ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 2 mg de exenatida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.

Polvo: polvo de color blanco a blanquecino.
Disolvente: solución transparente, de incolora a amarillo pálido, a marrón pálido.

Formatted: Complex Script Font: 11 pt, Italic, Do not check spelling or grammar

Formatted: None

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bydureon está indicado en adultos, adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina basal, cuando el tratamiento utilizado, junto con la dieta y el ejercicio, no logran un adecuado control glucémico.

Para consultar los resultados de los estudios respecto a las combinaciones, los efectos en control glucémico y acontecimientos cardiovasculares y las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

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

Los pacientes que cambien de exenatida de liberación inmediata (Byetta) a la de liberación prolongada (Bydureon o Bydureon BCise), pueden experimentar aumentos transitorios de la glucemia, que generalmente mejoran durante las dos primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento. Los pacientes que cambien entre los medicamentos con exenatida de liberación prolongada (Bydureon o Bydureon BCise) lo pueden hacer, sin que se espere ningún efecto relevante sobre la glucemia.

Cuando se añade exenatida de liberación prolongada a un tratamiento ya existente con metformina y/o tiazolidindiona, se puede continuar con la misma dosis de metformina y/o tiazolidindiona. Cuando se añade a un tratamiento con una sulfonilurea, se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). La terapia de combinación con tiazolidindiona solo se estudió en pacientes adultos.

Exenatida de liberación prolongada debe administrarse una vez a la semana, el mismo día cada semana. En caso de ser necesario se puede cambiar el día de la administración semanal, siempre que la última dosis fuera administrada al menos tres días antes. Exenatida de liberación prolongada se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin comidas.

Medicamento con autorización anulada

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible, siempre que la siguiente dosis habitual programada sea dentro de 3 días o más. A partir de ese momento, los pacientes pueden volver a la pauta habitual de una vez a la semana.

Si se olvida una dosis y la siguiente dosis habitual programada es 1 o 2 días después, el paciente no debe administrarse la dosis olvidada, sino volver a la administración de exenatida de liberación prolongada el próximo día de dosis habitual programado.

El uso de exenatida de liberación prolongada no requiere un control adicional por el propio paciente. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea y de insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con exenatida de liberación prolongada y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis basado en la edad. Sin embargo, se debe tener en cuenta la función renal del paciente, dado que generalmente ésta empeora con la edad (ver *Insuficiencia renal*) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

El uso de exenatida de liberación prolongada no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave (tasa de filtración glomerular [TFG] < 30 ml/min) (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se requiere un ajuste de la dosis para adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores. No hay datos disponibles para niños menores de 10 años de edad (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Vía subcutánea

Exenatida de liberación prolongada se administra por el propio paciente. Cada kit debe ser usado por una persona sólamente y una única vez.

Antes de iniciar la administración de exenatida de liberación prolongada, se recomienda encarecidamente que los profesionales sanitarios formen a los pacientes y cuidadores. Se deben seguir cuidadosamente las “Instrucciones para el usuario” incluidas en el envase.

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

Cuando se usa con insulina, la exenatida de liberación prolongada y la insulina se deben administrar como dos inyecciones separadas.

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

4.3 Contraindicaciones

Medicamento con autorización anulada

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

La exenatida de liberación prolongada no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulinodependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina (ver sección 4.2).

Exenatida de liberación prolongada no debe ser administrado mediante inyección intravenosa o intramuscular.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, dosis únicas de exenatida de liberación inmediata al día aumentaron la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales; por lo que exenatida de liberación prolongada no está recomendada para el uso en pacientes con insuficiencia renal terminal o insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min).

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

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

Pancreatitis aguda
Se ha asociado el uso de agonistas del receptor de GLP-1 al riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En estudios clínicos de exenatida de liberación prolongada, la pancreatitis aguda ocurrió en 0,3% de los pacientes. Se han notificado, de forma espontánea, casos de pancreatitis aguda con exenatida de liberación prolongada. Se ha observado la resolución de la pancreatitis con tratamiento de apoyo pero se han notificado casos muy raros de pancreatitis necrotizante o hemorrágica y/o muerte. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Si hay sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con exenatida de liberación prolongada; si se confirma pancreatitis aguda, el tratamiento con exenatida de liberación prolongada no se debe reiniciar. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Medicamentos concomitantes
No se ha estudiado el uso concomitante de exenatida de liberación prolongada con derivados de D-fenilalanina (meglitinidas), inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 u otros agonistas del receptor de GLP-1. El uso concomitante de exenatida de liberación prolongada y exenatida de liberación inmediata no ha sido estudiado y no se recomienda.

Falta de eficacia por anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) en pacientes pediátricos

Medicamento con autorización anulada

Los pacientes pediátricos son posiblemente más propensos a desarrollar títulos elevados de ADA que los adultos (ver sección 4.8). Los pacientes con títulos de anticuerpos más altos pueden tener una respuesta HbA_{1c} atenuada.

No se dispone de tests comerciales de anticuerpos antifármaco, pero si no se logra el control glucémico deseado a pesar del cumplimiento confirmado por el paciente, independientemente del motivo de la falta de eficacia, los médicos deben considerar una terapia antidiabética alternativa.

Interacción con warfarina

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

Hipoglucemia

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

Pérdida de peso rápida

Se han notificado casos de pérdida de peso rápida en pacientes tratados con exenatida, a un ritmo >1,5 kg a la semana. Una pérdida de peso tan rápida puede tener consecuencias perjudiciales. Los pacientes con pérdida de peso rápida se deben monitorizar por sus signos y síntomas de colelitiasis.

Suspensión del tratamiento

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

Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda

Se han notificado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas de receptores GLP-1 sometidos a anestesia general o sedación profunda. Por consiguiente, debe considerarse el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso en el vaciado gástrico (ver sección 4.8) antes de realizar los procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

Excipientes

Contenido en sodio: Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sulfonilureas

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

Vaciado gástrico

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

Cuando se administraron comprimidos de 1.000 mg de paracetamol, con o sin comida, después de 14 semanas de tratamiento con exenatida de liberación prolongada, no se observaron cambios

Medicamento con autorización anulada

significativos en el AUC del paracetamol en comparación con el periodo control. La C_{max} del paracetamol disminuyó un 16% (en ayunas) y un 5% (después de comer) y el t_{max} aumentó de aproximadamente 1 hora en el período control a 1,4 horas (en ayunas) y 1,3 horas (después de comer).

Los siguientes estudios de interacción se han llevado a cabo utilizando 10 µg de exenatida de liberación inmediata, pero no exenatida de liberación prolongada:

Warfarina
Cuando se administró warfarina 35 min después de exenatida de liberación inmediata, se observó un retraso en el t_{max} de aproximadamente 2 h. No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la C_{max} o el AUC. Se ha notificado, de forma espontánea, un aumento del INR durante el uso concomitante de warfarina y exenatida de liberación prolongada. Se debe vigilar el INR al inicio del tratamiento con exenatida de liberación prolongada en pacientes en tratamiento con warfarina y/o derivados del cumarol (ver las secciones 4.4 y 4.8).

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

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

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

Población pediátrica
Los estudios de interacciones con exenatida se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

Medicamento con autorización anulada

Lactancia
Se desconoce si exenatida se excreta en la leche materna. Exenatida de liberación prolongada no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad
No se han realizado estudios de fertilidad en seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de exenatida de liberación prolongada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Cuando se utiliza exenatida de liberación prolongada en combinación con una sulfonilurea, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más frecuentes en adultos fueron principalmente gastrointestinales (náuseas, que fue la reacción más frecuente, asociada con el inicio del tratamiento y que disminuyó con el tiempo y diarrea). Además, se dieron reacciones en el lugar de la inyección (prurito, nódulos, eritema), hipoglucemia (con una sulfonilurea) y dolor de cabeza. La mayoría de las reacciones adversas asociadas con exenatida de liberación prolongada fueron de intensidad leve a moderada.

Tabla de reacciones adversas
En la Tabla 1, más abajo, se indica la frecuencia de las reacciones adversas de exenatida de liberación prolongada identificada en los estudios clínicos y notificaciones espontáneas en adultos (no observadas en estudios clínicos, frecuencia no conocida).

En los estudios clínicos en adultos con exenatida de liberación prolongada, los tratamientos de base incluyeron dieta y ejercicio, metformina, una sulfonilurea, una tiazolidindiona, una combinación de medicamentos hipoglucemiantes orales o una insulina basal.

Las reacciones se enumeran a continuación según la terminología MedDRA, según clasificación por órganos y sistemas y frecuencia absoluta. Las frecuencias se clasifican como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas de exenatida de liberación prolongada identificadas a partir de estudios clínicos y notificaciones espontáneas en adultos

Medicamento con autorización anulada

Clasificación por órganos y sistemas/ términos de las reacciones adversas	**Frecuencia de aparición**					
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
Trastornos del sistema linfático y de la sangre						
Trombocitopenia inducida por el fármaco						X[4]
Trastornos hepatobiliares						
Colecistitis			X[6]			
Colelitiasis			X[6]			
Trastornos del sistema inmunológico						
Reacción anafiláctica				X[1]		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Hipoglucemia (con una sulfonilurea)	X[1]					
Hipoglucemia (con insulina)		X[2,3]				
Disminución del apetito		X[1]				
Deshidratación			X[1]			
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea		X[1]				
Mareos		X[1]				
Disgeusia			X[1]			
Somnolencia			X[1]			
Trastornos gastrointestinales						
Obstrucción intestinal			X[1]			
Pancreatitis aguda (ver sección 4.4).			X[1]			
Náuseas	X[1]					
Vómitos		X[1]				
Diarrea	X[1]					
Dispepsia		X[1]				
Dolor abdominal		X[1]				
Enfermedad por reflujo gastroesofágico		X[1]				
Distensión abdominal		X[1]				
Eructación			X[1]			
Estreñimiento		X[1]				
Flatulencia		X[1]				
Vaciado gástrico retardado			X[5]			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						

Medicamento con autorización anulada

Erupción macular y papular						X[4]
Prurito y/o urticaria		X[1]				
Edema angioneurótico						X[4]
Abscesos y celulitis en el lugar de la inyección						X[4]
Hiperhidrosis			X[1]			
Alopecia			X[1]			
Trastornos renales y urinarios						
Alteración de la función renal, que incluye insuficiencia renal aguda, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal y aumento de la creatinina sérica (ver sección 4.4).			X[1]			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Prurito en el lugar de la inyección		X[1]				
Fatiga		X[1]				
Eritema en el lugar de la inyección		X[1]				
Erupción en el lugar de la inyección			X[1]			
Astenia		X[1]				
Sensación de nerviosismo				X[1]		
Exploraciones complementarias						
Aumento de la razón normalizada internacional (ver sección 4.4).						X[4]

[1] Frecuencia basada en doce estudios de eficacia y seguridad a largo plazo completados con exenatida de liberación prolongada n= 2.868 total, (pacientes tratados con sulfonilurea n= 1.002).

[2] Basados en los acontecimientos hipoglucémicos que 1. Dan lugar a pérdida de consciencia, epilepsia o coma que se resuelve tras la administración de glucagón o glucosa O 2. Requiere asistencia externa para resolverse debido a una alteración de la consciencia o comportamiento y presenta un valor de glucosa <54 mg/dl (3 mmol/l) O 3. Dan lugar a síntomas consistentes con una hipoglucemia con glucosa concomitante de <54 mg/dl (3 mmol/l) antes del tratamiento.

[3] Frecuencia notificada en el periodo de tratamiento controlado de 28 semanas del estudio de exenatida de liberación prolongada añadida a insulina glargina **(**N=231).

[4] Frecuencia basada en los datos de las notificaciones espontáneas de exenatida de liberación prolongada (denominador desconocido).

[5] Frecuencia basada en dieciséis estudios de eficacia y seguridad a largo plazo completados con exenatida de liberación prolongada n total = 4.086.

[6] Frecuencia basada en estudios de eficacia y seguridad completados con BYDUREON (n=3560 total); incluye los estudios DURATION 7 y DURATION 8.

Medicamento con autorización anulada

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trombocitopenia inducida por el fármaco

En el periodo poscomercialización se ha notificado en adultos trombocitopenia inducida por el fármaco (DITP, por sus siglas en inglés) con anticuerpos antiplaquetarios exenatida-dependientes. La DITP es una reacción inmunitaria causada por anticuerpos reactivos a plaquetas fármaco-dependientes. Estos anticuerpos producen la destrucción de plaquetas en presencia del fármaco sensibilizante.

Hipoglucemia

La incidencia de hipoglucemia aumentó cuando se utilizó exenatida de liberación prolongada en adultos en combinación con una sulfonilurea (24,0% frente a 5,4%) (ver sección 4.4). Para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado con el uso de una sulfonilurea, se puede considerar una reducción en la dosis de la sulfonilurea (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

En los 12 estudios de exenatida de liberación prolongada, la mayoría de los episodios de hipoglucemia (99,9% n =649) fueron menores y remitieron con la administración oral de carbohidratos. Un paciente notificó una hipoglucemia mayor, ya que tuvo valores de glucosa en sangre bajos (2,2 mmol/l) y necesitó asistencia con un tratamiento oral de carbohidratos que resolvió el acontecimiento.

Cuando se añadió exenatida de liberación prolongada a insulina basal, no fue necesario un ajuste de la dosis inicial de insulina. La exenatida de liberación prolongada en combinación con insulina basal no mostró diferencias clínicamente significativas sobre la incidencia de episodios hipoglucémicos en comparación con insulina. No hubo ningún episodio de hipoglucemia grave en el grupo con exenatida de liberación prolongada con insulina.

Náuseas

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

La incidencia de abandono debido a acontecimientos adversos durante el estudio clínico controlado de 30 semanas fue del 6% en pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada y del 5% en pacientes tratados con exenatida de liberación inmediata. Los acontecimientos adversos más frecuentes que llevaron al abandono en ambos grupos de tratamiento fue náuseas y vómitos. Los abandonos debidos a náuseas o vómitos ocurrieron cada uno en < 1% de los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada y en el 1% de los pacientes tratados con exenatida de liberación inmediata.

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Medicamento con autorización anulada

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

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

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

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

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

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

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

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

Aumento de la frecuencia cardíaca
En los estudios clínicos agrupados con exenatida de liberación prolongada en adultos, se observó un aumento medio de la frecuencia cardiaca (FC) de 2,6 latidos por minuto (lpm) desde el valor inicial (74 lpm). Un quince por ciento de los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada presentaron aumentos medios de la FC de ≥10 lpm; aproximadamente del 5% al 10% de los sujetos en los otros grupos de tratamiento presentaron aumentos medios de la FC de ≥10 lpm.

Población pediátrica
El perfil de seguridad de exenatida en un estudio clínico con adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores (ver sección 5.1) fue similar al observado en los estudios en adultos.

Medicamento con autorización anulada

En el estudio pediátrico no hubo eventos mayores de hipoglucemia.

Durante el período de tratamiento doble ciego de 24 semanas, un paciente (1,7%) en el grupo de exenatida de liberación prolongada y un paciente (4,3%) en el grupo de placebo tuvieron hipoglucemia menor (definida como un evento de hipoglucemia no mayor que tuvo síntomas consistentes con hipoglucemia y un valor de glucosa inferior a 3 mmol/l [54 mg/dl] antes de tratar el episodio). Ambos pacientes estaban recibiendo insulina como terapia de base.

Se notificaron por el investigador otros eventos de hipoglucemia, episodios que no cumplieron con los criterios de mayor ni de menor, en 8 pacientes (13,6%) y 1 paciente (4,3%) en los grupos de exenatida de liberación prolongada y placebo, respectivamente. De estos, 6 pacientes del grupo de exenatida de liberación prolongada y 1 paciente del grupo de placebo recibían insulina como tratamiento de base.

En el estudio pediátrico, el título máximo de anticuerpos obtenido en cualquier momento durante el estudio fue bajo (<625) para aproximadamente el 29,3% de los pacientes y alto (≥625) para aproximadamente el 63,8% de los pacientes. El porcentaje de pacientes con títulos de anticuerpos positivos alcanzó su punto máximo aproximadamente en la semana 12. A medida que el estudio continuaba hasta la semana 52, el porcentaje de pacientes con títulos altos había disminuido (30,4%) y el porcentaje de pacientes con títulos bajos (41,3%) había aumentado. Los pacientes con títulos más altos de anticuerpos pueden tener una respuesta de HbA_{1c} atenuada (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, análogos al péptido similar al glucagón (GLP-1), código ATC: A10BJ01.

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

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

Medicamento con autorización anulada

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

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

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

Efectos farmacodinámicos
Exenatida mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 a través de los efectos mantenidos de disminución de las concentraciones de glucosa, tanto postprandial como en ayunas. A diferencia del GLP-1 nativo, exenatida de liberación prolongada tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico en humanos adecuado para la administración semanal.

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

Eficacia clínica y seguridad
A continuación se presentan los resultados de los ensayos clínicos a largo plazo con exenatida de liberación prolongada, estos estudios incluyeron 1.356 sujetos adultos tratados con exenatida de liberación prolongada, 52% hombres y 48% mujeres; 230 sujetos (17%) eran ≥ 65 años.

Además, un estudio de resultados cardiovasculares, doble ciego, controlado con placebo, añadido al tratamiento habitual (EXSCEL), reclutó 14.752 sujetos adultos con diabetes tipo 2 con cualquier nivel de riesgo CV.

Control glucémico
En dos estudios en adultos, se ha comparado exenatida de liberación prolongada 2 mg una vez a la semana con exenatida de liberación inmediata 5 µg administrada dos veces al día durante 4 semanas seguido de exenatida de liberación inmediata 10 µg administrada dos veces al día. Un estudio fue de 24 semanas de duración (n=252) y el otro de 30 semanas (n=295) seguido de una extensión abierta donde todos los pacientes fueron tratados con exenatida de liberación prolongada 2 mg una vez a la semana durante 7 años más (n=258). En ambos estudios, la disminución de la HbA_{1c} fue evidente en ambos grupos de tratamiento ya en la primera medida postratamiento de la HbA_{1c} (Semana 4 o 6).

Exenatida de liberación prolongada mostró una reducción estadísticamente significativa de la HbA_{1c} en comparación con los pacientes que recibieron exenatida de liberación inmediata (Tabla 2).

En ambos estudios se observó un efecto clínicamente relevante sobre la HbA_{1c} en los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada y exenatida de liberación inmediata, independientemente de los tratamientos antidiabéticos previos.

En los dos estudios, el número de sujetos que lograron una reducción clínica y estadísticamente significativa de la HbA_{1c} de ≤ 7% ó < 7% fue superior en exenatida de liberación prolongada en comparación con liberación inmediata ($p < 0,05$ y $p \leq 0,0001$, respectivamente).

Tanto con exenatida de liberación prolongada como la de liberación inmediata, los pacientes lograron una reducción del peso en comparación con el valor basal, aunque la diferencia entre ambas ramas de tratamiento no fue significativa.

En la extensión del estudio no controlada, los pacientes evaluables que cambiaron de exenatida de liberación inmediata a exenatida de liberación prolongada en la Semana 30 (n=121), lograron la misma mejoría en la HbA1c de -2,0% en la Semana 52 comparado con los valores iniciales que los

Medicamento con autorización anulada

pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada. Para todos los pacientes que completaron la extensión del estudio no controlada de 7 años (n=122 de 258 pacientes incluidos en la fase de extensión), la HbA1c aumento gradualmente con el tiempo desde la Semana 52 en adelante, pero se mantuvo reducida a los 7 años comparado con los valores iniciales (-1,5%). La pérdida de peso fue constante en estos pacientes durante los 7 años.

Tabla 2: Resultados de dos estudios con exenatida de liberación prolongada frente a liberación inmediata en combinación con dieta y ejercicio solamente, con metformina y/o una sulfonilurea y metformina y/o tiazolidindiona (pacientes por intención de tratar)

Estudio de 24 semanas	**Exenatida de liberación prolongada 2 mg**	**Exenatida de liberación inmediata 10 µg**
N	129	123
HbA_{1c} media (%)		
Basal	8,5	8,4
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} < 7%	58	30
Cambio en la glucosa plasmática en ayunas (mmol/l) (± EE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Peso corporal medio (kg)		
Basal	97	94
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
Estudio de 30 semanas		
N	148	147
HbA_{1c} media (%)		
Basal	8,3	8,3
Cambio **con respecto al** valor basal (± EE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} < 7%	73	57
Cambio en la glucosa plasmática en ayunas (mmol/l) (± EE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Peso corporal medio (kg)		
Basal	102	102
Cambio **con respecto al** valor basal (± EE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

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

Se realizó un estudio de 26 semanas de duración en adultos, en el que se comparó exenatida de liberación prolongada 2 mg frente a insulina glargina una vez al día. En comparación con el tratamiento con insulina glargina, exenatida de liberación prolongada demostró un cambio mayor en la HbA_{1c}, disminuyó de forma significativa el peso corporal medio y estuvo asociado con menos eventos hipoglucémicos (Tabla 3).

Medicamento con autorización anulada

Tabla 3: Resultados de un estudio de 26 semanas con exenatida de liberación prolongada frente a insulina glargina en combinación con metformina sola o metformina y una sulfonilurea (pacientes por intención de tratar)

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg	**Insulina glargina**[1]
N	233	223
HbA_{1c} media (%)		
Basal	8,3	8,3
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} < 7%	62	54
Cambio en la glucosa sérica en ayunas (mmol/l) (± EE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Peso corporal medio (kg)		
Basal	91	91
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

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

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

Los resultados a la semana 156 fueron consistentes con lo observado previamente en el informe intermedio de la semana 26. El tratamiento con exenatida de liberación prolongada mejoró significativa y persistentemente el control glucémico y el control de peso, en comparación con el tratamiento con insulina glargina. Los hallazgos de seguridad a las 156 semanas fueron consistentes con los notificados a las 26 semanas.

En un estudio doble ciego de 26 semanas, se comparó exenatida de liberación prolongada con la dosis diaria máxima de sitagliptina y pioglitazona en sujetos adultos que también tomaban metformina. Todos los grupos de tratamiento presentaron una reducción significativa en la HbA_{1c} en comparación con la situación basal. Exenatida de liberación prolongada demostró superioridad tanto a sitagliptina como a pioglitazona respecto al cambio de la HbA_{1c} frente al valor basal.

Exenatida de liberación prolongada demostró reducciones de peso significativamente mayores en comparación con sitagliptina. Los pacientes con pioglitazona aumentaron de peso (Tabla 4).

Tabla 4: Resultados de un estudio de 26 semanas con exenatida de liberación prolongada frente a sitagliptina y frente a pioglitazona en combinación con metformina (pacientes por intención de tratar)

Medicamento con autorización anulada

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

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

En un estudio doble ciego de 28 semanas en adultos, se comparó la combinación de exenatida de liberación prolongada y dapagliflozina con exenatida de liberación prolongada sola y dapagliflozina sola en sujetos que utilizaban también metformina. Todos los grupos tratados presentaron una disminución en la HbA1c en comparación con el nivel inicial. El grupo de tratamiento de exenatida de liberación prolongada y dapagliflozina mostró mayores reducciones de HbA1c desde el valor inicial en comparación con exenatida de liberación prolongada sola y dapagliflozina sola (Tabla 5).

La combinación de exenatida de liberación prolongada y dapagliflozina demostró reducciones significativamente mayores del peso corporal en comparación con cualquiera de los medicamentos solos (Tabla 5).

Tabla 5: Resultados de un estudio de 28 semanas con exenatida de liberación prolongada y dapagliflozina frente a exenatida de liberación prolongada sola y dapagliflozina sola, en combinación con metformina (análisis por intención de tratar)

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW + Dapagliflozina 10 mg QD	**Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW + Placebo QD**	**Dapagliflozina 10 mg QD + Placebo QW**
N	**228**	**227**	**230**

Medicamento con autorización anulada

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW + Dapagliflozina 10 mg QD	**Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW + Placebo QD**	**Dapagliflozina 10 mg QD + Placebo QW**
Media HbA_{1c} (%)			
Valor inicial	9,3	9,3	9,3
Cambio con respecto al valor inicial(±EE)[a]	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial entre medicamentos de combinación y principio activo solo (95% IC)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} <7%	45	27	19
Cambio medio respecto al valor inicial de la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) (±EE)[a]	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Diferencia media en el cambio respecto al valor inicial entre medicamentos de combinación y principio activo solo (95% IC)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Cambio medio en el valor inicial a las 2 horas en la glucosa postprandial en plasma (mmol/l) (±EE) [a]	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Diferencia media en el cambio respecto al valor inicial entre medicamentos de combinación y principio activo solo (95% IC)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Peso corporal medio (kg)			
Valor inicial	92	89	91
Cambio respecto al valor inicial (±EE)[a]	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial entre la combinación y el principio activo solo (95% IC)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=una vez por semana, QD=una vez al día, EE=error estándar, IC= intervalo de confianza.
N=número de pacientes.
[a]Media de los mínimos cuadrados ajustados (LS Means) y la(s) diferencia(s) en los valores del cambio con respecto al valor inicial en el grupo de tratamiento en la Semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medidas repetidas (MMRM) incluyendo tratamiento, región, estrato inicial de HbA1c (<9,0% o ≥9,0%), semana, e interacción del tratamiento por semana como factores fijos, y el valor inicial como covariante.
*p <0,01, **p <0,001.
Valor-P son todos valores ajustados de valor-p para multiplicidad.
Los análisis excluyen medidas de terapia posrescate y posinterrupción prematura del medicamento de ensayo.

Medicamento con autorización anulada

En un estudio doble ciego de 28 semanas en adultos se comparó exenatida de liberación prolongada añadida a insulina glargina sola o con metformina con placebo, añadido a insulina glargina sola o con metformina. La insulina glargina se dosificó con un objetivo de glucosa plasmática en ayunas de 4,0 a 5,5 mmol/l (72 a 99 mg/dl). Exenatida de liberación prolongada demostró superioridad al placebo en la reducción de HbA_{1c} desde el valor inicial hasta la Semana 28 (Tabla 6).

Exenatida de liberación prolongada fue superior a placebo en reducir el peso corporal en la Semana 28 (Tabla 6).

Tabla 6: Resultados de un estudio de 28 semanas con exenatida de liberación prolongada frente a placebo en combinación con insulina glargina sola o con metformina (análisis por intención de tratar)

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg + Insulina glargina[a]	**Placebo + Insulina glargina**[a]
N	230	228
HbA_{1c} media(%)		
Valor inicial	8,5	8.5
Cambio desde el valor inicial (± EE)[b]	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Diferencia media en el cambio respecto al valor inicial entre tratamientos (95% IC)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} ≤7%[c]	33*	7
Peso corporal medio (kg)		
Valor inicial	94	94
Cambio desde el valor inicial (± EE)[b]	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Diferencia media en el cambio respecto al valor inicial entre tratamientos (95% IC)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Cambio desde el valor inicial de glucosa plasmática postprandial (mmol/l) a transcurridas 2 horas (± EE)[b,d]	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Diferencia media en el cambio respecto al valor inicial entre tratamientos (95% IC)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=número de pacientes en cada grupo de tratamiento, EE = error estándar, IC= intervalo de confianza, *valor-p <0,001 (ajustado para multiplicidad).

a. El cambio de la media de los mínimos cuadrados (LS Means) en la dosis media de insulina diaria fue de 1,6 unidades para el grupo de exenatida de liberación prolongada y de 3,5 unidades para el grupo placebo.

b. Media de los mínimos cuadrados ajustados (LS Means) y la(s) diferencia(s) en los valores del cambio con respecto al valor inicial en el grupo de tratamiento en la Semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medidas repetidas (MMRM) incluyendo tratamiento, región, estrato inicial de HbA1c (< 9,0% o ≥ 9,0%), estrato inicial de uso de SU (sí vs. no), semana, e interacción del tratamiento por semana como factores fijos, y el valor inicial como covariante. El cambio absoluto en la glucosa plasmática postprandial transcurridas 2 horas en la Semana 28 se modela de igual forma usando ANCOVA.

c. Todos los pacientes con falta de datos finales se imputan como no-respondedores.

d. Test de tolerancia tras una comida estándar.

