Medicamento con autorización anulada

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lyxumia 10 microgramos solución inyectable
Lyxumia 20 microgramos solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lyxumia 10 microgramos solución inyectable
Cada dosis (0,2 ml) contiene 10 microgramos (µg) de lixisenatida (50 µg por ml).

Lyxumia 20 microgramos solución inyectable
Cada dosis (0,2 ml) contiene 20 microgramos (µg) de lixisenatida (100 µg por ml).

Excipientes con efecto conocido
Cada dosis contiene 540 microgramos de metacresol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).
Solución trasparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología
Dosis inicial: se comienza con una dosis de 10 µg de lixisenatida, una vez al día, durante 14 días.
Dosis de mantenimiento: a partir del día 15, se continúa con una dosis fija de 20 µg de lixisenatida, una vez al día.
Para la dosis inicial está disponible Lyxumia 10 microgramos solución inyectable.
Para la dosis de mantenimiento está disponible Lyxumia 20 microgramos solución inyectable.

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

Medicamento con autorización anulada

con una sulfonilurea o con una insulina basal, puede ser necesario el control o el autocontrol de la glucosa en sangre para ajustar las dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en función de la edad.

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

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

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de lixisenatida en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 5.1). No existen datos disponibles.

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

La inyección se administra una vez al día, dentro de la hora anterior a cualquier comida del día. Es preferible que la inyección prandial de Lyxumia se realice antes de la misma comida todos los días, una vez se haya elegido la comida más adecuada. Si se olvida una dosis de Lyxumia, se debe inyectar dentro de la hora anterior a la siguiente comida.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

Insuficiencia renal

Medicamento con autorización anulada

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal en etapa terminal (ver secciones 4.2 y 5.2).

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

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

Poblaciones no estudiadas
No se ha estudiado la combinación de lixisenatida con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

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

Excipientes
Este medicamento contiene metacresol, que puede provocar reacciones alérgicas.
Este medicamento contiene menos de 1mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Lixisenatida es un péptido y no se metaboliza por el citocromo P450. En los estudios *in vitro* se observó que lixisenatida no afecta a la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 o a los trasportadores humanos analizados.
El retraso en el vaciado gástrico provocado por lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Los pacientes que reciben medicamentos que tienen un índice terapéutico extrecho o medicamentos que requieren una cuidadosa monitorización clínica deben seguirse de cerca, especialmente al iniciar el tratamiento con lixisenatida. Estos medicamentos deben tomarse de forma estandarizada en relación con lixisenatida. Si dichos medicamentos tienen que administrarse con alimentos, debe advertirse a los pacientes, si fuera posible, que los tomen con una comida cuando lixisenatida no sea administrada.
Para medicamentos orales que son particularmente dependientes de las concentraciones umbral para la eficacia, como son los antibióticos, debe advertirse a los pacientes que tomen dichos medicamentos como mínimo 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida.

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

Medicamento con autorización anulada

Paracetamol

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

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

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

Anticonceptivos orales

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

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

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

Atorvastatina

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

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

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

Warfarina y otros derivados de la cumarina

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

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

Digoxina

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

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

Ramipril

Medicamento con autorización anulada

Tras la administración concomitante de lixisenatida 20 µg y ramipril 5 mg durante 6 días, el AUC de ramipril aumentó en un 21%, mientras que la $C_{máx}$ disminuyó en un 63%. El AUC y la $C_{máx}$ del metabolito activo (ramiprilato) no se vieron afectados. El $t_{máx}$ de ramipril y ramiprilato se retrasó aproximadamente 2,5 horas.
Según estos resultados, no se requiere realizar ajustes en la dosis de ramipril cuando se administra conjuntamente con lixisenatida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

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

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

Medicamento con autorización anulada

La frecuencia de las reacciones adversas se define 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).
Dentro de la clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de frecuencia.
Tabla 1: Reacciones adversas notificadas durante todo el período de tratamiento en los estudios de fase III controlados con placebo y control activo (incluyendo el periodo que siguió el período de tratamiento principal de 24 semanas, en los estudios con una duración ≥ 76 semanas de tratamiento total).

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Medicamento con autorización anulada

En los pacientes que recibieron Lyxumia en combinación con una sulfonilurea y metformina, se produjo hipoglucemia sintomática en el 22% de los pacientes tratados con lixisenatida y en el 18,4% de los pacientes con placebo durante todo el período de tratamiento (diferencia absoluta 3,6%). Cuando Lyxumia se administró en combinación con una insulina basal con o sin metformina se produjo hipoglucemia sintomática en el 42,1% de los pacientes con lixisenatida y en el 38,9 % de los pacientes con placebo durante todo el período de tratamiento (diferencia absoluta 3,2 %).

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

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

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

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

Inmunogenicidad
De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunógenas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-lixisenatida después del tratamiento con Lyxumia, y así ocurrió, al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en el 69,8% de los pacientes que recibieron lixisenatida en los estudios controlados con placebo. El porcentaje de pacientes que dieron positivo para anticuerpos fue similar al final del período de tratamiento completo, de 76 semanas de duración. Al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en el 32,2 % de los pacientes positivos para anticuerpos, la concentración de anticuerpos estaba por encima del límite inferior de cuantificación, y al final del período de tratamiento completo de 76 semanas, el 44,7 % de los pacientes presentaban una concentración de anticuerpos por encima del límite inferior de cuantificación. Tras suspender el tratamiento, se siguieron pocos pacientes positivos para anticuerpos para evaluar el estado de anticuerpos; el porcentaje disminuyó aproximadamente un 90% dentro de los 3 meses y un 30% a los 6 meses o más.
Los cambios en la HbA_{1c} desde la situación basal fueron similares tanto en los pacientes que dieron positivo para anticuerpos como en los que dieron negativo.
De los pacientes tratados con lixisenatida con medida de la HbA_{1c}, el 79,3% eran negativos para anticuerpos o la concentración de estos se encontraba por debajo del límite inferior de cuantificación; en el 20,7% restante, la concentración de anticuerpos era cuantificable. En el subgrupo de pacientes (5,2 %) con las concentraciones de anticuerpos más altas, la mejoría media en la HbA_{1c} en la semana 24 y en la semana 76 se encontraban en un intervalo clínicamente relevante; sin embargo, existía variabilidad en la respuesta glucémica y un 1,9% no tuvo reducción de la HbA_{1c}.

Medicamento con autorización anulada

El hecho de dar positivo o negativo para anticuerpos no es predictivo de la reducción de HbA_{1c} para un paciente concreto.

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

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

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

Frecuencia cardiaca
En un estudio en voluntarios sanos, se observó un aumento transitorio de la frecuencia cardiaca tras la administración de 20 µg de lixisenatida.
Se han notificado arritmias cardiacas particularmente taquicardia (0,8% vs< 0,1%) y palpitaciones (1,5% vs 0,8%) en pacientes con lixisenatida comparado con los pacientes tratados con placebo.

