos por encima del límite inferior de cuantificación. Tras suspender el tratamiento, se siguieron pocos pacientes positivos para anticuerpos para evaluar el estado de anticuerpos; el porcentaje disminuyó aproximadamente un 90% dentro de los 3 meses y un 30% a los 6 meses o más.

Los cambios en la HbA<sub>1c</sub> desde la situación basal fueron similares tanto en los pacientes que dieron positivo para anticuerpos como en los que dieron negativo.

De los pacientes tratados con lixisenatida con medida de la HbA<sub>1c</sub>, el 79,3% eran negativos para anticuerpos o la concentración de estos se encontraba por debajo del límite inferior de cuantificación; en el 20,7% restante, la concentración de anticuerpos era cuantificable. En el subgrupo de pacientes (5,2 %) con las concentraciones de anticuerpos más altas, la mejoría media en la HbA<sub>1c</sub> en la semana 24 y en la semana 76 se encontraban en un intervalo clínicamente relevante; sin embargo, existía variabilidad en la respuesta glucémica y un 1,9% no tuvo reducción de la HbA<sub>1c</sub>. El hecho de dar positivo o negativo para anticuerpos no es predictivo de la reducción de HbA<sub>1c</sub> para un paciente concreto.

No se encontraron diferencias en el perfil de seguridad general entre los pacientes, ya fueran positivos o negativos para anticuerpos, a excepción de un aumento de la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección (el 4,7 % de los pacientes positivos para anticuerpos, comparado con el 2,5% de los pacientes negativos para anticuerpos durante el periodo entero de tratamiento). La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves, con independencia de que el paciente presentara o no anticuerpos.

No se produjo reactividad cruzada frente a glucagón nativo o GLP-1 endógeno.

#### *Reacciones alérgicas*

Se han notificado reacciones alérgicas posiblemente asociadas con lixisenatida (tales como reacción anafiláctica, angioedema y urticaria) en el 0,4% de los pacientes tratados con lixisenatida, mientras que en los pacientes tratados con placebo hubo menos de un 0,1% de reacciones alérgicas posiblemente asociadas durante el período de tratamiento principal de 24 semanas. En un 0,2% de los pacientes tratados con lixisenatida se notificaron reacciones anafilácticas frente a ninguna en el grupo placebo. La mayoría de estas reacciones alérgicas notificadas fueron de intensidad leve.

Durante los ensayos clínicos con lixisenatida se notificó un caso de reacción anafilactoide.

#### *Frecuencia cardiaca*

En un estudio en voluntarios sanos, se observó un aumento transitorio de la frecuencia cardiaca tras la administración de 20 mcg de lixisenatida.

Se han notificado arritmias cardiacas particularmente taquicardia (0,8% vs < 0,1%) y palpitaciones (1,5% vs 0,8%) en pacientes con lixisenatida comparado con los pacientes tratados con placebo.

#### *Retirada*

La incidencia de interrupción del tratamiento por reacciones adversas fue del 7,4% para Lyxumia, comparado con el 3,2% en el grupo placebo, durante el período de tratamiento principal de 24 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes, que condujeron a la interrupción del tratamiento en el grupo de lixisenatida, fueron náuseas (3,1%) y vómitos (1,2%).

## **4.9 Sobredosis**

Durante los estudios clínicos, se administraron dosis de hasta 30 mcg de lixisenatida dos veces al día a pacientes con diabetes tipo 2, en un estudio de 13 semanas. Se observó un aumento de la incidencia de trastornos gastrointestinales.

En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento de soporte apropiado acorde con los síntomas y signos clínicos del paciente, y la dosis de lixisenatida se debe reducir a la prescrita.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: **No asignado todavía** Código ATC: **No asignado todavía**

#### Mecanismo de acción

Lixisenatida es un agonista selectivo del receptor del GLP-1. El receptor de GLP-1 es la diana del GLP-1 nativo, una hormona endógena de tipo incretina que potencia la secreción de insulina dependiente de la glucosa por las células beta pancreáticas.

La acción de lixisenatida está mediada por una interacción específica con los receptores del GLP-1 que conduce a un aumento del adenosín monofosfato cíclico (cAMP) intracelular. Lixisenatida estimula la secreción de insulina cuando aumenta el nivel de glucosa en sangre, pero no en la normoglucemia, lo cual reduce el riesgo de hipoglucemia. Además, suprime la secreción de glucagón. En caso de hipoglucemia, se mantiene el mecanismo de rescate mediante la secreción de glucagón.

Lixisenatida enlentece el vaciado gástrico, reduciendo el ritmo de incorporación al sistema circulatorio de la glucosa aportada por los alimentos.

#### Efectos farmacodinámicos

Lixisenatida administrada una vez al día mejora el control glucémico mediante el efecto inmediato y mantenido de reducir las concentraciones de glucosa postprandial y en ayunas en pacientes con diabetes tipo 2.

Este efecto sobre la glucosa postprandial se confirmó en un estudio de 4 semanas de duración, versus a liraglutida 1,8 mg una vez al día. La reducción respecto al valor basal de la  $AUC_{0:30-4:30h}$  de la glucosa plasmática tras una prueba de ingesta de alimentos fue:

-227,25 h\*mg/dL (-12,61 h\*mmol/L) en el grupo de lixisenatida y -72,83 h\*mg/dL (-4,04 h\*mmol/L) en el grupo de liraglutida.

#### Eficacia clínica y seguridad

Los efectos de Lyxumia sobre el control glucémico se evaluaron en seis estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo y en un estudio aleatorizado, abierto versus exenatida como comparador activo.

En los estudios participaron 3.825 pacientes con diabetes tipo 2 (de los cuales 2.445 se aleatorizaron para recibir lixisenatida), 48,2% varones y 51,8% mujeres.

Del total, 768 pacientes (447 aleatorizados para lixisenatida) eran  $\geq 65$  años, y 103 (57 aleatorizados para lixisenatida) eran  $\geq 75$  años.

En los estudios en fase III completados, se observó que más del 90% de la población de pacientes pudo continuar con las dosis de mantenimiento de 20 mcg Lyxumia una vez al día al final del período de tratamiento principal de 24 semanas.

- Control glucémico

#### Tratamiento de combinación añadido con antidiabéticos orales

Lyxumia administrado junto con metformina, pioglitazona o una sulfonilurea o una combinación de estos agentes mostró reducciones estadísticamente significativas de la  $HbA_{1c}$ , tanto en la glucosa plasmática en ayunas como en la postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos, comparado con placebo al final del período de tratamiento principal de 24 semanas (tablas 2 y 3). La reducción de la  $HbA_{1c}$  fue significativa con la administración una vez al día, tanto si se administraba por la mañana como por la noche.

Este efecto sobre la  $HbA_{1c}$  se mantuvo en los estudios a largo plazo de hasta 76 semanas de duración.

*Tratamiento añadido a metformina sola*

Tabla 2: Estudios, controlados con placebo, de combinación con metformina (resultados a las 24 semanas)

	Metformina como tratamiento de base				
	Lixisenatida 20 mcg (N=160)	Placebo (N = 159)	Lixisenatida 20 mcg		Placebo (N = 170)
			Mañana (N = 255)	Noche (N = 255)	
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>					
Basal	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Media MC de cambio respecto al período basal	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
<b>Pacientes (%) que alcanzan una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
<b>Peso corporal medio (kg)</b>					
Basal	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Media MC de cambio respecto al período basal	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

En un estudio con control activo, Lyxumia una vez al día demostró una reducción de la HbA<sub>1c</sub>, un -0,79% comparado con un -0,96% con exenatida dos veces al día, al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, con una diferencia de tratamiento media de 0,17% (95% CI: 0,033, 0,297) un porcentaje similar de pacientes que lograron una HbA<sub>1c</sub> menor del 7% en el grupo de Lyxumia (48,5 %) y en el de exenatida (49,8%).

La incidencia de náuseas fue del 24,5% en el grupo de lixisenatida, comparado con el 35,1% en el grupo de exenatida dos veces al día, y la incidencia de hipoglucemia sintomática con lixisenatida fue del 2,5%, durante el período de tratamiento principal de 24 semanas, comparado con el 7,9% el grupo de exenatida.

*Tratamiento añadido a una sulfonilurea sola o en combinación con metformina*

Tabla 3: Estudio controlado con placebo, en combinación con una sulfonilurea (resultados a las 24 semanas)

	Sulfonilurea como tratamiento de base con o sin metformina	
	Lixisenatida 20 mcg (N = 570)	Placebo (N = 286)
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>		
Basal	8,28	8,22
Media MC de cambio respecto al período basal	-0,85	-0,10
<b>Pacientes (%) que alcanzan una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	36,4	13,5
<b>Peso corporal medio (kg)</b>		
Basal	82,58	84,52
Media MC de cambio respecto al período basal	-1,76	-0,93

*Tratamiento añadido a pioglitazona sola o en combinación con metformina*

En un ensayo clínico, la adición de lixiseanatida a pioglitazona, con o sin metformina, en pacientes no controlados adecuadamente con pioglitazona, produjo una reducción de HbA<sub>1c</sub> del 0,90% desde el nivel basal, en comparación con una reducción del 0,34% en el grupo placebo, al final del periodo de tratamiento principal de 24 semanas. Al final de este periodo, el 52,3% de los pacientes tratados con lixisenatide alcanzaron un valor de HbA<sub>1c</sub> menor del 7%, en comparación con un 26,4% en el grupo placebo. Durante el periodo de tratamiento principal de 24 semanas, se notificaron náuseas en un 23,5% de los pacientes del grupo de lixisenatida, en comparación con un 10,6% en el grupo placebo, y se notificó hipoglicemia sintomática en el 3,4% de los pacientes tratados con lixisenatida, en comparación con un 1,2% en el grupo placebo.

*Tratamiento de combinación añadido con una insulina basal*

Lyxumia administrada con una insulina basal sola, o con una combinación de una insulina basal y metformina, o con una combinación de una insulina basal y una sulfonilurea, condujo a una reducción estadísticamente significativa de la HbA<sub>1c</sub> y en la glucosa postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos, comparado con placebo.