Los análisis excluyen medidas después de un tratamiento de rescate y después de una interrupción prematura del medicamento de estudio.

Resultados cardiovasculares

EXSCEL fue un estudio pragmático de resultados cardiovasculares (CV) en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y cualquier nivel de riesgo CV. Un total de 14.752 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a exenatida 2 mg de liberación prolongada una vez a la semana o bien a placebo, añadido al tratamiento

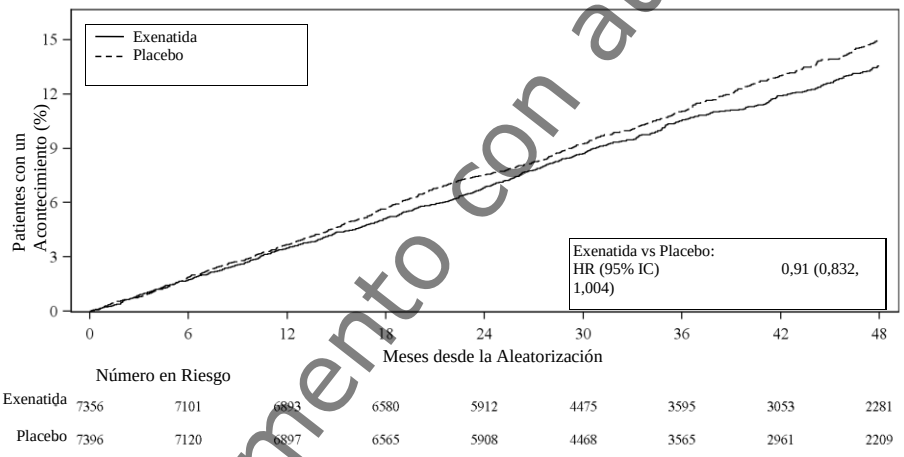
Medicamento con autorización anulada

habitual que podía incluir inhibidores del SGLT2. Se hizo un seguimiento de los pacientes como en la práctica clínica habitual durante una media de 38,7 meses, con una duración media del tratamiento de 27,8 meses. El estado vital se conoció al final del estudio para el 98,9% y 98,8% de los pacientes en los grupos de exenatida de liberación prolongada y placebo, respectivamente. La edad media al inicio del estudio fue de 62 años (con un 8,5% de los pacientes ≥75 años). Aproximadamente un 62% de los pacientes fueron hombres. El IMC medio fue de 32,7 kg/m^2 y la media de duración de la diabetes fue de 13,1 años. La HbA_{1c} media fue del 8,1%. Aproximadamente el 49,3% presentaron insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] ≥60 a ≤89 ml/min/1,73 m^2) y 21,6% presentaron insuficiencia renal moderada (TFGe ≥30 a ≤59 ml/min/1,73 m^2). En conjunto, el 26,9% de los pacientes no presentaban ningún acontecimiento CV previo, el 73,1% tenían al menos un acontecimiento CV previo.

El objetivo principal de valoración de la seguridad (no inferioridad) y de la eficacia (superioridad) en EXSCEL fue el tiempo hasta el primer Acontecimiento Adverso Cardíaco Grave (MACE) confirmado: muerte por motivos cardiovasculares (CV), infarto de miocardio (IM) no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. La mortalidad por cualquier causa fue el primer objetivo secundario evaluado.

La exenatida de liberación prolongada no aumentó el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con placebo cuando se añadió al tratamiento habitual (HR: 0,91; 95% IC: 0,832, 1,004; P<0,001 para no inferioridad), ver Figura 1. En un análisis de subgrupos preespecificado en EXSCEL, el HR para MACE fue de 0,86 (95% IC: 0,77–0,97) en pacientes con TFGe basal ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 y 1,01 (95% IC: 0,86–1,19) en pacientes con TFGe basal < 60 ml/min/1,73 m^2. Los resultados de los objetivos de valoración cardiovascular combinado primario y secundario se muestran en la Figura 2.

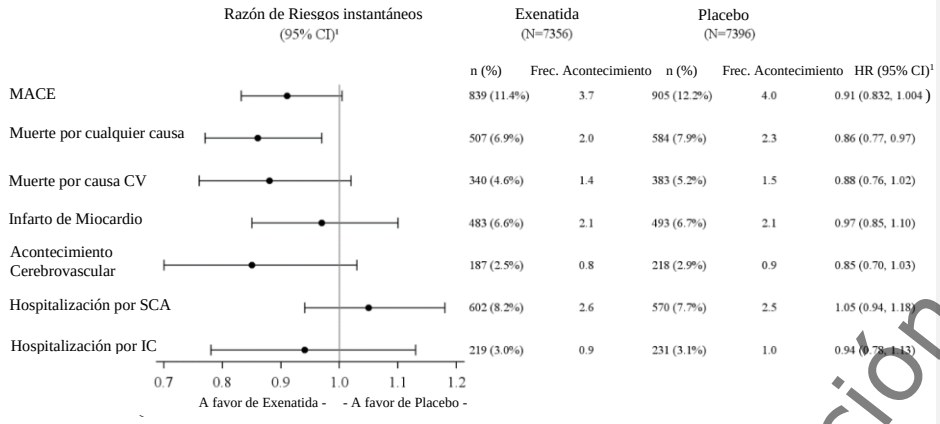
Figura 1: Tiempo hasta el Primer MACE adjudicado (pacientes por intención de tratar)



HR=razón de riesgo instantáneo; IC= intervalo de confianza

Figura 2: Diagrama de efectos: Análisis de las Variables Primarias y Secundarias (pacientes por intención de tratar)

Medicamento con autorización anulada



SCA=síndrome coronario agudo; CI=intervalo de confianza; CV=cardiovascular; IC=insuficiencia cardíaca; HR=razón de riesgos instantáneos; MACE= acontecimiento adverso cardíaco grave; IM=infarto de miocardio; n=número de pacientes con un acontecimiento; N=número de pacientes en un grupo de tratamiento.

[1] HR (activo/placebo) e CI se basan en el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, estratificado por acontecimiento CV previo, con el grupo de tratamiento solo como variable explicativa.

La necesidad de medicación antihiperglucémica adicional se redujo en un 33% en el grupo de exenatida de liberación prolongada (incidencia de exposición ajustada del 10,5 por 100 pacientes-año) en comparación con el grupo con placebo (incidencia de exposición ajustada del 15,7 por 100 pacientes-año). Se observó una reducción en la HbA_{1c} durante el transcurso del ensayo con una diferencia global entre los tratamientos del -0,53% (exenatida de liberación prolongada frente a placebo).

Peso corporal

En todos los estudios con exenatida de liberación prolongada se ha observado una reducción del peso corporal en comparación con el valor basal. En 4 de los estudios controlados con comparador, esta reducción en el peso corporal se observó en pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada independientemente de la presencia de náuseas, aunque la reducción fue mayor en el grupo con náuseas (reducción media de -2,9 kg a -5,2 kg con náuseas frente a -2,2 kg a -2,9 kg sin náuseas).

En 4 de los estudios controlados con comparador la proporción de pacientes que presentaron tanto una reducción del peso como de la HbA_{1c} osciló entre un 70% y un 79% (la proporción de pacientes que presentaron una reducción de la HbA_{1c} osciló entre un 88% y un 96%).

Glucosa plasmática/sérica

El tratamiento con exenatida de liberación prolongada resultó en reducciones significativas de las concentraciones de glucosa plasmática/sérica en ayunas, estas reducciones se observaron desde las 4 semanas. En el estudio con insulina glargina controlado con placebo, el cambio desde el valor inicial hasta la Semana 28 en la glucosa plasmática en ayunas fue de -0,7 mmol/l para el grupo con exenatida de liberación prolongada y de -0,1 mmol/l para el grupo con placebo.
También se observaron reducciones adicionales en las concentraciones postprandiales. La mejoría de las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas se mantuvo a lo largo de 52 semanas.

Función de la célula beta

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

Tensión arterial

Medicamento con autorización anulada

En los 4 estudios con exenatida de liberación prolongada controlados con comparador, se observó una reducción en la tensión arterial sistólica (de 2,9 mmHg a 4,7 mmHg). En el estudio de 30 semanas en el que se comparó con exenatida de liberación inmediata, tanto exenatida de liberación prolongada como exenatida de liberación inmediata redujeron significativamente la tensión arterial sistólica con respecto al valor basal (4,7±1,1 mmHg y 3,4±1,1 mmHg, respectivamente); sin diferencia significativa entre los tratamientos. La mejoría en la tensión arterial se mantuvo a lo largo de 52 semanas.

En el estudio con insulina glargina controlado con placebo, el cambio desde el valor inicial hasta la Semana 28 en la presión sistólica fue de -2,6 mmHg para el grupo con exenatida de liberación prolongada y -0,7 mmHg para el grupo con placebo.

El tratamiento de combinación de exenatida de liberación prolongada y dapagliflozina en la Semana 28 produjo una reducción media significativa, de -4,3±0,8 mmHg en la tensión arterial sistólica en comparación con los -1,2±0,8 mmHg ($p<0,01$) de exenatida de liberación prolongada sola o los -1,8±0,8 mmHg ($p<0,05$) de dapagliflozina sola.

Lípidos en ayunas
Exenatida de liberación prolongada no ha mostrado efectos negativos sobre los parámetros lipídicos.

Población pediátrica
La eficacia y seguridad de exenatida de liberación prolongada 2 mg una vez a la semana o placebo se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos en adolescentes y niños de 10 años o más con diabetes tipo 2 tratados solo con dieta y ejercicio o en combinación con una dosis estable de agentes antidiabéticos orales y/o insulina. La exenatida de liberación prolongada fue superior al placebo en la reducción de la HbA_{1c} después de 24 semanas (Tabla 7).

Tabla 7: Resultados de un estudio de 24 semanas de exenatida de liberación prolongada frente a placebo en pacientes adolescentes y pediátricos de 10 años o más (pacientes por intención de tratar)

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW	**Placebo QW**
Población por intención de tratar (N)	58	24
HbA_{1c} media (%)		
Valor inicial	8,11	8,22
Cambio con respecto al valor inicial (±EE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial frente a Placebo (95% IC)[a]	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Glucosa en plasma media en ayunas (mmol/l)		
Valor inicial	9,24	9,08
Cambio con respecto al valor inicial (±EE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial frente a Placebo (95% IC)[b]	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Peso corporal medio (kg)		
Valor inicial	100,33	96,96
Cambio con respecto al valor inicial (±EE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial frente a Placebo	-1,22 (-3,59, 1,15)	

Medicamento con autorización anulada

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW	Placebo QW
(95% IC)[b]		
Proporción que alcanzó HbA_{1c} <7,0%	31,0%	8,3%
Proporción que alcanzó HbA_{1c} ≤6,5%	19,0%	4,2%
Proporción que alcanzó HbA_{1c} <6,5%	19,0%	4,2%

*p=0,012

[a] La media de los mínimos cuadrados ajustados (LS mean) y la diferencia en los valores del cambio con respecto al valor inicial entre grupos de tratamiento en cada visita se modelan usando un MMRM que incluye el grupo de tratamiento, la región, la visita, la interacción del grupo de tratamiento por visita, la HbA_{1c} inicial y la interacción de la HbA_{1c} inicial por visita como efectos fijos, usando una matriz de covarianza no estructurada.

[b] La media de los mínimos cuadrados ajustados (LS mean) y la diferencia del cambio desde el inicio entre grupos de tratamiento en cada visita se modelan usando un MMRM que incluye el grupo de tratamiento, la región, la visita, la interacción del grupo de tratamiento por visita, el valor inicial, la HbA_{1c} en el cribado (< 9,0 % o ≥ 9,0 %), y la interacción del valor al inicio por visita como efectos fijos, usando una matriz de covarianza no estructurada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Tras la administración semanal de 2 mg de exenatida de liberación prolongada, las concentraciones medias de exenatida excedieron las concentraciones mínimas eficaces (~ 50 pg/ml) en dos semanas con un aumento gradual en la media de la concentración de exenatida en plasma durante 6 a 7 semanas. Posteriormente, se mantuvieron concentraciones de exenatida de aproximadamente 151-265 pg/ml, indicando que se había alcanzado el estado estacionario. Las concentraciones de exenatida en estado estacionario se mantienen durante el intervalo de una semana entre dosis, con una fluctuación mínima de pico a valle de esta concentración terapéutica media.

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El análisis farmacocinético poblacional de los pacientes con insuficiencia renal que recibieron 2 mg de exenatida de liberación prolongada indica que puede haber un incremento en la exposición sistémica de aproximadamente 74% y 23% (predicción de la mediana en cada grupo) en pacientes con

Medicamento con autorización anulada

insuficiencia renal moderada (N=10) y leve (N=56) respectivamente, en comparación con pacientes con función renal normal (N=84).

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

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

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

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

Población pediátrica
El análisis farmacocinético poblacional en adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 con título bajo de ADA demostró que la administración de exenatida de liberación prolongada (2 mg) resultó en una exposición similar a la observada en adultos.

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, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad realizados con exenatida de liberación inmediata o exenatida de liberación prolongada.

Se han observado tumores tiroideos en ratas y ratones con agonistas del receptor GLP-1 de acción prolongada. En un estudio de 2 años sobre la carcinogenicidad en rata con exenatida de liberación prolongada, se observó una incidencia aumentada de adenomas de célula-C y carcinomas de célula-C con dosis ≥2 veces la exposición sistémica en humanos de acuerdo con el AUC. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos en la actualidad.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

Disolvente
carmelosa sódica
cloruro sódico
polisorbato 20
monohidrato fosfato dihidrógeno sódico
heptahidrato fosfato disódico

Medicamento con autorización anulada

agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años.

Después de la suspensión
La suspensión se debe inyectar inmediatamente después de mezclar el polvo y el disolvente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservarse en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).
No congelar.
El kit se puede conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 ºC antes de su uso.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la mezcla del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

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

Tamaño del envase de 4 kits de dosis única y un envase múltiple consistente en 12 (3 envases de 4) kits de dosis única. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

Exenatida de liberación prolongada se debe inyectar inmediatamente después de la suspensión del polvo en el disolvente.

No se debe utilizar exenatida de liberación prolongada si ha sido congelado.

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

Medicamento con autorización anulada

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/696/001-002

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

Fecha de la primera autorización: 17/junio/2011
Fecha de la última renovación: 18/febrero/2016

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

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bydureon 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada contiene 2 mg de exenatida. Después de la suspensión, cada pluma precargada proporciona una dosis de 2 mg en 0,65 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.

Polvo: polvo de color blanco a blanquecino.
Disolvente: solución transparente, de incolora a amarillo pálido, a marrón pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bydureon está indicado en adultos, adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina basal, cuando el tratamiento utilizado, junto con la dieta y el ejercicio, no logran un adecuado control glucémico.

Para consultar los resultados de los estudios respecto a las combinaciones, los efectos en control glucémico y acontecimientos cardiovasculares y las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

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

Los pacientes que cambien de exenatida de liberación inmediata (Byetta) a la de liberación prolongada (Bydureon o Bydureon BCise) pueden experimentar aumentos transitorios de la glucemia, que generalmente mejoran durante las dos primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento. Los pacientes que cambien entre los medicamentos con exenatida de liberación prolongada (Bydureon o Bydureon BCise) lo pueden hacer, sin que se espere ningún efecto relevante sobre la glucemia.

Cuando se añade exenatida de liberación prolongada a un tratamiento ya existente con metformina y/o tiazolidindiona, se puede continuar con la misma dosis de metformina y/o tiazolidindiona. Cuando se añade a un tratamiento con una sulfonilurea, se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). La terapia de combinación con tiazolidindiona solo se estudió en pacientes adultos.

Exenatida de liberación prolongada debe administrarse una vez a la semana, el mismo día cada semana. En caso de ser necesario se puede cambiar el día de la administración semanal, siempre que la última dosis fuera administrada al menos tres días antes. Exenatida de liberación prolongada se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin comidas.

Medicamento con autorización anulada

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible, siempre que la siguiente dosis habitual programada sea dentro de 3 días o más. A partir de ese momento, los pacientes pueden volver a la pauta habitual de una vez a la semana.

Si se olvida una dosis y la siguiente dosis habitual programada es 1 o 2 días después, el paciente no debe administrarse la dosis olvidada, sino volver a la administración de exenatida de liberación prolongada el próximo día de dosis habitual programado.

El uso de exenatida de liberación prolongada no requiere un control adicional por el propio paciente. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea y de insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con exenatida de liberación prolongada y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis basado en la edad. Sin embargo, se debe tener en cuenta la función renal del paciente, dado que generalmente ésta empeora con la edad (ver *Insuficiencia renal*) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

El uso de exenatida de liberación prolongada no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave (tasa de filtración glomerular [TFG] < 30 ml/min) (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se requiere un ajuste de la dosis para adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores. No hay datos disponibles para niños menores de 10 años de edad (ver las secciones las 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Vía subcutánea

Exenatida de liberación prolongada se administra por el propio paciente. Cada pluma solo puede ser usada por una persona solamente y una única vez.

Antes de iniciar la administración de exenatida de liberación prolongada, se recomienda encarecidamente que los profesionales sanitarios formen a los pacientes y cuidadores. Se deben seguir cuidadosamente las “Instrucciones para el usuario” incluidas en el envase.

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

Cuando se usa con insulina, la exenatida de liberación prolongada y la insulina se deben administrar como dos inyecciones separadas.

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

4.3 Contraindicaciones

Medicamento con autorización anulada

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

La exenatida de liberación prolongada no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulinodependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina (ver sección 4.2).

Exenatida de liberación prolongada no debe ser administrado mediante inyección intravenosa o intramuscular.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, dosis únicas de exenatida de liberación inmediata aumentaron la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales, por lo que exenatida de liberación prolongada no está recomendado para el uso en pacientes con insuficiencia renal terminal o insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min).

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

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

Pancreatitis aguda
Se ha asociado el uso de agonistas del receptor de GLP-1 al riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En estudios clínicos de exenatida de liberación prolongada, la pancreatitis aguda ocurrió en 0,3% de los pacientes. Se han notificado, de forma espontánea, casos de pancreatitis aguda con exenatida de liberación prolongada. Se ha observado la resolución de la pancreatitis con tratamiento de apoyo pero se han notificado casos muy raros de pancreatitis necrotizante o hemorrágica y/o muerte. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Si hay sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con exenatida de liberación prolongada; si se confirma pancreatitis aguda, el tratamiento con exenatida de liberación prolongada no se debe reiniciar. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Medicamentos concomitantes
No se ha estudiado el uso concomitante de exenatida de liberación prolongada con derivados de D-fenilalanina (meglitinidas), inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 u otros agonistas del receptor de GLP-1. El uso concomitante de exenatida de liberación prolongada y de liberación inmediata no ha sido estudiado y no se recomienda.

Falta de eficacia por anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) en pacientes pediátricos

Medicamento con autorización anulada

Los pacientes pediátricos son posiblemente más propensos a desarrollar títulos elevados de ADA que los adultos (ver sección 4.8). Los pacientes con títulos de anticuerpos más altos pueden tener una respuesta HbA_{1c} atenuada.

No se dispone de tests comerciales de anticuerpos antifármaco, pero si no se logra el control glucémico deseado a pesar del cumplimiento confirmado por el paciente, independientemente del motivo de la falta de eficacia, los médicos deben considerar una terapia antidiabética alternativa.

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

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

Pérdida de peso rápida
Se han notificado casos de pérdida de peso rápida en pacientes tratados con exenatida, a un ritmo >1,5 kg a la semana. Una pérdida de peso tan rápida puede tener consecuencias perjudiciales. Los pacientes con pérdida de peso rápida se deben monitorizar por sus signos y síntomas de colelitiasis.

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

Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda
Se han notificado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas de receptores GLP-1 sometidos a anestesia general o sedación profunda. Por consiguiente, debe considerarse el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso en el vaciado gástrico (ver sección 4.8) antes de realizar los procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

Excipientes
Contenido en sodio: Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Medicamento con autorización anulada

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

Los siguientes estudios de interacción se han llevado a cabo utilizando 10 µg de exenatida de liberación inmediata, pero no exenatida de liberación prolongada:

Warfarina
Cuando se administró warfarina 35 min después de exenatida de liberación inmediata, se observó un retraso en el t_{max} de aproximadamente 2 h. No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la C_{max} o el AUC. Se ha notificado, de forma espontánea, un aumento del INR durante el uso concomitante de warfarina y exenatida de liberación prolongada. Se debe vigilar el INR al inicio del tratamiento con exenatida de liberación prolongada en pacientes en tratamiento con warfarina y/o derivados del cumarol (ver las secciones 4.4 y 4.8).

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

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

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

Población pediátrica
Los estudios de interacciones con exenatida se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil
Debido al largo perido de eliminación de exenatida de liberación prolongada, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento con exenatida de liberación prolongada. Se debe suspender este medicamento al menos 3 meses antes de un embarazo planeado.

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

Medicamento con autorización anulada

Lactancia
Se desconoce si exenatida se excreta en la leche materna. exenatida de liberación prolongada no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad
No se han realizado estudios de fertilidad en seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de exenatida de liberación prolongada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Cuando se utiliza exenatida de liberación prolongada en combinación con una sulfonilurea, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más frecuentes en adultos fueron principalmente gastrointestinales (náuseas que fue la reacción más frecuente, asociada con el inicio del tratamiento y que disminuyó con el tiempo y diarrea). Además, se dieron reacciones en el lugar de la inyección (prurito, nódulos, eritema), hipoglucemia (con una sulfonilurea) y dolor de cabeza. La mayoría de las reacciones adversas asociadas con exenatida de liberación prolongada fueron de intensidad leve a moderada.

Tabla de reacciones adversas
En la Tabla 1, más abajo, se indica la frecuencia de las reacciones adversas de exenatida de liberación prolongada identificada en los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas en adultos (no observadas en estudios clínicos, frecuencia no conocida).

En los estudios clínicos en adultos con exenatida de liberación prolongada, los tratamientos de base incluyeron dieta y ejercicio, metformina, una sulfonilurea, una tiazolidindiona, una combinación de medicamentos hipoglucemiantes orales o una insulina basal.

Las reacciones se enumeran a continuación según la terminología MedDRA, según clasificación por órganos y sistemas y frecuencia absoluta. Las frecuencias se clasifican como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas de exenatida de liberación prolongada identificadas a partir de estudios clínicos y notificaciones espontáneas en adultos

Medicamento con autorización anulada

Clasificación por órganos y sistemas/ términos de las reacciones adversas	**Frecuencia de aparición**					
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
Trastornos del sistema linfático y de la sangre						
Trombocitopenia inducida por el fármaco						X[4]
Trastornos hepatobiliares						
Colecistitis			X[6]			
Colelitiasis			X[6]			
Trastornos del sistema inmunológico						
Reacción anafiláctica				X[1]		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Hipoglucemia (con una sulfonilurea)	X[1]					
Hipoglucemia (con insulina)		X[2,3]				
Disminución del apetito		X[1]				
Deshidratación			X[1]			
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea		X[1]				
Mareos		X[1]				
Disgeusia			X[1]			
Somnolencia			X[1]			
Trastornos gastrointestinales						
Obstrucción intestinal			X[1]			
Pancreatitis aguda (ver sección 4.4).			X[1]			
Náuseas	X[1]					
Vómitos		X[1]				
Diarrea	X[1]					
Dispepsia		X[1]				
Dolor abdominal		X[1]				
Enfermedad por reflujo gastroesofágico		X[1]				
Distensión abdominal		X[1]				
Eructación			X[1]			
Estreñimiento		X[1]				
Flatulencia		X[1]				
Vaciado gástrico retardado			X[5]			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						

Medicamento con autorización anulada

Erupción macular y papular						X[4]
Prurito y/o urticaria		X[1]				
Edema angioneurótico						X[4]
Abscesos y celulitis en el lugar de la inyección						X[4]
Hiperhidrosis			X[1]			
Alopecia			X[1]			
Trastornos renales y urinarios						
Alteración de la función renal, que incluye insuficiencia renal aguda, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal y aumento de la creatinina sérica (ver sección 4.4).			X[1]			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Prurito en el lugar de la inyección		X[1]				
Fatiga		X[1]				
Eritema en el lugar de la inyección		X[1]				
Erupción en el lugar de la inyección			X[1]			
Astenia		X[1]				
Sensación de nerviosismo				X[1]		
Exploraciones complementarias						
Aumento de la razón normalizada internacional (ver sección 4.4).						X[4]

[1] Frecuencia basada en doce estudios de eficacia y seguridad a largo plazo completados con exenatida de liberación prolongada n = 2.868 total, (pacientes tratados con sulfonilurea n= 1.002).

[2] Basados en los acontecimientos hipoglucémicos que 1. Dan lugar a pérdida de consciencia, epilepsia o coma que se resuelve tras la administración de glucagón o glucosa O 2. Requiere asistencia externa para resolverse debido a una alteración de la consciencia o comportamiento y presenta un valor de glucosa <54 mg/dl (3 mmol/l) O 3. Dan lugar a síntomas consistentes con una hipoglucemia con glucosa concomitante de <54 mg/dl (3 mmol/l) antes del tratamiento.

[3] Frecuencia notificada en el periodo de tratamiento controlado de 28 semanas del estudio de exenatida de liberación prolongada añadida a insulina glargina **(**N=231).

[4] Frecuencia basada en los datos de las notificaciones espontáneas de exenatida de liberación prolongada (denominador desconocido).

[5] Frecuencia basada en dieciséis estudios de eficacia y seguridad a largo plazo completados con exenatida de liberación prolongada n total = 4.086.

[6] Frecuencia basada en estudios de eficacia y seguridad completados con BYDUREON (n=3560 total); incluye los estudios DURATION 7 y DURATION 8.

Medicamento con autorización anulada

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trombocitopenia inducida por el fármaco

En el periodo poscomercialización se ha notificado en adultos trombocitopenia inducida por el fármaco (DITP, por sus siglas en inglés) con anticuerpos antiplaquetarios exenatida-dependientes. La DITP es una reacción inmunitaria causada por anticuerpos reactivos a plaquetas fármaco-dependientes. Estos anticuerpos producen la destrucción de plaquetas en presencia del fármaco sensibilizante.

Hipoglucemia

La incidencia de hipoglucemia aumentó cuando se utilizó exenatida de liberación prolongada en adultos en combinación con una sulfonilurea (24,0% frente a 5,4%) (ver sección 4.4). Para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado con el uso de una sulfonilurea, se puede considerar una reducción en la dosis de la sulfonilurea (ver secciones 4.2 y 4.4).