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

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

Durante los estudios clínicos, se administraron dosis de hasta 30 µg de lixisenatida dos veces al día a pacientes con diabetes tipo 2, en un estudio de 13 semanas. Se observó un aumento de la incidencia de trastornos gastrointestinales.
En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento de soporte apropiado acorde con los síntomas y signos clínicos del paciente, y la dosis de lixisenatida se debe reducir a la prescrita.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidiabéticos, Análogos al péptido similar al glucagón (GLP-1), Código ATC: A10BJ03.

Medicamento con autorización anulada

Mecanismo de acción
Lixisenatida es un agonista selectivo del receptor del GLP-1. El receptor de GLP-1 es la diana del GLP-1 nativo, una hormona endógena de tipo incretina que potencia la secreción de insulina dependiente de la glucosa por las células beta pancreáticas.
La acción de lixisenatida está mediada por una interacción específica con los receptores del GLP-1 que conduce a un aumento del adenosín monofosfato cíclico (cAMP) intracelular. Lixisenatida estimula la secreción de insulina cuando aumenta el nivel de glucosa en sangre, pero no en la normoglucemia, lo cual reduce el riesgo de hipoglucemia. Además, suprime la secreción de glucagón. En caso de hipoglucemia, se mantiene el mecanismo de rescate mediante la secreción de glucagón.
Lixisenatida enlentece el vaciado gástrico, reduciendo el ritmo de incorporación al sistema circulatorio de la glucosa aportada por los alimentos.

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

Este efecto sobre la glucosa postprandial se confirmó en un estudio de 4 semanas de duración, versus liraglutida 1,8 mg una vez al día en combinación con metformina. La reducción respecto al valor basal de la $AUC_{0:30-4:30\ h}$ de la glucosa plasmática tras una prueba de ingesta de alimentos fue: -12,61 h*mmol/L (-227,25 h*mg/dl) en el grupo de lixisenatida y -4,04 h*mmol/L (-72,83 h*mg/dl) en el grupo de liraglutida. Esto también se confirmó en un estudio de 8 semanas de duración, versus liraglutida, administrada antes del desayuno en combinación con insulina glargina con o sin metformina.

Eficacia clínica y seguridad
La eficacia clínica y seguridad de Lyxumia se evaluaron en nueve estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que incluyen con 4.508 pacientes con diabetes tipo 2 (de los 2.869 pacientes randomizados con lixisenatida, el 47,5% eran hombres y el 52,5% eran mujeres y 517 eran ≥ 65 años).

La eficacia de Lyxumia también se evaluó en dos estudios controlados con tratamiento activo, abiertos, aleatorizados (versus exenatida o versus insulina glulisina) y un estudio según la hora de la comida (en total 1.067 pacientes aleatorizados con lixisenatida).

La eficacia y seguridad de Lyxumia en pacientes mayores de 70 años fue evaluada en un estudio específico controlado con placebo (176 pacientes randomizados con lixisenatida, incluyendo 62 pacientes ≥ de 75 años).

Asimismo, un estudio de resultados cardiovasculares, controlado con placebo, doble ciego (ELIXA) reclutó 6.068 pacientes con diabetes tipo 2 con síndrome coronario agudo previo (3.034 aleatorizados con lixisenatida, incluyó 198 pacientes ≥ de 75 años y 655 pacientes con insuficiencia renal moderada).

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

- Control glucémico

Tratamiento de combinación añadido con antidiabéticos orales

Lyxumia administrado junto con metformina, pioglitazona o una sulfonilurea o una combinación de estos agentes mostró reducciones estadísticamente significativas de la HbA_{1c}, tanto en la glucosa plasmática en

Medicamento con autorización anulada

ayunas como en la postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos, comparado con placebo al final del período de tratamiento principal de 24 semanas (tablas 2 y 3). La reducción de la HbA_{1c} fue significativa con la administración una vez al día, tanto si se administraba por la mañana como por la noche.
Este efecto sobre la HbA_{1c} se mantuvo en los estudios a largo plazo de hasta 76 semanas de duración.

Tratamiento añadido a metformina sola

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

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

En un estudio con control activo, Lyxumia una vez al día demostró una reducción de la HbA_{1c}, un -0,79% comparado con un -0,96% con exenatida dos veces al día, al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, con una diferencia de tratamiento media de 0,17% (95% CI: 0,033, 0,297) un porcentaje similar de pacientes que lograron una HbA_{1c} menor del 7% en el grupo de Lyxumia (48,5 %) y en el de exenatida (49,8%).
La incidencia de náuseas fue del 24,5% en el grupo de lixisenatida, comparado con el 35,1% en el grupo de exenatida dos veces al día, y la incidencia de hipoglucemia sintomática con lixisenatida fue del 2,5%, durante el período de tratamiento principal de 24 semanas, comparado con el 7,9% el grupo de exenatida.

En un estudio abierto de 24 semanas de duración, lixisenatida administrada antes de la comida principal del día no fue inferior a lixisenatida administrada antes del desayuno en términos de reducción de la HbA_{1c} (cambio en la media MC respecto al periodo basal: -0,65% versus -0,74%). Se observaron descensos similares de HbA_{1c} independientemente de la comida principal (desayuno, comida o cena). Al final del estudio, el 43,6% (grupo de la comida principal) y 42,8% (grupo del desayuno) de los pacientes consiguieron una HbA_{1c} inferior al 7%. Se notificaron náuseas en el 14,7% y 15,5% de los pacientes, e hipoglucemia sintomática en el 5,8% y 2,2% de los pacientes, en el grupo de la comida principal y el grupo del desayuno, respectivamente.

Medicamento con autorización anulada

Tratamiento añadido a una sulfonilurea sola o en combinación con metformina

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

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

Tratamiento añadido a pioglitazona sola o en combinación con metformina

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

Tratamiento de combinación añadido con una insulina basal

Lyxumia administrada con una insulina basal sola, o con una combinación de una insulina basal y metformina, o con una combinación de una insulina basal y una sulfonilurea, condujo a una reducción

Medicamento con autorización anulada

estadísticamente significativa de la HbA_{1c} y en la glucosa postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos, comparado con placebo.

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

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

* Realizado en la población asiática

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

Medicamento con autorización anulada

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

Se incluyeron pacientes con diabetes tipo 2 con insulina basal en combinación con 1-3 antidiabéticos orales en un estudio abierto randomizado de intensificación de insulina. Después de 12 semanas de optimización de la titulación de insulina glargina con o sin metformina, pacientes inadecuadamente controlados fueron aleatorizados a dosis únicas de lixisenatida o una dosis única (QD) de insulina glulisina (ambos antes de la comida más importante) o insulina glulisina administrada tres veces al día (TID) durante 26 semanas.