Tabla 4: Estudios controlados con placebo en combinación con una insulina basal (resultados a las 24 semanas)

	Insulina basal como tratamiento de base Sola o en combinación con metformina		Insulina basal como tratamiento de base Sola o en combinación con una sulfonilurea*	
	Lixisenatida 20 mcg (N = 327)	Placebo (N = 166)	Lixisenatida 20 mcg (N = 154)	Placebo (N = 157)
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>				
Basal	8,39	8,38	8,53	8,53
Media MC de cambio respecto al período basal	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
<b>Pacientes (%) que alcanzan una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7,0%</b>	28,3	12,0	35,6	5,2
<b>Duración media de tratamiento con insulina basal en el inicio del estudio (años)</b>	3,06	3,2	2,94	3,01
<b>Cambio medio en la dosis de insulina basal (U)</b>				
Basal	53,62	57,65	24,87	24,11
Media MC de cambio respecto al período basal	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
<b>Peso corporal medio (kg)</b>				
Basal	87,39	89,11	65,99	65,60
Media MC de cambio respecto al período basal	-1,80	-0,52	-0,38	0,06

\* Realizado en la población asiática

Se realizó un ensayo clínico en pacientes sin tratamiento previo con insulina y controlados de forma insuficiente con antidiabéticos orales. Este estudio tuvo un primer periodo de 12 semanas, durante las cuales se introdujo y tituló la insulina glargina, y un periodo de tratamiento de 24 semanas, durante el cual los pacientes recibieron lixisenatida o placebo, en combinación con insulina glargina y metformina, con o sin tiazolidinodionas. Durante este periodo la insulina glargina se tituló de forma continua. Durante el periodo inicial de 12 semanas, la adición y titulación de la insulina glargina produjo una reducción de HbA<sub>1c</sub> de, aproximadamente, un 1%. La adición de lixisenatida llevó a una reducción significativamente mayor de HbA<sub>1c</sub>, del 0,71%, en el grupo de lixisenatida, en comparación con un 0,40% en el grupo placebo. Al final del periodo de tratamiento de 24 semanas, el 56,3% de los pacientes tratados con lixisenatida consiguieron un HbA<sub>1c</sub> menor del 7%, en comparación con un 38,5% en el grupo placebo. Durante el periodo de tratamiento de 24 semanas, el 22,4% de los pacientes tratados con lixisenatida notificó, al menos, un episodio hipoglucémico sintomático, en comparación con un 13,5% en el grupo

placebo. La incidencia de hipoglicemia en el grupo de lixisenatida aumentó, principalmente, durante las 6 primeras semanas de tratamiento y, a partir de ese momento, fue similar al grupo placebo.

- Glucosa plasmática en ayunas

Las reducciones de la glucosa plasmática en ayunas conseguidas mediante el tratamiento con Lyxumia oscilaron entre 0,42 mmol/l y 1,19 mmol/L entre el período basal y el final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en estudios controlados con placebo.

- Glucosa postprandial

El tratamiento con Lyxumia produjo una reducción de la glucosa postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos estadísticamente superior a placebo, cualquiera que fuese el tratamiento de base. Las reducciones con Lyxumia oscilaron entre 4,51 y 7,96 mmol/L entre el período basal y el final del período de tratamiento principal de 24 semanas en todos los estudios en los que se midió la glucosa postprandial; del 26,2% al 46,8% de los pacientes obtuvieron unos valores de glucosa postprandial a las 2 horas inferiores a 7,8 mmol/L.

- Peso corporal

El tratamiento con Lyxumia combinado con metformina y/o una sulfonilurea se tradujo en un cambio del peso corporal, que se mantuvo en el tiempo, respecto al período basal en todos los estudios controlados, con valores que oscilaron entre 1,76 kg y 2,96 kg al final del período de tratamiento principal de 24 semanas.

También se observó un cambio del peso corporal, respecto al período basal, que osciló entre 0,38 kg y 1,80 kg en los pacientes tratados con lixisenatida que recibieron una dosis fija de insulina basal sola o combinada con metformina o una sulfonilurea.

En los pacientes recién iniciados en el tratamiento con insulina, el peso corporal se mantuvo casi sin cambios en el grupo de lixisenatida, mientras que en el grupo placebo se observó un aumento.

Este efecto de disminución del peso corporal se mantuvo en los estudios a largo plazo de hasta 76 semanas de duración.

La disminución del peso corporal es independiente de la aparición de náuseas o vómitos.

- Función de las células beta

Los estudios clínicos con Lyxumia indican una mejoría del funcionamiento de las células beta medido mediante el índice de la evaluación del modelo de homeostasia para la función de las células beta (HOMA- $\beta$ ).

En pacientes con diabetes tipo 2 (n=20) se demostró, tras una dosis única de Lyxumia, la restauración de la primera fase de secreción de insulina y la mejora de la segunda fase de secreción de insulina en respuesta a un bolo intravenoso de glucosa.

- Evaluación cardiovascular

No se observó aumento de la frecuencia cardiaca media en pacientes con diabetes tipo 2 en ninguno de los estudios controlados con placebo de fase III.

En los estudios controlados con placebo de fase III, se constató una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica de hasta 2,1 mm Hg y 1,5 mm Hg, respectivamente.

Un meta análisis de todos los eventos cardiovasculares declarados individualmente (muerte CV, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, hospitalización por angina inestable, hospitalización con insuficiencia cardiaca y procedimiento de revascularización coronaria) de 8 estudios fase 3 controlados con placebo que incluían 2.673 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con lixisenatida y 1.448 pacientes tratados con placebo mostró una tasa de riesgo de 1,03 (95% intervalo de confianza 0,64, 1,66) para lixisenatida versus placebo. El número de eventos en estudios clínicos fue bajo (1,9% en pacientes tratados con lixisenatida y 1,8 % en pacientes con placebo) impidiendo conclusiones firmes. La incidencia de efectos CV individuales (lixisenatida vs placebo) fue: muerte CV (0,3% vs 0,3%), infarto de miocardio no fatal (0,4% vs 0,4%), ictus no fatal (0,7% vs 0,4%), hospitalización por angina inestable (cero vs 0,1%),

hospitalización por insuficiencia cardíaca (0,1% vs cero) y procedimiento de revascularización coronaria (0,7% vs 1,0%).

### Población pediátrica

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Tras la administración subcutánea a pacientes con diabetes tipo 2, la tasa de absorción de lixisenatida es rápida y no se ve afectada por la dosis administrada. La mediana del  $t_{\text{máx}}$  es de 1 a 3,5 horas en estos pacientes, con independencia de la dosis y de si se administraban una o múltiples dosis de lixisenatida. No existen diferencias clínicamente relevantes en la tasa de absorción cuando lixisenatida se administra de forma subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo.

### Distribución

Lixisenatida muestra un nivel de unión a proteínas humanas moderado (55%). El volumen de distribución aparente tras la administración subcutánea de lixisenatida ( $V_z/F$ ) es de unos 100 L.

### Biotransformación y eliminación

Al tratarse de un péptido, lixisenatida se elimina por filtración glomerular, seguido de reabsorción tubular y posterior degradación metabólica, que da como resultado péptidos de menor tamaño y aminoácidos, los cuales se reincorporan al metabolismo de las proteínas.

Tras la administración de múltiples dosis a pacientes con diabetes tipo 2, la semivida terminal media fue de aproximadamente 3 h y el aclaramiento aparente medio ( $CL/F$ ), de unos 35 l/h.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se observaron diferencias relevantes en la media  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de lixisenatida entre pacientes con función renal normal y pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault de 50-80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 - 50 ml/min) el AUC aumentó un 24%, y en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 15 -30 ml/min) el AUC aumentó un 46%.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Dado que lixisenatida se elimina principalmente por vía renal, no se ha realizado ningún estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica. No se espera que la disfunción hepática afecte a la farmacocinética de lixisenatida.

#### *Sexo*

El sexo no tiene efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de lixisenatida.

#### *Raza*

El origen étnico no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de lixisenatida, según los resultados de los estudios farmacocinéticos realizados con pacientes caucásicos, japoneses y chinos.

#### *Pacientes de edad avanzada*

La edad no afecta de forma clínicamente relevante a la farmacocinética de lixisenatida. En un estudio de farmacocinética con ancianos no diabéticos, la administración de lixisenatida 20 mcg produjo un incremento medio en la AUC de lixisenatida del 29% en esta población (11 sujetos entre 65 y 74 años y 7 sujetos  $\geq 75$  años), comparado con 18 sujetos con edades comprendidas entre 18 y 45 años, probablemente relacionado con la disminución de la función renal en el grupo de más edad.

#### *Peso corporal*

El peso corporal no tiene un efecto clínicamente relevante sobre el AUC de lixisenatida.

### **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 de farmacología de seguridad y toxicología.

En estudios de carcinogenicidad subcutánea de 2 años, se observaron tumores no letales en células C tiroideas en ratas y ratones, que se consideraron causados por un mecanismo no genotóxico mediado por el receptor GLP-1, al que los roedores son particularmente sensibles. En ratas, se observó hiperplasia y adenoma de células C con todas las dosis y no pudo definirse el nivel sin efectos adversos observados (NOAEL). En ratones, estos efectos ocurrieron para un nivel de exposición 9,3 veces superior a la dosis terapéutica en humanos. En ratones no se observaron carcinomas de células C y en ratas aparecieron carcinomas para una exposición unas 900 veces superior a la dosis terapéutica en humanos. En un estudio de carcinogenicidad subcutánea, de 2 años de duración, en ratones, se observaron 3 casos de adenocarcinoma de endometrio en el grupo de dosis media, con un aumento estadísticamente significativo correspondiente a un nivel de exposición de 97 veces. No se demostró ningún efecto relacionado con el tratamiento.

Los estudios en animales no indicaron efectos lesivos directos con respecto a la fertilidad de machos y hembras en ratas.

Se observaron lesiones reversibles testiculares y epididimales en perros tratados con lixisenatida. No se observaron efectos relacionados sobre la espermatogénesis en hombres sanos. En estudios de desarrollo embrionofetal se observaron, malformaciones, retraso en el crecimiento, retraso en la osificación y efectos esqueléticos en ratas a todas las dosis (5 veces el ratio de exposición comparado con la exposición en humanos) y en conejos a altas dosis (32 veces el ratio de exposición comparado con la exposición en humanos) de lixisenatida. En ambas especies hubo una ligera toxicidad maternal consistente en la reducción del consumo de alimentos y peso corporal disminuido.