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

En los 12 estudios con exenatida de liberación prolongada, la mayoría de los episodios de hipoglucemia (99,9% n=649) fueron menores y remitieron con la administración oral de carbohidratos. Un paciente notificó una hipoglucemia mayor, ya que tuvo valores de glucosa en sangre bajos (2,2 mmol/l) y necesitó asistencia con un tratamiento oral de carbohidratos que resolvió el acontecimiento.

Cuando se añadió exenatida de liberación prolongada a insulina basal, no fue necesario un ajuste de la dosis inicial de insulina. La exenatida de liberación prolongada en combinación con insulina basal no mostró diferencias clínicamente significativas sobre la incidencia de episodios hipoglucémicos en comparación con insulina. No hubo ningún episodio de hipoglucemia grave en el grupo con exenatida de liberación prolongada con insulina.

Náuseas

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

La incidencia de abandono debido a acontecimientos adversos durante el estudio clínico controlado de 30 semanas fue del 6% en pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada y del 5% en pacientes tratados con exenatida de liberación inmediata. Los acontecimientos adversos más frecuentes que llevaron al abandono en ambos grupos de tratamiento fue náuseas y vómitos. Los abandonos debidos a náuseas o vómitos ocurrieron cada uno en < 1% de los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada y en el 1% de los pacientes tratados con exenatida de liberación inmediata.

Reacciones en el lugar de la inyección

Durante la fase de 6 meses controlada de los estudios las reacciones en el lugar de la inyección en adultos se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada frente a los pacientes tratados con comparador (16% frente a un rango del 2-7%). En general, estas reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y normalmente no provocaron el abandono de los estudios. Los pacientes pueden recibir tratamiento para aliviar los síntomas mientras continuen con el tratamiento. Las siguientes inyecciones deberían hacerse cada semana en un lugar de inyección diferente. En experiencias tras la comercialización, se han notificado casos de abscesos y celulitis en el lugar de la inyección.

Medicamento con autorización anulada

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

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

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

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

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

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

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

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

Aumento de la frecuencia cardíaca
En los estudios clínicos agrupados con exenatida de liberación prolongada en adultos, se observó un aumento medio de la frecuencia cardiaca (FC) de 2,6 latidos por minuto (lpm) desde el valor inicial (74 lpm). Un quince por ciento de los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada presentaron aumentos medios de la FC de ≥10 lpm; aproximadamente del 5% al 10% de los sujetos en los otros grupos de tratamiento presentaron aumentos medios de la FC de ≥10 lpm.

Población pediátrica
El perfil de seguridad de exenatida en un estudio clínico con adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores (ver sección 5.1) fue similar al observado en los estudios en adultos.

Medicamento con autorización anulada

En el estudio pediátrico no hubo eventos mayores de hipoglucemia.

Durante el período de tratamiento doble ciego de 24 semanas, un paciente (1,7%) en el grupo de exenatida de liberación prolongada y un paciente (4,3%) en el grupo de placebo tuvieron hipoglucemia menor (definida como un evento de hipoglucemia no mayor que tuvo síntomas consistentes con hipoglucemia y un valor de glucosa inferior a 3 mmol/l [54 mg/dl] antes de tratar el episodio). Ambos pacientes estaban recibiendo insulina como terapia de base.

Se notificaron por el investigador otros eventos de hipoglucemia, episodios que no cumplieron con los criterios de mayor ni de menor, en 8 pacientes (13,6%) y 1 paciente (4,3%) en los grupos de exenatida de liberación prolongada y placebo, respectivamente. De estos, 6 pacientes del grupo de exenatida de liberación prolongada y 1 paciente del grupo de placebo recibían insulina como tratamiento de base.

En el estudio pediátrico, el título máximo de anticuerpos obtenido en cualquier momento durante el estudio fue bajo (<625) para aproximadamente el 29,3% de los pacientes y alto (≥625) para aproximadamente el 63,8% de los pacientes. El porcentaje de pacientes con títulos de anticuerpos positivos alcanzó su punto máximo aproximadamente en la semana 12. A medida que el estudio continuaba hasta la semana 52, el porcentaje de pacientes con títulos altos había disminuido (30,4%) y el porcentaje de pacientes con títulos bajos (41,3%) había aumentado. Los pacientes con títulos más altos de anticuerpos pueden tener una respuesta de HbA_{1c} atenuada (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, análogos al péptido similar al glucagón (GLP-1), código ATC: A10BJ01.

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

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

Medicamento con autorización anulada

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

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

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

Efectos farmacodinámicos
Exenatida mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 a través de los efectos mantenidos de disminución de las concentraciones de glucosa, tanto postprandial como en ayunas. A diferencia del GLP-1 nativo, exenatida de liberación prolongada tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico en humanos adecuado para la administración semanal.

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

Eficacia clínica y seguridad
A continuación se presentan los resultados de los ensayos clínicos a largo plazo con exenatida de liberación prolongada, estos estudios incluyeron 1.356 sujetos adultos tratados con exenatida de liberación prolongada, 52% hombres y 48% mujeres, 230 sujetos (7%) eran ≥ 65 años.

Además, un estudio de resultados cardiovasculares, doble ciego, controlado con placebo, añadido al tratamiento habitual (EXSCEL), reclutó 14.752 sujetos adultos con diabetes tipo 2 con cualquier nivel de riesgo CV.

Control glucémico
En dos estudios en adultos, se ha comparado exenatida de liberación prolongada 2 mg una vez a la semana con exenatida de liberación inmediata 5 µg administrada dos veces al día durante 4 semanas seguido de exenatida de liberación inmediata 10 µg administrada dos veces al día. Un estudio fue de 24 semanas de duración (n=252) y el otro de 30 semanas (n=295) seguido de una extensión abierta donde todos los pacientes fueron tratados con exenatida de liberación prolongada 2 mg una vez a la semana durante 7 años más (n=258). En ambos estudios, la disminución de la HbA_{1c} fue evidente en ambos grupos de tratamiento ya en la primera medida postratamiento de la HbA_{1c} (Semana 4 o 6).

Exenatida de liberación prolongada mostró una reducción estadísticamente significativa de la HbA_{1c} en comparación con los pacientes que recibieron exenatida de liberación inmediata (Tabla 2).

En ambos estudios se observó un efecto clínicamente relevante sobre la HbA_{1c} en los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada y exenatida de liberación inmediata, independientemente de los tratamientos antidiabéticos previos.

En los dos estudios, el número de sujetos que lograron una reducción clínica y estadísticamente significativa de la HbA_{1c} de ≤ 7% ó < 7% fue superior en exenatida de liberación prolongada en comparación con exenatida de liberación inmediata ($p < 0,05$ y $p \leq 0,0001$, respectivamente).

Tanto con exenatida de liberación prolongada como con la de liberación inmediata, los pacientes lograron una reducción del peso en comparación con el valor basal, aunque la diferencia entre ambas ramas de tratamiento no fue significativa.

En la extensión del estudio no controlada, los pacientes evaluables que cambiaron de exenatida de liberación inmediata a exenatida de liberación prolongada en la Semana 30 (n=121), lograron la misma mejoría en la HbA1c de -2,0% en la Semana 52 comparado con los valores iniciales que los

Medicamento con autorización anulada

pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada. Para todos los pacientes que completaron la extensión del estudio no controlada de 7 años (n=122 de 258 pacientes incluidos en la fase de extensión), la HbA1c aumento gradualmente con el tiempo desde la Semana 52 en adelante, pero se mantuvo reducida a los 7 años comparado con los valores iniciales (-1,5%). La pérdida de peso fue constante en estos pacientes durante los 7 años.

Tabla 2: Resultados de dos estudios con exenatida de liberación prolongada frente a liberación inmediata en combinación con dieta y ejercicio solamente, con metformina y/o una sulfonilurea y metformina y/o tiazolidindiona (pacientes por intención de tratar)

Estudio de 24 semanas	**Exenatida de liberación prolongada 2 mg**	**Exenatida de liberación inmediata 10 µg**
N	129	123
HbA_{1c} media (%)		
Basal	8,5	8,4
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} < 7%	58	30
Cambio en la glucosa plasmática en ayunas (mmol/l) (± EE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Peso corporal medio (kg)		
Basal	97	94
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
Estudio de 30 semanas		
N	148	147
HbA_{1c} media (%)		
Basal	8,3	8,3
Cambio **con respecto al** valor basal (± EE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} < 7%	73	57
Cambio en la glucosa plasmática en ayunas (mmol/l) (± EE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Peso corporal medio (kg)		
Basal	102	102
Cambio **con respecto al** valor basal (± EE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

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

Se realizó un estudio de 26 semanas de duración en adultos, en el que se comparó exenatida de liberación prolongada 2 mg frente a insulina glargina una vez al día. En comparación con el tratamiento con insulina glargina, exenatida de liberación prolongada demostró un cambio mayor en la HbA_{1c}, disminuyó de forma significativa el peso corporal medio y estuvo asociado con menos eventos hipoglucémicos (Tabla 3).

Tabla 3: Resultados de un estudio de 26 semanas con exenatida de liberación prolongada frente a insulina glargina en combinación con metformina sola o metformina y una sulfonilurea (pacientes por intención de tratar)

Medicamento con autorización anulada

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg	**Insulina glargina**[1]
N	233	223
HbA_{1c} media (%)		
Basal	8,3	8,3
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} < 7%	62	54
Cambio en la glucosa sérica en ayunas (mmol/l) (± EE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Peso corporal medio (kg)		
Basal	91	91
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

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

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

Los resultados a la semana 156 fueron consistentes con lo observado previamente en el informe intermedio de la semana 26. El tratamiento con exenatida de liberación prolongada mejoró significativa y persistentemente el control glucémico y el control de peso, en comparación con el tratamiento con insulina glargina. Los hallazgos de seguridad a las 156 semanas fueron consistentes con los notificados a las 26 semanas.

En un estudio doble ciego de 26 semanas, se comparó exenatida de liberación prolongada con la dosis diaria máxima de sitagliptina y pioglitazona en sujetos adultos que también tomaban metformina. Todos los grupos de tratamiento presentaron una reducción significativa en la HbA_{1c} en comparación con la situación basal. Exenatida de liberación prolongada demostró superioridad tanto a sitagliptina como a pioglitazona respecto al cambio de la HbA_{1c} frente al valor basal.

Exenatida de liberación prolongada demostró reducciones de peso significativamente mayores en comparación con sitagliptina. Los pacientes con pioglitazona aumentaron de peso (Tabla 4).

Tabla 4: Resultados de un estudio de 26 semanas con exenatida de liberación prolongada frente a sitagliptina y frente a pioglitazona en combinación con metformina (pacientes por intención de tratar)

Medicamento con autorización anulada

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

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

En un estudio doble ciego de 28 semanas en adultos, se comparó la combinación de exenatida de liberación prolongada y dapagliflozina con exenatida de liberación prolongada sola y dapagliflozina sola en sujetos que utilizaban también metformina. Todos los grupos tratados presentaron una disminución en la HbA1c en comparación con el nivel inicial. El grupo de tratamiento de exenatida de liberación prolongada y dapagliflozina mostró mayores reducciones de HbA1c desde el valor inicial en comparación con exenatida de liberación prolongada sola y dapagliflozina sola (Tabla 5).

La combinación de exenatida de liberación prolongada y dapagliflozina demostró reducciones significativamente mayores del peso corporal en comparación con cualquiera de los medicamentos solos (Tabla 5).

Tabla 5: Resultados de un estudio de 28 semanas con exenatida de liberación prolongada y dapagliflozina frente a exenatida de liberación prolongada sola y dapagliflozina sola, en combinación con metformina (análisis por intención de tratar)

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW + Dapagliflozina 10 mg QD	**Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW + Placebo QD**	**Dapagliflozina 10 mg QD + Placebo QW**
N	**228**	**227**	**230**

Medicamento con autorización anulada

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW + Dapagliflozina 10 mg QD	**Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW + Placebo QD**	**Dapagliflozina 10 mg QD + Placebo QW**
Media HbA_{1c} (%)			
Valor inicial	9,3	9,3	9,3
Cambio con respecto al valor inicial (±EE)[a]	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial entre medicamentos de combinación y principio activo solo (95% IC)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} <7%	45	27	19
Cambio medio respecto al valor inicial de la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) (±EE)[a]	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Diferencia media en el cambio respecto al valor inicial entre medicamentos de combinación y principio activo solo (95% IC)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Cambio medio en el valor inicial a las 2 horas en la glucosa postprandial en plasma (mmol/l) (±EE) [a]	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Diferencia media en el cambio respecto al valor inicial entre medicamentos de combinación y principio activo solo (95% IC)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Peso corporal medio (kg)			
Valor inicial	92	89	91
Cambio respecto al valor inicial (±EE)[a]	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial entre la combinación y el principio activo solo (95% IC)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=una vez por semana, QD=una vez al día, EE=error estándar, IC= intervalo de confianza.
N=número de pacientes.
[a]Media de los mínimos cuadrados ajustados (LS Means) y la(s) diferencia(s) en los valores del cambio con respecto al valor inicial en el grupo de tratamiento en la Semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medidas repetidas (MMRM) incluyendo tratamiento, región, estrato inicial de HbA_{1c} (< 9,0% o ≥ 9,0%), semana, e interacción del tratamiento por semana como factores fijos, y el valor inicial como covariante.
*p <0,01, **p <0,001.
Valor-P son todos valores ajustados de valor-p para multiplicidad.
Los análisis excluyen medidas de terapia posrescate y posinterrupción prematura del medicamento de ensayo.

Medicamento con autorización anulada

En un estudio doble ciego de 28 semanas en adultos se comparó exenatida de liberación prolongada añadida a insulina glargina sola o con metformina con placebo, añadido a insulina glargina sola o con metformina. La insulina glargina se dosificó con un objetivo de glucosa plasmática en ayunas de 4,0 a 5,5 mmol/l (72 a 99 mg/dl). Exenatida de liberación prolongada demostró superioridad al placebo en la reducción de HbA_{1c} desde el valor inicial hasta la Semana 28 (Tabla 6).

Exenatida de liberación prolongada fue superior a placebo en reducir el peso corporal en la Semana 28 (Tabla 6).

Tabla 6: Resultados de un estudio de 28 semanas con exenatida de liberación prolongada frente a placebo en combinación con insulina glargina sola o con metformina (análisis por intención de tratar)

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg + Insulina glargina[a]	**Placebo + Insulina glargina**[a]
N	230	228
HbA_{1c} media(%)		
Valor inicial	8,5	8.5
Cambio desde el valor inicial (± EE)[b]	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Diferencia media en el cambio respecto al valor inicial entre tratamientos (95% IC)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} ≤7%[c]	33*	7
Peso corporal medio (kg)		
Valor inicial	94	94
Cambio desde el valor inicial (± EE)[b]	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Diferencia media en el cambio respecto al valor inicial entre tratamientos (95% IC)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Cambio desde el valor inicial de glucosa plasmática postprandial (mmol/l) a transcurridas 2 horas (± EE)[b,d]	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Diferencia media en el cambio respecto al valor inicial entre tratamientos (95% IC)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=número de pacientes en cada grupo de tratamiento, EE = error estándar, IC= intervalo de confianza, *valor-p <0,001 (ajustado para multiplicidad).

a. El cambio de la media de los mínimos cuadrados (LS Means) en la dosis media de insulina diaria fue de 1,6 unidades para el grupo de exenatida de liberación prolongada y de 3,5 unidades para el grupo placebo.

b. Media de los mínimos cuadrados ajustados (LS Means) y la(s) diferencia(s) en los valores del cambio con respecto al valor inicial en el grupo de tratamiento en la Semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medidas repetidas (MMRM) incluyendo tratamiento, región, estrato inicial de HbA1c (< 9,0% o ≥ 9,0%), estrato inicial de uso de SU (sí vs. no), semana, e interacción del tratamiento por semana como factores fijos, y el valor inicial como covariante. El cambio absoluto en la glucosa plasmática postprandial transcurridas 2 horas en la Semana 28 se modela de igual forma usando ANCOVA.

c. Todos los pacientes con falta de datos finales se imputan como no-respondedores.

d. Test de tolerancia tras una comida estándar.

Los análisis excluyen medidas después de un tratamiento de rescate y después de una interrupción prematura de la medicación de estudio.

Resultados cardiovasculares

EXSCEL fue un estudio pragmático de resultados cardiovasculares (CV) en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y cualquier nivel de riesgo CV. Un total de 14.752 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a exenatida 2 mg de liberación prolongada una vez a la semana o bien a placebo, añadido al tratamiento

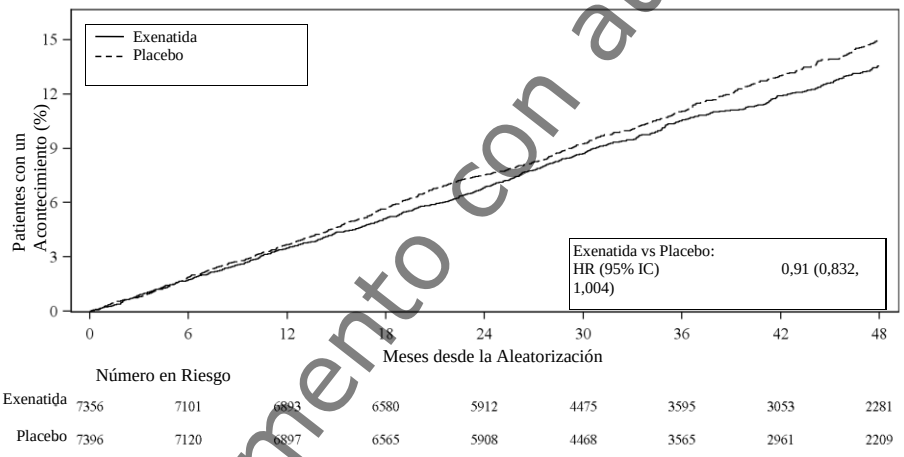
Medicamento con autorización anulada

habitual que podía incluir inhibidores del SGLT2. Se hizo un seguimiento de los pacientes como en la práctica clínica habitual durante una media de 38,7 meses, con una duración media del tratamiento de 27,8 meses. El estado vital se conoció al final del estudio para el 98,9% y 98,8% de los pacientes en los grupos de exenatida de liberación prolongada y placebo, respectivamente. La edad media al inicio del estudio fue de 62 años (con un 8,5% de los pacientes ≥75 años). Aproximadamente un 62% de los pacientes fueron hombres. El IMC medio fue de 32,7 kg/m^2 y la media de duración de la diabetes fue de 13,1 años. La HbA_{1c} media fue del 8,1%. Aproximadamente el 49,3% presentaron insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] ≥60 a ≤89 ml/min/1,73 m^2) y 21,6% presentaron insuficiencia renal moderada (TFGe ≥30 a ≤59 ml/min/1,73 m^2). En conjunto, el 26,9% de los pacientes no presentaban ningún acontecimiento CV previo, el 73,1% tenían al menos un acontecimiento CV previo.

El objetivo principal de valoración de la seguridad (no inferioridad) y de la eficacia (superioridad) en EXSCEL fue el tiempo hasta el primer Acontecimiento Adverso Cardíaco Grave (MACE) confirmado: muerte por motivos cardiovasculares (CV), infarto de miocardio (IM) no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. La mortalidad por cualquier causa fue el primer objetivo secundario evaluado.

La exenatida de liberación prolongada no aumentó el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con placebo cuando se añadió al tratamiento habitual (HR: 0,91; 95% IC: 0,832, 1,004; P<0,001 para no inferioridad) ver Figura 1. En un análisis de subgrupos preespecificado en EXSCEL, el HR para MACE fue de 0,86 (95% IC: 0,77–0,97) en pacientes con TFGe basal ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 y 1,01 (95% IC: 0,86–1,19) en pacientes con TFGe basal < 60 ml/min/1,73 m^2. Los resultados de los objetivos de valoración cardiovascular combinado primario y secundario se muestran en la Figura 2.

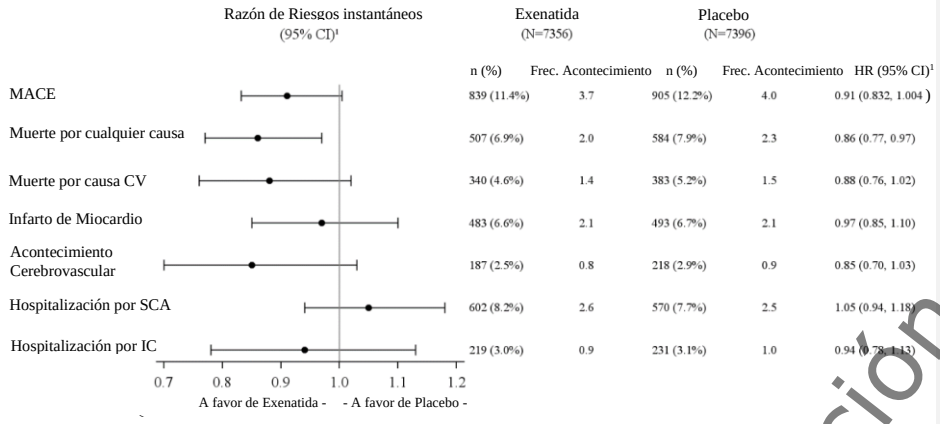
Figura 1: Tiempo hasta el Primer MACE adjudicado (pacientes por intención de tratar)



HR=razón de riesgo instantáneo; IC= intervalo de confianza

Figura 2: Diagrama de efectos: Análisis de las Variables Primarias y Secundarias (pacientes por intención de tratar)

Medicamento con autorización anulada



SCA=síndrome coronario agudo; CI=intervalo de confianza; CV=cardiovascular; IC=insuficiencia cardíaca; HR=razón de riesgos instantáneos; MACE= acontecimiento adverso cardíaco grave; IM=infarto de miocardio; n=número de pacientes con un acontecimiento; N=número de pacientes en un grupo de tratamiento.

[1] HR (activo/placebo) e CI se basan en el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, estratificado por acontecimiento CV previo, con el grupo de tratamiento solo como variable explicativa.

La necesidad de medicación antihiperglucémica adicional se redujo en un 33% en el grupo de exenatida de liberación prolongada (incidencia de exposición ajustada del 10,5 por 100 pacientes-año) en comparación con el grupo con placebo (incidencia de exposición ajustada del 15,7 por 100 pacientes-año). Se observó una reducción en la HbA_{1c} durante el transcurso del ensayo con una diferencia global entre los tratamientos del -0,53% (exenatida de liberación prolongada frente a placebo).

Peso corporal

En todos los estudios con exenatida de liberación prolongada se ha observado una reducción del peso corporal en comparación con el valor basal. En 4 de los estudios controlados con comparador, esta reducción en el peso corporal se observó en pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada independientemente de la presencia de náuseas, aunque la reducción fue mayor en el grupo con náuseas (reducción media de -2,9 kg a -5,2 kg con náuseas frente a -2,2 kg a -2,9 kg sin náuseas).

En 4 de los estudios controlados con comparador la proporción de pacientes que presentaron tanto una reducción del peso como de la HbA_{1c} osciló entre un 70% y un 79% (la proporción de pacientes que presentaron una reducción de la HbA_{1c} osciló entre un 88% y un 96%).

Glucosa plasmática/sérica

El tratamiento con exenatida de liberación prolongada resultó en reducciones significativas de las concentraciones de glucosa plasmática/sérica en ayunas, estas reducciones se observaron desde las 4 semanas. En el estudio con insulina glargina controlado con placebo, el cambio desde el valor inicial hasta la Semana 28 en la glucosa plasmática en ayunas fue de -0,7 mmol/l para el grupo con exenatida de liberación prolongada y de -0,1 mmol/l para el grupo con placebo.
También se observaron reducciones adicionales en las concentraciones postprandiales. La mejoría de las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas se mantuvo a lo largo de 52 semanas.

Función de la célula beta

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

Tensión arterial

Medicamento con autorización anulada

En los 4 estudios con exenatida de liberación prolongada controlados con comparador, se observó una reducción en la tensión arterial sistólica (de 2,9 mmHg a 4,7 mmHg). En el estudio de 30 semanas en el que se comparó con exenatida de liberación inmediata, tanto exenatida de liberación prolongada como exenatida de liberación inmediata redujeron significativamente la tensión arterial sistólica con respecto al valor basal (4,7±1,1 mmHg y 3,4±1,1 mmHg, respectivamente); sin diferencia significativa entre los tratamientos. La mejoría en la tensión arterial se mantuvo a lo largo de 52 semanas.

En el estudio con insulina glargina controlado con placebo, el cambio desde el valor inicial hasta la Semana 28 en la presión sistólica fue de -2,6 mmHg para el grupo con exenatida de liberación prolongada y -0,7 mmHg para el grupo con placebo.

El tratamiento de combinación de exenatida de liberación prolongada y dapagliflozina en la Semana 28 produjo una reducción media significativa, de -4,3±0,8 mmHg en la tensión arterial sistólica en comparación con los -1,2±0,8 mmHg ($p<0,01$) de exenatida de liberación prolongada sola o los -1,8±0,8 mmHg ($p<0,05$) de dapagliflozina sola.

Lípidos en ayunas
Exenatida de liberación prolongada no ha mostrado efectos negativos sobre los parámetros lipídicos.

Población pediátrica
La eficacia y seguridad de exenatida de liberación prolongada 2 mg una vez a la semana o placebo se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos en adolescentes y niños de 10 años o más con diabetes tipo 2 tratados solo con dieta y ejercicio o en combinación con una dosis estable de agentes antidiabéticos orales y/o insulina. La exenatida de liberación prolongada fue superior al placebo en la reducción de la HbA_{1c} después de 24 semanas (Tabla 7).

Tabla 7: Resultados de un estudio de 24 semanas de exenatida de liberación prolongada frente a placebo en pacientes adolescentes y pediátricos de 10 años o más (pacientes por intención de tratar)

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW	**Placebo QW**
Población por intención de tratar (N)	58	24
HbA_{1c} media (%)		
Valor inicial	8,11	8,22
Cambio con respecto al valor inicial (±EE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial frente a Placebo (95% IC)[a]	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Glucosa en plasma media en ayunas (mmol/l)		
Valor inicial	9,24	9,08
Cambio con respecto al valor inicial (±EE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial frente a Placebo (95% IC)[b]	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Peso corporal medio (kg)		
Valor inicial	100,33	96,96
Cambio con respecto al valor inicial (±EE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial frente a Placebo (95% IC)[b]	-1,22 (-3,59, 1,15)	

Medicamento con autorización anulada

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW	Placebo QW
Proporción que alcanzó HbA_{1c} <7,0%	31,0%	8,3%
Proporción que alcanzó HbA_{1c} ≤6,5%	19,0%	4,2%
Proporción que alcanzó HbA_{1c} <6,5%	19,0%	4,2%

*p=0,012

[a] La media de los mínimos cuadrados ajustados (LS mean) y la diferencia en los valores del cambio con respecto al valor inicial entre grupos de tratamiento en cada visita se modelan usando un MMRM que incluye el grupo de tratamiento, la región, la visita, la interacción del grupo de tratamiento por visita, la HbA_{1c} inicial y la interacción de HbA_{1c} inicial por visita como efectos fijos, usando una matriz de covarianza no estructurada.