El nivel de reducción de HBA1c fue comparable entre ambos grupos (tabla 5).

Al contrario que los tratamientos con insulina glulisina, lixisenatida redujo el peso corporal (tabla 5).
El porcentaje de eventos hipoglucémicos sintomáticos fue menor con lixisenatida (36%) comparado con insulina glulisina QD y TID (47% y 52% respectivamente).

Tabla 5: Estudio controlado-activo en combinación con insulina basal con o sin metformina (resultados a las 26 semanas) – (mITT) y población de seguridad.

	Lixisenatida	Insulina glulisina QD	Insulina glulisina TID
HbA_{1c} media (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Cambio MC respecto al periodo basal	-0,63	-0,58	-0,84
Diferencia media MC (EE) de lixisenatida versus IC 95%		-0,05 (0,059) (-0,170 a 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 a 0,328)
Peso medio corporal	N = 297	N = 298	N = 295
Cambio MC respecto al periodo basal	-0,63	+1,03	+1,37
Diferencia media MC (EE) de lixisenatida versus IC 95%		-1,66 (0,305) (-2,257 a -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 a -1,396)*

*p<0.0001

- Glucosa plasmática en ayunas

Las reducciones de la glucosa plasmática en ayunas conseguidas mediante el tratamiento con Lyxumia oscilaron entre 0,42 mmol/l y 1,19 mmol/L (7,6 a 21,4 mg/dl) entre el período basal y el final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en estudios controlados con placebo.

- Glucosa postprandial

El tratamiento con Lyxumia produjo una reducción de la glucosa postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos estadísticamente superior a placebo, cualquiera que fuese el tratamiento de base. Las reducciones con Lyxumia oscilaron entre 4,51 y 7,96 mmol/L (81,2 a 143,3 mg/dl) entre el período basal y el final del período de tratamiento principal de 24 semanas en todos los estudios en los que se midió la glucosa postprandial; del 26,2% al 46,8% de los pacientes obtuvieron unos valores de glucosa postprandial a las 2 horas inferiores a 7,8 mmol/L (140,4 mg/dl).

- Peso corporal

Medicamento con autorización anulada

El tratamiento con Lyxumia combinado con metformina y/o una sulfonilurea se tradujo en un cambio del peso corporal, que se mantuvo en el tiempo, respecto al período basal en todos los estudios controlados, con valores que oscilaron entre 1,76 kg y 2,96 kg al final del período de tratamiento principal de 24 semanas.
También se observó un cambio del peso corporal, respecto al período basal, que osciló entre 0,38 kg y 1,80 kg en los pacientes tratados con lixisenatida que recibieron una dosis fija de insulina basal sola o combinada con metformina o una sulfonilurea.
En los pacientes recién iniciados en el tratamiento con insulina, el peso corporal se mantuvo casi sin cambios en el grupo de lixisenatida, mientras que en el grupo placebo se observó un aumento.
Este efecto de disminución del peso corporal se mantuvo en los estudios a largo plazo de hasta 76 semanas de duración.
La disminución del peso corporal es independiente de la aparición de náuseas o vómitos.

- Función de las células beta

Los estudios clínicos con Lyxumia indican una mejoría del funcionamiento de las células beta medido mediante el índice de la evaluación del modelo de homeostasia para la función de las células beta (HOMA-β).
En pacientes con diabetes tipo 2 (n=20) se demostró, tras una dosis única de Lyxumia, la restauración de la primera fase de secreción de insulina y la mejora de la segunda fase de secreción de insulina en respuesta a un bolo intravenoso de glucosa.

- Evaluación cardiovascular

No se observó aumento de la frecuencia cardiaca media en pacientes con diabetes tipo 2 en ninguno de los estudios controlados con placebo de fase III.
En los estudios controlados con placebo de fase III, se constató una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica de hasta 2,1 mm Hg y 1,5 mm Hg, respectivamente.

El estudio ELIXA, estudio multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego, randomizado evaluó los acontecimientos cardiovasculares (CV) durante el tratamiento con lixisenatida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 después de un Síndrome Coronario Agudo reciente.

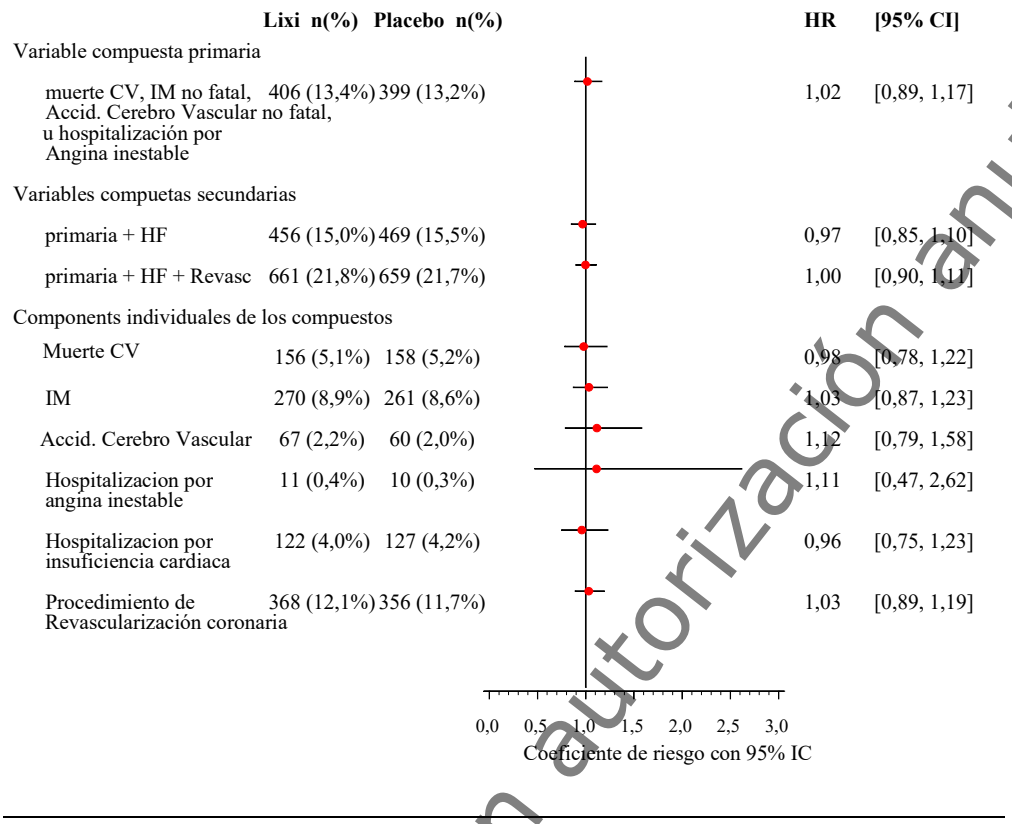
En resumen, 6.068 pacientes fueron randomizados 1:1 con placebo o lixisenatida 20 µg (después de una dosis inicial de 10 µg durante las dos primeras semanas).