El crecimiento neonatal se redujo en ratas macho expuestas a elevadas dosis de lixisenatida durante los últimos estadios de la gestación y durante la lactancia, y se observó un ligero incremento de la mortalidad de la camada.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Glicerol al 85%

Acetato de sodio trihidratado

Metionina

Metacresol

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Solución de hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

Agua para preparaciones inyectables

## **6.2 Incompatibilidades**

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

## **6.3 Período de validez**

2 años.

*Después del primer uso:* 14 días

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

No congelar.

Conservar alejado del compartimento de congelación.

*Después del primer uso:*

Conservar por debajo de 30 °C. No congelar.

No guardar con la aguja incorporada. Mantener la pluma con el capuchón incorporado para protegerla de la luz.

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

Cartucho de vidrio tipo I con un émbolo de goma (bromobutilo), capuchones con lengüeta (aluminio) en los que se insertan discos selladores laminados (goma de bromobutilo en el lado del producto y poliisopreno en el exterior). Cada cartucho está ensamblado en una pluma desechable.

Envase que contiene 1 pluma precargada de color verde de Lyxumia 10 mcg y 1 pluma precargada de color morado de Lyxumia 20 mcg.

Cada pluma precargada de color verde contiene 3 ml de solución que libera 14 dosis de 10 mcg.

Cada pluma precargada de color morado contiene 3 ml de solución que libera 14 dosis de 20 mcg.

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

Lyxumia no debe utilizarse si se ha congelado.

Lyxumia puede usarse con agujas para pluma desechables del calibre 29 a 32. Las agujas de la pluma no están incluidas.

Debe explicarse al paciente la forma de desechar la aguja después de cada uso, conforme a la normativa local, y advertirle de que debe guardar la pluma sin la aguja incorporada. Esto ayuda a evitar la contaminación y el posible bloqueo de la aguja. La pluma es para utilizar por un solo paciente.

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**

grupo sanofi-aventis

54, rue La Boétie

F – 75008 París

Francia

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

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

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

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. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

### Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst  
65926 Frankfurt am Main  
Germany

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia detalladas de acuerdo con el PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado anualmente hasta la renovación.

Cuando coincida la presentación de un informe periódico de seguridad con la actualización del PGR, ambos documentos deberán presentarse conjuntamente.

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

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

## **A. ETIQUETADO**

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

### **EMBALAJE EXTERIOR (ENVASE DE INICIO)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lyxumia 10 microgramos solución inyectable  
lixisenatida

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

Cada dosis (0,2 ml) contiene 10 microgramos de lixisenatida.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: glicerol al 85%, acetato de sodio trihidratado, metionina, metacresol (para mayor información consultar el prospecto), ácido clorhídrico para ajustar el pH, solución de hidróxido de sodio para ajustar el pH, agua para preparaciones inyectables.

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

solución inyectable

1 pluma precargada (14 dosis)

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea

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

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

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

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP  
Desechar la pluma 14 días después del primer uso

#### **9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Antes del primer uso

Conservar en nevera. No congelar. Conservar alejado del compartimento de congelación.

Después del primer uso

Conservar por debajo de 30 °C. No congelar.

Mantener la pluma con el capuchón incorporado para protegerla de la luz.

No guardar con la aguja incorporada.

**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**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boéite  
F – 75008 Paris  
France

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

EU/1/00/000/000 1 pluma

**13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >**

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Lyxumia 10

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

### **EMBALAJE EXTERIOR (ENVASE DE MANTENIMIENTO)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lyxumia 20 microgramos solución inyectable  
lixisenatida

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

Cada dosis (0,2 ml) contiene 20 microgramos de lixisenatida.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: glicerol al 85%, acetato de sodio trihidratado, metionina, metacresol (para mayor información consultar el prospecto), ácido clorhídrico para ajustar el pH, solución de hidróxido de sodio para ajustar el pH, agua para preparaciones inyectables.

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

solución inyectable

1 pluma precargada (14 dosis)  
2 plumas precargadas (2x14 dosis)  
6 plumas precargadas (6x14 dosis)

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía subcutánea

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

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

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

#### **8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP  
Desechar la pluma 14 días después del primer uso

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Antes del primer uso

Conservar en nevera. No congelar. Conservar alejado del compartimento de congelación.

Después del primer uso

Conservar por debajo de 30 °C. No congelar.

Mantener la pluma con el capuchón incorporado para protegerla de la luz.

No guardar con la aguja incorporada.

**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**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boéite  
F – 75008 Paris  
France

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

EU/1/00/000/000 1 pluma  
EU/1/00/000/000 2 plumas  
EU/1/00/000/000 6 plumas

**13. NÚMERO DE LOTE**

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Lyxumia 20

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

### **EMBALAJE EXTERIOR (ENVASE DE INICIO DE 28 DÍAS DE TRATAMIENTO)**

#### **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lyxumia 10 microgramos solución inyectable  
Lyxumia 20 microgramos solución inyectable

lixisenatida

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

Cada dosis (0,2 ml) contiene 10 ó 20 microgramos de lixisenatida.

#### **3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: glicerol al 85%, acetato de sodio trihidratado, metionina, metacresol (para mayor información consultar el prospecto), ácido clorhídrico para ajustar el pH, solución de hidróxido de sodio para ajustar el pH, agua para preparaciones inyectables.

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

**solución para inyección**

Envase de inicio de tratamiento

Cada envase de 2 plumas precargadas para cuatro semanas de tratamiento contiene:

1 pluma precargada con 14 dosis de 10 microgramos

1 pluma precargada con 14 dosis de 20 microgramos.

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

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía subcutánea

**Impreso dentro:**

Leer atentamente las Instrucciones de Uso antes de utilizar sus plumas Lyxumia

Debe comenzar su tratamiento con la pluma Lyxumia de color verde de 10 mcg.

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

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

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

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

Desechar la pluma 14 días después del primer uso

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**Antes del primer uso

Conservar en nevera. No congelar. Conservar alejado del compartimento de congelación.

Después del primer uso

Conservar por debajo de 30 °C. No congelar.

Mantener la pluma con el capuchón incorporado para protegerla de la luz.

No guardar con la aguja incorporada.

**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**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boéite  
F – 75008 Paris  
France

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

EU/1/00/000/000 2 plumas

**13. NÚMERO DE LOTE****14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

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

Lyxumia  
10  
20

**INFORMACION MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DE LA PLUMA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Lyxumia 10 mcg inyectable  
lixisenatida

Vía subcutánea

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

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

3 ml (14 dosis)

**6. OTROS**

**INFORMACION MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DE LA PLUMA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Lyxumia 20 mcg inyectable  
lixisenatida

Vía subcutánea

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

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

3 ml (14 dosis)

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el usuario**

### **Lyxumia 10 microgramos solución inyectable Lyxumia 20 microgramos solución inyectable lixisenatida**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene cualquier duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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

1. Qué es Lyxumia y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Lyxumia
3. Cómo usar Lyxumia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lyxumia
8. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Lyxumia y para qué se utiliza**

Lyxumia contiene el principio activo lixisenatida.

Es un medicamento inyectable que se utiliza para ayudar a su organismo a controlar su nivel de azúcar en la sangre cuando es demasiado alto. Se prescribe a pacientes adultos con diabetes tipo 2.

Lyxumia se utiliza junto con otros medicamentos para la diabetes cuando no hay control suficiente de sus niveles de azúcar en sangre, como son:

- antidiabéticos orales (como la metformina, pioglitazona, sulfonilureas) y/o,
- una insulina basal, un tipo de insulina que ejerce su acción durante todo el día.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Lyxumia**

##### **No use Lyxumia si:**

- es alérgico a lixisenatida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

##### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Lyxumia si:

- tiene diabetes tipo 1 o "cetoacidosis diabética" (una complicación de la diabetes que ocurre cuando su organismo no es capaz de descomponer la glucosa porque no hay suficiente insulina), ya que este medicamento no es adecuado para usted.
- muestra signos de inflamación grave del páncreas (pancreatitis aguda), como dolor de estómago (abdominal) intenso que no desaparece,

- ha tenido alguna vez inflamación del páncreas (pancreatitis),
- tiene un problema intestinal o gástrico grave, como una enfermedad de los músculos del estómago llamado "gastroparesia" que da lugar a un retraso en el vaciado gástrico,
- sufre una enfermedad grave del riñón o está sometido a diálisis, ya que no está recomendado el uso de este medicamento,
- está tomando también una sulfonilurea o una insulina basal. Esto es debido a que puede tener una bajada de azúcar en sangre (hipoglucemia). Puede que su médico quiera controlar sus niveles de azúcar en sangre y, entonces, decidir reducirle la dosis de insulina basal o sulfonilurea. Lyxumia no debe utilizarse con la combinación de ambas, una insulina basal y una sulfonilurea.
- está tomando otros medicamentos, ya que existen otros medicamentos como los antibióticos o los comprimidos o cápsulas gastrorresistentes que no deben permanecer mucho tiempo en el estómago (ver sección Uso de Lyxumia con otros medicamentos).
- usted experimenta pérdida de líquidos/deshidratación; por ejemplo, en caso de vómitos, náuseas y diarrea. Es importante que beba una gran cantidad de líquidos para evitar la deshidratación, especialmente cuando inicie el tratamiento con Lyxumia.
- sufre problemas cardiacos que pueden causarle dificultad para respirar o hinchazón en los tobillos, ya que existe experiencia limitada en esta población.

### **Niños y adolescentes**

No existe experiencia con Lyxumia en niños y adolescentes menores de 18 años y, por tanto, no se recomienda el uso de Lyxumia en este grupo de edad.

### **Uso de Lyxumia con otros medicamentos**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha tomado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

El efecto de algunos medicamentos que toma puede verse afectado por Lyxumia. Podría ser necesario que algunos medicamentos, como los antibióticos o comprimidos o cápsulas gastrorresistentes que no deben permanecer demasiado tiempo en su estómago, tengan que tomarse al menos una hora antes o 4 horas después de la inyección de Lyxumia.

### **Embarazo y lactancia**

Lyxumia no debe utilizarse durante el embarazo. No se sabe si Lyxumia podría dañar al feto.