[b] La media de los mínimos cuadrados ajustados (LS mean) y la diferencia del cambio desde el inicio entre grupos de tratamiento en cada visita se modelan usando un MMRM que incluye el grupo de tratamiento, la región, la visita, la interacción del grupo de tratamiento por visita, el valor inicial, la HbA_{1c} en el cribado (< 9,0 % o ≥ 9,0 %), la interacción del valor al inicio por visita como efectos fijos, usando una matriz de covarianza no estructurada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción
Tras la administración semanal de 2 mg de exenatida de liberación prolongada, las concentraciones medias de exenatida excedieron las concentraciones mínimas eficaces (~ 50 pg/ml) en dos semanas con un aumento gradual en la media de la concentración de exenatida en plasma durante 6 a 7 semanas. Posteriormente, se mantuvieron concentraciones de exenatida de aproximadamente 151-265 pg/ml, indicando que se había alcanzado el estado estacionario. Las concentraciones de exenatida en estado estacionario se mantienen durante el intervalo de una semana entre dosis, con una fluctuación mínima de pico a valle de esta concentración terapéutica media.

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

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

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

Medicamento con autorización anulada

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

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

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

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

Población pediátrica
El análisis farmacocinético poblacional en adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 con título bajo de ADA demostró que la administración de exenatida de liberación prolongada (2 mg) resultó en una exposición similar a la observada en adultos.

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, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad realizados con exenatida de liberación inmediata o exenatida de liberación prolongada.

Se han observado tumores tiroideos en ratas y ratones con agonistas del receptor GLP-1 de acción prolongada. En un estudio de 2 años sobre la carcinogenicidad en rata con exenatida de liberación prolongada, se observó una incidencia aumentada de adenomas de célula-C y carcinomas de célula-C con dosis ≥2 veces la exposición sistémica en humanos de acuerdo con el AUC. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos en la actualidad.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

Disolvente
carmelosa sódica
cloruro sódico
polisorbato 20
monohidrato fosfato dihidrógeno sódico
heptahidrato fosfato disódico
agua para preparaciones inyectables
hidróxido sódico (para el ajuste del pH)

Medicamento con autorización anulada

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años.

Después de la suspensión
La suspensión se debe inyectar inmediatamente después de mezclar el polvo y el disolvente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservarse en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).
No congelar.
Las plumas se pueden conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 ºC antes de su uso. Al final de este periodo, las plumas se deben utilizar o desechar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Para las condiciones de conservación tras la mezcla del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada pluma de cámara doble contiene polvo de exenatida y disolvente en un cartucho de vidrio de tipo 1 sellado en un extremo con un tapón de goma de clorobutilo y un sello de aluminio y en el otro extremo con un émbolo de goma de clorobutilo. Las dos cámaras están separadas por un segundo émbolo de goma de clorobutilo. Se proporciona una aguja para cada pluma. Cada envase contiene también una aguja de repuesto. Solo se deben utilizar las agujas que se suministran con la pluma.

Tamaño del envase de 4 plumas precargadas de dosis única y un envase múltiple que contiene 12 (3 envases de 4) plumas precargadas de dosis única.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La pluma precargada es para un solo uso.

La pluma debe sacarse de la nevera al menos 15 minutos antes de la inyección. El polvo contenido en una cámara debe mezclarse con el disolvente contenido en la otra cámara de la pluma precargada. El disolvente se debe inspeccionar visualmente antes de su uso. El disolvente solo se debe usar si es transparente y libre de partículas. Después de la suspensión, la mezcla solo se debe usar si es entre blanca y blanquecina y turbia. Para mayor información sobre la suspensión y administración, consúltense el prospecto y las “Instrucciones para el Usuario”.

Solo se deben utilizar las agujas especiales que se suministran con la pluma.

Exenatida de liberación prolongada se debe inyectar por vía subcutánea inmediatamente después de mezclar el polvo y el disolvente.

No se debe utilizar exenatida de liberación prolongada si ha sido congelado.

Se debe instruir al paciente para que deseche la pluma de forma segura, con la aguja todavía puesta, después de cada inyección.

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.

Medicamento con autorización anulada

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/696/003-004

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

Fecha de la primera autorización: 17/junio/2011
Fecha de la última renovación: 18/febrero/2016

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

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bydureon 2 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada administra una dosis de 2 mg de exenatida en 0,85 ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada (BCise).

Suspensión opaca blanca a blanquecina.

Formatted: Complex Script Font: 11 pt, Italic, Do not check spelling or grammar

Formatted: None

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Bydureon está indicado en adultos, adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes incluyendo insulina basal, cuando el tratamiento utilizado, junto con la dieta y el ejercicio, no logran un adecuado control glucémico.

Para consultar los resultados de los estudios respecto a las combinaciones, los efectos en control glucémico y acontecimientos cardiovasculares y las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

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

Los pacientes que cambien de exenatida de liberación inmediata (Byetta) a la de liberación prolongada (Bydureon o Bydureon BCise), pueden experimentar aumentos transitorios de la glucemia, que generalmente mejoran durante las cuatro primeras semanas después de haber iniciado el tratamiento. Los pacientes que cambien entre los medicamentos con exenatida de liberación prolongada (Bydureon o Bydureon BCise) lo pueden hacer sin que se espere ningún efecto relevante sobre la glucemia.

Cuando se añade exenatida de liberación prolongada a un tratamiento ya existente con metformina y/o tiazolidindiona, se puede continuar con la misma dosis de metformina y/o tiazolidindiona. Cuando se añade a un tratamiento con una sulfonilurea, se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). La terapia de combinación con tiazolidindiona solo se estudió en pacientes adultos.

Exenatida de liberación prolongada debe administrarse una vez a la semana, el mismo día cada semana. En caso de ser necesario se puede cambiar el día de la administración semanal, siempre que la última dosis fuera administrada al menos tres días antes. Exenatida de liberación prolongada se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin comidas.

Medicamento con autorización anulada

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible, siempre que la siguiente dosis habitual programada sea dentro de 3 días o más. A partir de ese momento, los pacientes pueden volver a la pauta habitual de una vez a la semana.

Si se olvida una dosis y la siguiente dosis habitual programada es 1 o 2 días después, el paciente no debe administrarse la dosis olvidada, sino volver a la administración de exenatida de liberación prolongada el próximo día de dosis habitual programado.

El uso de este medicamento no requiere un control adicional por el propio paciente. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea y de insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con exenatida de liberación prolongada y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de la dosis basado en la edad. Sin embargo, se debe tener en cuenta la función renal del paciente, dado que generalmente ésta empeora con la edad (ver Insuficiencia renal) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

El uso de exenatida de liberación prolongada no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave (tasa de filtración glomerular [TFG] < 30 ml/min) (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

No se requiere un ajuste de la dosis para adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores. No hay datos disponibles para niños menores de 10 años de edad (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Forma de administración

Vía subcutánea

Exenatida de liberación prolongada se administra por el propio paciente. Cada pluma sólo puede ser usada por una persona solamente y una única vez.

Antes de iniciar la administración de exenatida de liberación prolongada, se recomienda encarecidamente que los profesionales sanitarios formen a los pacientes y cuidadores. Se deben seguir cuidadosamente las “Instrucciones para el Usuario” incluidas en el envase.

Cada dosis debe ser administrada en el abdomen, en el muslo o en la parte superior posterior del brazo, mediante una inyección subcutánea, inmediatamente después de que el medicamento esté mezclado por completo.

Cuando se usa con insulina, la exenatida de liberación prolongada y la insulina se deben administrar como dos inyecciones separadas.

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

4.3 Contraindicaciones

Medicamento con autorización anulada

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

La exenatida de liberación prolongada no sustituye a la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulinodependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina (ver sección 4.2).

Exenatida de liberación prolongada no debe ser administrado mediante inyección intravenosa o intramuscular.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, dosis únicas de exenatida de liberación inmediata al día aumentaron la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales; por lo que las formulaciones de exenatida de liberación prolongada no está recomendada para el uso en pacientes con insuficiencia renal terminal o insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min).

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

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

Pancreatitis aguda
Se ha asociado el uso de agonistas del receptor de GLP-1 al riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. En estudios clínicos de Bydureon BCise, la pancreatitis aguda ocurrió en el 0,4% de los pacientes. Se han notificado, de forma espontánea, casos de pancreatitis aguda con exenatida de liberación prolongada. Se ha observado la resolución de la pancreatitis con tratamiento de apoyo, pero se han notificado casos muy raros de pancreatitis necrotizante o hemorrágica y/o muerte. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Si hay sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con este medicamento; si se confirma pancreatitis aguda, el tratamiento no se debe reiniciar. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis

Medicamentos concomitantes
No se ha estudiado el uso concomitante de formulaciones de exenatida de liberación prolongada con derivados de D-fenilalanina (meglitinidas), inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 u otros agonistas del receptor de GLP-1. El uso concomitante de una formulación de exenatida de liberación prolongada y exenatida de liberación inmediata no ha sido estudiado y no se recomienda.

Falta de eficacia por anticuerpos antifármaco (ADA, por sus siglas en inglés) en pacientes pediátricos

Medicamento con autorización anulada

Los pacientes pediátricos son posiblemente más propensos a desarrollar títulos elevados de ADA que los adultos (ver sección 4.8). Los pacientes con títulos de anticuerpos más altos pueden tener una respuesta HbA_{1c} atenuada.

No se dispone de tests comerciales de anticuerpos antifármaco, pero si no se logra el control glucémico deseado a pesar del cumplimiento confirmado por el paciente, independientemente del motivo de la falta de eficacia, los médicos deben considerar una terapia antidiabética alternativa.

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

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

Pérdida de peso rápida
Se han notificado casos de pérdida de peso rápida en pacientes tratados con exenatida, a un ritmo >1,5 kg a la semana. Una pérdida de peso tan rápida puede tener consecuencias perjudiciales. Los pacientes con pérdida de peso rápida se deben monitorizar por sus signos y síntomas de colelitiasis.

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

Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda
Se han notificado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas de receptores GLP-1 sometidos a anestesia general o sedación profunda. Por consiguiente, debe considerarse el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso en el vaciado gástrico (ver sección 4.8) antes de realizar los procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

Medicamento con autorización anulada

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

Los siguientes estudios de interacción se han llevado a cabo utilizando 10 µg de exenatida de liberación inmediata, pero no formulaciones de exenatida de liberación prolongada:

Warfarina
Cuando se administró warfarina 35 min después de exenatida de liberación inmediata, se observó un retraso en el t_{max} de aproximadamente 2 h. No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la C_{max} o el AUC. Se ha notificado, de forma espontánea, un aumento del INR durante el uso concomitante de warfarina y exenatida de liberación prolongada. Se debe vigilar el INR al inicio del tratamiento con exenatida de liberación prolongada en pacientes en tratamiento con warfarina y/o derivados del cumarol (ver las secciones 4.4 y 4.8).

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

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

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

Población pediátrica
Los estudios de interacciones con exenatida se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

Medicamento con autorización anulada

Lactancia
Se desconoce si exenatida se excreta en la leche materna. Exenatida de liberación prolongada no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad
No se han realizado estudios de fertilidad en seres humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de exenatida de liberación prolongada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Cuando se utiliza en combinación con una sulfonilurea, se debe advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conduzcan o utilicen máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más frecuentes en adultos durante los estudios clínicos fueron gastrointestinales (principalmente náuseas (8%), que disminuyó con el tratamiento continuado), cefalea (4%) y reacciones en el lugar de la inyección, tales como prurito en el lugar de inyección (3%) y eritema en el lugar de inyección (2%). Además, hipoglucemia con una sulfonilurea ocurrió de forma muy frecuente (ver Descripción de reacciones adversas seleccionadas, abajo). La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

Tabla de reacciones adversas
En la Tabla 1, más abajo, se indica la frecuencia de las reacciones adversas de Bydureon BCise identificada en los estudios clínicos en adultos.

Los datos agrupados de los estudios clínicos con Bydureon BCise, abarca dos ensayos de fase 3 controlados con comparador de 6 y 12 meses de duración en adultos. Las fases de seguimiento y extensión de los estudios están incluidas en la agrupación. Los tratamientos de base incluyeron dieta y ejercicio solamente o con metformina, una sulfonilurea, una tiazolidindiona, o una combinación de medicamentos hipoglucemiantes orales. Las reacciones adversas que se han observado con exenatida de liberación prolongada pero no en los estudios clínicos con Bydureon BCise también se incluyen en la Tabla 1.

Los tratamientos de base en los ensayos clínicos con exenatida de liberación prolongada incluyeron dieta y ejercicio, metformina, una sulfonilurea, una tiazolidindiona, una combinación de agentes hipoglucemiantes orales o una insulina basal.

Las reacciones se enumeran a continuación según la terminología MedDRA, según clasificación por órganos y sistemas y frecuencia absoluta. Las frecuencias se clasifican como: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas de Bydureon BCise identificadas a partir de estudios clínicos y notificaciones espontáneas en adultos

Medicamento con autorización anulada

Clasificación por órganos y sistemas/ términos de las reacciones adversas	**Frecuencia de aparición**[1]					
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
Trastornos del sistema linfático y de la sangre						
Trombocitopenia inducida por el fármaco[9]						X
Trastornos hepatobiliares						
Colecistitis[11]			X			
Colelitiasis			X			
Trastornos del sistema inmunológico						
Reacción anafiláctica[2]				X		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Hipoglucemia (con una sulfonilurea)[5, 6, 7]	X					
Hipoglucemia (sin una sulfonilurea)[5, 6, 7]			X			
Hipoglucemia (con insulina)[3, 4, 5]		X				
Disminución del apetito			X			
Deshidratación			X			
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea		X				
Mareos		X				
Disgeusia			X			
Somnolencia[2]			X			
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas[5]		X				
Diarrea		X				
Vómitos		X				
Estreñimiento		X				
Dispepsia		X				
Enfermedad por reflujo gastroesofágico		X				
Distensión abdominal		X				
Dolor abdominal		X				
Flatulencia			X			
Pancreatitis aguda (ver sección 4.4).			X			
Eructación[2]			X			
Obstrucción intestinal[2]			X			
Vaciado gástrico retardado[10]			X			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Urticaria			X			
Hiperhidrosis			X			
Erupción macular y papular			X			
Prurito			X			
Alopecia[2]			X			

Medicamento con autorización anulada

Angioedema[9]						X
Abscesos y celulitis en el lugar de la inyección[9]						X
Trastornos renales y urinarios						
Alteración de la función renal[8]			X			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración						
Prurito en el lugar de la inyección[5]		X				
Eritema en el lugar de la inyección[5]		X				
Fatiga		X				
Reacción en el lugar de la inyección[5]			X			
Astenia			X			
Erupción en el lugar de la inyección[5]			X			
Sensación de nerviosismo[2]				X		
Exploraciones complementarias						
Aumento de la razón normalizada internacional[9] (ver sección 4.4).						X

[1] Frecuencia basada en estudios de eficacia y seguridad a largo plazo completados (n= 526), a menos que se indique lo contrario. Incluye seguimiento antes de setenta días desde la última dosis recibida y el periodo de extensión.
[2] Frecuencia basada en doce estudios de eficacia y seguridad a largo plazo completados con exenatida de liberación prolongada n= 2.868 total.
[3] Basados en los acontecimientos hipoglucémicos que 1. Dan lugar a pérdida de consciencia, epilepsia o coma que se resuelve tras la administración de glucagón o glucosa O 2. Requiere asistencia externa para resolverse debido a una alteración de la consciencia o comportamiento y presenta un valor de glucosa <54 mg/dl (3 mmol/l) O 3. Dan lugar a síntomas consistentes con una hipoglucemia con glucosa concomitante de <54 mg/dl (3 mmol/l) antes del tratamiento.
[4] Frecuencia notificada en el periodo de tratamiento controlado de 28 semanas del estudio de exenatida de liberación prolongada añadida a insulina glargina **(**N=231).
[5] Ver la sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas, más abajo.
[6] Frecuencias notificadas en los datos agrupados de los periodos controlados de los dos ensayos clínicos de fase 3 (n= 410).
[7] Basados en los acontecimientos hipoglucémicos que presentan síntomas consistentes con hipoglucemia con un valor concomitante de glucosa de <54 mg/dl (3 mmol/l) antes del tratamiento.
[8] Incluye el insuficiencia renal aguda, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal y aumento de la creatinina sérica. Ver sección 4.4.
[9] Frecuencia basada en los datos de las notificaciones espontáneas de exenatida de liberación prolongada (denominador desconocido).
[10] Frecuencia basada en dieciséis estudios de eficacia y seguridad a largo plazo completados con exenatida de liberación prolongada n total = 4.086.
[11] Frecuencia basada en estudios de eficacia y seguridad completados con BYDUREON (n=3560 total); incluye los estudios DURATION 7 y DURATION 8.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Trombocitopenia inducia por el fármaco
En el periodo poscomercialización se ha notificado en adultos trombocitopenia inducida por el fármaco (DITP, por sus siglas en inglés) con anticuerpos antiplaquetarios exenatida-dependientes. La

Medicamento con autorización anulada

DITP es una reacción inmunitaria causada por anticuerpos reactivos a plaquetas fármaco-dependientes. Estos anticuerpos producen la destrucción de plaquetas en presencia del fármaco sensibilizante.

Hipoglucemia
No hubo acontecimientos graves de hipoglucemia con Bydureon Bcise en ensayos clínicos en adultos. La incidencia global de hipoglucemia menor fue del 6,3%. Esta incidencia aumentó cuando se utilizó en combinación con una sulfonilurea (26,1%) en comparación con ninguna sufonilurea (0,9%) (ver sección 4.4). Para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado con el uso de una sulfonilurea, se puede considerar una reducción en la dosis de la sulfonilurea (ver secciones 4.2 y 4.4).

Cuando se añadió exenatida de liberación prolongada a insulina basal, no fue necesario un ajuste de la dosis inicial de insulina. La exenatida de liberación prolongada en combinación con insulina basal no mostró diferencias clínicamente significativas sobre la incidencia de episodios hipoglucémicos en comparación con insulina. No hubo ningún episodio de hipoglucemia grave en el grupo con exenatida de liberación prolongada con insulina.

Náuseas
La reacción adversa gastrointestinal notificada con mayor frecuencia en adultos fue náuseas. Durante el periodo controlado del estudio clínico que comparaba Bydureon BCise con exenatida de liberación inmediata, se notificó náuseas en el 9,6% y el 20,5% de los pacientes en cada grupo. En general, el 9,3% de los pacientes tratados con Bydureon BCise notificaron náuseas durante el periodo controlado de ambos estudios clínicos. La mayoría de los episodios de náuseas fueron de leves a moderados, asociados con el inicio del tratamiento, y disminuyeron con el tiempo.

Reacciones en el lugar de la inyección
Durante la fase controlada de los estudios clínicos en adultos, las reacciones en el lugar de la inyección se observaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Bydureon BCise frente a los pacientes tratados con comparador (24% frente a un 4% con exenatida de liberación inmediata). En general, estas reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y normalmente no provocaron el abandono de la medicación de estudio. Los pacientes pueden recibir tratamiento para aliviar los síntomas mientras continúen con el tratamiento. Las siguientes inyecciones deberían hacerse cada semana en un lugar de inyección diferente. En la experiencia tras la comercialización con exenatida de liberación prolongada, se han notificado casos de abscesos y celulitis en el lugar de la inyección.

En los estudios clínicos se observaron frecuentemente nódulos subcutáneos en el lugar de la inyección, en concordancia con las propiedades conocidas de las formulaciones de microsferas del polímero poli (D, L-lactida-co-glicolida). La mayoría de los nódulos individuales no interfirieron con la participación en el ensayo y se resolvieron con el tiempo.

Inmunogenicidad
De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos basados en proteínas y péptidos, tras el tratamiento con exenatida de liberación prolongada los pacientes pueden desarrollar anticuerpos frente a exenatida.

En ensayos clínicos aproximadamente el 42% de los pacientes desarrollaron títulos bajos de anticuerpos frente a exenatida y el 32% de los pacientes desarrollaron títulos altos de anticuerpos en cualquier momento durante los estudios en adultos. El porcentaje de estos sujetos con anticuerpos positivos, en particular con altas titulaciones, se elevaron aproximadamente a las 8 a 16 semanas de dosificación y luego disminuyó en el tiempo. Al final del estudio, aproximadamente un 43% de los pacientes presentaron una baja titulación de anticuerpos frente a exenatida y un 14% de los pacientes presentaron una alta titulación de anticuerpos. En general, el nivel de control glucémico (HbA_{1c}) en pacientes tratados con Bydureon BCise con baja titulación de anticuerpos en la última visita (-1,1% a -1,5%) fue comparable al observado en aquellos sin titulación de anticuerpos (-1,1% a -1,4%). Mientras los pacientes con alta titulación de anticuerpos en la última visita presentaban una respuesta HbA_{1c} atenuada, las reducciones en HbA_{1c} en estos pacientes fueron clínicamente relevantes (-0,6% a -0,7%).

Medicamento con autorización anulada

Entre los pacientes adultos tratados con Bydureon BCise evaluables para anticuerpos (N = 393), la incidencia de reacciones potencialmente inmunogénicas en el lugar de inyección (más comúnmente nódulos en el lugar de inyección) durante los dos estudios fue aproximadamente del 20%. Estas reacciones fueron menos comúnmente observadas en pacientes negativos en anticuerpos (16%) y los pacientes con bajas titulaciones de anticuerpos (16%) en comparación con aquellos con altas titulaciones de anticuerpos (27%).

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

Aumento de la frecuencia cardíaca
En el periodo controlado de los estudios clínicos en adultos con Bydureon BCise, se observó un aumento medio de la frecuencia cardiaca (FC) de 2,4 latidos por minuto (lpm) desde el valor inicial (74 lpm). Un quince por ciento de los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada presentaron aumentos medios de la FC de ≥10 lpm; aproximadamente del 5% al 10% de los sujetos en los otros grupos de tratamiento presentaron aumentos medios de la FC de ≥10 lpm.

Población pediátrica
El perfil de seguridad de exenatida en un estudio clínico con adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores (ver sección 5.1) fue similar al observado en los estudios en adultos.

En el estudio pediátrico no hubo eventos mayores de hipoglucemia.

Durante el período de tratamiento doble ciego de 24 semanas, un paciente (1,7%) en el grupo de exenatida de liberación prolongada y un paciente (4,3%) en el grupo de placebo tuvieron hipoglucemia menor (definida como un evento de hipoglucemia no mayor que tuvo síntomas consistentes con hipoglucemia y un valor de glucosa inferior a 3 mmol/l [54 mg/dl] antes de tratar el episodio). Ambos pacientes estaban recibiendo insulina como terapia de base.

Se notificaron por el investigador otros eventos de hipoglucemia, episodios que no cumplieron con los criterios de mayor ni de menor, en 8 pacientes (13,6%) y 1 paciente (4,3%) en los grupos de exenatida de liberación prolongada y placebo, respectivamente. De estos, 6 pacientes del grupo de exenatida de liberación prolongada y 1 paciente del grupo de placebo recibían insulina como tratamiento de base.

En el estudio pediátrico, el título máximo de anticuerpos obtenido en cualquier momento durante el estudio fue bajo (<625) para aproximadamente el 29,3% de los pacientes y alto (≥625) para aproximadamente el 63,8% de los pacientes. El porcentaje de pacientes con títulos de anticuerpos positivos alcanzó su punto máximo aproximadamente en la semana 12. A medida que el estudio continuaba hasta la semana 52, el porcentaje de pacientes con títulos altos había disminuido (30,4%) y el porcentaje de pacientes con títulos bajos (41,3%) había aumentado. Los pacientes con títulos más altos de anticuerpos pueden tener una respuesta de Hb_{A1c} atenuada (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Los efectos de sobredosis con exenatida (de acuerdo con los ensayos clínicos con exenatida de liberación inmediata) incluyeron náuseas graves, vómitos graves y un descenso rápido de las

Medicamento con autorización anulada

concentraciones de glucosa en sangre. En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte apropiado en función de los signos y síntomas clínicos del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, análogos al péptido similar al glucagón (GLP-1), código ATC: A10BJ01.

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

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

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

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

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

Efectos farmacodinámicos
Exenatida mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 a través de los efectos mantenidos de disminución de las concentraciones de glucosa, tanto postprandial como en ayunas. A diferencia del GLP-1 nativo, exenatida de liberación prolongada tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico en humanos adecuado para la administración semanal.

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

Eficacia clínica y seguridad
A continuación se presentan los resultados de dos ensayos con Bydureon BCise y seis estudios a largo plazo con exenatida de liberación prolongada, estos estudios incluyeron 1.766 sujetos adultos (556 tratados con Bydureon BCise), 53% hombres y 47% mujeres; 304 sujetos (17%) eran ≥ 65 años.

Además, un estudio de resultados cardiovasculares, doble ciego, controlado con placebo, añadido al tratamiento habitual (EXSCEL), reclutó 14.752 sujetos adultos con diabetes tipo 2 con cualquier nivel de riesgo CV.

Control glucémico
Bydureon BCise

Medicamento con autorización anulada

En un estudio abierto de 28 semanas en adultos, Bydureon BCise se comparó con exenatida de liberación inmediata en sujetos solo con dieta y ejercicio con una pauta estable de medicamentos hipoglucemiantes. Ambos grupos de tratamiento presentaron una reducción en el HbA_{1c} en comparación con los valores iniciales. Bydureon BCise demostró superioridad a exenatida de liberación inmediata en la reducción del HbA_{1c} desde los valores iniciales hasta la Semana 28 (Tabla 2). El periodo controlado de 28 semanas con comparador del estudio se continuó con una extensión de 24 semanas durante el cual todos los sujetos que participaron recibieron tratamiento con este medicamento. El efecto sobre el HbA_{1c} permaneció clínicamente significativo durante 52 semanas, pero disminuyó parcialmente con el tiempo en el grupo que inicialmente había recibido Bydureon BCise.

Tanto los pacientes con Bydureon BCise como con exenatida de liberación inmediata lograron una reducción del peso en la Semana 28 en comparación con el valor basal (Tabla 2). La diferencia entre ambas ramas de tratamiento no fue significativa. Las reducciones en peso corporal se mantuvieron en la Semana 52.

Tabla 2: Resultados de un estudio de 28 semanas con Bydureon BCise frente a exenatida de liberación inmediata en combinación con dieta y ejercicio solamente o con una pauta estable de medicamentos hipoglucemiantes orales (pacientes por intención de tratar[1])

	Bydureon BCise 2 mg QW	**Exenatida de liberación inmediata 10 µgBID**
N	229	146
HbA_{1c} media (%)		
Basal	8,5	8,5
Cambio con respecto al valor basal (± EE)[2]	-1,4 (±0,1)**	-1,0 (±0,1)
Media de la diferencia de los cambios entre el valor basal frente a exenatida de liberación prolongada (IC 95%)[2]	-0,37* (-0,63, -0,10)	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} < 7%[3]	49	43
Peso corporal medio (kg)		
Basal	97	97
Cambio con respecto al valor basal (± EE)[2]	-1,5 (±0,3)	-1,9 (±0,4)
Media de la diferencia de los cambios entre el valor basal frente a exenatida de liberación prolongada (IC 95%)[2]	+0,40 (-0,48, 1,28)	
Media del cambio con respecto al valor basal en la glucosa plasmática en ayuno (mmol/l) (± EE)[2]	-1,8 (±0,2)	-1,3 (±0,3)
Media de la diferencia de los cambios entre el valor basal frente a exenatida de liberación prolongada (IC 95%)[2]	-0,56 (-1,20, 0,08)	

QW = una vez a la semana, BID = dos veces al día, N = número de pacientes por grupo de tratamiento, EE = error estándar, IC = intervalo de confianza.
*p-value < 0,01.
[1] Todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de medicación de estudio.
[2] Media de los mínimos cuadrados.
[3] Última Observación Considerada (LOCF).