El noventa y seis por ciento de los pacientes de ambos grupos de tratamiento completó el estudio según el protocolo y su estatus vital se conoció al final del estudio para el 99,0% y 98,6% de los pacientes para el grupo con lixisenatida y placebo, respectivamente. La duración media del tratamiento fue el 22,4 meses en el grupo con lixisenatida y 23,3 meses en el grupo placebo y la duración media del seguimiento del estudio fue 25,8 y 25,7 meses, respectivamente. La media de HbA1c (±DS) en los grupos de lixisenatida y placebo fue 7,72 (± 1,32) % y 7,64 (± 1,28) % al inicio y 7,46 (± 1,51) % y 7,61 (± 1,48) % a los 24 meses, respectivamente.

Los resultados de la variable de eficacia compuesta primaria y secundaria y los resultados de todos los compuestos individuales de la variable compuesta se muestran en la Figura 1.

Medicamento con autorización anulada

Figura 1: Forest plot: análisis de cada evento cardiovascular individual – población ITT



CV: cardiovascular, IM: infarto de miocardio, HF: hospitalización por insuficiencia cardiaca, Revasc: procedimiento de revascularización coronaria, HR: coeficiente de riesgo, IC: intervalo de confianza.

Pacientes de edad avanzada

Pacientes ≥ 70 años

La eficacia y seguridad de lixisenatida en pacientes ≥ 70 años con diabetes tipo 2 fue evaluada en un estudio controlado con placebo, doble ciego de 24 semanas de duración. Se excluyeron pacientes déviles incluidos pacientes con riesgo de malnutrición, pacientes con eventos cardiovasculares recientes y pacientes con insuficiencia cognitiva moderada o grave. Un total de 350 pacientes fueron aleatorizados (coeficiente de randomización 1:1). En resumen, 37% de los pacientes eran ≥ 75 años (N=131) y 31% tenían insuficiencia renal moderada (N=107). Los pacientes recibieron dosis estables de antidiabéticos orales (ADO) y/o insulina basal como terapia de base. Las sulfonilureas o glinidas no se utilizaron junto con insulina basal como terapia de base.

Lixisenatida proporcionó mejoras significativas en HbA1c (cambio de -0,64% comparado con placebo; IC 95%: -0,810% a -0,464%; p<0,0001), desde una HbA1c de 8,0% de inicio.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos haeximido al titularde presentar los resultados de los ensayos realizados con Lyxumia en todos los grupos de la población pediátrica en diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Medicamento con autorización anulada

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

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

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

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

Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault de 60-90 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 - 60 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina entre 15 -30 ml/min) el AUC aumentó un 46%, 51% y 87%, respectivamente.

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

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

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicología.

Medicamento con autorización anulada

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

Los estudios en animales no indicaron efectos lesivos directos con respecto a la fertilidad de machos y hembras en ratas.
Se observaron lesiones reversibles testiculares y epididimales en perros tratados con lixisenatida. No se observaron efectos relacionados sobre la espermatogénesis en hombres sanos. En estudios de desarrollo embriofetal se observaron, malformaciones, retraso en el crecimiento, retraso en la osificación y efectos esqueléticos en ratas a todas las dosis (5 veces el ratio de exposición comparado con la exposición en humanos) y en conejos a altas dosis (32 veces el ratio de exposición comparado con la exposición en humanos) de lixisenatida. En ambas especies hubo una ligera toxicidad maternal consistente en la reducción del consumo de alimentos y peso corporal disminuido.
El crecimiento neonatal se redujo en ratas macho expuestas a elevadas dosis de lixisenatida durante los últimos estadios de la gestación y durante la lactancia, y se observó un ligero incremento de la mortalidad de la camada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicerol al 85%
Acetato de sodio trihidratado
Metionina
Metacresol
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Solución de hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

3 años.
Después del primer uso: 14 días

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

Después del primer uso:

Medicamento con autorización anulada

Conservar por debajo de 30 °C. No congelar.
No guardar con una aguja incorporada. Mantener la pluma con el capuchón incorporado para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

Lyxumia 20 microgramos solución inyectable
Cada pluma precargada de color morado contiene 3 ml de solución que libera 14 dosis de 20 µg.
Envases que contienen 1, 2 y 6 plumas precargadas de color morado.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Lyxumia no debe utilizarse si se ha congelado.

Lyxumia puede usarse con agujas para pluma desechables del calibre 29 a 32. Las agujas de la pluma no están incluidas.
Debe explicarse al paciente la forma de desechar la aguja después de cada uso, conforme a la normativa local, y advertirle de que debe guardar la pluma sin la aguja incorporada. Esto ayuda a evitar la contaminación y el posible bloqueo de la aguja. La pluma es para utilizar por un solo paciente.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lyxumia 10 microgramos solución inyectable
EU/1/12/811/001 (1 pluma precargada)

Lyxumia 20 microgramos solución inyectable
EU/1/12/811/002 (1 pluma precargada)
EU/1/12/811/003 (2 plumas precargadas)
EU/1/12/811/004 (6 plumas precargadas)

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

Medicamento con autorización anulada

Fecha de la primera autorización: 01 de febrero de 2013
Fecha de la última renovación: 18 de septiembre de 2017

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

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lyxumia 10 microgramos solución inyectable
Cada dosis (0,2 ml) contiene 10 microgramos (µg) de lixisenatida (50 µg por ml).

Lyxumia 20 microgramos solución inyectable
Cada dosis (0,2 ml) contiene 20 microgramos (µg) de lixisenatida (100 µg por ml).

Excipientes con efecto conocido
Cada dosis contiene 540 microgramos de metacresol.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyección).
Solución trasparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología
Dosis inicial: se comienza con una dosis de 10 µg de lixisenatida, una vez al día, durante 14 días.
Dosis de mantenimiento: a partir del día 15, se continúa con una dosis fija de 20 µg de lixisenatida, una vez al día.

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

Medicamento con autorización anulada

con una sulfonilurea o con una insulina basal, puede ser necesario el control o el autocontrol de la glucosa en sangre para ajustar las dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
No es necesario ajustar la dosis en función de la edad.

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

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

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de lixisenatida en niños y adolescentes menores de 18 años (ver sección 5.1). No existen datos disponibles.

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

La inyección se administra una vez al día, dentro de la hora anterior a cualquier comida del día. Es preferible que la inyección prandial de Lyxumia se realice antes de la misma comida todos los días, una vez se haya elegido la comida más adecuada. Si se olvida una dosis de Lyxumia, se deberá inyectar dentro de la hora anterior a la siguiente comida.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

Insuficiencia renal

Medicamento con autorización anulada

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal en etapa terminal (ver secciones 4.2 y 5.2).