Lyxumia no debe utilizarse durante la lactancia. No se sabe si Lyxumia pasa a la leche materna.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Si utiliza Lyxumia con una sulfonilurea o una insulina basal, puede sufrir una bajada de azúcar en sangre (hipoglucemia). Ello podría dificultar la concentración y podría sentirse mareado o somnoliento. Si le ocurriese esto, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas.

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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento contiene metacresol, que puede provocar reacciones alérgicas.

## **3. Cómo usar Lyxumia**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

### **Qué cantidad inyectar**

- La dosis de inicio es de 10 microgramos una vez al día durante los primeros 14 días (inyectada usando la pluma **verde**).
- A partir de ese momento, la dosis será de 20 microgramos una vez al día (usando la pluma **morada**).

### **Cuándo inyectar**

Inyecte Lyxumia en la hora anterior a su primera comida del día o en la hora anterior a la cena.

### **Dónde inyectar**

Inyecte Lyxumia en la piel (subcutáneamente) de su estómago (abdomen), de la parte superior de la pierna (muslo) o de la parte superior del brazo.

### **Aprender a utilizar las plumas precargadas**

Antes de utilizar la pluma por primera vez, su médico o enfermero le enseñaran cómo debe inyectarse Lyxumia.

- **Lea siempre las "Instrucciones de Uso" que acompañan a la caja.**
- **Utilice siempre la pluma tal como se indica en dichas "Instrucciones de Uso".**

### **Otra información importante sobre el uso de las plumas precargadas**

Puede encontrar más información sobre el uso de las plumas en las "Instrucciones de Uso". Los puntos principales son:

- Use siempre una aguja nueva para cada inyección. Después de cada uso deseche las agujas.
- Use solo agujas compatibles para utilizar con la pluma Lyxumia (ver "Instrucciones de Uso").
- **Debe activar la pluma Lyxumia antes de utilizarla por primera vez.** Esto se hace para garantizar que funcione correctamente y que la dosis de la primera inyección sea la correcta.
- Si cree que la pluma Lyxumia puede haber sufrido algún daño, no la utilice. Consiga una nueva. No intente arreglar la pluma.

### **Si usa más Lyxumia del que debe**

Si usa más Lyxumia del que debe, llame inmediatamente a su médico. El exceso de Lyxumia puede hacer que tenga náuseas o vomite.

### **Si olvidó usar Lyxumia**

Si olvidó una dosis de Lyxumia, puede inyectarla en la hora anterior a su siguiente comida. No se inyecte dos dosis a la vez para compensar una dosis olvidada.

### **Si interrumpe el tratamiento con Lyxumia**

No deje de utilizar Lyxumia sin consultarlo antes con su médico. Si interrumpe el uso de Lyxumia, sus niveles de azúcar en sangre pueden aumentar.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## **4. Posibles efectos adversos**

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

Con poca frecuencia se han notificado algunas reacciones alérgicas graves (como anafilaxia) en pacientes que estaban recibiendo Lyxumia. Debe buscar inmediatamente atención médica, si experimenta síntomas como hinchazón de la cara, la lengua o la garganta que le dificulta la respiración.

Los efectos adversos más frecuentemente notificados con Lyxumia que pueden afectar a más de 1 de cada 10 usuarios (frecuencia: muy frecuentes) fueron náuseas (sentirse enfermo) y vómitos. Estos efectos adversos fueron en su mayoría leves y, en general, desaparecieron con el tiempo.

Otros efectos adversos muy frecuentes notificados con Lyxumia

- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Bajada de azúcar en sangre (hipoglucemia (“hipo”) especialmente cuando se utiliza Lyxumia con insulina o una sulfonilurea.

Los signos de aviso de bajada de azúcar en sangre pueden incluir: sudores fríos, piel fría y pálida, dolor de cabeza, somnolencia, debilidad, mareos, confusión o irritabilidad, sensación de hambre, latidos rápidos del corazón y nerviosismo. Su médico le indicará qué debe hacer si sufre una bajada de azúcar.

Es más probable que esto ocurra si está tomando a la vez una sulfonilurea o una insulina basal. Puede que su médico le reduzca la dosis de estos medicamentos antes de que empiece a usar Lyxumia.

Efectos adversos frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 usuarios

- Gripe (influenza)
- Resfriado (infección de las vías respiratorias superiores)
- Sensación de mareo
- Indigestión (dispepsia)
- Dolor de espalda
- Cistitis
- Infección viral
- Bajada de azúcar en sangre (cuando se toma Lyxumia con metformina)
- Somnolencia.

Efecto adverso poco frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 100 usuarios

- Urticaria

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## **5. Conservación de Lyxumia**

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

### Antes del primer uso

Conservar en nevera (2°C a 8 °C). No congelar. Mantener alejado del compartimento de congelación.

### Durante el uso de la pluma

La pluma puede utilizarse durante 14 días cuando se conserva por debajo de 30 °C. No congelar. No almacenar con la aguja incorporada. Cuando no utilice la pluma, debe volver a colocar el capuchón para protegerla de la luz.

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 ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **8. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Lyxumia**

- El principio activo es lixisenatida.
- Cada dosis de Lyxumia 10 contiene 10 microgramos de lixisenatida (50 microgramos por ml).
- Cada dosis de Lyxumia 20 contiene 20 microgramos de lixisenatida (100 microgramos por ml)
- El resto de los ingredientes son glicerol al 85%, acetato sódico trihidratado, metionina, metacresol, ácido clorhídrico (para ajustar el pH) y solución de hidróxido sódico (para ajustar el pH) y agua para inyectables.

### **Aspecto de Lyxumia y contenido del envase**

Lyxumia es una solución inyectable transparente e incolora, contenida en un cartucho de vidrio insertado en una pluma precargada.

Cada pluma Lyxumia de color verde contiene 3 ml de solución que contiene 14 dosis de 10 microgramos de Lyxumia 10. Envase con 1 pluma precargada.

Cada pluma Lyxumia de color morado contiene 3 ml de solución que contiene 14 dosis de 20 microgramos de Lyxumia 20. Envases con 1, 2 o 6 plumas precargadas. Puede que solamente estén disponibles algunos tamaños de envases en su país.

También está disponible un envase de inicio de tratamiento, para utilizar durante los 28 primeros días del tratamiento, que contiene una pluma verde de Lyxumia 10 microgramos y una pluma morada de Lyxumia 20 microgramos.

### **Fabricante y titular de la autorización de comercialización**

Titular de la autorización de comercialización  
grupo sanofi-aventis  
54, rue La Boétie  
F – 75008 París  
France

Fabricante  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Industriepark Höchst - 65926 Frankfurt am Main  
Alemania

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

**België/Belgique/Belgien**  
sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

**Luxembourg/Luxemburg**  
sanofi-aventis Belgium  
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

**България**

sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 (0)2 970 53 00

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel: +372 627 34 88

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 16 00

**España**

sanofi-aventis, S.A  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A  
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

sanofi-aventis S.p.A.  
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)  
+39 02 393 91 (altre domande e chiamate dall'estero)

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Magyarország**

sanofi-aventis zrt., Magyarország  
Tel.: +36 1 505 0050

**Malta**

sanofi-aventis Malta Ltd.  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 (0)182 557 755

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: +47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: +43 1 80 185 – 0

**Polska**

Sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

sanofi-aventis România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 48 00

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

sanofi-aventis Oy  
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

**Sverige**

sanofi-aventis AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 1483 505 515

**Lietuva**

UAB sanofi-aventis Lietuva  
Tel: +370 5 2755224

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

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

## Lyxumia 10 microgramos solución inyectable

lixisenatida

### INSTRUCCIONES DE USO

Una pluma precargada contiene 14 dosis, y cada dosis contiene **10 microgramos en 0,2 ml**.

#### Sección 1 – INFORMACIÓN IMPORTANTE

**Lea detenidamente estas instrucciones antes de utilizar su pluma Lyxumia.**

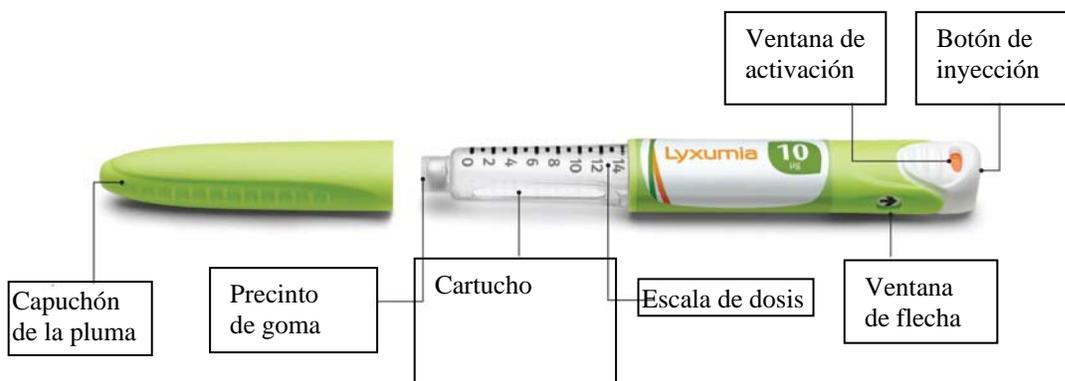
Conserve este prospecto para cualquier futura consulta.

#### Información sobre la pluma Lyxumia

Lyxumia es una pluma precargada para inyección

- **Inyecte sólo una dosis cada día.**
- Cada pluma Lyxumia contiene 14 dosis preseleccionadas. No es necesario medir cada dosis.
- Hable con su médico, farmacéutico o enfermero sobre la forma correcta de realizar la inyección antes de utilizar Lyxumia.
- Si no puede seguir estrictamente las instrucciones por sí solo o no es capaz de manejar la pluma (por ejemplo, si sufre problemas de visión) utilícela únicamente si cuenta con la ayuda de otra persona.