En un estudio de 28 semanas, abierto (medicación oral en ciego), se comparó Bydureon BCise con sitagliptina y placebo en sujetos que también estaban usando metformina ≥ 1,500 mg al día. Bydureon BCise demostró superioridad a tanto sitagliptina y placebo en reducir el HbA_{1c} desde el valor inicial a la Semana 28 (Tabla 3).

Medicamento con autorización anulada

Tanto los pacientes con Bydureon BCise como con sitagliptina alcanzaron una reducción de peso en la Semana 28 en comparación con los valores iniciales (Tabla 3). La diferencia entre los dos grupos de tratamiento no fue significativa.

Tabla 3: Resultados de un estudio de 28 semanas con Bydureon BCise frente a sitagliptina y placebo en combinación con metformina (pacientes por intención de tratar modificada[1])

	Bydureon BCise 2 mg QW	**Sitagliptina 100 mg QD**	**Placebo QD**
N	181	122	61
HbA_{1c} media (%)			
Basal	8,4	8,5	8,5
Cambio con respecto al valor basal (± EE)[2]	-1,1 (± 0,1)	-0,8 (± 0,1)	-0,4 (± 0,2)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal frente a sitagliptina (IC 95%)[2]	-0,38* (-0,70, -0,06)		
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal frente a placebo (95% IC)[2]	-0,72** (-1,15, -0,30)		
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} < 7%[3]	43*	32	25
Peso corporal medio (kg)			
Basal	89	88	89
Cambio con respecto al valor basal (± EE)[2]	-1,1 (± 0,3)	-1,2 (± 0,3)	+0,2 (± 0,5)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal frente a sitagliptina (IC 95%)[2]	+0,07 (-0,73, 0,87)		
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal frente a placebo (95% IC)[2]	-1,27[#] (-2,34, -0,20)		
Cambio medio con respecto al valor basal en glucosa sérica en ayunas (mmol/l) (± EE)[2]	-1,2 (±0,2)	-0,6 (±0,3)	+0,5 (±0,4)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal frente a sitagliptina (IC 95%)[2]	-0,56 (-1,21, 0,09)		
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal frente a placebo (IC 95%)[2]	-1,71[§] (-2,59, -0,83)		

QW = una vez a la semana, BID = dos veces al día, N = número de pacientes por grupo de tratamiento, EE = error estándar, IC = intervalo de confianza.
*p-value <0,05, **p-value <0,01, [#]valor nominal de p <0,05, [§]valor nominal de p <0,001.
[1] Todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de medicación de estudio.
[2] Media de los mínimos cuadrados.
[3] Última Observación Considerada (LOCF).

Exenatida de liberación prolongada
En dos estudios en adultos, se ha comparado exenatida de liberación prolongada 2 mg una vez a la semana con exenatida de liberación inmediata 5 µg administrada dos veces al día durante 4 semanas seguido de exenatida de liberación inmediata 10 µg administrada dos veces al día. Un estudio fue de 24 semanas de duración (n=252) y el otro de 30 semanas (n=295) seguido de una extensión abierta donde todos los pacientes fueron tratados con exenatida de liberación prolongada 2 mg una vez a la semana durante 7 años más (n=258). En ambos estudios, la disminución de la HbA_{1c} fue evidente en ambos grupos de tratamiento ya en la primera medida postratamiento de la HbA_{1c} (Semana 4 o 6).

Medicamento con autorización anulada

Exenatida de liberación prolongada mostró una reducción estadísticamente significativa de la HbA_{1c} en comparación con los pacientes que recibieron exenatida de liberación inmediata (Tabla 4).

Se observó un efecto clínicamente relevante sobre la HbA_{1c} en los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada y exenatida de liberación inmediata, independientemente de los tratamientos antidiabéticos previos en ambos estudios.

En los dos estudios, el número de sujetos que lograron una reducción clínica y estadísticamente significativa de la HbA_{1c} de ≤ 7% ó < 7% fue superior en exenatida de liberación prolongada en comparación con exenatida de liberación inmediata ($p < 0,05$ y $p \leq 0,0001$, respectivamente).

Tanto con exenatida de liberación prolongada como con la de liberación inmediata, los pacientes lograron una reducción del peso en comparación con el valor basal, aunque la diferencia entre ambas ramas de tratamiento no fue significativa.

En la extensión del estudio no controlada, los pacientes evaluables que cambiaron de exenatida de liberación inmediata a exenatida de liberación prolongada en la semana 30 (n = 121), lograron la misma mejoría en la HbA1c de -2,0% en la Semana 52 comparado con los valores iniciales que los pacientes tratados con exenatida de liberación prolongada. Para todos los pacientes que completaron la extensión del estudio no controlada de 7 años (n = 122 de 258 pacientes incluidos en la fase de extensión), la HbA_{1c} aumento gradualmente con el tiempo desde la semana 52 en adelante, pero se mantuvo reducida a los 7 años comparado con los valores iniciales (-1,5%). La pérdida de peso fue constante en estos pacientes durante los 7 años.

Tabla 4: Resultados de dos estudios con exenatida de liberación prolongada frente a liberación inmediata en combinación con dieta y ejercicio solamente, con metformina y/o una sulfonilurea y metformina y/o tiazolidindiona (pacientes por intención de tratar)

Medicamento con autorización anulada

Estudio de 24 semanas	**Exenatida de liberación prolongada 2 mg**	**Exenatida de liberación inmediata 10 µg**
N	129	123
HbA_{1c} media (%)		
Basal	8,5	8,4
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} < 7%	58	30
Cambio en la glucosa plasmática en ayunas (mmol/l) (± EE)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Peso corporal medio (kg)		
Basal	97	94
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
Estudio de 30 semanas		
N	148	147
HbA_{1c} media (%)		
Basal	8,3	8,3
Cambio **con respecto al** valor basal (± EE)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} < 7%	73	57
Cambio en la glucosa plasmática en ayunas (mmol/l) (± EE)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Peso corporal medio (kg)		
Basal	102	102
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

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

Se realizó un estudio de 26 semanas de duración en adultos, en el que se comparó exenatida de liberación prolongada 2 mg frente a insulina glargina una vez al día. En comparación con el tratamiento con insulina glargina, exenatida de liberación prolongada demostró un cambio mayor en la HbA_{1c}, disminuyó de forma significativa el peso corporal medio y estuvo asociado con menos eventos hipoglucémicos (Tabla 5).

Tabla 5: Resultados de un estudio de 26 semanas con exenatida de liberación prolongada frente a insulina glargina en combinación con metformina sola o metformina y una sulfonilurea (pacientes por intención de tratar)

Medicamento con autorización anulada

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg	**Insulina glargina**[1]
N	233	223
HbA_{1c} media (%)		
Basal	8,3	8,3
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} < 7%	62	54
Cambio en la glucosa sérica en ayunas (mmol/l) (± EE)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Peso corporal medio (kg)		
Basal	91	91
Cambio con respecto al valor basal (± EE)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95%)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

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

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

Los resultados a la semana 156 fueron consistentes con lo observado previamente en el informe intermedio de la semana 26. El tratamiento con exenatida de liberación prolongada mejoró significativa y persistentemente el control glucémico y el control de peso, en comparación con el tratamiento con insulina glargina. Los hallazgos de seguridad a las 156 semanas fueron consistentes con los notificados a las 26 semanas.

En un estudio doble ciego de 26 semanas, se comparó exenatida de liberación prolongada con la dosis diaria máxima de sitagliptina y pioglitazona en sujetos adultos que también tomaban metformina. Todos los grupos de tratamiento presentaron una reducción significativa en la HbA_{1c} en comparación con la situación basal. Exenatida de liberación prolongada demostró superioridad tanto a sitagliptina como a pioglitazona respecto al cambio de la HbA_{1c} frente al valor basal.

Exenatida de liberación prolongada demostró reducciones de peso significativamente mayores en comparación con sitagliptina. Los pacientes con pioglitazona aumentaron de peso (Tabla 6).

Tabla 6: Resultados de un estudio de 26 semanas con exenatida de liberación prolongada frente a sitagliptina y frente a pioglitazona en combinación con metformina (pacientes por intención de tratar)

Medicamento con autorización anulada

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

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

En un estudio doble ciego de 28 semanas en adultos, se comparó la combinación de exenatida de liberación prolongada y dapagliflozina con exenatida de liberación prolongada sola y dapagliflozina sola en sujetos que utilizaban también metformina. Todos los grupos tratados presentaron una disminución en la HbA1c en comparación con el nivel inicial. El grupo de tratamiento de exenatida de liberación prolongada y dapagliflozina mostró mayores reducciones de HbA1c desde el valor inicial en comparación con exenatida de liberación prolongada sola y dapagliflozina sola (Tabla 7).

La combinación de exenatida de liberación prolongada y dapagliflozina demostró reducciones significativamente mayores del peso corporal en comparación con cualquiera de los medicamentos solos (Tabla 7).

Tabla 7: Resultados de un estudio de 28 semanas con exenatida de liberación prolongada y dapagliflozina frente a exenatida de liberación prolongada sola y dapagliflozina sola, en combinación con metformina (análisis por intención de tratar)

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW + Dapagliflozina 10 mg QD	**Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW + Placebo QD**	**Dapagliflozina 10 mg QD + Placebo QW**
N	**228**	**227**	**230**

Medicamento con autorización anulada

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW + Dapagliflozina 10 mg QD	**Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW + Placebo QD**	**Dapagliflozina 10 mg QD + Placebo QW**
Media HbA_{1c} (%)			
Valor inicial	9,3	9,3	9,3
Cambio con respecto al valor inicial(±EE)[a]	-2,0 (±0,1)	-1,6 (±0,1)	-1,4 (±0,1)
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial entre medicamentos de combinación y principio activo solo (95% IC)		-0,38* (-0,63, -0,13)	-0,59** (-0,84, -0,34)
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} <7%	45	27	19
Cambio medio respecto al valor inicial de la glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) (±EE)[a]	-3,7 (±0,2)	-2,5 (±0,2)	-2,7 (±0,2)
Diferencia media en el cambio respecto al valor inicial entre medicamentos de combinación y principio activo solo (95% IC)		-1,12** (-1,55, -0,68)	-0,92** (-1,36, -0,49)
Cambio medio en el valor inicial a las 2 horas en la glucosa postprandial en plasma (mmol/l) (±EE) [a]	-4,9 (±0,2)	-3,3 (±0,2)	-3,4 (±0,2)
Diferencia media en el cambio respecto al valor inicial entre medicamentos de combinación y principio activo solo (95% IC)		-1,54** (-2,10, -0,98)	-1,49** (-2,04, -0,93)
Peso corporal medio (kg)			
Valor inicial	92	89	91
Cambio respecto al valor inicial (±EE)[a]	-3,6 (±0,3)	-1,6 (±0,3)	-2,2 (±0,3)
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial entre medicamentos de combinación y principio activo solo (95% IC)		-2,00** (-2,79, -1,20)	-1,33** (-2,12, -0,55)

QW=una vez por semana, QD=una vez al día, EE=error estándar, IC= intervalo de confianza.
N=número de pacientes.
[a] Media de los mínimos cuadrados ajustados (LS Means) y la(s) diferencia(s) en los valores del cambio con respecto al valor inicial en el grupo de tratamiento en la Semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medidas repetidas (MMRM) incluyendo tratamiento, región, estrato inicial de HbA1c (< 9,0% ó ≥ 9,0%), semana, e interacción del tratamiento por semana como factores fijos, y el valor inicial como covariante.
*p <0,01, **p <0,001.
Valor-p son todos valores ajustados de valor-p para multiplicidad.

Los análisis excluyen medidas de terapia posrescate y posinterrupción prematura del medicamento de ensayo.

Medicamento con autorización anulada

En un estudio doble ciego de 28 semanas en adultos, se comparó exenatida de liberación prolongada añadida a insulina glargina sola o con metformina con placebo, añadido a insulina glargina sola o con metformina. La insulina glargina se dosificó con un objetivo de glucosa plasmática en ayunas de 4,0 a 5,5 mmol/l (72 a 99 mg/dl). Exenatida de liberación prolongada demostró superioridad al placebo en la reducción de HbA_{1c} desde el valor inicial hasta la Semana 28 (Tabla 8).

Exenatida de liberación prolongada fue superior a placebo en reducir el peso corporal en la Semana 28 (Tabla 8).

Tabla 8: Resultados de un estudio de 28 semanas con exenatida de liberación prolongada frente a placebo en combinación con insulina glargina sola o con metformina (análisis por intención de tratar)

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg + Insulina glargina[a]	**Placebo + Insulina glargina**[a]
N	230	228
HbA_{1c} media (%)		
Valor inicial	8,5	8.5
Cambio desde el valor inicial (± EE)[b]	-1,0 (±0,1)	-0,2 (±0,1)
Diferencia media en el cambio respecto al valor inicial entre tratamientos (95% IC)	-0,74* (-0,94, -0,54)	
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} ≤7%[c]	33*	7
Peso corporal medio (kg)		
Valor inicial	94	94
Cambio desde el valor inicial (± EE)[b]	-1,0 (±0,3)	0,5 (±0,3)
Diferencia media en el cambio respecto al valor inicial entre tratamientos (95% IC)	-1,52* (-2,19, -0,85)	
Cambio desde el valor inicial de glucosa plasmática postprandial (mmol/l) a transcurridas 2 horas (± EE)[b,d]	-1,6 (±0,3)	-0,1 (±0,3)
Diferencia media en el cambio respecto al valor inicial entre tratamientos (95% IC)	-1,54* (-2,17, -0,91)	

N=número de pacientes en cada grupo de tratamiento, EE = error estándar, IC= intervalo de confianza, *valor-p <0,001 (ajustado para multiplicidad).

a. El cambio de la media de los mínimos cuadrados (LS Means) en la dosis media de insulina diaria fue de 1,6 unidades para el grupo de exenatida de liberación prolongada y de 3,5 unidades para el grupo placebo.

b. Media de los mínimos cuadrados ajustados (LS Means) y la(s) diferencia(s) en los valores del cambio con respecto al valor inicial en el grupo de tratamiento en la Semana 28 se modelan utilizando un modelo mixto con medidas repetidas (MMRM) incluyendo tratamiento, región, estrato inicial de HbA1c (< 9,0% o ≥ 9,0%), estrato inicial de uso de SU (sí vs. no), semana, e interacción del tratamiento por semana como factores fijos, y el valor inicial como covariante. El cambio absoluto en la glucosa plasmática postprandial transcurridas 2 horas en la Semana 28 se modela de igual forma usando ANCOVA.

c. Todos los pacientes con falta de datos finales se imputan como no-respondedores.

d. Test de tolerancia tras una comida estándar.

Los análisis excluyen medidas después de un tratamiento de rescate y después de una interrupción prematura de la medicación de estudio.

Resultados cardiovasculares

EXSCEL fue un estudio pragmático de resultados cardiovasculares (CV) en pacientes adultos con diabetes tipo 2 y cualquier nivel de riesgo CV. Un total de 14.752 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a

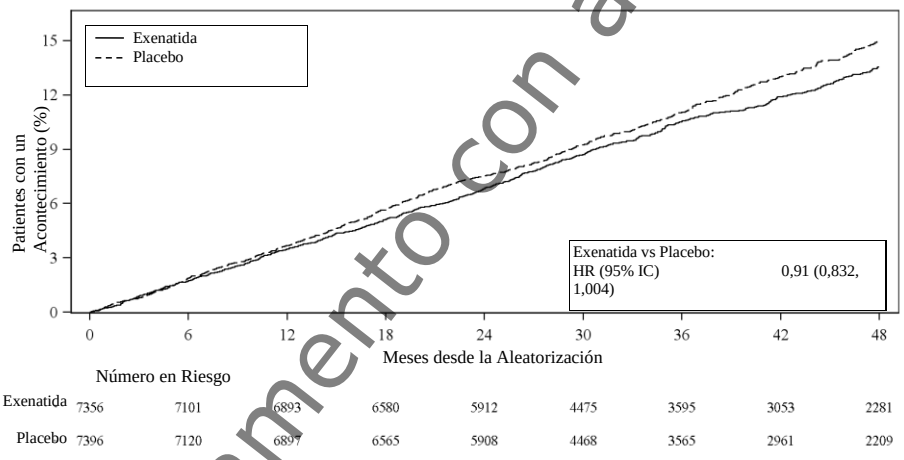
Medicamento con autorización anulada

exenatida 2 mg de liberación prolongada una vez a la semana o bien a placebo, añadido al tratamiento habitual que podía incluir inhibidores del SGLT2. Se hizo un seguimiento de los pacientes como en la práctica clínica habitual durante una media de 38,7 meses, con una duración media del tratamiento de 27,8 meses. El estado vital se conoció al final del estudio para el 98,9% y 98,8% de los pacientes en los grupos de exenatida de liberación prolongada y placebo, respectivamente. La edad media al inicio del estudio fue de 62 años (con un 8,5% de los pacientes ≥75 años). Aproximadamente un 62% de los pacientes fueron hombres. El IMC medio fue de 32,7 kg/m^2 y la media de duración de la diabetes fue de 13,1 años. La HbA_{1c} media fue del 8,1%. Aproximadamente el 49,3% presentaron insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] ≥60 a ≤89 ml/min/1,73 m^2) y 21,6% presentaron insuficiencia renal moderada (TFGe ≥30 a ≤59 ml/min/1,73 m^2). En conjunto, el 26,9% de los pacientes no presentaban ningún acontecimiento CV previo, el 73,1% tenían al menos un acontecimiento CV previo.

El objetivo principal de valoración de la seguridad (no inferioridad) y de la eficacia (superioridad) en EXSCEL fue el tiempo hasta el primer Acontecimiento Adverso Cardíaco Grave (MACE) confirmado: muerte por motivos cardiovasculares (CV), infarto de miocardio (IM) no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. La mortalidad por cualquier causa fue el primer objetivo secundario evaluado.

La exenatida de liberación prolongada no aumentó el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en comparación con placebo cuando se añadió al tratamiento habitual (HR: 0,91; 95% IC: 0,832, 1,004; P<0,001 para no inferioridad) ver Figura 1. En un análisis de subgrupos preespecificado en EXSCEL, el HR para MACE fue de 0,86 (95% IC: 0,77–0,97) en pacientes con TFGe basal ≥ 60 ml/min/1,73 m^2 y 1,01 (95% IC: 0,86–1,19) en pacientes con TFGe basal < 60 ml/min/1,73 m^2. Los resultados de los objetivos de valoración cardiovascular combinado primario y secundario se muestran en la Figura 2.

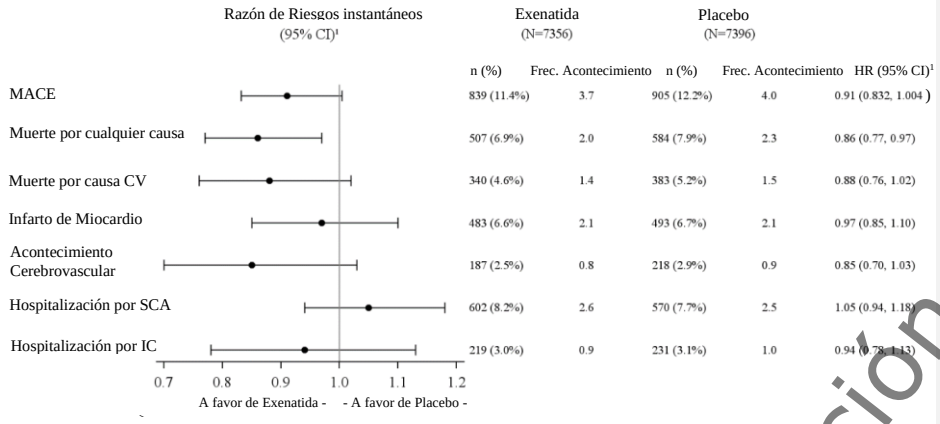
Figura 1: Tiempo hasta el Primer MACE adjudicado (pacientes por intención de tratar)



HR=razón de riesgo instantáneo, IC= intervalo de confianza

Figura 2: Diagrama de efectos: Análisis de las Variables Primarias y Secundarias (pacientes por intención de tratar)

Medicamento con autorización anulada



SCA=síndrome coronario agudo; CI=intervalo de confianza; CV=cardiovascular; IC=insuficiencia cardíaca; HR=razón de riesgos instantáneos; MACE= acontecimiento adverso cardíaco grave; IM=infarto de miocardio; n=número de pacientes con un acontecimiento; N=número de pacientes en un grupo de tratamiento.

[1] HR (activo/placebo) e CI se basan en el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, estratificado por acontecimiento CV previo, con el grupo de tratamiento solo como variable explicativa.

La necesidad de medicación antihiperglucémica adicional se redujo en un 33% en el grupo de exenatida de liberación prolongada (incidencia de exposición ajustada del 10,5 por 100 pacientes-año) en comparación con el grupo con placebo (incidencia de exposición ajustada del 15,7 por 100 pacientes-año). Se observó una reducción en la HbA_{1c} durante el transcurso del ensayo con una diferencia global entre los tratamientos del -0,53% (exenatida de liberación prolongada frente a placebo).

Peso corporal

En los estudios con las formulaciones de exenatida de liberación prolongada se ha observado una reducción del peso corporal en comparación con el valor basal. Esta reducción en el peso corporal se observó independientemente de la presencia de náuseas, aunque la reducción fue mayor en el grupo con náuseas (reducción media de -1,9 kg a -5,2 kg con náuseas frente a -1,2 kg a -2,9 kg sin náuseas).

Glucosa plasmática/sérica

El tratamiento con exenatida de liberación prolongada resultó en reducciones significativas de las concentraciones de glucosa plasmática/sérica en ayunas, estas reducciones se observaron desde las 4 semanas. En el estudio con insulina glargina controlado con placebo, el cambio desde el valor inicial hasta la Semana 28 en la glucosa plasmática en ayunas fue de -0,7 mmol/l para el grupo con exenatida de liberación prolongada y de -0,1 mmol/l para el grupo con placebo.
También se observaron reducciones adicionales en las concentraciones postprandiales.
Para ambas formulaciones de exenatida de liberación prolongada, la mejoría de las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas se mantuvo a lo largo de 52 semanas.

Función de la célula beta

Los estudios clínicos con las formulaciones de exenatida de liberación prolongada han mostrado una mejoría en la función de la célula beta, utilizando medidas como las evaluaciones del modelo de homeostasis (HOMA-B). El efecto sobre la función de la célula beta se mantuvo a lo largo de 52 semanas.

Tensión arterial

Se observó una reducción en la tensión arterial sistólica en los estudios con formulaciones de exenatida de liberación prolongada (0,8 mmHg a 4,7 mmHg). En el estudio de comparación de 30 semanas de exenatida de liberación inmediata tanto exenatida de liberación prolongada como

Medicamento con autorización anulada

exenatida de liberación inmediata redujeron significativamente la tensión arterial sistólica con respecto al valor basal (4,7±1,1 mmHg y 3,4±1,1 mmHg, respectivamente); sin diferencia significativa entre los tratamientos. La mejoría en la tensión arterial se mantuvo a lo largo de 52 semanas.

En el estudio con insulina glargina controlado con placebo, el cambio desde el valor inicial hasta la Semana 28 en la presión sistólica fue de -2,6 mmHg para el grupo con exenatida de liberación prolongada y -0,7 mmHg para el grupo con placebo.

El tratamiento de combinación de exenatida de liberación prolongada y dapagliflozina en la Semana 28 produjo una reducción media significativa, de -4,3±0,8 mmHg en la tensión arterial sistólica en comparación con los -1,2±0,8 mmHg ($p<0,01$) de exenatida de liberación prolongada sola o los -1,8±0,8 mmHg ($p<0,05$) de dapagliflozina sola.

Lípidos en ayunas
Las formulaciones de exenatida de liberación prolongada no ha mostrado efectos negativos sobre los parámetros lipídicos.

Población pediátrica
La eficacia y seguridad de exenatida de liberación prolongada 2 mg una vez a la semana o placebo se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos en adolescentes y niños de 10 años o más con diabetes tipo 2 tratados solo con dieta y ejercicio o en combinación con una dosis estable de agentes antidiabéticos orales y/o insulina. La exenatida de liberación prolongada fue superior al placebo en la reducción de la HbA_{1c} después de 24 semanas (Tabla 9).

Tabla 9: Resultados de un estudio de 24 semanas de exenatida de liberación prolongada frente a placebo en pacientes adolescentes y pediátricos de 10 años o más (pacientes por intención de tratar)

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW	**Placebo QW**
Población por intención de tratar (N)	58	24
HbA_{1c} media(%)		
Valor inicial	8,11	8,22
Cambio con respecto al valor inicial (±EE)	-0,36 (0,18)	0,49 (0,27)
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial frente a Placebo (95% IC)[a]	-0,85 (-1,51, -0,19)*	
Glucosa en plasma media en ayunas (mmol/l)		
Valor inicial	9,24	9,08
Cambio con respecto al valor inicial (±EE)	-0,29 (0,424)	0,91 (0,63)
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial frente a Placebo (95% IC)[b]	-1,2 (-2,72, 0,32)	
Peso corporal medio (kg)		
Valor inicial	100,33	96,96
Cambio con respecto al valor inicial (±EE)	-0,59 (0,67)	0,63 (0,98)
Diferencia media en el cambio con respecto al valor inicial frente a Placebo (95% IC)[b]	-1,22 (-3,59, 1,15)	
Proporción que alcanzó HbA_{1c} <7,0%	31,0%	8,3%

Medicamento con autorización anulada

	Exenatida de liberación prolongada 2 mg QW	**Placebo QW**
Proporción que alcanzó HbA_{1c} ≤6,5%	19,0%	4,2%
Proporción que alcanzó HbA_{1c} <6,5%	19,0%	4,2%

*p=0,012

[a] La media de los mínimos cuadrados ajustados (LS mean) y la diferencia en los valores del cambio con respecto al valor inicial entre grupos de tratamiento en cada visita se modelan usando un MMRM que incluye el grupo de tratamiento, la región, la visita, la interacción del grupo de tratamiento por visita, la HbA_{1c} inicial y la interacción de la HbA_{1c} inicial por visita como efectos fijos, usando una matriz de covarianza no estructurada.

[b] La media de los mínimos cuadrados ajustados (LS mean) y la diferencia del cambio desde el inicio entre grupos de tratamiento en cada visita se modelan usando un MMRM que incluye el grupo de tratamiento, la región, la visita, la interacción del grupo de tratamiento por visita, el valor inicial, la HbA_{1c} en el cribado (< 9,0 % o ≥ 9,0 %), la interacción del valor al inicio por visita como efectos fijos, usando una matriz de covarianza no estructurada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Tras la administración semanal de 2 mg de Bydureon BCise, las concentraciones medias de exenatida excedieron las concentraciones mínimas eficaces (~ 50 pg/ml) en 2 semanas con un aumento gradual en la media de la concentración de exenatida en plasma hasta la Semana 8. Posteriormente, se mantuvieron concentraciones de exenatida de aproximadamente 153-208 pg/ml, indicando que se había alcanzado el estado estacionario. Las concentraciones de exenatida en estado estacionario se mantienen durante el intervalo de una semana entre dosis, con una fluctuación mínima de pico a valle de esta concentración terapéutica media.