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

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

Poblaciones no estudiadas
No se ha estudiado la combinación de lixisenatida con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

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

Excipientes
Este medicamento contiene metacresol, que puede provocar reacciones alérgicas.
Este medicamento contiene menos de 1mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Lixisenatida es un péptido y no se metaboliza por el citocromo P450. En los estudios *in vitro* se observó que lixisenatida no afecta a la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 o a los trasportadores humanos analizados.
El retraso en el vaciado gástrico provocado por lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Los pacientes que reciben medicamentos que tienen un índice terapéutico extrecho o medicamentos que requieren una cuidadosa monitorización clínica deben seguirse de cerca, especialmente al iniciar el tratamiento con lixisenatida. Estos medicamentos deben tomarse de forma estandarizada en relación con lixisenatida. Si dichos medicamentos tienen que administrarse con alimentos, debe advertirse a los pacientes, si fuera posible, que los tomen con una comida cuando lixisenatida no sea administrada.
Para medicamentos orales que son particularmente dependientes de las concentraciones umbral para la eficacia, como son los antibióticos, debe advertirse a los pacientes que tomen dichos medicamentos como mínimo 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida.

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

Medicamento con autorización anulada

Paracetamol

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

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

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

Anticonceptivos orales

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

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

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

Atorvastatina

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

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

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

Warfarina y otros derivados de la cumarina

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

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

Digoxina

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

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

Ramipril

Medicamento con autorización anulada

Tras la administración concomitante de lixisenatida 20 µg y ramipril 5 mg durante 6 días, el AUC de ramipril aumentó en un 21%, mientras que la $C_{máx}$ disminuyó en un 63%. El AUC y la $C_{máx}$ del metabolito activo (ramiprilato) no se vieron afectados. El $t_{máx}$ de ramipril y ramiprilato se retrasó aproximadamente 2,5 horas.
Según estos resultados, no se requiere realizar ajustes en la dosis de ramipril cuando se administra conjuntamente con lixisenatida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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

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

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

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

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

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

Medicamento con autorización anulada

La frecuencia de las reacciones adversas se define 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). Dentro de la clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de frecuencia.
Tabla 1: Reacciones adversas notificadas durante todo el período de tratamiento en los estudios de fase III controlados con placebo y control activo (incluyendo el periodo que siguió el período de tratamiento principal de 24 semanas, en los estudios con una duración ≥ 76 semanas de tratamiento total).

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

Medicamento con autorización anulada

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

los pacientes tratados con lixisenatida y en el 4,8 % de los tratados con placebo, durante todo el período de tratamiento.

En los pacientes que recibieron Lyxumia en combinación con una sulfonilurea y metformina, se produjo hipoglucemia sintomática en el 22% de los pacientes tratados con lixisenatida y en el 18,4% de los pacientes con placebo durante todo el período de tratamiento (diferencia absoluta 3,6%). Cuando Lyxumia se administró en combinación con una insulina basal con o sin metformina se produjo hipoglucemia sintomática en el 42,1% de los pacientes con lixisenatida y en el 38,9 % de los pacientes con placebo durante todo el período de tratamiento (diferencia absoluta 3,2 %).

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

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

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

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

Inmunogenicidad
De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunógenas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-lixisenatida después del tratamiento con Lyxumia, y así ocurrió, al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en el 69,8% de los pacientes que recibieron lixisenatida en los estudios controlados con placebo. El porcentaje de pacientes que dieron positivo para anticuerpos fue similar al final del período de tratamiento completo, de 76 semanas de duración. Al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en el 32,2 % de los pacientes positivos para anticuerpos, la concentración de anticuerpos estaba por encima del límite inferior de cuantificación, y al final del período de tratamiento completo de 76 semanas, el 44,7 % de los pacientes presentaban una concentración de anticuerpos por encima del límite inferior de cuantificación. Tras suspender el tratamiento, se siguieron pocos pacientes positivos para anticuerpos para evaluar el estado de anticuerpos; el porcentaje disminuyó aproximadamente un 90% dentro de los 3 meses y un 30% a los 6 meses o más.
Los cambios en la HbA_{1c} desde la situación basal fueron similares tanto en los pacientes que dieron positivo para anticuerpos como en los que dieron negativo.
De los pacientes tratados con lixisenatida con medida de la HbA_{1c}, el 79,3% eran negativos para anticuerpos o la concentración de estos se encontraba por debajo del límite inferior de cuantificación; en el 20,7% restante, la concentración de anticuerpos era cuantificable. En el subgrupo de pacientes (5,2 %) con

Medicamento con autorización anulada

las concentraciones de anticuerpos más altas, la mejoría media en la HbA_{1c} en la semana 24 y en la semana 76 se encontraban en un intervalo clínicamente relevante; sin embargo, existía variabilidad en la respuesta glucémica y un 1,9% no tuvo reducción de la HbA_{1c}. El hecho de dar positivo o negativo para anticuerpos no es predictivo de la reducción de HbA_{1c} para un paciente concreto.

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

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

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

Frecuencia cardiaca
En un estudio en voluntarios sanos, se observó un aumento transitorio de la frecuencia cardiaca tras la administración de 20 µg de lixisenatida.
Se han notificado arritmias cardiacas particularmente taquicardia (0,8% vs< 0,1%) y palpitaciones (1,5% vs 0,8%) en pacientes con lixisenatida comparado con los pacientes tratados con placebo.

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

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

Durante los estudios clínicos, se administraron dosis de hasta 30 µg de lixisenatida dos veces al día a pacientes con diabetes tipo 2, en un estudio de 13 semanas. Se observó un aumento de la incidencia de trastornos gastrointestinales.
En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento de soporte apropiado acorde con los síntomas y signos clínicos del paciente, y la dosis de lixisenatida se debe reducir a la prescrita.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Medicamento con autorización anulada

Grupo farmacoterapéutico: Antidiabéticos, Análogos al péptido similar al glucagón (GLP-1), Código ATC: A10BJ03.

Mecanismo de acción
Lixisenatida es un agonista selectivo del receptor del GLP-1. El receptor de GLP-1 es la diana del GLP-1 nativo, una hormona endógena de tipo incretina que potencia la secreción de insulina dependiente de la glucosa por las células beta pancreáticas.
La acción de lixisenatida está mediada por una interacción específica con los receptores del GLP-1 que conduce a un aumento del adenosín monofosfato cíclico (cAMP) intracelular. Lixisenatida estimula la secreción de insulina cuando aumenta el nivel de glucosa en sangre, pero no en la normoglucemia, lo cual reduce el riesgo de hipoglucemia. Además, suprime la secreción de glucagón. En caso de hipoglucemia, se mantiene el mecanismo de rescate mediante la secreción de glucagón.
Lixisenatida enlentece el vaciado gástrico, reduciendo el ritmo de incorporación al sistema circulatorio de la glucosa aportada por los alimentos.