#### Acerca de su pluma Lyxumia



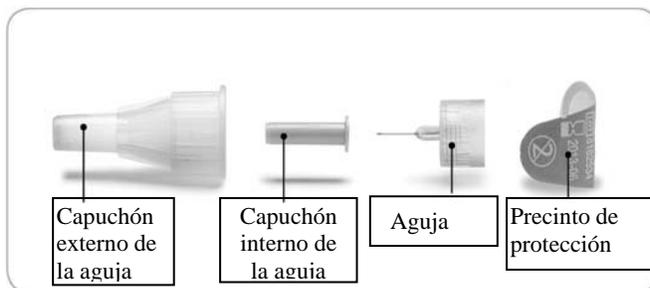


#### Émbolo negro

El émbolo avanza a lo largo de la escala de dosis después de cada inyección. En el ejemplo anterior, el número de la dosis indica que quedan 13 inyecciones.

- Esta pluma es sólo para uso individual. No la comparta con nadie más.
- Compruebe siempre la etiqueta para asegurarse de que utiliza la pluma Lyxumia correcta. Compruebe también que no haya pasado la fecha de caducidad. El uso del medicamento equivocado puede ser perjudicial para su salud.
- No intente extraer líquido del cartucho con una jeringa.

#### Acerca de su aguja (suministrada aparte)



- Use sólo agujas aprobadas para su uso con Lyxumia. Utilice agujas para pluma desechables del calibre 29 a 32 con la pluma Lyxumia. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero qué calibre y longitud de aguja son más adecuados para usted.
- Si su inyección la realiza otra persona, debe tener cuidado para evitar accidentes con la aguja, ya que podría transmitir alguna infección.
- Use siempre una aguja nueva para cada inyección. Esto ayuda a evitar la contaminación de Lyxumia o el posible bloqueo de la aguja.

## Sección 2 – PRIMEROS PASOS

- **Active la pluma el mismo día de su primera inyección**

### Primero active su nueva pluma

- **Antes de inyectar una dosis:** antes de la inyección debe eliminar el exceso de líquido de la nueva pluma. Esto se realiza una sola vez y se denomina proceso de "activación". Los siguientes pasos, del 1 al 5, muestran cómo hacerlo.

- La activación se realiza para garantizar que la pluma funcione correctamente y que la dosis de la primera inyección sea la correcta.
- **No repita** el proceso de activación, ya que entonces no obtendrá las 14 dosis de su pluma Lyxumia.

Las imágenes siguientes muestran cómo cambia la ventana de activación del botón de inyección de la pluma después de la activación.

**Pluma nueva**  
(ventana naranja)



**Pluma lista para las inyecciones**  
(ventana blanca)



La pluma está activada y preparada para las inyecciones. La ventana permanece de color blanco después de la activación.

### Cómo activar su nueva pluma Lyxumia

#### Paso 1 Retire el capuchón y compruebe la pluma

Compruebe que la ventana de activación esté de color naranja.



Compruebe el líquido. Debe ser transparente, incoloro y sin partículas visibles. Si no es así, no utilice esta pluma.

Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero.

#### Paso 2 Coloque una aguja y retire los capuchones de esta



Use siempre una **aguja nueva** para la activación.  
Retire el precinto protector del capuchón exterior de la aguja.  
Alinee la aguja con la pluma. Manténgala recta mientras la enrosca.



Tenga cuidado de no pincharse cuando la aguja quede expuesta.  
Retire los capuchones interno y externo de la aguja. Conserve el capuchón externo, ya que lo necesitará para desechar la aguja más adelante.

### Paso 3 Tire del botón de inyección hacia fuera



**Tire del botón de inyección firmemente hasta que se detenga.**



Ahora la flecha estará apuntando hacia la aguja.

**Paso 4 Pulse y mantenga presionado el botón de inyección para eliminar el exceso de líquido**



Dirija la aguja hacia un recipiente adecuado (como un vaso o una servilleta de papel) para recoger el líquido y eliminarlo.

**Presione el botón de inyección en todo su recorrido.** Puede que oiga o sienta un “click”.

**Mantenga apretado el botón de inyección y cuente lentamente hasta 5 para extraer las últimas gotas**



Si no sale líquido, consulte la sección "Preguntas y respuestas".

Compruebe que la ventana de activación esté ahora de color blanco.

**Paso 5 La pluma está ahora activada.**

**No debe activarla de nuevo.**

**No** es necesario que sustituya la aguja entre la activación de la pluma y la primera inyección.

**Para inyectar la primera dosis, vaya directamente a la Sección 3, paso C.**

**Dar la vuelta**

### Sección 3 - USO DIARIO DE LA PLUMA

Pase a esta sección solo cuando la ventana de activación esté de color **blanco**.  
Inyecte **una** sola dosis cada día.



#### Paso A. Retire el capuchón y compruebe la pluma



Compruebe el líquido. Debe ser transparente, incoloro y sin partículas visibles. Si no es así, no utilice esta pluma. Si observa burbujas de aire, consulte la sección "Preguntas y respuestas".

Compruebe el número de dosis de la pluma. Se muestra por la posición del émbolo negro en la escala de dosis.

Compruebe que la ventana de activación esté de color blanco. Si está de color naranja, vaya a la Sección 2. Compruebe la etiqueta de la pluma para asegurarse de que utiliza el medicamento correcto.

#### Paso B. Coloque una nueva aguja y retire los capuchones



Use siempre una **aguja nueva** para cada inyección.

Retire el precinto protector del capuchón exterior de la aguja.

Alinee la aguja con la pluma. Manténgala recta mientras la enrosca.



Tenga cuidado de no pincharse cuando la aguja quede expuesta.

Retire los capuchones interno y externo de la aguja. Conserve el capuchón externo, ya que lo necesitará para desechar la aguja más adelante.

### Paso C. Tire del botón de inyección hacia fuera



Tire del botón de inyección firmemente hasta que se detenga.



Ahora la flecha estará apuntando hacia la aguja.

### Paso D. Pulse y mantenga presionado el botón de inyección para inyectar la dosis



Agarre un pliegue de la piel e introduzca en él la aguja (véase la sección "Zonas de inyección" para saber dónde inyectarse).

**Presione el botón de inyección en todo su recorrido.** Puede que oiga o sienta un "click".

**Mantenga apretado el botón de inyección y cuente lentamente hasta 5** para obtener la dosis completa.

Entonces se habrá administrado la dosis. Saque la aguja de la piel.

#### **Paso E. Retire y deseche la aguja después de cada inyección**



Coloque el capuchón exterior de la aguja sobre una superficie plana. Guíe la aguja dentro del capuchón exterior.

Vuelva a colocar el capuchón exterior de la aguja.



Apriete el capuchón exterior para agarrar la aguja y utilícelo para desenroscarla de la pluma.



Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de la aguja que no va a utilizar más.

Vuelva a poner el capuchón a la pluma

#### **Paso F. Repita todos los pasos de la Sección 3 para cada inyección.**

**Deseche la pluma 14 días después de la activación. Hágalo incluso si aún queda algo de medicamento en la pluma.**

#### **Tabla de activación y eliminación**

Escriba en esta tabla la fecha en la que activó su pluma y la fecha en la que tiene que desecharla, 14 días más tarde.

Pluma	Fecha de activación	Fecha de eliminación
1		
2		

## Conservación

### Información general

- Mantenga las plumas Lyxumia en un lugar seguro, fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Proteja la pluma Lyxumia del polvo y la suciedad.
- Vuelva a colocar el capuchón de la pluma después de cada uso para protegerla de la luz.
- No use Lyxumia después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

### Antes de activar la pluma:

- Guarde las plumas Lyxumia no utilizadas en la nevera (2°C a 8 °C).
- No congele las plumas Lyxumia y no utilice Lyxumia si ha estado congelado.
- Deje que la pluma se atempere antes de utilizarla.

### Después de activar la pluma:

- Una vez activada, mantenga la pluma Lyxumia por debajo de 30 °C, No congele Lyxumia una vez que ha sido activado.
- No guarde la pluma Lyxumia con la aguja incorporada, ya que esto puede provocar contaminación y la posible entrada de aire, lo cual podría afectar a la exactitud de las dosis.
- Una vez que la pluma Lyxumia se ha activado, puede utilizarse durante 14 días. Deseche la pluma Lyxumia usada pasados 14 días. Hágalo incluso si aún queda algo de medicamento en la pluma.

### Eliminación

- Coloque el capuchón de la pluma Lyxumia antes de desecharla.
- Deseche la pluma Lyxumia tal como le indique su farmacéutico sobre los medicamentos que no va a utilizar.

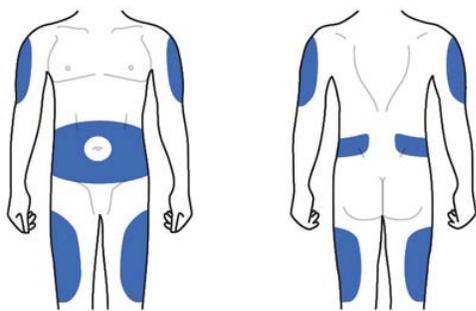
### Mantenimiento

- Manipule la pluma Lyxumia con cuidado.
- La parte exterior de la pluma Lyxumia puede limpiarse con un paño húmedo.
- No moje, lave o ponga líquido en (lubrique) la pluma Lyxumia, ya que podría estropearla.
- Si cree que la pluma Lyxumia puede haber sufrido algún daño, no la utilice. No intente reparar la pluma.

### Zonas de inyección

Parte frontal

Parte posterior



La pluma Lyxumia es para inyectar bajo la piel, y las inyecciones pueden realizarse en cualquiera de las zonas que se muestran de color azul en la imagen anterior. Son el muslo, la zona del abdomen o el brazo. Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero sobre la técnica de inyección correcta.

### **Preguntas y respuestas**

#### **¿Qué pasa si olvido activar la pluma Lyxumia o me inyecto antes de la activación?**

Si se inyecta por accidente antes de activar la pluma, no lo corrija administrándose una segunda inyección. Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero por si fuera necesario un control de azúcar en sangre.

#### **¿Qué ocurre si hay burbujas de aire en el depósito?**

Es normal que haya pequeñas burbujas de aire en el depósito; no son peligrosas para usted. Su dosis será correcta y puede continuar siguiendo las instrucciones. Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero si necesita ayuda.

#### **¿Por qué no sale líquido durante la activación?**

La aguja puede estar bloqueada, o quizás no se haya enroscado adecuadamente. Retire la aguja de la pluma, acople una nueva y repita los pasos 4 y 5. Si el líquido siguiera sin salir, es posible que la pluma Lyxumia esté dañada. No utilice esta pluma Lyxumia. Pida consejo a su médico, farmacéutico o enfermero.