Distribución

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

Biotransformación y eliminación

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

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se observaron diferencias clínicamente significativas en las concentraciones de exenatida del estado estacionario o la tolerabilidad de los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (eGFR 30 a 89 ml/min/1,73m^2) que recibieron Bydureon BCise, en comparación con la función renal normal.

Insuficiencia hepática

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

Medicamento con autorización anulada

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

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

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

Población pediátrica
El análisis farmacocinético poblacional en adolescentes y niños de 10 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 con título bajo de ADA demostró que la administración de exenatida de liberación prolongada (2 mg) resultó en una exposición similar a la observada en adultos.

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, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad realizados con exenatida de liberación inmediata o con las formulaciones de exenatida de liberación prolongada.

Se han observado tumores tiroideos en ratas y ratones con agonistas del receptor GLP-1 de acción prolongada. En un estudio de 2 años sobre la carcinogenicidad en rata con exenatida de liberación prolongada, se observó una incidencia aumentada de adenomas de célula-C y carcinomas de célula-C con dosis ≥2 veces la exposición sistémica en humanos de acuerdo con el AUC. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos en la actualidad.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

Vehículo
Triglicéridos de cadena mediana

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años.

Medicamento con autorización anulada

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservarse en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).
Las plumas se pueden conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 ºC antes de su uso.
Conservar en el embalaje original para protegerlas de la luz.
Las plumas deben conservarse tumbadas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

La suspensión está envasada en un cartucho de vidrio Tipo I de 2-ml, sellado en un extremo con una combinación de tapón de goma (bromobutilo)/tapa (combiseal), y en el otro extremo con un émbolo de goma (bromobutilo). El producto terminado se compone de un cartucho relleno de suspensión ensamblado en la pluma. La pluma contiene una aguja integrada.

Tamaño del envase de 4 plumas precargadas (BCise) de dosis única y un envase múltiple que contiene 12 plumas precargadas (BCise) de dosis única.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La pluma precargada es para un solo uso.

Los pacientes y cuidadores deben ser entrenados por su profesional de la salud.

La pluma BCise se debe retirar de la nevera y dejar reposar tumbada durante al menos 15 minutos antes de la inyección. La suspensión debe mezclarse agitando fuertemente durante al menos 15 segundos. La suspensión se debe inspeccionar visualmente antes del uso. La suspensión solo se debe usar si está mezclada de forma homogénea, con una coloración blanca a blanquecina y opaca, sin que se vea ningún resto de medicación blanca en la parte lateral, superior o inferior del visor de la pluma. Una vez se haya mezclado completamente la suspensión, se deben completar los pasos de preparación de forma inmediata e inyectar la suspensión vía subcutánea. Por favor ver el prospecto y las “Instrucciones para el Usuario” para información adicional sobre suspensión y administración.

Se debe instruir al paciente para que se deshaga de la pluma de forma segura después de cada inyección.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/696/005-006

Medicamento con autorización anulada

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

Fecha de la primera autorización: 17/junio/2011
Fecha de la última renovación: 18/febrero/2016

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

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

A. FABRICANTES RESPONSABLES 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

Medicamento con autorización anulada

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suecia

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Reino Unido

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irlanda

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

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 (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 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 titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del 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:
- 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 de beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE DE 4 KITS DE DOSIS ÚNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 2 mg de exenatida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Polvo
poli (D,L-lactida-co-glicólido)
sacarosa

Disolvente
carmelosa sódica
cloruro sódico
polisorbato 20
monohidrato fosfato dihidrógeno sódico
heptahidrato fosfato disódico
agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.
Cada envase contiene 4 kits de dosis-única:
1 kit de dosis única contiene:
1 vial con 2 mg de exenatida
1 jeringa precargada con 0,65 ml de disolvente
1 conector del vial
2 agujas para inyección

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

Medicamento con autorización anulada

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

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
El kit se puede conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 ºC antes de su uso.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/696/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Medicamento con autorización anulada

bydureon

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO

ESTUCHE INTERIOR, ENVASE MÚLTIPLE DE 3 X (4 KITS DE DOSIS ÚNICA) – SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 2 mg de exenatida

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Polvo
poli (D,L-lactida-co-glicólido)
sacarosa

Disolvente
carmelosa sódica
cloruro sódico
polisorbato 20
monohidrato fosfato dihidrógeno sódico
heptahidrato fosfato disódico
agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

Medicamento con autorización anulada

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

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
El kit se puede conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 ºC antes de su uso.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/696/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento con autorización anulada

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE EXTERIOR, ENVASE MÚLTIPLE DE 3 X (4 KITS DE DOSIS ÚNICA) – QUE INCLUYE LA BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 2 mg de exenatida

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Polvo
poli (D,L-lactida-co-glicólido)
sacarosa

Disolvente
carmelosa sódica
cloruro sódico
polisorbato 20
monohidrato fosfato dihidrógeno sódico
heptahidrato fosfato disódico
agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

Medicamento con autorización anulada

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
El kit se puede conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 ºC antes de su uso.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/696/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

bydureon

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

Medicamento con autorización anulada

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Bydureon 2 mg polvo para inyectable
exenatida
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 mg

6. OTROS

AstraZeneca AB

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL DISOLVENTE

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

Disolvente para Bydureon

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,65 ml

6. OTROS

AstraZeneca AB

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE (ENVASE DE 4 PLUMAS PRECARGADAS DE DOSIS ÚNICA)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bydureon 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada
exenatida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 2 mg de exenatida. Tras la suspensión, la dosis obtenida es de 2 mg/0,65 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Polvo
poli (D,L-lactida-co-glicólido)
sacarosa

Disolvente
carmelosa sódica
cloruro sódico
polisorbato 20
monohidrato fosfato dihidrógeno sódico
heptahidrato fosfato disódico
agua para preparaciones inyectables
hidróxido sódico

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.
4 plumas precargadas de dosis única
1 aguja para inyección de repuesto

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Seguir las instrucciones para el usuario para preparar e inyectar la dosis.
Vía subcutánea.
Para un solo uso
Bydureon se debe inyectar inmediatamente después de la mezcla.
Una vez a la semana.

Medicamento con autorización anulada

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

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Las plumas precargadas se pueden conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 ºC antes de su uso.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/696/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

bydureon

Medicamento con autorización anulada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO

ESTUCHE INTERIOR, ENVASE MÚLTIPLE DE 3 X (4 PLUMAS PRECARGADAS DE DOSIS ÚNICA) – SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bydureon 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada
exenatida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 2 mg de exenatida. Tras la suspensión, la dosis obtenida es de 2 mg/0,65 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Polvo
poli (D,L-lactida-co-glicólido)
sacarosa

Disolvente
carmelosa sódica
cloruro sódico
polisorbato 20
monohidrato fosfato dihidrógeno sódico
heptahidrato fosfato disódico
agua para preparaciones inyectables
hidróxido sódico

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.
4 plumas precargadas de dosis única. Los componentes de un envase múltiple no pueden venderse por separado.
1 aguja para inyección de repuesto

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Para preparar e inyectar la dosis, seguir las instrucciones para el usuario.
Vía subcutánea
Para un solo uso
Bydureon se debe inyectar inmediatamente después de la mezcla.
Una vez a la semana

Medicamento con autorización anulada

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

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Las plumas precargadas se pueden conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 ºC antes de su uso.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/696/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

bydureon

Medicamento con autorización anulada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE DE 3 X (4 PLUMAS PRECARGADAS DE DOSIS ÚNICA) – QUE INCLUYE LA BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bydureon 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada
exenatida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 2 mg de exenatida. Tras la suspensión, la dosis obtenida es de 2 mg/0,65 ml

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Polvo
poli (D,L-lactida-co-glicólido)
sacarosa

Disolvente
carmelosa sódica
cloruro sódico
polisorbato 20
monohidrato fosfato dihidrógeno sódico
heptahidrato fosfato disódico
agua para preparaciones inyectables
hidróxido sódico

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada
Envase múltiple de 12 (3 envases de 4) plumas precargadas de dosis única

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto y las instrucciones para el usuario antes de utilizar este medicamento.
Seguir las instrucciones para el usuario para preparar e inyectar la dosis.
Vía subcutánea
Para un solo uso
Bydureon se debe inyectar inmediatamente después de la mezcla.
Una vez a la semana

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

Medicamento con autorización anulada

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

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Las plumas precargadas se pueden conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 ºC antes de su uso.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/696/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

bydureon

Medicamento con autorización anulada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA ROSCA DE LA PLUMA

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

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

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 mg

6. OTROS

AstraZeneca AB

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE (ENVASE DE 4 PLUMAS PRECARGADAS DE DOSIS ÚNICA)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bydureon 2 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada
exenatida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada administra una dosis de 2 mg de exenatida en 0,85 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Polvo
poli (D,L-lactida-co-glicólido)
sacarosa

Vehículo
Triglicéridos de cadena mediana (TCM)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable de liberación prolongada
4 plumas precargadas de dosis única (BCise)
BCise

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Seguir las instrucciones para el usuario para preparar e inyectar la dosis.
Un solo uso
Una vez a la semana
Mezclar bien antes de usar.
Bydureon se debe inyectar inmediatamente después de mezclar y preparar.
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

Medicamento con autorización anulada

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
La pluma precargada se puede conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 ºC antes de su uso.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
La pluma precargada se debe conservar tumbada.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/696/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

bydureon bcise

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Formatted: None, Tab stops: Not at 0.39"
Formatted: Font: Bold, Not Italic, Complex Script Font: 11 pt
Formatted: Font: Bold, Not Italic, Complex Script Font: 11 pt
Formatted: None, Tab stops: Not at 0.39"

Medicamento con autorización anulada

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO INTERMEDIO

ESTUCHE INTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE DE 3 X (ENVASE DE 4 PLUMAS PRECARGADAS DE DOSIS ÚNICA) – SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Byureon 2 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada
exenatida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada administra una dosis de 2 mg de exenatida en 0,85 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Polvo
poli (D,L-lactida-co-glicólido)
sacarosa

Vehículo
Triglicéridos de cadena mediana (TCM)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable de liberación prolongada
4 plumas precargadas de dosis única (BCise). Los componentes de un envase múltiple, no pueden venderse por separado.
BCise

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Seguir las instrucciones para el usuario para preparar e inyectar la dosis.
Un solo uso
Una vez a la semana
Mezclar bien antes de usar.
Bydureon se debe inyectar inmediatamente después de mezclar y preparar.
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.

Medicamento con autorización anulada

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
La pluma precargada se puede conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 ºC antes de su uso.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
La pluma precargada se debe conservar tumbada.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/696/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

bydureon bcise

Medicamento con autorización anulada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE DE 3 X (ENVASE DE 4 PLUMAS PRECARGADAS DE DOSIS ÚNICA) – QUE INCLUYE LA BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Byureon 2 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada
exenatida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada administra una dosis de 2 mg de exenatida en 0,85 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes:
Polvo
poli (D,L-lactida-co-glicólido)
sacarosa

Vehículo
Triglicéridos de cadena mediana (TCM)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Suspensión inyectable de liberación prolongada
Envase múltiple: 12 (3 envases de 4) plumas precargadas de dosis única (BCise).
BCise

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Seguir las instrucciones para el usuario para preparar e inyectar la dosis.
Un solo uso
Una vez a la semana
Mezclar bien antes de usar.
Bydureon se debe inyectar inmediatamente después de mezclar y preparar.
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.

Medicamento con autorización anulada

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
La pluma precargada se puede conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 ºC antes de su uso.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
La pluma precargada se debe conservar tumbada.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/696/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

bydureon bcise

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

Medicamento con autorización anulada

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA

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

Bydureon 2 mg suspensión inyectable de liberación prolongada
exenatida
SC
BCise

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 mg

6. OTROS

AstraZeneca AB

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

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

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 alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico, o enfermero en diabetes.
- 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 en diabetes, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Bydureon y para qué se utiliza

Bydureon contiene el principio activo exenatida. Es un medicamento inyectable usado para mejorar el control del azúcar en sangre en adultos, adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2.

Este medicamento se utiliza en combinación con los siguientes medicamentos para la diabetes: metformina, sulfonilureas, tiazolidindionas (la terapia de combinación con tiazolidindionas solo se estudió en pacientes adultos), inhibidores SGLT2 y/o insulina de acción prolongada. Su médico le ha recetado este medicamento como un medicamento adicional para ayudarle a controlar su nivel de azúcar en sangre. Continúe con su alimentación y plan de ejercicio.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Bydureon

No use Bydureon:

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

Medicamento con autorización anulada

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero en diabetes antes de empezar a usar Bydureon sobre lo siguiente:

- Si usa este medicamento en combinación con una sulfonilurea, ya que puede producirse una disminución del azúcar en sangre (hipoglucemia). Compruebe regularmente sus niveles de azúcar en sangre. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero en diabetes si no está seguro de si alguno de sus otros medicamentos contiene una sulfonilurea.
- Si usted tiene diabetes tipo 1 o cetoacidosis diabética, ya que no se debe utilizar este medicamento.
- Cómo inyectar este medicamento. Debe ser inyectado en la piel y no en una vena ni en el músculo.
- El uso de este medicamento no está recomendado si tiene problemas graves con el vaciado de su estómago (incluyendo gastroparesia) o con la digestión de la comida. El principio activo contenido en este medicamento retarda el vaciamiento del estómago por lo que la comida pasa más lentamente a través de su estómago.
- Si alguna vez ha tenido inflamación del páncreas (pancreatitis) (ver sección 4).
- Informe a su médico si pierde peso demasiado rápido (más de 1,5 kg a la semana), ya que esto puede causar problemas como cálculos biliares.
- Si presenta enfermedad del riñón grave o si está en diálisis, ya que el uso de este medicamento no está recomendado.
- Si sabe que va a someterse a una intervención quirúrgica en la que se someterá a anestesia (estado de sueño), informe a su médico de que está tomando Bydureon.

Formatted: Indent: Left: 0", Hanging: 0.39", Tab stops: 0.39", List tab + Not at 0.25"

Bydureon no es una insulina, por lo que no se debe usar como sustituto de la insulina.

Niños y adolescentes
Bydureon se puede utilizar en adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores. No hay datos disponibles sobre el uso de este medicamento en niños de menos de 10 años de edad.

Uso de Bydureon con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, particularmente:

- otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 2, como medicamentos que actúen como Bydureon (por ejemplo: liraglutida u otros medicamentos que contengan exenatida), ya que no está recomendado el uso de estos medicamentos con Bydureon.
- medicamentos usados para licuar la sangre (anticoagulantes), p.ej. Warfarina, ya que usted requerirá un control adicional de cambios en el INR (una medida de coagulación de la sangre) durante el inicio de la terapia con este medicamento.
- un medicamento que contenga una sulfonilurea, ya que puede producirse una disminución del azúcar en sangre (hipoglucemia) cuando se combina con Bydureon.
- si está recibiendo insulina, su médico le indicará cómo reducir la dosis de insulina y le recomendará que controle su nivel de azúcar en sangre con mayor frecuencia para evitar hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre) y cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que se produce cuando el organismo no puede descomponer la glucosa porque no hay suficiente insulina).

Embarazo y lactancia
Se desconoce si este medicamento puede dañar a su feto, por lo tanto, no debe usarlo durante el embarazo ni durante al menos 3 meses antes de un embarazo planificado.

Se desconoce si exenatida pasa a la leche materna. No debe usar este medicamento durante la lactancia.

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.

Medicamento con autorización anulada

Debe usar anticonceptivos si podría quedarse embarazada durante el tratamiento con este medicamento.

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

Información importante sobre algunos de los componentes de Bydureon
Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Bydureon contiene polisorbatos
Este medicamento contiene 0,67 mg de polisorbato 20 (E432) que se administra al paciente por cada dosis. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Bydureon

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

Usted se debe inyectar este medicamento una vez a la semana, a cualquier hora del día, con o sin comidas.

Usted se debe inyectar este medicamento en la piel (inyección subcutánea) en la zona de su estómago (abdomen), en la parte superior de la pierna (muslo) o en la parte superior posterior del brazo. No inyectar en una vena o músculo.

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

Nunca mezcle insulina y Bydureon en la misma inyección. Si necesita administrarse ambas al mismo tiempo, use dos inyecciones separadas. Puede inyectarse ambas en la misma zona (por ejemplo, en la zona del estómago) pero no se debe inyectar una al lado de la otra.

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

Para inyectarse Bydureon, siga las "Instrucciones para el Usuario" incluidas en el envase.

Su médico o enfermero en diabetes le debe enseñar cómo inyectarse este medicamento antes de que usted lo utilice por primera vez.

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

Usted se debe inyectar este medicamento inmediatamente después de mezclar el polvo y el disolvente.

Utilice una aguja de inyección nueva para cada inyección y deséchela de una forma segura después de cada uso, como le haya indicado su médico o enfermero en diabetes.

Medicamento con autorización anulada

Si usa más Bydureon del que debe
Si hace más uso de este medicamento del que debe, por favor consulte antes con su médico ya que puede necesitar tratamiento médico. El uso excesivo de este medicamento puede causar náuseas, vómitos, mareos o síntomas de azúcar bajo en sangre (ver sección 4).

Si olvidó usar Bydureon
Podría establecer un día en el que usted siempre planee administrarse su inyección de Bydureon.

Si olvida una dosis y quedan 3 días o más hasta la siguiente dosis prevista, adminístrese la dosis olvidada lo antes posible. Para su siguiente inyección, puede volver a su día elegido de inyección.
Si olvida una dosis y quedan sólo 1 o 2 días hasta la siguiente dosis prevista, sáltese la dosis olvidada y adminístrese la siguiente dosis habitual, el día previsto. También puede cambiar el día elegido para la inyección, siempre que la última dosis se haya administrado 3 o más días antes.

No se administre dos dosis de Bydureon si no han pasado 3 días entre ellas.

Si no está seguro de haberse administrado la dosis completa de Bydureon
Si no está seguro de haberse administrado su dosis completa, no se inyecte otra dosis de este medicamento, simplemente utilícelo la siguiente semana como estaba previsto.

Si interrumpe el tratamiento con Bydureon
Si cree que debe dejar de usar este medicamento, consulte antes con su médico. Si deja de usar este medicamento esto puede afectar a sus niveles de azúcar en sangre.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Se han comunicado **reacciones alérgicas graves** (anafilaxis) raramente (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).

Acuda a su médico inmediatamente si experimenta síntomas tales como
- Inflamación de la cara, lengua o garganta (angioedema)
- Hipersensibilidad (erupciones, picores e inflamación rápida de los tejidos del cuello, cara, boca o garganta)
- Dificultad para tragar
- Urticaria y dificultad respiratoria

Casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) se han comunicado de forma poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) en pacientes tratados con este medicamento. La pancreatitis puede ser un trastorno médico grave que puede resultar potencialmente mortal.

- Informe a su médico si ha tenido pancreatitis, cálculos biliares, alcoholismo o triglicéridos muy altos. Estas condiciones médicas pueden aumentar el riesgo de padecer pancreatitis o de volverla a padecer, esté o no tomando este medicamento.

- DEJE de tomar este medicamento y contacte con su médico inmediatamente si padece dolor de estómago **grave y persistente**, con o sin vómitos, porque podría tener el páncreas inflamado (pancreatitis).

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Medicamento con autorización anulada

- náuseas (las náuseas son más frecuentes al empezar el tratamiento con este medicamento, pero disminuyen con el tiempo en la mayoría de los pacientes)
- diarrea
- hipoglucemia (disminución del azúcar en sangre) cuando se combina con un medicamento que contenga una **sulfonilurea.**

Cuando se utiliza este medicamento con un medicamento que contiene una **sulfonilurea**, pueden aparecer episodios de azúcar bajo en sangre (hipoglucemia, generalmente de leve a moderada). Puede ser necesario reducir la dosis de su medicamento con sulfonilurea mientras esté usando este medicamento. Los signos y síntomas de un nivel bajo de azúcar en sangre pueden incluir dolor de cabeza, sensación de sueño, debilidad, mareo, confusión, irritabilidad, hambre, latidos rápidos del corazón, sudoración y sensación de nerviosismo. Su médico le debe indicar cómo tratar un nivel bajo de azúcar en sangre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- hipoglucemia (disminución del azúcar en sangre) cuando se combina con insulina
- mareo
- dolor de cabeza
- vómitos
- falta de energía y fuerza
- cansancio (fatiga)
- estreñimiento
- dolor en la zona del estómago
- hinchazón
- indigestión
- flatulencia (gases)
- acidez
- apetito disminuido

Puede que este medicamento reduzca su apetito, la cantidad de comida que toma y su peso. Informe a su médico si pierde peso demasiado rápido (más de 1,5 kg a la semana), ya que esto puede causar problemas como cálculos biliares.

- reacciones en el lugar de la inyección.

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

Efectos adversos poco frecuentes
- disminución de la función renal
- deshidratación, a veces con una disminución de la función renal
- obstrucción intestinal (bloqueo en el intestino)
- eructos
- sabor de boca inusual
- aumento de la sudoración
- caída de pelo
- somnolencia
- retraso en el vaciado gástrico
- vesícula biliar inflamada
- cálculos biliares

Efectos adversos raros
- sensación de nerviosismo

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Medicamento con autorización anulada

Además, se han comunicado **otras reacciones adversas**:

- sangrado o aparición de hematomas con más facilidad de lo normal debido a un nivel bajo de plaquetas en la sangre.
- se han comunicado cambios en el INR (una medida de coagulación de la sangre) cuando se utiliza conjuntamente con warfarina.
- reacciones cutáneas en el lugar de inyección tras la inyección de exenatida. Éstas incluyen: cavidad que contiene pus (absceso) y zona de piel hinchada y roja que se nota caliente y dolorosa (celulitis).

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero en diabetes, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Bydureon

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 el envase después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC). No congelar.
El kit se puede conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 ºC antes de su uso.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Deseche cualquier kit de Bydureon que haya sido congelado.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Bydureon

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

Aspecto de Bydureon y contenido del envase

Polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada.

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

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

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

Medicamento con autorización anulada

Titular de la autorización de comercialización:
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Fabricante:
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Reino Unido

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL

Medicamento con autorización anulada

Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Bydureon 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada
exenatida

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 alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero en diabetes.
- 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 en diabetes, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Bydureon y para qué se utiliza

Bydureon contiene el principio activo exenatida. Es un medicamento inyectable usado para mejorar el control del azúcar en sangre en adultos, adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2.

Este medicamento se utiliza en combinación con los siguientes medicamentos para la diabetes: metformina, sulfonilureas, tiazolidindionas (la terapia de combinación con tiazolidindionas solo se estudió en pacientes adultos), inhibidores SGLT2 y/o insulina de acción prolongada. Su médico le ha recetado este medicamento como un medicamento adicional para ayudarle a controlar su nivel de azúcar en sangre. Continúe con su alimentación y plan de ejercicio.

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

2. Qué necesita saber antes de usar Bydureon

No use Bydureon:

- Si es alérgico a exenatida 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 en diabetes antes de empezar a usar Bydureon sobre lo siguiente:
- Si usa este medicamento en combinación con una sulfonilurea, ya que puede producirse una disminución del azúcar en sangre (hipoglucemia). Compruebe regularmente sus niveles de

Medicamento con autorización anulada

azúcar en sangre. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero en diabetes si no está seguro de si alguno de sus otros medicamentos contiene una sulfonilurea.

- Si usted tiene diabetes tipo 1 o cetoacidosis diabética, ya que no se debe utilizar este medicamento.
- Cómo inyectar este medicamento. Debe ser inyectado en la piel y no en una vena ni en el músculo.
- El uso de este medicamento no está recomendado si tiene problemas graves con el vaciado de su estómago (incluyendo gastroparesia) o con la digestión de la comida. El principio activo contenido en este medicamento retarda el vaciamiento del estómago por lo que la comida pasa más lentamente a través de su estómago.
- Si alguna vez ha tenido inflamación del páncreas (pancreatitis) (ver sección 4).
- Informe a su médico si pierde peso demasiado rápido (más de 1,5 kg a la semana), ya que esto puede causar problemas como cálculos biliares.
- Si presenta enfermedad del riñón grave o si está en diálisis, ya que el uso de este medicamento no está recomendado.
- Si sabe que va a someterse a una intervención quirúrgica en la que se someterá a anestesia (estado de sueño), informe a su médico de que está tomando Bydureon.

Bydureon no es una insulina, por lo que no se debe usar como sustituto de la insulina.

Niños y adolescentes
Bydureon se puede utilizar en adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores. No hay datos disponibles sobre el uso de este medicamento en niños de menos de 10 años de edad.

Uso de Bydureon con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, particularmente:

- otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 2, como medicamentos que actúen como Bydureon (por ejemplo: liraglutida u otros medicamentos que contengan exenatida), ya que no está recomendado el uso de estos medicamentos con Bydureon.
- medicamentos usados para licuar la sangre (anticoagulantes), p.ej. Warfarina, ya que usted requerirá un control adicional de cambios en el INR (una medida de coagulación de la sangre) durante el inicio de la terapia con este medicamento.
- un medicamento que contenga una sulfonilurea, ya que puede producirse una disminución del azúcar en sangre (hipoglucemia) cuando se combina con Bydureon.
- si está recibiendo insulina, su médico le indicará cómo reducir la dosis de insulina y le recomendará que controle su nivel de azúcar en sangre con mayor frecuencia para evitar hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre) y cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que se produce cuando el organismo no puede descomponer la glucosa porque no hay suficiente insulina).

Embarazo y lactancia
Se desconoce si este medicamento puede dañar a su feto, por lo tanto, no debe usarlo durante el embarazo ni durante al menos 3 meses antes de un embarazo planificado.

Se desconoce si exenatida pasa a la leche materna. No debe usar este medicamento durante la lactancia.

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.

Debe usar anticonceptivos si podría quedarse embarazada durante el tratamiento con este medicamento.

Medicamento con autorización anulada

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

Información importante sobre algunos de los componentes de Bydureon
Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Bydureon contiene polisorbatos
Este medicamento contiene 0,63 mg de polisorbato 20 (E432) que se administra al paciente por cada dosis. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar Bydureon

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

Usted se debe inyectar este medicamento una vez a la semana, a cualquier hora del día, con o sin comidas.

Usted se debe inyectar este medicamento en la piel (inyección subcutánea) en la zona de su estómago (abdomen), en la parte superior de la pierna (muslo) o en la parte superior posterior del brazo. No inyectar en una vena o músculo.

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

Nunca mezcle insulina y Bydureon en la misma inyección. Si necesita administrarse ambas al mismo tiempo, use dos inyecciones separadas. Puede inyectarse ambas en la misma zona (por ejemplo, en la zona del estómago) pero no se debe inyectar una al lado de la otra.

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

Para inyectarse Bydureon, siga las "Instrucciones para el Usuario" incluidas en el envase.

Su médico o enfermero en diabetes le debe enseñar cómo inyectarse este medicamento antes de que lo utilice por primera vez.

Saque una pluma de la nevera y manténgala a temperatura ambiente durante al menos 15 minutos. Antes de comenzar, compruebe que el líquido de la pluma es transparente y está libre de partículas. Después de haber mezclado el líquido con el polvo, use la suspensión únicamente si la mezcla es entre blanca y blanquecina y turbia. Si observa grumos de polvo seco en las paredes de la pluma, el medicamento NO está bien mezclado. Golpee de nuevo enérgicamente hasta que se mezcle bien.