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

Este efecto sobre la glucosa postprandial se confirmó en un estudio de 4 semanas de duración, versus liraglutida 1,8 mg una vez al día en combinación con metformina. La reducción respecto al valor basal de la $AUC_{0:30-4:30\ h}$ de la glucosa plasmática tras una prueba de ingesta de alimentos fue: -12,61 h*mmol/L (-227,25 h*mg/dl) en el grupo de lixisenatida y -4,04 h*mmol/L (-72,83 h*mg/dl) en el grupo de liraglutida. Esto también se confirmó en un estudio de 8 semanas de duración, versus liraglutida, administrada antes del desayuno en combinación con insulina glargina con o sin metformina.

Eficacia clínica y seguridad
La eficacia clínica y seguridad de Lyxumia se evaluaron en nueve estudios clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que incluyen con 4.508 pacientes con diabetes tipo 2 (de los 2.869 pacientes randomizados con lixisenatida, el 47,5% eran hombres y el 52,5% eran mujeres y 517 eran ≥ 65 años).

La eficacia de Lyxumia también se evaluó en dos estudios controlados con tratamiento activo, abiertos, aleatorizados (versus exenatida o versus insulina glulisina) y un estudio según la hora de la comida (en total 1.067 pacientes aleatorizados con lixisenatida).

La eficacia y seguridad de Lyxumia en pacientes mayores de 70 años fue evaluada en un estudio específico controlado con placebo (176 pacientes randomizados con lixisenatida, incluyendo 62 pacientes ≥ de 75 años).

Asimismo, un estudio de resultados cardiovasculares, controlado con placebo, doble ciego (ELIXA) reclutó 6.068 pacientes con diabetes tipo 2 con síndrome coronario agudo previo (3.034 aleatorizados con lixisenatida, incluyó 198 pacientes ≥ de 75 años y 655 pacientes con insuficiencia renal moderada).

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

- Control glucémico

Medicamento con autorización anulada

Tratamiento de combinación añadido con antidiabéticos orales

Lyxumia administrado junto con metformina, pioglitazona o una sulfonilurea o una combinación de estos agentes mostró reducciones estadísticamente significativas de la HbA_{1c}, tanto en la glucosa plasmática en ayunas como en la postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos, comparado con placebo al final del período de tratamiento principal de 24 semanas (tablas 2 y 3). La reducción de la HbA_{1c} fue significativa con la administración una vez al día, tanto si se administraba por la mañana como por la noche.
Este efecto sobre la HbA_{1c} se mantuvo en los estudios a largo plazo de hasta 76 semanas de duración.

Tratamiento añadido a metformina sola

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

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

En un estudio con control activo, Lyxumia una vez al día demostró una reducción de la HbA_{1c}, un -0,79% comparado con un -0,96% con exenatida dos veces al día, al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, con una diferencia de tratamiento media de 0,17% (95% CI: 0,033, 0,297) un porcentaje similar de pacientes que lograron una HbA_{1c} menor del 7% en el grupo de Lyxumia (48,5 %) y en el de exenatida (49,8%).
La incidencia de náuseas fue del 24,5% en el grupo de lixisenatida, comparado con el 35,1% en el grupo de exenatida dos veces al día, y la incidencia de hipoglucemia sintomática con lixisenatida fue del 2,5%, durante el período de tratamiento principal de 24 semanas, comparado con el 7,9% el grupo de exenatida.

En un estudio abierto de 24 semanas de duración, lixisenatida administrada antes de la comida principal del día no fue inferior a lixisenatida administrada antes del desayuno en términos de reducción de la HbA_{1c} (cambio en la media MC respecto al periodo basal: -0,65% versus -0,74%). Se observaron descensos similares de HbA_{1c} independientemente de la comida principal (desayuno, comida o cena). Al final del estudio, el 43,6% (grupo de la comida principal) y 42,8% (grupo del desayuno) de los pacientes consiguieron una HbA_{1c} inferior al 7%. Se notificaron náuseas en el 14,7% y 15,5% de los pacientes, e

Medicamento con autorización anulada

hipoglucemia sintomática en el 5,8% y 2,2% de los pacientes, en el grupo de la comida principal y el grupo del desayuno, respectivamente.

Tratamiento añadido a una sulfonilurea sola o en combinación con metformina

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

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

Tratamiento añadido a pioglitazona sola o en combinación con metformina

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

Tratamiento de combinación añadido con una insulina basal

Lyxumia administrada con una insulina basal sola, o con una combinación de una insulina basal y metformina, o con una combinación de una insulina basal y una sulfonilurea, condujo a una reducción

Medicamento con autorización anulada

estadísticamente significativa de la HbA_{1c} y en la glucosa postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos, comparado con placebo.

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

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

* Realizado en la población asiática

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

Medicamento con autorización anulada

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

Se incluyeron pacientes con diabetes tipo 2 con insulina basal en combinación con 1-3 antidiabéticos orales en un estudio abierto randomizado de intensificación de insulina. Después de 12 semanas de optimización de la titulación de insulina glargina con o sin metformina, pacientes inadecuadamente controlados fueron aleatorizados a dosis únicas de lixisenatida o una dosis única (QD) de insulina glulisina (ambos antes de la comida más importante) o insulina glulisina administrada tres veces al día (TID) durante 26 semanas.

El nivel de reducción de HBA1c fue comparable entre ambos grupos (tabla 5).

Al contrario que los tratamientos con insulina glulisina, lixisenatida redujo el peso corporal (tabla 5).
El porcentaje de eventos hipoglucémicos sintomáticos fue menor con lixisenatida (36%) comparado con insulina glulisina QD y TID (47% y 52% respectivamente).

Tabla 5: estudio controlado-activo en combinación con insulina basal con o sin metformina (resultados a las 26 semanas) – (mITT) y población de seguridad.

	Lixisenatida	Insulina glulisina QD	Insulina glulisina TID
HbA_{1c} media (%)	N = 297	N = 298	N = 295
Cambio MC respecto al periodo basal	-0,63	-0,58	-0,84
Diferencia media MC (EE) de lixisenatida versus IC 95%		-0,05 (0,059) (-0,170 a 0,064)	0,21 (0,059) (0,095 a 0,328)
Peso medio corporal	N = 297	N = 298	N = 295
Cambio MC respecto al periodo basal	-0,63	+1,03	+1,37
Diferencia media MC (EE) de lixisenatida versus IC 95%		-1,66 (0,305) (-2,257 a -1,062)	-1,99 (0,305) (-2,593 a -1,396)*

*p<0.0001

- Glucosa plasmática en ayunas

Las reducciones de la glucosa plasmática en ayunas conseguidas mediante el tratamiento con Lyxumia oscilaron entre 0,42 mmol/l y 1,19 mmol/L (7,6 a 21,4 mg/dl) entre el período basal y el final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en estudios controlados con placebo.