#### **¿Qué pasa si cuesta empujar el botón de inyección en todo su recorrido?**

La aguja puede estar bloqueada, o quizás no se haya enroscado adecuadamente. Saque la aguja de la piel y retírela de la pluma. Inserte una nueva aguja y repita los pasos D y E. Si el líquido siguiera sin salir, es posible que la pluma Lyxumia esté dañada. No utilice esta pluma Lyxumia. Pida consejo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si tiene cualquier duda sobre Lyxumia o sobre la diabetes, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero o llame al número local de sanofi-aventis que figura en este “prospecto: información para el usuario” (que se incluye por separado en la caja).

## Lyxumia 20 microgramos solución inyectable

lixisenatida

### INSTRUCCIONES DE USO

Una pluma precargada contiene 14 dosis, y cada dosis contiene **20 microgramos en 0,2 ml**.

#### Sección 1 – INFORMACIÓN IMPORTANTE

**Lea detenidamente estas instrucciones antes de utilizar su pluma Lyxumia.**

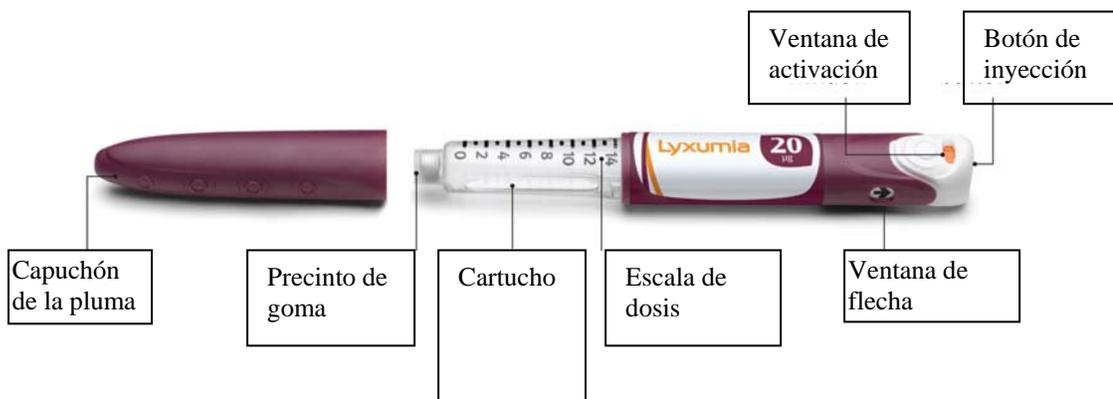
Conserve este prospecto para cualquier futura consulta.

#### Información sobre la pluma Lyxumia

Lyxumia es una pluma precargada para inyección

- **Inyecte sólo una dosis cada día.**
- Cada pluma Lyxumia contiene 14 dosis preseleccionadas. No es necesario medir cada dosis.
- Hable con su médico, farmacéutico o enfermero sobre la forma correcta de realizar la inyección antes de utilizar Lyxumia.
- Si no puede seguir estrictamente las instrucciones por sí solo o no es capaz de manejar la pluma (por ejemplo, si sufre problemas de visión) utilícela únicamente si cuenta con la ayuda de otra persona.

#### Acercas de su pluma Lyxumia



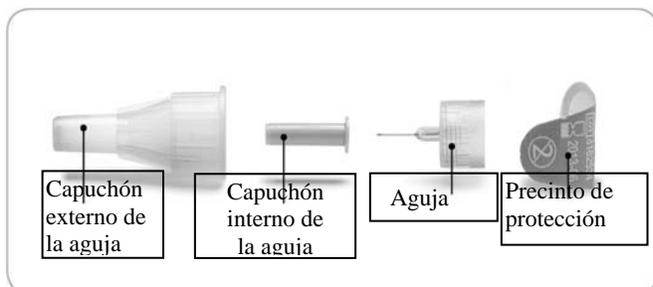


#### Émbolo negro

El émbolo avanza a lo largo de la escala de dosis después de cada inyección. En el ejemplo anterior, el número de la dosis indica que quedan 13 inyecciones.

- Esta pluma es sólo para uso individual. No la comparta con nadie más.
- Compruebe siempre la etiqueta para asegurarse de que utiliza la pluma Lyxumia correcta. Compruebe también que no haya pasado la fecha de caducidad. El uso del medicamento equivocado puede ser perjudicial para su salud.
- No intente extraer líquido del depósito de Lyxumia con una jeringa.

#### Acerca de su aguja (suministrada aparte)



- Use sólo agujas aprobadas para su uso con Lyxumia. Utilice agujas para pluma desechables del calibre 29 a 32 con la pluma Lyxumia. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero qué calibre y longitud de aguja son más adecuados para usted.
- Si su inyección la realiza otra persona, debe tener cuidado para evitar accidentes con la aguja, ya que podría transmitir alguna infección.
- Use siempre una aguja nueva para cada inyección. Esto ayuda a evitar la contaminación de Lyxumia o el posible bloqueo de la aguja.

## Sección 2 – PRIMEROS PASOS

- **Active la pluma el mismo día de su primera inyección**

### Primero active su nueva pluma

- **Antes de inyectar una dosis:** antes de la inyección debe eliminar el exceso de líquido de la nueva pluma. Esto se realiza una sola vez y se denomina proceso de "activación". Los siguientes pasos, del 1 al 5, muestran cómo hacerlo.
- La activación se realiza para garantizar que la pluma funcione correctamente y que la dosis de la primera inyección sea la correcta.

- **No repita** el proceso de activación, ya que entonces no obtendrá las 14 dosis de su pluma Lyxumia.

Las imágenes siguientes muestran cómo cambia la ventana de activación del botón de inyección de la pluma después de la activación.

**Pluma nueva**  
(ventana naranja)



**Pluma lista para las inyecciones**  
(ventana blanca)



La pluma está activada y preparada para las inyecciones. La ventana permanece de color blanco después de la activación.

### Cómo activar su nueva pluma Lyxumia

#### Paso 1 Retire el capuchón y compruebe la pluma

Compruebe que la ventana de activación esté de color naranja.



Compruebe el líquido. Debe ser transparente, incoloro y sin partículas visibles. Si no es así, no utilice esta pluma. Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero.

**Paso 2 Coloque una aguja y retire los capuchones de esta**



Use siempre una **aguja nueva** para la activación.  
Retire el precinto protector del capuchón exterior de la aguja.  
Alinee la aguja con la pluma. Manténgala recta mientras la enrosca.



Tenga cuidado de no pincharse cuando la aguja quede expuesta.  
Retire los capuchones interno y externo de la aguja. Conserve el capuchón externo, ya que lo necesitará para desechar la aguja más adelante.

**Paso 3 Tire del botón de inyección hacia fuera**



**Tire del botón de inyección firmemente hasta que se detenga.**



Ahora la flecha estará apuntando hacia la aguja.

**Paso 4 Pulse y mantenga presionado el botón de inyección para eliminar el exceso de líquido**



Dirija la aguja hacia un recipiente adecuado (como un vaso o una servilleta de papel) para recoger el líquido y eliminarlo.

**Presione el botón de inyección en todo su recorrido.** Puede que oiga o sienta un “click”.

**Mantenga apretado el botón de inyección y cuente lentamente hasta 5 para extraer las últimas gotas.**



Si no sale líquido, consulte la sección "Preguntas y respuestas".

Compruebe que la ventana de activación esté ahora de color blanco.

**Paso 5 La pluma está ahora activada.**

**No debe activarla de nuevo.**

**No es necesario que sustituya la aguja entre la activación de la pluma y la primera inyección.**

**Para inyectar la primera dosis, vaya directamente a la Sección 3, paso C.**

**Dar la vuelta**

### Sección 3 - USO DIARIO DE LA PLUMA

Pase a esta sección solo cuando la ventana de activación esté de color **blanco**.  
Inyecte **una** sola dosis cada día.



#### Paso A. Retire el capuchón y compruebe la pluma



Compruebe el líquido. Debe ser transparente, incoloro y sin partículas visibles. Si no es así, no utilice esta pluma. Si observa burbujas de aire, consulte la sección "Preguntas y respuestas".

Compruebe el número de dosis de la pluma. Se muestra por la posición del émbolo negro en la escala de dosis.

Compruebe que la ventana de activación esté de color blanco. Si está de color naranja, vaya a la Sección 2. Compruebe la etiqueta de la pluma para asegurarse de que utiliza el medicamento correcto.

#### Paso B. Coloque una nueva aguja y retire los capuchones



Use siempre una **aguja nueva** para cada inyección.  
Retire el precinto protector del capuchón exterior de la aguja.  
Alinee la aguja con la pluma. Manténgala recta mientras la enrosca.



Tenga cuidado de no pincharse cuando la aguja quede expuesta.

Retire los capuchones interno y externo de la aguja. Conserve el capuchón externo, ya que lo necesitará para desechar la aguja más adelante.

**Paso C. Tire del botón de inyección hacia fuera**



**Tire del botón de inyección firmemente hasta que se detenga.**



Ahora la flecha estará apuntando hacia la aguja.

**Paso D. Pulse y mantenga presionado el botón de inyección para inyectar la dosis**



Agarre un pliegue de la piel e introduzca en él la aguja (véase la sección "Zonas de inyección" para saber dónde inyectarse).

**Presione el botón de inyección en todo su recorrido.** Puede que oiga o sienta un “click”.

**Mantenga apretado el botón de inyección y cuente lentamente hasta 5** para obtener la dosis completa.

Entonces se habrá administrado la dosis. Saque la aguja de la piel.

**Paso E Retire y deseche la aguja después de cada inyección**



Coloque el capuchón exterior de la aguja sobre una superficie plana. Guíe la aguja dentro del capuchón exterior.

Vuelva a colocar el capuchón exterior de la aguja.



Apriete el capuchón exterior para agarrar la aguja y utilícelo para desenroscarla de la pluma.



Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de la aguja que no va a utilizar más. Vuelva a poner el capuchón a la pluma

**Paso F. Repita todos los pasos de la Sección 3 para cada inyección.**

**Deseche la pluma 14 días después de la activación. Hágalo incluso si aún queda algo de medicamento en la pluma.**

**Tabla de activación y eliminación**

Escriba en esta tabla la fecha en la que activó su pluma y la fecha en la que tiene que desecharla, 14 días más tarde.