Usted se debe inyectar este medicamento inmediatamente después de mezclar el polvo y el disolvente.

Utilice una pluma nueva para cada inyección. Debe desechar la pluma de una forma segura, con la aguja aún puesta, después de su uso, como le haya indicado su médico o enfermero en diabetes.

Si usa más Bydureon del que debe

Medicamento con autorización anulada

Si hace más uso de este medicamento del que debe, por favor consulte antes con su médico ya que puede necesitar tratamiento médico. Demasiado de este medicamento puede causar náuseas, vómitos, mareos o síntomas de azúcar bajo en sangre (ver sección 4).

Si olvidó usar Bydureon
Podría establecer un día en el que usted siempre planee administrarse su inyección de Bydureon.

Si olvida una dosis y quedan 3 días o más hasta la siguiente dosis prevista, adminístrese la dosis olvidada lo antes posible. Para su siguiente inyección, puede volver a su día elegido de inyección.
Si olvida una dosis y quedan sólo 1 o 2 días hasta la siguiente dosis prevista, sáltese la dosis olvidada y adminístrese la siguiente dosis habitual, el día previsto. También puede cambiar el día elegido para la inyección, siempre que la última dosis se haya administrado 3 o más días antes.

No se administre dos dosis de Bydureon si no han pasado 3 días entre ellas.

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

Si interrumpe el tratamiento con Bydureon
Si cree que debe dejar de usar este medicamento, consulte antes con su médico. Si deja de usar este medicamento esto puede afectar a sus niveles de azúcar en sangre.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Se han comunicado **reacciones alérgicas graves** (anafilaxis) raramente (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).

Acuda a su médico inmediatamente si experimenta síntomas tales como
- Inflamación de la cara, lengua o garganta (angioedema)
- Hipersensibilidad (erupciones, picores e inflamación rápida de los tejidos del cuello, cara, boca o garganta)
- Dificultad para tragar
- Urticaria y dificultad respiratoria

Casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) se han comunicado de forma poco frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) en pacientes tratados con este medicamento. La pancreatitis puede ser un trastorno médico grave que puede resultar potencialmente mortal.

- Informe a su médico si ha tenido pancreatitis, cálculos biliares, alcoholismo o triglicéridos muy altos. Estas condiciones médicas pueden aumentar el riesgo de padecer pancreatitis o de volverla a padecer, esté o no tomando este medicamento.

- DEJE de tomar este medicamento y contacte con su médico inmediatamente si padece dolor de estómago **grave y persistente**, con o sin vómitos, porque podría tener el páncreas inflamado (pancreatitis).

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)
- náuseas (las náuseas son más frecuentes al empezar el tratamiento con este medicamento, pero disminuyen con el tiempo en la mayoría de los pacientes)

Medicamento con autorización anulada

- diarrea
- hipoglucemia (disminución del azúcar en sangre) cuando se combina con un medicamento que contenga una **sulfonilurea.**

Cuando se utiliza este medicamento con un medicamento que contiene una **sulfonilurea**, pueden aparecer episodios de azúcar bajo en sangre (hipoglucemia, generalmente de leve a moderada). Puede ser necesario reducir la dosis de su medicamento con sulfonilurea mientras esté usando este medicamento. Los signos y síntomas de un nivel bajo de azúcar en sangre pueden incluir dolor de cabeza, sensación de sueño, debilidad, mareo, confusión, irritabilidad, hambre, latidos rápidos del corazón, sudoración y sensación de nerviosismo. Su médico le debe indicar cómo tratar un nivel bajo de azúcar en sangre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- hipoglucemia (disminución del azúcar en sangre) cuando se combina con insulina
- mareo
- dolor de cabeza
- vómitos
- falta de energía y fuerza
- cansancio (fatiga)
- estreñimiento
- dolor en la zona del estómago
- hinchazón
- indigestión
- flatulencia (gases)
- acidez
- apetito disminuido

Puede que este medicamento reduzca su apetito, la cantidad de comida que toma y su peso. Informe a su médico si pierde peso demasiado rápido (más de 1,5 kg a la semana), ya que esto puede causar problemas como cálculos biliares.

- reacciones en el lugar de la inyección.

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

Efectos adversos poco frecuentes
- disminución de la función renal
- deshidratación, a veces con una disminución de la función renal
- obstrucción intestinal (bloqueo en el intestino)
- eructos
- sabor de boca inusual
- aumento de la sudoración
- caída de pelo
- somnolencia
- retraso en el vaciado gástrico
- vesícula biliar inflamada
- cálculos biliares

Efectos adversos raros
- sensación de nerviosismo

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Además, se han comunicado **otras reacciones adversas:**

Medicamento con autorización anulada

- sangrado o aparación de hematomas con más facilidad de lo normal debido a un nivel bajo de plaquetas en la sangre.
- se han comunicado cambios en el INR (una medida de coagulación de la sangre) cuando se utiliza conjuntamente con warfarina.
- reacciones cutáneas en el lugar de inyección tras la inyección de exenatida. Éstas incluyen: cavidad que contiene pus (absceso) y zona de piel hinchada y roja que se nota caliente y dolorosa (celulitis).

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero en diabetes, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Bydureon

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 el envase después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC). No congelar.
La pluma se puede conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 ºC antes de su uso.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Deseche cualquier pluma de Bydureon que haya sido congelado.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Bydureon
- El principio activo es exenatida. Cada pluma precargada contiene 2 mg de exenatida. Tras la suspensión, se obtiene una dosis de 2 mg/0,65 ml.
- Los demás componentes son:
- En el polvo: poli (D, L-lactida-co-glicólido) y sacarosa.
- En el disolvente: carmelosa sódica; cloruro sódico; polisorbato 20; fosfato dihidrógeno sódico monohidratado; fosfato disódico heptahidratado, agua para preparaciones inyectables e hidróxido sódico (para el ajuste del pH).

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento se suministra como polvo y disolvente (líquido) para suspensión inyectable en una pluma precargada. El polvo (2 mg), contenido en una de las cámaras, es de color blanco a blanquecino y el disolvente (0,65 ml), contenido en la otra cámara, es una solución transparente, de incolora a amarillo pálido, a marrón pálido. Cada pluma precargada de dosis única se suministra con una aguja a medida. Cada envase contiene además una aguja de repuesto.

Este medicamento está disponible en un envase de 4 plumas precargadas de dosis única y un envase múltiple que contiene 12 (3 envases de 4) plumas precargadas de dosis única. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Medicamento con autorización anulada

Titular de la autorización de comercialización:
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Fabricante:
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suecia

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Reino Unido

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irlanda

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

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Medicamento con autorización anulada

Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

Bydureon 2 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada
exenatida

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 alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero en diabetes.
- 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 en diabetes, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Bydureon y para qué se utiliza

Bydureon contiene el principio activo exenatida. Es un medicamento inyectable usado para mejorar el control del azúcar en sangre en adultos, adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores con diabetes mellitus tipo 2.

Este medicamento se utiliza en combinación con los siguientes medicamentos para la diabetes: metformina, sulfonilureas, tiazolidindionas (la terapia de combinación con tiazolidindionas solo se estudió en pacientes adultos), inhibidores SGLT2 y/o insulina de acción prolongada. Su médico le ha recetado este medicamento como un medicamento adicional para ayudarle a controlar su nivel de azúcar en sangre. Continúe con su alimentación y plan de ejercicio.

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

2. Qué necesita saber antes de usar Bydureon

No use Bydureon:

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

Medicamento con autorización anulada

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero en diabetes antes de empezar a usar Bydureon sobre lo siguiente:

- Si usa este medicamento en combinación con una sulfonilurea, ya que puede producirse una disminución del azúcar en sangre (hipoglucemia). Compruebe regularmente sus niveles de azúcar en sangre. Pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero en diabetes si no está seguro de si alguno de sus otros medicamentos contiene una sulfonilurea.
- Si usted tiene diabetes tipo 1 o cetoacidosis diabética, ya que no se debe utilizar este medicamento.
- Cómo inyectar este medicamento. Debe ser inyectado en la piel y no en una vena ni en el músculo.
- El uso de este medicamento no está recomendado si tiene problemas graves con el vaciado de su estómago (incluyendo gastroparesia) o con la digestión de la comida. El principio activo contenido en este medicamento retarda el vaciamiento del estómago por lo que la comida pasa más lentamente a través de su estómago.
- Si alguna vez ha tenido inflamación del páncreas (pancreatitis) (ver sección 4).
- Informe a su médico si pierde peso demasiado rápido (más de 1,5 kg a la semana), ya que esto puede causar problemas como cálculos biliares.
- Si presenta enfermedad del riñón grave o si está en diálisis, ya que el uso de este medicamento no está recomendado.
- Si sabe que va a someterse a una intervención quirúrgica en la que se someterá a anestesia (estado de sueño), informe a su médico de que está tomando Bydureon.

Bydureon no es una insulina, por lo que no se debe usar como sustituto de la insulina.

Niños y adolescentes
Bydureon se puede utilizar en adolescentes y niños de 10 años de edad o mayores. No hay datos disponibles sobre el uso de este medicamento en niños de menos de 10 años de edad.

Uso de Bydureon con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento, particularmente:

- otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la diabetes tipo 2, como medicamentos que actúen como Bydureon (por ejemplo: liraglutida u otros medicamentos que contengan exenatida), ya que no está recomendado el uso de estos medicamentos con Bydureon.
- medicamentos usados para licuar la sangre (anticoagulantes), p.ej. Warfarina, ya que usted requerirá un control adicional de cambios en el INR (una medida de coagulación de la sangre) durante el inicio de la terapia con este medicamento.
- un medicamento que contenga una sulfonilurea, ya que puede producirse una disminución del azúcar en sangre (hipoglucemia) cuando se combina con Bydureon.
- si está recibiendo insulina, su médico le indicará cómo reducir la dosis de insulina y le recomendará que controle su nivel de azúcar en sangre con mayor frecuencia para evitar hiperglucemia (niveles altos de azúcar en sangre) y cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que se produce cuando el organismo no puede descomponer la glucosa porque no hay suficiente insulina).

Embarazo y lactancia
Se desconoce si este medicamento puede dañar a su feto, por lo tanto, no debe usarlo durante el embarazo ni durante al menos 3 meses antes de un embarazo planificado.

Se desconoce si exenatida pasa a la leche materna. No debe usar este medicamento durante la lactancia.

Medicamento con autorización anulada

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.

Debe usar anticonceptivos si podría quedarse embarazada durante el tratamiento con este medicamento.

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

3. Cómo usar Bydureon

BCise es el nombre del dispositivo de pluma precargada utilizado para inyectarse su medicamento Bydureon.

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

Usted se debe inyectar este medicamento una vez a la semana, a cualquier hora del día, con o sin comidas.

Usted se debe inyectar este medicamento en la piel (inyección subcutánea) en la zona de su estómago (abdomen), en la parte superior de la pierna (muslo) o en la parte superior posterior del brazo. No inyectar en una vena o músculo.

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

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

Para inyectarse Bydureon BCise, siga las "Instrucciones para el Usuario" incluidas en el envase.

Su médico o enfermero en diabetes le debe enseñar cómo inyectarse este medicamento antes de que lo utilice por primera vez.

Retire una pluma de la nevera y déjela tumbada al menos 15 minutos. Mezcle la suspensión agitándola fuerte durante al menos 15 segundos. Use la suspensión sólo si está bien mezclada, de coloración blanca a blanquecina y opaca. Si ve restos de medicamento blanco en la parte lateral, superior o inferior del visor de la pluma, el medicamento NO está bien mezclado. Agítelo fuerte de nuevo hasta que esté bien mezclado.

Se debe inyectar este medicamento inmediatamente después de mezclar la suspensión.

Utilice una pluma nueva para cada inyección. Debe desechar la pluma de una forma segura después de cada uso, como le haya indicado su médico o enfermero en diabetes.

Si usa más Bydureon del que debe
Si hace más uso de este medicamento del que debe, por favor consulte antes con su médico ya que puede necesitar tratamiento médico. Demasiado de este medicamento puede causar náuseas, vómitos, mareos o síntomas de azúcar bajo en sangre (ver sección 4).

Medicamento con autorización anulada

Si olvidó usar Bydureon
Podría establecer un día en el que siempre planee administrarse su inyección de Bydureon.

Si olvida una dosis y quedan 3 días o más hasta la siguiente dosis prevista, adminístrese la dosis olvidada lo antes posible. Para su siguiente inyección, puede volver a su día elegido de inyección.
Si olvida una dosis y quedan sólo 1 o 2 días hasta la siguiente dosis prevista, sáltese la dosis olvidada y adminístrese la siguiente dosis habitual, el día previsto. También puede cambiar el día elegido para la inyección, siempre que la última dosis se haya administrado 3 o más días antes.

No se administre dos dosis de Bydureon si no han pasado 3 días entre ellas.

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

Si interrumpe el tratamiento con Bydureon
Si cree que debe dejar de usar este medicamento, consulte antes con su médico. Si deja de usar este medicamento esto puede afectar a sus niveles de azúcar en sangre.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Se han comunicado **reacciones alérgicas graves** (anafilaxis) raramente (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).

Acuda a su médico inmediatamente si experimenta síntomas tales como
- Inflamación de la cara, lengua o garganta (angioedema)
- Hipersensibilidad (erupciones, picores e inflamación rápida de los tejidos del cuello, cara, boca o garganta)
- Dificultad para tragar
- Urticaria y dificultad respiratoria

Casos de inflamación del páncreas (pancreatitis) se han comunicado de forma poco frecuente (pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas) en pacientes tratados con este medicamento. La pancreatitis puede ser un trastorno médico grave que puede resultar potencialmente mortal.

- Informe a su médico si ha tenido pancreatitis, cálculos biliares, alcoholismo o triglicéridos muy altos. Estas condiciones médicas pueden aumentar el riesgo de padecer pancreatitis o de volverla a padecer, esté o no tomando este medicamento.
- DEJE de tomar este medicamento y contacte con su médico inmediatamente si padece dolor de estómago **grave y persistente**, con o sin vómitos, porque podría tener el páncreas inflamado (pancreatitis).

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- hipoglucemia (disminución del azúcar en sangre) cuando se combina con un medicamento que contenga una **sulfonilurea.**

Cuando se utiliza este medicamento con un medicamento que contiene una **sulfonilurea**, pueden aparecer episodios de azúcar bajo en sangre (hipoglucemia, generalmente de leve a moderada). Puede ser necesario reducir la dosis de su medicamento con sulfonilurea mientras esté usando este

Medicamento con autorización anulada

medicamento. Los signos y síntomas de un nivel bajo de azúcar en sangre pueden incluir dolor de cabeza, sensación de sueño, debilidad, mareo, confusión, irritabilidad, hambre, latidos rápidos del corazón, sudoración y sensación de nerviosismo. Su médico le debe indicar cómo tratar un nivel bajo de azúcar en sangre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- hipoglucemia (disminución del azúcar en sangre) cuando se combina con insulina
- dolor de cabeza
- mareo
- náuseas (las náuseas son más frecuentes al empezar el tratamiento con este medicamento, pero disminuyen con el tiempo en la mayoría de los pacientes)
- diarrea
- vómitos
- estreñimiento
- indigestión
- acidez
- hinchazón
- dolor en la zona del estómago
- picor y rojez en el lugar de la inyección
- cansancio (fatiga)

Efectos adversos poco frecuentes
- hipoglucemia (disminución del azúcar en sangre) cuando se toma con un medicamento que no contenga una **sulfonilurea**
- apetito disminuido

Puede que este medicamento reduzca su apetito, la cantidad de comida que toma y su peso.
Informe a su médico si pierde peso demasiado rápido (más de 1,5 kg a la semana), ya que esto puede causar problemas como cálculos biliares.
- deshidratación
- sabor de boca inusual
- somnolencia
- flatulencia (gases)
- eructos
- obstrucción intestinal (bloqueo en el intestino)
- habones
- aumento de la sudoración
- erupción, picor
- caída de pelo
- disminución de la función renal
- reacciones en el lugar de la inyección.

Si padece una reacción en el lugar de la inyección (enrojecimiento, erupción cutánea o picor) puede consultar con su médico para que le recete algo que le ayude a aliviar cualquier signo o síntoma. Tras la inyección puede ser que vea o sienta un pequeño bulto debajo de su piel, éste debería desaparecer tras 4 u 8 semanas. No debería tener que interrumpir su tratamiento.
- falta de energía y fuerza
- retraso en el vaciado gástrico
- cálculos biliares
- vesícula biliar inflamada

Efectos adversos raros
- sensación de nerviosismo

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Además, se han comunicado **otras reacciones adversas:**

Medicamento con autorización anulada

- sangrado o aparición de hematomas con más facilidad de lo normal debido a un nivel bajo de plaquetas en la sangre.
- reacciones cutáneas en el lugar de inyección tras la inyección de exenatida. Éstas incluyen: cavidad que contiene pus (absceso) y zona de piel hinchada y roja que se nota caliente y dolorosa (celulitis).
- se han comunicado cambios en el INR (una medida de coagulación de la sangre) cuando se utiliza conjuntamente con warfarina.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero en diabetes, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Bydureon

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 el envase después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

La pluma de Bydureon BCise debe almacenarse de la siguiente manera:
- Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).
- La pluma se puede conservar hasta 4 semanas por debajo de 30 ºC antes de su uso.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- La pluma debe conservarse tumbada.

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.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Bydureon BCise
- El principio activo es exenatida. Cada pluma precargada contiene 2 mg de exenatida.
- Los demás componentes son: poli (D, L-lactida-co-glicólido) y sacarosa y triglicérido de cadena mediana.

Aspecto del producto y contenido del envase

Suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada (BCise).

Suspensión opaca blanca a blanquecina.

Cada pluma precargada administra 2 mg de exenatida en un volumen de 0,85 ml.

Este medicamento está disponible en envases conteniendo 4 plumas precargadas de dosis única (BCise) y en envases múltiples conteniendo 12 (3 envases de 4) plumas precargadas de dosis únicas (BCise). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización:
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Medicamento con autorización anulada

Suecia

Fabricante:
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suecia

AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Reino Unido

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

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

Medicamento con autorización anulada

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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

Medicamento con autorización anulada

INSTRUCCIONES PARA EL USUARIO

Guía paso a paso

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

Si tiene preguntas sobre el uso de Bydureon

- Consulte las **Preguntas y respuestas frecuentes**

Consejos útiles

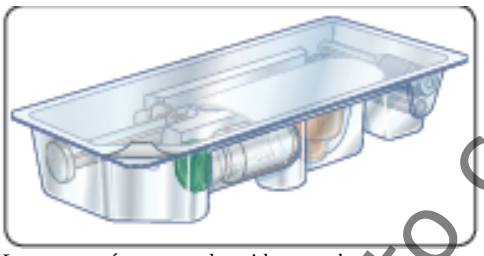
- Tómese su tiempo.
- Siga estas instrucciones paso a paso.
- Necesitará disponer del tiempo suficiente para poder completar todos los pasos sin interrupciones.
- Probablemente necesitará menos tiempo a medida que se acostumbre a ponerse las inyecciones.

IMPORTANTE:

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

Esquema de los componentes

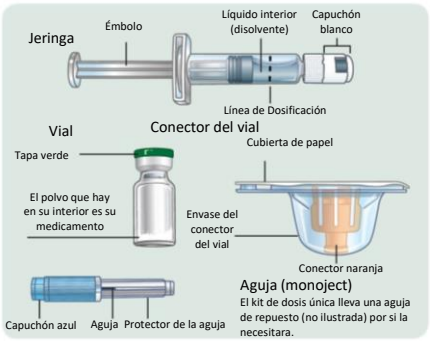
Kit de dosis única



Levante aquí para ver detenidamente los componentes

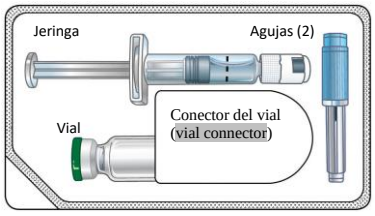
Mantenga esta página abierta para poder volver sobre ella a medida que avanza por los diferentes pasos

Medicamento con autorización anulada



Esquema de los componentes

Kit de dosis única



Contenido

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

Esta guía está dividida en secciones:

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

Preguntas y respuestas frecuentes

1. Preparación Previa

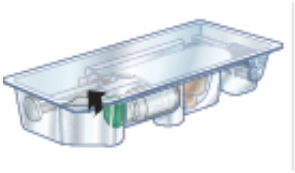
1a Coja un kit de dosis única de la nevera.

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

1b Lávese las manos.

Medicamento con autorización anulada

1c



Levante la cubierta para abrirlo.

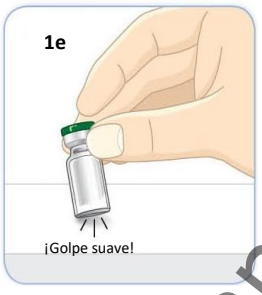
Retire la jeringa. El líquido en la jeringa debe de ser transparente y libre de partículas. No importa si existen burbujas de aire.

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

Coja la aguja y <u>desenrosque</u> el capuchón azul.

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

Dispone de una aguja de repuesto por si la necesitara.



Coja el vial.

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

Medicamento con autorización anulada

Utilice su pulgar para retirar la tapa verde.

Deje el vial.

2. Conexión de los componentes.

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

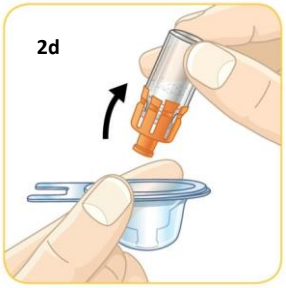
Medicamento con autorización anulada

Sujete el envase del conector del vial.

Con la otra mano sujete el vial.

Medicamento con autorización anulada

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



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

Éste es el aspecto que debería tener ahora el vial.

Déjelo para más tarde.

Medicamento con autorización anulada

Coja la jeringa.

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

<u>Rompa el capuchón</u>

Tenga cuidado de no empujar el émbolo.

Rompa el capuchón tal y como rompería una ramita.

Medicamento con autorización anulada

2h

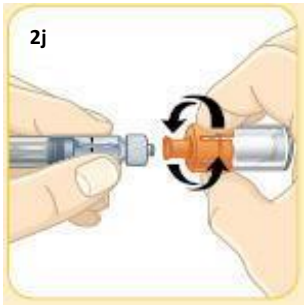
Éste es el aspecto del capuchón una vez roto.

No necesitará el capuchón, puede tirarlo.

2i

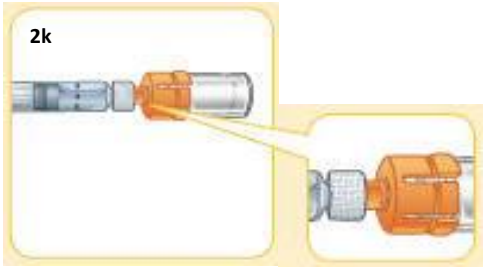
Éste es el aspecto que debería tener ahora la jeringa.

Medicamento con autorización anulada



Ahora, coja el vial con el conector naranja enganchado.

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



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

Medicamento con autorización anulada

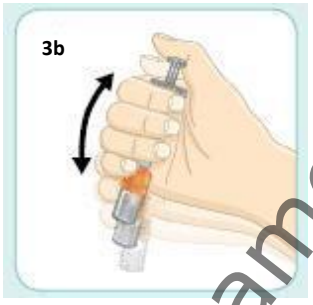
3. Mezclado del medicamento y llenado de la jeringa

IMPORTANTE:

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

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

Puede parecer que el émbolo retrocede un poco.



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

Medicamento con autorización anulada

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

<u>Agite enérgicamente</u> tal y como agitaría una botella de aliño de aceite y vinagre.

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

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

Agite de nuevo enérgicamente hasta que se mezcle bien.

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

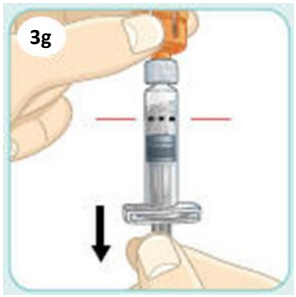
Medicamento con autorización anulada

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

Golpee <u>ligeramente</u> el vial con la otra mano. Continúe empujando el émbolo con su pulgar para mantener el émbolo en su sitio.

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

Medicamento con autorización anulada



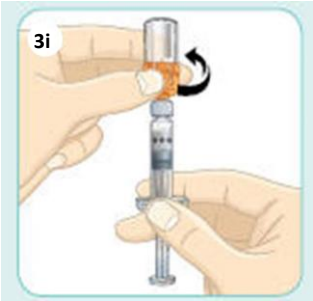
Tire del émbolo hacia abajo <u>más allá</u> de la Línea de Dosificación de puntos negros.

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

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

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

Medicamento con autorización anulada



Con la otra mano, <u>desenrosque</u> el <u>conector naranja</u> para quitarlo.

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

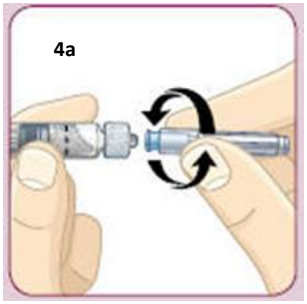
Éste es el aspecto que debería tener ahora la jeringa.

4. Inyección del medicamento

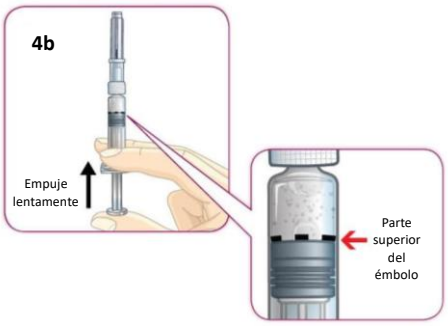
IMPORTANTE:

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

Medicamento con autorización anulada



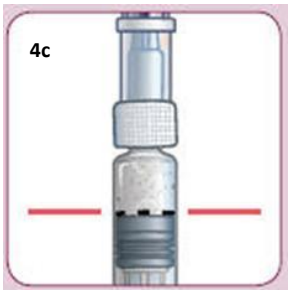
<u>Enrosque</u> la aguja en la jeringa hasta que quede ajustada. No quite todavía el protector de la aguja. Tenga cuidado de no empujar el émbolo.



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

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

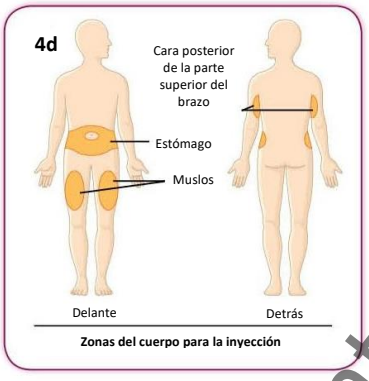
Medicamento con autorización anulada



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

IMPORTANTE:

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

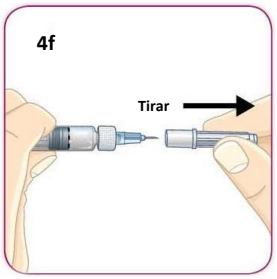


Puede inyectarse cada dosis del medicamento en la zona de su estómago (abdomen), en su muslo o en la cara posterior de la parte superior de su brazo.