- Glucosa postprandial

El tratamiento con Lyxumia produjo una reducción de la glucosa postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos estadísticamente superior a placebo, cualquiera que fuese el tratamiento de base. Las reducciones con Lyxumia oscilaron entre 4,51 y 7,96 mmol/L (81,2 a 143,3 mg/dl) entre el período basal y el final del período de tratamiento principal de 24 semanas en todos los estudios en los que se midió la glucosa postprandial; del 26,2% al 46,8% de los pacientes obtuvieron unos valores de glucosa postprandial a las 2 horas inferiores a 7,8 mmol/L (140,4 mg/dl).

- Peso corporal

Medicamento con autorización anulada

El tratamiento con Lyxumia combinado con metformina y/o una sulfonilurea se tradujo en un cambio del peso corporal, que se mantuvo en el tiempo, respecto al período basal en todos los estudios controlados, con valores que oscilaron entre 1,76 kg y 2,96 kg al final del período de tratamiento principal de 24 semanas.
También se observó un cambio del peso corporal, respecto al período basal, que osciló entre 0,38 kg y 1,80 kg en los pacientes tratados con lixisenatida que recibieron una dosis fija de insulina basal sola o combinada con metformina o una sulfonilurea.
En los pacientes recién iniciados en el tratamiento con insulina, el peso corporal se mantuvo casi sin cambios en el grupo de lixisenatida, mientras que en el grupo placebo se observó un aumento.
Este efecto de disminución del peso corporal se mantuvo en los estudios a largo plazo de hasta 76 semanas de duración.
La disminución del peso corporal es independiente de la aparición de náuseas o vómitos.

- Función de las células beta

Los estudios clínicos con Lyxumia indican una mejoría del funcionamiento de las células beta medido mediante el índice de la evaluación del modelo de homeostasia para la función de las células beta (HOMA-β).
En pacientes con diabetes tipo 2 (n=20) se demostró, tras una dosis única de Lyxumia, la restauración de la primera fase de secreción de insulina y la mejora de la segunda fase de secreción de insulina en respuesta a un bolo intravenoso de glucosa.

- Evaluación cardiovascular

No se observó aumento de la frecuencia cardiaca media en pacientes con diabetes tipo 2 en ninguno de los estudios controlados con placebo de fase III.
En los estudios controlados con placebo de fase III, se constató una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica de hasta 2,1 mm Hg y 1,5 mm Hg, respectivamente.

El estudio ELIXA, estudio multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego, randomizado evaluó los acontecimientos cardiovasculares (CV) durante el tratamiento con lixisenatida en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 después de un Síndrome Coronario Agudo reciente.

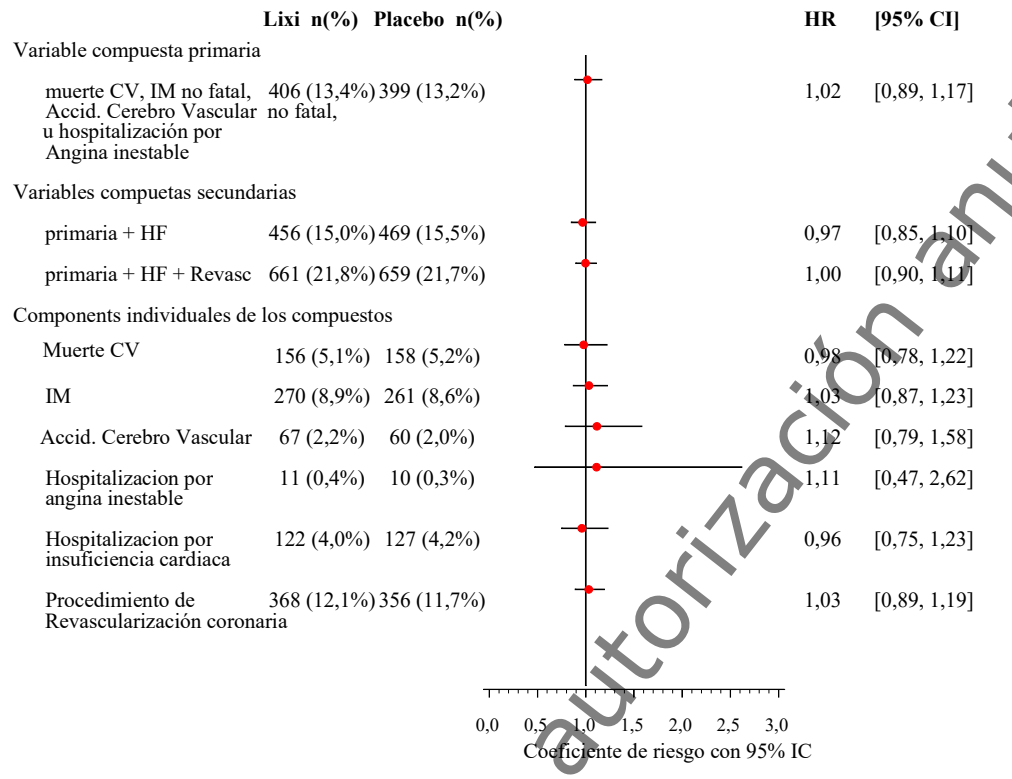
En resumen, 6.068 pacientes fueron randomizados 1:1 con placebo o lixisenatida 20 µg (después de una dosis inicial de 10 µg durante las dos primeras semanas).

El noventa y seis por ciento de los pacientes de ambos grupos de tratamiento completó el estudio según el protocolo y su estatus vital se conoció al final del estudio para el 99,0% y 98,6% de los pacientes para el grupo con lixisenatida y placebo, respectivamente. La duración media del tratamiento fue el 22,4 meses en el grupo con lixisenatida y 23,3 meses en el grupo placebo y la duración media del seguimiento del estudio fue 25,8 y 25,7 meses, respectivamente. La media de HbA1c (±DS) en los grupos de lixisenatida y placebo fue 7,72 (± 1,32) % y 7,64 (± 1,28) % al inicio y 7,46 (± 1,51) % y 7,61 (± 1,48) % a los 24 meses, respectivamente.

Los resultados de la variable de eficacia compuesta primaria y secundaria y los resultados de todos los compuestos individuales de la variable compuesta se muestran en la Figura 1.

Medicamento con autorización anulada

Figura 1: Forest plot: análisis de cada evento cardiovascular individual – población ITT



CV: cardiovascular, IM: infarto de miocardio, HF: hospitalización por insuficiencia cardiaca, Revasc: procedimiento de revascularización coronaria, HR: coeficiente de riesgo, IC: intervalo de confianza.