Pluma	Fecha de activación	Fecha de eliminación
1		
2		
3		
4		
5		
6		

**Conservación**

**Información general**

- Mantenga las plumas Lyxumia en un lugar seguro, fuera de la vista y del alcance de los niños.

- Proteja la pluma Lyxumia del polvo y la suciedad.
- Vuelva a colocar el capuchón de la pluma después de cada uso para protegerla de la luz.
- No use Lyxumia después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

**Antes de activar la pluma:**

- Guarde las plumas Lyxumia no utilizadas en la nevera (2°C a 8 °C).
- No congele las plumas Lyxumia y no utilice Lyxumia si ha estado congelado.
- Deje que la pluma se atempere antes de utilizarla.

**Después de activar la pluma:**

- Una vez activada, mantenga la pluma Lyxumia por debajo de 30 °C, No congele Lyxumia una vez que ha sido activado.
- No guarde la pluma Lyxumia con la aguja incorporada, ya que esto puede provocar contaminación y la posible entrada de aire, lo cual podría afectar a la exactitud de las dosis.
- Una vez que la pluma Lyxumia se ha activado, puede utilizarse durante 14 días. Deseche la pluma Lyxumia usada pasados 14 días. Hágalo incluso si aún queda algo de medicamento en la pluma.

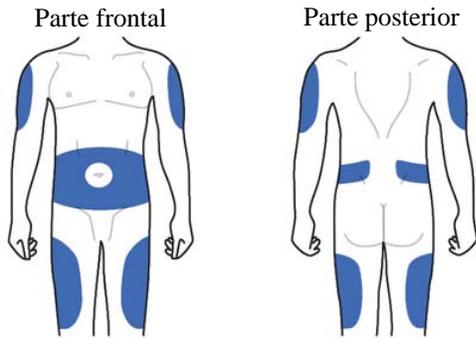
**Eliminación**

- Coloque el capuchón de la pluma Lyxumia antes de desecharla.
- Deseche la pluma Lyxumia tal como le indique su farmacéutico sobre los medicamentos que no va a utilizar.

**Mantenimiento**

- Manipule la pluma Lyxumia con cuidado.
- La parte exterior de la pluma Lyxumia puede limpiarse con un paño húmedo.
- No moje, lave o ponga líquido en (lubrique) la pluma Lyxumia, ya que podría estropearla.
- Si cree que la pluma Lyxumia puede haber sufrido algún daño, no la utilice. No intente reparar la pluma.

## Zonas de inyección



La pluma Lyxumia es para inyectar bajo la piel, y las inyecciones pueden realizarse en cualquiera de las zonas que se muestran de color azul en la imagen anterior. Son el muslo, la zona del abdomen o el brazo. Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero sobre la técnica de inyección correcta.

## Preguntas y respuestas

### ¿Qué pasa si olvido activar la pluma Lyxumia o me inyecto antes de la activación?

Si se inyecta por accidente antes de activar la pluma, no lo corrija administrándose una segunda inyección. Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero por si fuera necesario un control de azúcar en sangre.

### ¿Qué ocurre si hay burbujas de aire en el depósito?

Es normal que haya pequeñas burbujas de aire en el depósito; no son peligrosas para usted. Su dosis será correcta y puede continuar siguiendo las instrucciones. Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero si necesita ayuda.

### ¿Por qué no sale líquido durante la activación?

La aguja puede estar bloqueada, o quizás no se haya enroscado adecuadamente. Retire la aguja de la pluma, acople una nueva y repita los pasos 4 y 5. Si el líquido siguiera sin salir, es posible que la pluma Lyxumia esté dañada. No utilice esta pluma Lyxumia. Pida consejo a su médico, farmacéutico o enfermero.

### ¿Qué pasa si cuesta empujar el botón de inyección en todo su recorrido?

La aguja puede estar bloqueada, o quizás no se haya enroscado adecuadamente. Saque la aguja de la piel y retírela de la pluma. Inserte una nueva aguja y repita los pasos D y E. Si el líquido siguiera sin salir, es posible que la pluma Lyxumia esté dañada. No utilice esta pluma Lyxumia. Pida consejo a médico, farmacéutico o enfermero.

Si tiene cualquier duda sobre Lyxumia o sobre la diabetes, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero o llame al número local de sanofi-aventis que figura en este “prospecto: información para el usuario” (que se incluye por separado en la caja).

## **Lyxumia**

lixisenatida

### **INSTRUCCIONES DE USO**

Envase de inicio de tratamiento – Contiene dos plumas precargadas con 14 dosis cada una.  
Una pluma precargada de **10 microgramos**, cada dosis contiene **10 microgramos en 0,2 ml**.  
Una pluma precargada de **20 microgramos**, cada dosis contiene **20 microgramos en 0,2 ml**

### **Sección 1 – INFORMACIÓN IMPORTANTE**

**Lea detenidamente estas instrucciones antes de utilizar sus plumas Lyxumia.**

Conserve este prospecto para cualquier futura consulta.

#### **Información sobre la pluma Lyxumia**

- **Inyecte sólo una dosis cada día.**
- Cada pluma Lyxumia contiene 14 dosis preseleccionadas. No es necesario medir cada dosis.
- Hable con su profesional sanitario sobre la forma correcta de realizar la inyección antes de utilizar Lyxumia.
- Si no puede seguir estrictamente las instrucciones por sí solo o no es capaz de manejar la pluma (por ejemplo, si sufre graves problemas de visión) utilícela únicamente si cuenta con la ayuda de otra persona.

#### **Acerca de su Envase para la Iniciación del Tratamiento**

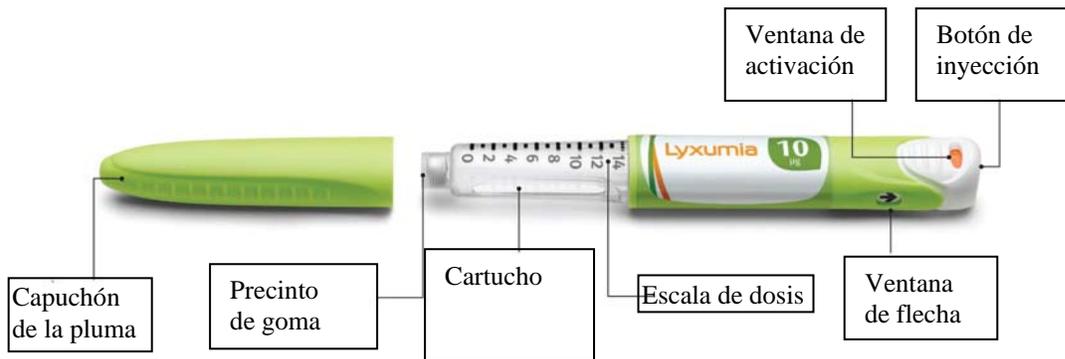
El envase de Inicio de Tratamiento incluye dos plumas de colores diferentes. Cada pluma contiene una dosis diferente de Lyxumia. Ambas plumas se utilizan de la misma manera.

- La pluma verde contiene 14 dosis preseleccionadas; cada dosis contiene 10 microgramos de Lyxumia.
- La pluma morada contiene 14 dosis preseleccionadas; cada dosis contiene 20 microgramos de Lyxumia.

Debe comenzar su tratamiento con la Pluma Lyxumia verde de 10 microgramos. Primero debe utilizar las 14 dosis de esta pluma. Después utilice la Pluma Lyxumia morada de 20 microgramos.

## Acerca de sus pLumas Lyxumia

### Pluma Lyxumia verde de 10 microgramos



### Pluma Lyxumia morada de 20 microgramos

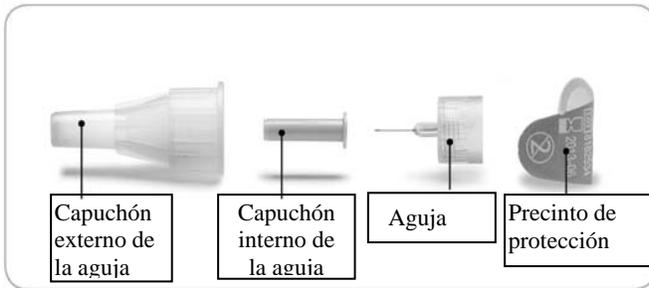


#### Émbolo negro

El émbolo avanza a lo largo de la escala de dosis después de cada inyección. En el ejemplo anterior, el número de la dosis indica que quedan 13 inyecciones.

- Estas plumas son sólo para uso individual. No las comparta con nadie más.
- Compruebe siempre la etiqueta para asegurarse de que utiliza la pluma Lyxumia correcta. Compruebe también que no haya pasado la fecha de caducidad. El uso del medicamento equivocado puede ser perjudicial para su salud.
- No intente extraer líquido del cartucho con una jeringa.

## Acerca de su aguja (suministrada aparte)



- Use sólo agujas aprobadas para su uso con Lyxumia. Utilice agujas para pluma desechables del calibre 29 a 32 con la pluma Lyxumia. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero qué calibre y longitud de aguja son más adecuados para usted.
- Si su inyección la realiza otra persona, debe tener cuidado para evitar accidentes con la aguja, ya que podría transmitir alguna infección.
- Use siempre una aguja nueva para cada inyección. Esto ayuda a evitar la contaminación de Lyxumia o el posible bloqueo de la aguja.

## Sección 2 – PRIMEROS PASOS

### Comience con la Pluma Lyxumia verde de 10 microgramos.

- **No active la Pluma Lyxumia morada de 20 microgramos hasta que haya terminado la pluma verde.**
- **Active la pluma el mismo día de su primera inyección**

### Primero active su nueva pluma

- **Antes de inyectar una dosis:** antes de la inyección debe eliminar el exceso de líquido de la nueva pluma. Esto se realiza una sola vez y se denomina proceso de "activación". Los siguientes pasos, del 1 al 5, muestran cómo hacerlo.
- La activación se realiza para garantizar que la pluma funcione correctamente y que la dosis de la primera inyección sea la correcta.
- **No repita** el proceso de activación, ya que entonces no obtendrá las 14 dosis de la pluma Lyxumia.