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

Medicamento con autorización anulada

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

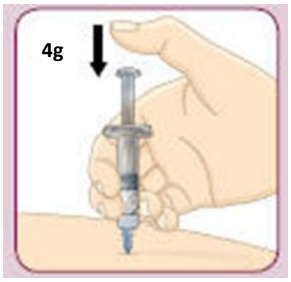


<u>Quite el protector de la aguja tirando en línea recta.</u>
No lo desenrosque.

Tenga cuidado de no empujar el émbolo.

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

Medicamento con autorización anulada



Asegúrese de seguir las técnicas de inyección recomendadas por su médico o enfermero en diabetes.
Recuerde: Debe administrarse su inyección de **Bydureon** inmediatamente después de haberlo mezclado.

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

Retire la aguja.

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

4h. Deseche la jeringa con la aguja todavía puesta tal como le ha indicado su médico o enfermero en diabetes. NO intente poner el protector de la aguja de nuevo o reutilizar la aguja.
No tiene que conservar ningún componente. Cada kit de dosis única contiene todo lo que necesita para su dosis semanal de Bydureon.

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

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

Preguntas y respuestas frecuentes

Si su pregunta es sobre:	*Vea pregunta número*:
Cuándo inyectarse después del mezclado	**1**
Mezclado del medicamento	**2**
Burbujas de aire en la jeringa	**3**
Conexión de la aguja	**4**
Retirada del protector de la aguja	**5**
Émbolo no alienado con Línea de Dosificación de puntos negros	**6**
Imposibilidad de empujar el émbolo al ponerse la inyección	**7**

Preguntas y respuestas frecuentes

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

Medicamento con autorización anulada

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Para revisar cómo:
- Retirar el capuchón azul de la aguja, ver paso 1d.
- Conectar la aguja, ver paso 4a.
- Retirar el protector de la aguja y ponerse la inyección, ver pasos 4e a 4g.

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

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

Bydureon sólo necesita administrarse una vez a la semana.

Medicamento con autorización anulada

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

Dónde aprender más sobre Bydureon

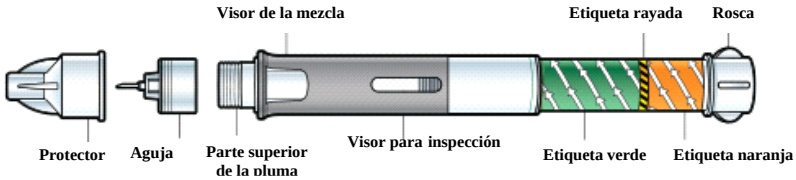
- **Consulte a su médico o enfermero en diabetes.**
- **Lea el Prospecto cuidadosamente.**

Medicamento con autorización anulada

INSTRUCCIONES PARA EL USUARIO

Antes de usar, lea cuidadosamente estas instrucciones de uso

Bydureon 2 mg polvo y disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada
Cómo usar la pluma precargada de Bydureon



Antes de usar la pluma, se recomienda que un médico o enfermero en diabetes le enseñe cómo usarla correctamente.
En caso de personas invidentes o con poca visión, no es recomendable inyectarse este medicamento a menos que una persona entrenada pueda ayudarle a hacerlo.

Paso 1: Prepare su pluma

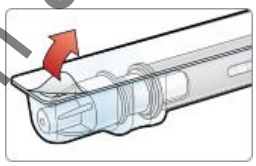
A. Deje calentar la pluma.

Saque una pluma de la nevera y déjela a temperatura ambiente durante 15 minutos como mínimo**. NO** utilice una pluma después de su fecha de caducidad.

Lávese las manos mientras se calienta la pluma.

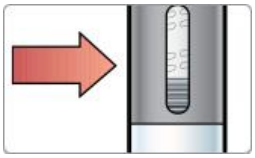
B. Abra la cubeta,

tirando de la lengüeta de la esquina. A continuación, extraiga la pluma y la aguja. **NO** utilice su pluma o la aguja si falta alguna de sus partes o si están rotas.



C. Compruebe el líquido,

en el interior del visor de inspección. Debe ser transparente y sin partículas. Es normal si observa burbujas de aire en el líquido.

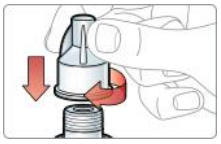


D. Despegue la lengüeta de papel,

del protector de la aguja.

E. Coloque la aguja en la pluma,

apretando y enroscándola en la parte superior de la pluma hasta que quede bien sujeta. **NO** retire todavía el protector de la



Medicamento con autorización anulada

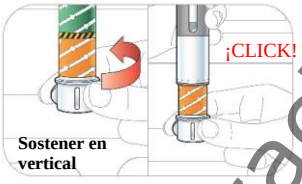
aguja.

NO continúe a menos que la aguja esté colocada

Paso 2: Mezcle su dosis

A. Mezcle el medicamento.

Mientras sostiene la pluma en vertical con el protector de la aguja hacia arriba, gire **lentamente** la rosca en sentido contrario a las agujas del reloj. **DETÉNGASE** cuando oiga un clic y la etiqueta verde desaparezca.

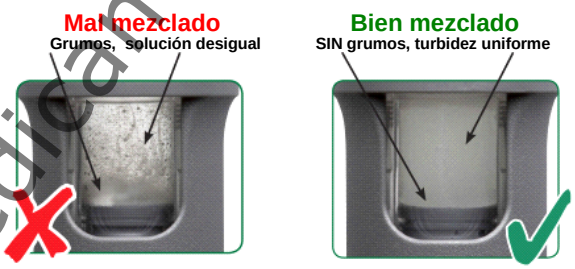


B. Golpee la pluma con firmeza para mezclar.

- Sostenga la pluma por el extremo de la etiqueta naranja y **golpee firmemente la pluma contra la palma de la mano.**
- **SIN** girar la rosca, **GIRE** la pluma de vez en cuando.
- Golpee la pluma precargada firmemente hasta que obtenga una suspensión de turbidez uniforme sin grumos.
- Es posible que tenga que dar 80 o más golpes.

C. Compruebe la suspensión.

Sostenga la pluma orientada hacia la luz y mire a través de ambos lados del visor de la mezcla. La solución **NO** debe tener **GRUMOS** y debe tener una turbidez uniforme.



Medicamento con autorización anulada

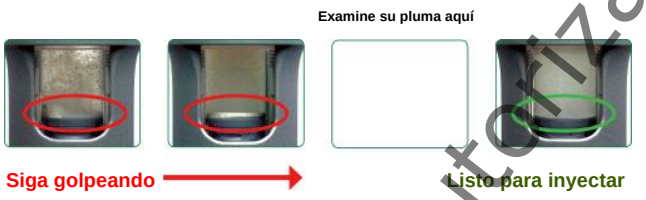
Para obtener la dosis completa, el medicamento debe estar bien mezclado.

Si no está bien mezclado, siga golpeando y hágalo más firmemente.

NO continúe si el medicamento no está bien mezclado.

Para obtener la dosis completa, el medicamento debe estar bien mezclado. Si no está bien mezclado, siga golpeando durante más tiempo y más firmemente. Es normal si observa burbujas de aire en el líquido, no le harán daño.

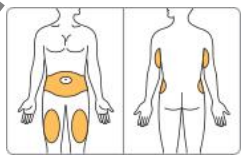
D. Compare ambos lados del visor de la mezcla con las fotos que aparecen a continuación colocando la pluma sobre el papel. Preste atención al **fondo**. Si **no observa grumos,** está preparada para la inyección.



Paso 3: Inyéctese su dosis

IMPORTANTE Una vez que el medicamento esté bien mezclado, debe inyectarse la dosis inmediatamente. No puede guardarlo para usarlo más tarde.

A. Escoja el lugar de inyección,

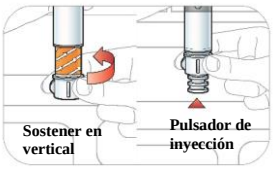


ya sea el abdomen, el muslo o la parte posterior del brazo. Puede inyectarse cada semana en la misma zona del cuerpo, pero eligiendo un lugar de inyección distinto dentro de esa zona. **Limpie la zona suavemente** con agua y jabón o con un algodón mojado en alcohol.

Medicamento con autorización anulada

B. Gire la rosca para liberar el botón de inyección.

Mientras sostiene la **pluma hacia arriba**, gire la rosca hasta que la etiqueta naranja desaparezca y se libere el botón de inyección. **NO** empuje todavía el botón de inyección.



C. Retire el protector de la aguja,

tirando de ella en línea recta. **NO** la gire. Es posible que observe unas gotas de líquido en la aguja o en la cubierta.

D. Inyéctese el medicamento.

Introduzca la aguja en su piel (subcutáneamente). Presione el pulsador de inyección con el pulgar hasta que oiga un clic. **Manténgalo así durante 10 segundos** para asegurar que se ha administrado toda la dosis.

E. Deseche la pluma,

con la aguja puesta, en un contenedor para objetos punzantes. **NO** intente volver a tapar ni reutilizar la aguja.

Preguntas y respuestas frecuentes

1. **¿Cómo sé que el medicamento está bien mezclado?**
   El medicamento está bien mezclado cuando el aspecto del líquido es turbio desde ambos lados del visor. No se debe observar ningún grumo en el líquido. Puede ser útil sostener la pluma orientada hacia la luz para ver en el visor. Si observa grumos de cualquier tamaño golpee la pluma firmemente contra la palma de la mano hasta que se mezclen.
2. **Tengo problemas para mezclar la dosis. ¿Qué debo hacer?**
   Recuerde, antes de preparar su dosis, deje la pluma fuera de la nevera durante 15 minutos como mínimo. Así se calentará hasta alcanzar la temperatura ambiente. El medicamento se mezclará más fácilmente si la pluma está a temperatura ambiente.
   Asegúrese de sostener la pluma por el extremo que contiene la rosca y la etiqueta naranja. Así podrá enroscar mejor la pluma y golpearla más firmemente contra la palma de la mano. También puede ser útil golpear el visor de la mezcla por ambos lados contra la palma de la mano. Si observa algún grumo, siga golpeando.
3. **Después de mezclar el medicamento, ¿cuánto tiempo puedo esperar antes de inyectarme?**
   Debe administrarse su dosis inmediatamente después de mezclarla. Si no se administra su dosis inmediatamente, pueden formarse pequeños grumos del medicamento en la pluma y no se administraría toda la dosis.
4. **Estoy preparado para inyectarme la dosis. ¿Qué debo hacer si observo burbujas de aire en la pluma?**
   Es normal que haya burbujas de aire en la pluma. El medicamento se inyecta en la piel (por vía subcutánea). Con este tipo de inyección, las burbujas de aire no le dañarán ni influirán en la dosis.

Medicamento con autorización anulada

5. ¿Qué tengo que hacer si no puedo apretar el pulsador de botón hasta el fondo cuando intento administrar mi dosis?

Compruebe si ha enroscado completamente la aguja en la pluma. Asegúrese también de que ha girado la rosca hasta el tope, que la etiqueta naranja ha desaparecido y que aparece el botón de inyección.

Si aún sigue sin poder empujar el botón, puede ser que la aguja esté obstruida. Retire la aguja de su piel y sustitúyala por la aguja de repuesto del envase. Revise cómo colocar la aguja. Elija entonces un lugar de inyección diferente y termine de inyectarse la dosis.

Si sigue sin poder apretar el botón hasta el fondo, retire la aguja de su piel. Utilice un contendedor para objetos punzantes para deshacerse de la pluma con la aguja todavía colocada.

6. ¿Cómo sé si me he inyectado toda la dosis?

Para asegurarse de que recibe toda la dosis, presione el botón de inyección con el pulgar hasta que oiga un clic. Después del clic, siga manteniendo la aguja dentro de la piel durante 10 segundos. Así dará tiempo suficiente para que todo el medicamento de la pluma pase bajo la piel.

7. ¿Cómo puedo desechar la pluma de Bydureon?

Necesitará un contenedor para objetos punzantes que sea lo suficientemente grande para contener la pluma completa con la aguja usada puesta. Asegúrese de que el contenedor tiene tapadera. Puede utilizar un contenedor para residuos biológicos, otro contenedor de plástico duro o un contenedor metálico. En el envase no se incluye el contenedor.

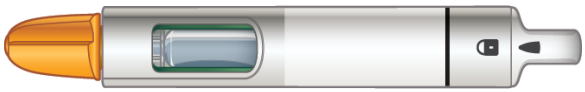
Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse del contenedor con las plumas y agujas utilizadas. No tire el contenedor a la basura.

Medicamento con autorización anulada

INSTRUCCIONES PARA EL USUARIO
Antes de usar, lea cuidadosamente estas instrucciones de uso
Lea también el Prospecto de su envase

Bydureon 2 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en pluma precargada exenatida

Una vez a la semana
Sólo para uso subcutáneo
Pluma precargada de dosis única
BCise es el nombre del dispositivo de pluma precargada utilizado para inyectarse su medicamento Bydureon.



Antes de Empezar

La pluma Bydureon BCise:
- Es una pluma de dosis fija de un solo uso que inyecta su medicación de forma automática.
- Viene en la posición de bloqueo antes de que lo use. No desbloquee la pluma hasta que no esté preparado para inyectársela.
- La aguja está escondida. No necesita verla antes, durante ni después de usar la pluma.

- **No use** la pluma si alguna de sus partes parece rota o dañada.
- Conservar tumbada en la nevera entre 2 ºC y 8 ºC.
- La pluma de Bydureon BCise **no** se debe usar por personas invidentes o con visión reducida a menos que otra persona entrenada en el uso de este dispositivo pueda ayudar.
- Mantenga la pluma, y todos los medicamentos, fuera del alcance de los niños.

Antes de Usar

Su médico o enfermera en diabetes debe enseñarle cómo inyectarse este medicamento antes de que lo use por primera vez

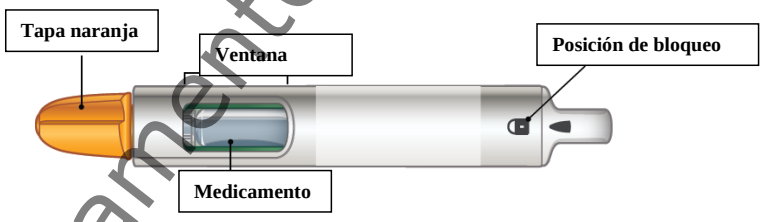


Figura A

Utensilios necesarios para administrarse su inyección:
•Pluma de Bydureon BCise • Torunda con alcohol • Superficie limpia y plana • Contenedor para objetos punzantes (ver las instrucciones de “eliminación” al final de estas instrucciones)

Medicamento con autorización anulada

PASO 1: Preparación para la inyección

A. Deje que su pluma alcance la temperatura ambiente. Saque 1 pluma de la nevera y déjela reposar tumbado durante 15 minutos. La pluma de Bydureon BCise puede conservarse a temperatura ambiente hasta 4 semanas.

Figura B

B. Compruebe la fecha de caducidad (indicada con EXP) impresa en la etiqueta de la pluma. No use la pluma pasada la fecha de caducidad.

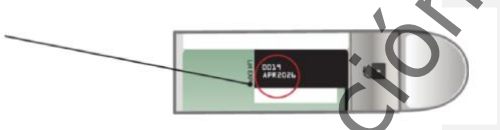


Figura C

C. Lávese las manos.

D. Escoja el lugar de inyección.

Ya sea en el abdomen, el muslo o la parte posterior del brazo, ver Figura D.

Cada semana puede usar la misma zona del cuerpo, pero elija un lugar de inyección distinto dentro de esa zona.

Limpie la zona con una torunda con alcohol.

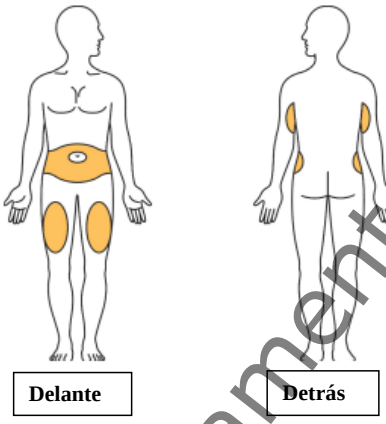


Figura D

Medicamento con autorización anulada

PASO 2: Mezcle el medicamento

A. Mire el visor.

Puede que vea restos de medicamento blanco a lo largo de los laterales, parte superior o inferior. Esto quiere decir que su medicamento no está mezclado de forma homogénea.

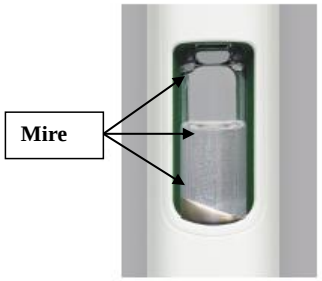


Figura E

B. Agite la pluma fuerte,
con movimientos de arriba a abajo, hasta que el medicamento esté mezclado de forma homogénea y no vea nada de medicamento en las partes laterales, superior o inferior. Mezcle al menos durante 15 segundos.

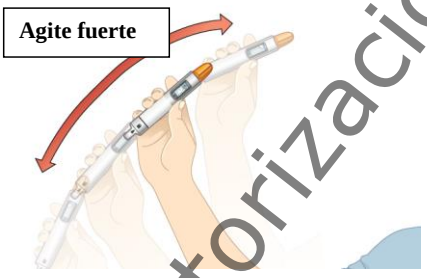


Figura F

C. Compruebe la mezcla.

Sujete la pluma hacia la luz y mire a través de ambos lados y la parte inferior del visor. Si no está bien mezclado, repita el Paso 2 y compruebe de nuevo.

Figura G

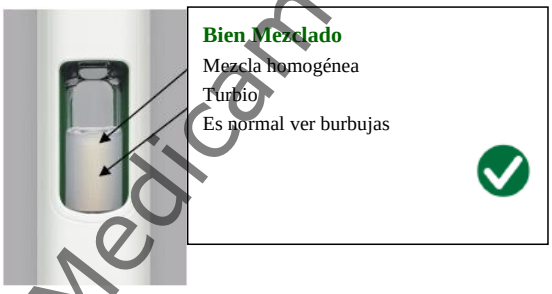


Figura H

Medicamento con autorización anulada

No continúe a los siguientes pasos hasta que su medicamento esté bien mezclado. Para obtener una dosis completa, el medicamento debe estar bien mezclado y turbio.

Si no está bien mezclado, continúe agitando fuerte.

PASO 3: Preparar la Pluma

Importante: Una vez que el medicamento esté bien mezclado, debe completar los pasos de preparación **inmediatamente**, e inyectar para obtener una dosis completa. No lo guarde para usarlo más tarde.

Sólo desbloquee la pluma cuando esté preparado para la inyección.

A. Desbloquear la pluma.

Sujete la pluma en vertical con la tapa naranja apuntando hacia el techo. Gire la rueda de la posición de Bloqueo a la posición de Desbloqueo hasta que oiga un click.

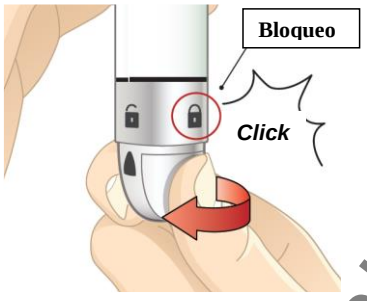


Figura I

Figura J

B. Mientras siga sujetando la pluma en posición vertical, desenrosque la tapa naranja con

Medicamento con autorización anulada

decisión.

- Puede que necesite girar la tapa un par de veces antes de que se suelte (si escucha clicks, está girándola en el sentido contrario).
- Continúe sujetando la pluma en posición vertical para impedir que el medicamento se salga por accidente.
- Aparecerá un escudo verde una vez retire la tapa naranja. El escudo verde esconde la aguja.

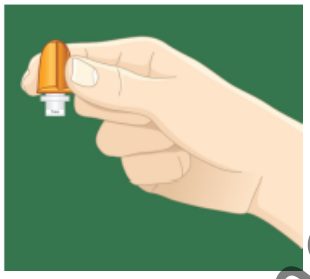
Es normal ver unas gotas dentro de la tapa. **No vuelva** a poner la tapa a la pluma.

Tire la tapa.

Mantenga en vertical y **desenrosque** con decisión

Figura K **Figura L**

Tapa retirada



Aparece el escudo verde

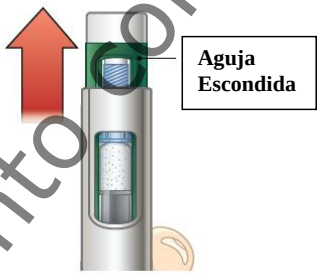


Figura M **Figura N**

PASO 4: Inyectar la Dosis

A. Inyecte y sujete:

- Empuje la pluma contra su piel. Oirá un "click" cuando empiece la inyección.
- Continúe sujetando la pluma contra la piel durante 15 segundos. Esto es para asegurar que obtiene la dosis completa.

Formatted: Normal, None, Automatically adjust right indent when grid is defined, Space After: 0 pt, Line spacing: single, Adjust space between Latin and Asian text, Adjust space between Asian text and numbers

Medicamento con autorización anulada

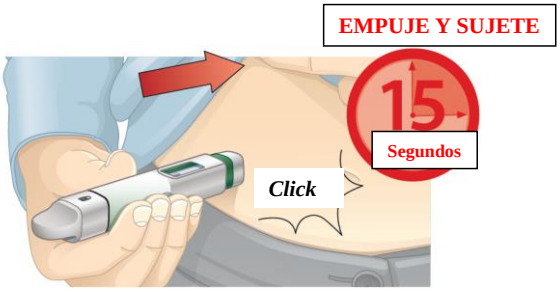


Figura O

B. Asegúrese de que ha obtenido su dosis completa.

Una vez haya administrado su inyección, verá una barra naranja en el visor. Cuando retire la inyección de la piel, el escudo verde volverá a moverse para cerrarse sobre la aguja. Ver Preguntas y Respuestas frecuentes sobre qué hacer si no ve la barra naranja en el visor después de la inyección.

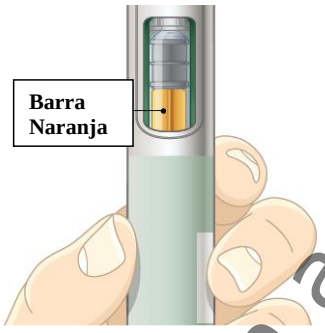


Figura P

C. Eliminación.

Deseche su pluma correctamente inmediatamente después de su uso, tal y como le haya indicado su médico, farmacéutico o enfermera especializado en diabetes.
Necesitará un contenedor para objetos punzantes que:

- sea lo suficientemente grande para contener la pluma entera,
- tenga una tapa,
- no tenga fugas,
- esté correctamente etiquetado para alertar de residuos peligrosos en su interior.

Puede usar un contenedor para residuos biológicos, otro contenedor de plástico duro o un contenedor metálico.

Figura Q

Medicamento con autorización anulada

Preguntas y Respuestas frecuentes

1. ¿Dónde está la aguja?
La aguja está puesta en la pluma y cubierta con la tapa naranja.
Cuando desenrosque la tapa naranja, el escudo verde mantiene la aguja cubierta hasta que proceda a inyectar.
Para más información, por favor vea la Figura N en el Paso 3B de las Instrucciones para el Usuario.

2. ¿Cómo sé si el medicamento está completamente mezclado?
Después de agitar la pluma, mire a través de ambos lados del visor. No debería ver nada de restos de medicamento blanco en la parte inferior, superior o laterales. Si ve restos de medicamento blanco, no está mezclado. Para mezclar, agite la pluma fuertemente hasta que no haya restos de medicamento blanco en la parte inferior, superior o laterales. El medicamento debe parecer completamente homogéneo (ver Figura G y Figura H, Paso 2C).

3. ¿Por qué necesito mantener la pluma en vertical mientras retiro la tapa naranja?
Mantener la pluma en vertical con la tapa naranja arriba impide que haya fugas de medicamento. Es normal ver algunas gotas en el interior de la tapa naranja una vez la desenrosque.

4. ¿Por qué debo inyectarme el medicamento inmediatamente después de mezclarlo?
Si no se inyecta el medicamento inmediatamente después de mezclarlo, el medicamento puede separarse y no recibirá una dosis completa. Puede volver a mezclar su medicamento si su pluma está en la posición de bloqueo. Sin embargo, una vez la desbloquee, debe completar los pasos de preparación inmediatamente e inyectar para obtener la dosis completa. No puede guardarlo para usar más tarde.

5. ¿Cómo sé que me he administrado la dosis completa de medicamento?
Para asegurarse que ha recibido su dosis completa, apriete y sujete la pluma contra la piel.
Notará cómo entra la aguja en la piel. Sujete la aguja contra su piel durante 15 segundos. Esto será tiempo suficiente para que todo el medicamento de la pluma pase debajo de su piel. Después de retirar la aguja, busque la barra naranja en el visor, como forma de comprobar que la dosis ha sido administrada. Si la barra naranja no aparece, contacte con el representante local de la Autorización de Comercialización (ver la lista de contactos en su país en la sección 6 del Prospecto).

6. ¿Por qué debo conservar mi pluma tumbada en la nevera?
Las plumas conservadas en vertical (aguja hacia arriba o hacia abajo) son más difíciles de mezclar. El medicamento se puede mezclar completamente, pero se necesitará agitar más y durante más tiempo.

7. ¿Cómo puedo desechar mi pluma Bydureon BCise?
No tire la pluma a la basura. Necesitará un contenedor para objetos punzantes que sea lo suficientemente grande para contener la pluma entera. Asegúrese de que el contenedor tiene tapadera. Puede utilizar un contenedor para residuos biológicos, otro contenedor de plástico duro o un contenedor metálico. En el envase no se incluye el contenedor.
No recicle el contenedor con plumas usadas. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse del contenedor con las plumas y agujas utilizadas. No tire el contenedor a la basura.

8. ¿Qué pasa si el dispositivo no funciona y no puedo desbloquearlo?
Revise las Instrucciones para el Usuario, Paso 3 para confirmar el orden de los pasos y luego contacte con el representante local de la Autorización de Comercialización (ver la lista de contactos en su país en la sección 6 del Prospecto). No intente desbloquear usando fuerza excesiva o herramientas.

9. ¿Qué pasa si el dispositivo falla y no puedo retirar la tapa naranja?
Revise las Instrucciones para el Usuario, Paso 3 para confirmar el orden de los pasos, confirme también que la rueda esté completamente girada a la posición de desbloqueo, luego contacte con el

Formatted: Normal, Indent: Left: 0", First line: 0", Don't keep with next

Formatted: Normal

Medicamento con autorización anulada

representante local de la Autorización de Comercialización (ver la lista de contactos en su país en la sección 6 del Prospecto). No use herramientas o intente forzar la tapa.

10. Dónde aprender más sobre la pluma de Bydureon BCise

- **Hable con su médico, farmacéutico o enfermera de diabetes**
- **Lea el prospecto detenidamente.**

Cómo conservar la pluma de Bydureon BCise

- Conservar tumbada en la nevera entre 2 °C y 8 °C.
- Cada pluma puede conservarse a temperatura ambiente no superior a 30 ºC durante no más de un total de 4 semanas, si fuese necesario.
- Conservar en el embalaje proporcionado para protegerlo de la luz hasta que esté preparado para usar su dosis.
- No utilizar después de la fecha de caducidad. La fecha de caducidad está indicada con CAD/EXP.
- Mantenga la pluma limpia y protegida de derrames.

Formatted: Normal

Medicamento con autorización anulada