Las imágenes siguientes muestran cómo cambia la ventana de activación del botón de inyección de la pluma después de la activación.

**Pluma nueva**  
(ventana naranja)



**Pluma lista para las inyecciones**  
(ventana blanca)



La pluma está activada y preparada para las inyecciones. La ventana permanece de color blanco después de la activación.

### Cómo activar su nueva pluma Lyxumia

#### Paso 1 Retire el capuchón y compruebe la pluma

Compruebe que la ventana de activación esté de color naranja.



Compruebe el líquido. Debe ser transparente, incoloro y sin partículas visibles. Si no es así, no utilice este Envase de Inicio de Tratamiento.  
Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero.

#### Paso 2 Coloque una aguja y retire los capuchones de esta



Use siempre una **aguja nueva** para la activación.  
Retire el precinto protector del capuchón exterior de la aguja.  
Alinee la aguja con la pluma. Manténgala recta mientras la enrosca.



Tenga cuidado de no pincharse cuando la aguja quede expuesta.  
Retire los capuchones interno y externo de la aguja. Conserve el capuchón externo, ya que lo necesitará para desechar la aguja más adelante.

### Paso 3 Tire del botón de inyección hacia fuera



**Tire del botón de inyección firmemente hasta que se detenga.**



Ahora la flecha estará apuntando hacia la aguja.

**Paso 4 Pulse y mantenga presionado el botón de inyección para eliminar el exceso de líquido**



Dirija la aguja hacia un recipiente adecuado (como un vaso o una servilleta de papel) para recoger el líquido y eliminarlo.

**Presione el botón de inyección en todo su recorrido.** Puede que oiga o sienta un “click”.

**Mantenga apretado el botón de inyección y cuente lentamente hasta 5 para extraer las últimas gotas.**



Si no sale líquido, consulte la sección "Preguntas y respuestas".

Compruebe que la ventana de activación esté ahora de color blanco.

**Paso 5 La pluma está ahora activada.**

**No debe activarla de nuevo.**

**No** es necesario que sustituya la aguja entre la activación de la pluma y la primera inyección.

**Para inyectar la primera dosis, vaya directamente a la Sección 3, paso C.**

**Dar la vuelta**

### Sección 3 - USO DIARIO DE LA PLUMA

Pase a esta sección solo cuando la ventana de activación esté de color **blanco**.  
Inyecte **una** sola dosis cada día.



#### Paso A. Retire el capuchón y compruebe la pluma



Compruebe el líquido. Debe ser transparente, incoloro y sin partículas visibles. Si no es así, no utilice este envase para la Iniciación del Tratamiento.

Si observa burbujas de aire, consulte la sección "Preguntas y respuestas".

Compruebe el número de dosis de la pluma. Se muestra por la posición del émbolo negro en la escala de dosis.

Compruebe que la ventana de activación esté de color blanco. Si está de color naranja, vaya a la Sección 2.

Compruebe la etiqueta de la pluma para asegurarse de que utiliza el medicamento correcto.

#### Paso B. Coloque una nueva aguja y retire los capuchones



Use siempre una **aguja nueva** para cada inyección.

Retire el precinto protector del capuchón exterior de la aguja.

Alinee la aguja con la pluma. Manténgala recta mientras la enrosca.



Tenga cuidado de no pincharse cuando la aguja quede expuesta.

Retire los capuchones interno y externo de la aguja. Conserve el capuchón externo, ya que lo necesitará para desechar la aguja más adelante.

### Paso C. Tire del botón de inyección hacia fuera



Tire del botón de inyección firmemente hasta que se detenga.



Ahora la flecha estará apuntando hacia la aguja.

### Paso D Pulse y mantenga presionado el botón de inyección para inyectar la dosis



Agarre un pliegue de la piel e introduzca en él la aguja (véase la sección "Zonas de inyección" para saber dónde inyectarse).

**Presione el botón de inyección en todo su recorrido.** Puede que oiga o sienta un “click”.

**Mantenga apretado el botón de inyección y cuente lentamente hasta 5** para obtener la dosis completa.

Entonces se habrá administrado la dosis. Saque la aguja de la piel.

#### **Paso E. Retire y deseche la aguja después de cada inyección**



Coloque el capuchón exterior de la aguja sobre una superficie plana. Guíe la aguja dentro del capuchón exterior.

Vuelva a colocar el capuchón exterior de la aguja.



Apriete el capuchón exterior para agarrar la aguja y utilícelo para desenroscarla de la pluma.



Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de la aguja que no va a utilizar más .

Vuelva a poner el capuchón a la pluma

#### **Paso F. Repita todos los pasos de la Sección 3 para cada inyección.**

**Deseche la pluma 14 días después de la activación. Hágalo incluso si aún queda algo de medicamento en la pluma.**

#### **Sección 4 – CAMBIO A LA PLUMA MORADA**

**Uso completo de la pluma verde de 10 microgramos**



La pluma Lyxumia verde de 10 microgramos estará vacía cuando el émbolo negro haya alcanzado el "0" en la escala de dosis y ya no pueda tirarse del botón de inyección completamente hacia fuera.

Cuando la pluma Lyxumia verde de 10 microgramos esté vacía, debe continuar el tratamiento utilizando la pluma Lyxumia morada de 20 microgramos. Esta se utiliza exactamente de la misma manera.

### Uso de la pluma morada de 20 microgramos



#### Activación de la pluma morada de 20 microgramos

La pluma Lyxumia morada de 20 microgramos debe activarse también antes de su uso. Siga todos los pasos de la Sección 2.

#### Uso de la pluma morada de 20 microgramos

Para inyectar una dosis con la pluma Lyxumia morada de 20 microgramos, siga todos los pasos de la Sección 3. Repita el procedimiento de la Sección 3 para cada inyección diaria hasta que la pluma esté vacía.

#### Tabla de activación y eliminación

Escriba en esta tabla la fecha en la que activó su pluma y la fecha en la que tiene que desecharla, 14 días más tarde.

Pluma	Fecha de activación	Fecha en que tiene que desecharse
10 microgramos	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___
20 microgramos	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___

### Conservación

#### Información general

- Mantenga las plumas Lyxumia en un lugar seguro, fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Proteja la pluma Lyxumia del polvo y la suciedad.
- Vuelva a colocar el capuchón de la pluma después de cada uso para protegerla de la luz.
- No use Lyxumia después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

### Antes de activar la pluma:

- Guarde las plumas Lyxumia no utilizadas en la nevera (2°C a 8 °C).
- No congele las plumas Lyxumia y no utilice Lyxumia si ha estado congelado.
- Deje que la pluma se atempere antes de utilizarla.

### Después de activar la pluma:

- Una vez activada, mantenga la pluma Lyxumia por debajo de 30 °C, No congele Lyxumia una vez que ha sido activado.
- No guarde la pluma Lyxumia con la aguja incorporada, ya que esto puede provocar contaminación y la posible entrada de aire, lo cual podría afectar a la exactitud de las dosis.
- Una vez que la pluma Lyxumia se ha activado, puede utilizarse durante 14 días. Deseche la pluma Lyxumia usada pasados 14 días. Hágalo incluso si aún queda algo de medicamento en la pluma.

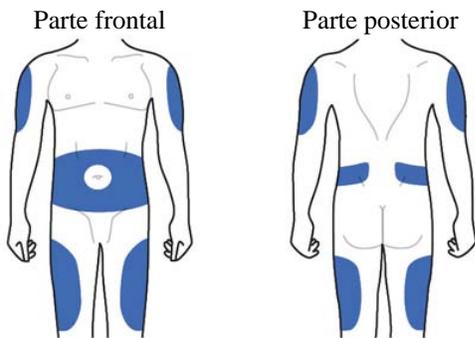
### Eliminación

- Coloque el capuchón de la pluma Lyxumia antes de desecharla.
- Deseche la pluma Lyxumia tal como le indique su farmacéutico sobre los medicamentos que no va a utilizar.

### Mantenimiento

- Manipule la pluma Lyxumia con cuidado.
- La parte exterior de la pluma Lyxumia puede limpiarse con un paño húmedo.
- No moje, lave o ponga líquido en (lubrique) la pluma Lyxumia, ya que podría estropearla.
- Si cree que la pluma Lyxumia puede haber sufrido algún daño, no la utilice. No intente reparar la pluma.

### Zonas de inyección



La pluma Lyxumia es para inyectar bajo la piel, y las inyecciones pueden realizarse en cualquiera de las zonas que se muestran de color azul en la imagen anterior. Son el muslo, la zona del abdomen o el brazo. Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero la técnica de inyección correcta.

### Preguntas y respuestas

#### ¿Qué pasa si olvido activar la pluma Lyxumia o me inyecto antes de la activación?

Si se inyecta por accidente antes de activar la pluma, no lo corrija administrándose una segunda inyección. Contacte con su profesional sanitario por si fuera necesario un control de azúcar en sangre.

#### ¿Qué ocurre si hay burbujas de aire en el depósito?

Es normal que haya pequeñas burbujas de aire en el depósito; no son peligrosas para usted. Su dosis será correcta y puede continuar siguiendo las instrucciones. Contacte con su médico farmacéutico o enfermero si necesita ayuda.

**¿Por qué no sale líquido durante la activación?**

La aguja puede estar bloqueada, o quizás no se haya enroscado adecuadamente. Retire la aguja de la pluma, acople una nueva y repita los pasos 4 y 5. Si el líquido siguiera sin salir, es posible que la pluma Lyxumia esté dañada. No utilice esta pluma Lyxumia. Pida consejo a su médico farmacéutico o enfermero.

**¿Qué pasa si cuesta empujar el botón de inyección en todo su recorrido?**

La aguja puede estar bloqueada, o quizás no se haya enroscado adecuadamente. Saque la aguja de la piel y retírela de la pluma. Inserte una nueva aguja y repita los pasos D y E. Si el líquido siguiera sin salir, es posible que la pluma Lyxumia esté dañada. No utilice este envase de Inicio de Tratamiento. Pida consejo a su médico farmacéutico o enfermero.

Si tiene cualquier duda sobre Lyxumia o sobre la diabetes, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero o llame al número local de sanofi-aventis que figura en este “prospecto: información para el usuario” (que se incluye por separado en la caja).