Pacientes de edad avanzada

Pacientes ≥ 70 años

La eficacia y seguridad de lixisenatida en pacientes ≥ 70 años con diabetes tipo 2 fue evaluada en un estudio controlado con placebo, doble ciego de 24 semanas de duración. Se excluyeron pacientes déviles incluidos pacientes con riesgo de malnutrición, pacientes con eventos cardiovasculares recientes y pacientes con insuficiencia cognitiva moderada o grave. Un total de 350 pacientes fueron aleatorizados (coeficiente de randomización 1:1). En resumen, 37% de los pacientes eran ≥ 75 años (N=131) y 31% tenían insuficiencia renal moderada (N=107). Los pacientes recibieron dosis estables de antidiabéticos orales (ADO) y/o insulina basal como terapia de base. Las sulfonilureas o glinidas no se utilizaron junto con insulina basal como terapia de base.

Lixisenatida proporcionó mejoras significativas en HbA1c (cambio de -0,64% comparado con placebo; IC 95%: -0,810% a -0,464%; p<0,0001), desde una HbA1c de 8,0% de inicio.

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Medicamento con autorización anulada

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

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

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

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

Poblaciones especiales
Pacientes con insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia leve (aclaramiento de creatinina calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault de 60-90 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 - 60 ml/min) y grave (aclaramiento de creatinina entre 15 -30 ml/min) el AUC aumentó un 46%, 51% y 87%, respectivamente.

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

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

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad y toxicología.

Medicamento con autorización anulada

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

Los estudios en animales no indicaron efectos lesivos directos con respecto a la fertilidad de machos y hembras en ratas.
Se observaron lesiones reversibles testiculares y epididimales en perros tratados con lixisenatida. No se observaron efectos relacionados sobre la espermatogénesis en hombres sanos. En estudios de desarrollo embriofetal se observaron, malformaciones, retraso en el crecimiento, retraso en la osificación y efectos esqueléticos en ratas a todas las dosis (5 veces el ratio de exposición comparado con la exposición en humanos) y en conejos a altas dosis (32 veces el ratio de exposición comparado con la exposición en humanos) de lixisenatida. En ambas especies hubo una ligera toxicidad maternal consistente en la reducción del consumo de alimentos y peso corporal disminuido.
El crecimiento neonatal se redujo en ratas macho expuestas a elevadas dosis de lixisenatida durante los últimos estadios de la gestación y durante la lactancia, y se observó un ligero incremento de la mortalidad de la camada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicerol al 85%
Acetato de sodio trihidratado
Metionina
Metacresol
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Solución de hidróxido de sodio (para ajustar el pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

3 años.

Después del primer uso: 14 días

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.

Medicamento con autorización anulada

Conservar alejado del compartimento de congelación.

Después del primer uso:
Conservar por debajo de 30 °C. No congelar.
No guardar con una aguja incorporada. Mantener la pluma con el capuchón incorporado para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Envase que contiene 1 pluma precargada de color verde de Lyxumia 10 microgramos solución inyectable y 1 pluma precargada de color morado de Lyxumia 20 microgramos solución inyectable.
Cada pluma precargada de color verde contiene 3 ml de solución que libera 14 dosis de 10 µg.
Cada pluma precargada de color morado contiene 3 ml de solución que libera 14 dosis de 20 µg.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Lyxumia no debe utilizarse si se ha congelado.

Lyxumia puede usarse con agujas para pluma desechables del calibre 29 a 32. Las agujas de la pluma no están incluidas.
Debe explicarse al paciente la forma de desechar la aguja después de cada uso, conforme a la normativa local, y advertirle de que debe guardar la pluma sin la aguja incorporada. Esto ayuda a evitar la contaminación y el posible bloqueo de la aguja. La pluma es para utilizar por un solo paciente.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/811/005 (1 pluma precargada + 1 pluma precargada)

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

Fecha de la primera autorización: 01 de febrero de 2013
Fecha de la última renovación: 18 de septiembre de 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Medicamento con autorización anulada

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

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

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

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad**

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad 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 cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

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

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

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (ENVASE DE INICIO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lyxumia 10 microgramos solución inyectable
Lixisenatida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable

1 pluma precargada de 3 ml (14 dosis)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Desechar la pluma 14 días después del primer uso

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Antes del primer uso

Medicamento con autorización anulada

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

Después del primer uso
Conservar por debajo de 30 °C. No congelar.
Mantener el capuchón en la pluma para protegerla de la luz.
No guardar con una aguja incorporada.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/811/001 1 pluma

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

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Lyxumia 10

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 EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (ENVASE DE MANTENIMIENTO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lyxumia 20 microgramos solución inyectable
Lixisenatida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución inyectable

1 pluma precargada de 3 ml (14 dosis)
2 plumas precargadas de 3 ml (2x14 dosis)
6 plumas precargadas de 3 ml (6x14 dosis)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
Desechar la pluma 14 días después del primer uso

Medicamento con autorización anulada

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Antes del primer uso
Conservar en nevera. No congelar. Conservar alejado del compartimento de congelación.

Después del primer uso
Conservar por debajo de 30 °C. No congelar.
Mantener el capuchón en la pluma para protegerla de la luz.
No guardar con una aguja incorporada.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/811/002 - 1 pluma
EU/1/12/811/003 - 2 plumas
EU/1/12/811/004 - 6 plumas

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Lyxumia 20

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 EMBALAJE EXTERIOR

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lyxumia 10 microgramos solución inyectable
Lyxumia 20 microgramos solución inyectable
Lixisenatida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

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

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

solución para inyección

Envase de inicio de tratamiento
Cada envase de 2 plumas precargadas para cuatro semanas de tratamiento contiene:
1 pluma precargada de 3 ml con 14 dosis de 10 microgramos
1 pluma precargada de 3 ml con 14 dosis de 20 microgramos.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea

Impreso dentro:
Leer atentamente las Instrucciones de Uso antes de utilizar sus plumas Lyxumia
Debe comenzar su tratamiento con la pluma de color verde de Lyxumia de 10 microgramos.

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

Medicamento con autorización anulada

CAD
Desechar la pluma 14 días después del primer uso

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Antes del primer uso
Conservar en nevera. No congelar. Conservar alejado del compartimento de congelación.

Después del primer uso
Conservar por debajo de 30 °C. No congelar.
Mantener el capuchón en la pluma para protegerla de la luz.
No guardar con una aguja incorporada.

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/811/005 - 2 plumas

13. NÚMERO DE LOTE

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Lyxumia
10
20

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

Medicamento con autorización anulada

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

Medicamento con autorización anulada

INFORMACION MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA PLUMA

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

Lyxumia 10 µg inyectable
Lixisenatida

Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 ml (14 dosis)

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

INFORMACION MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOSPRIMARIOS

ETIQUETA DE LA PLUMA

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

Lyxumia 20 µg inyectable
Lixisenatida

Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 ml (14 dosis)

6. OTROS

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Lyxumia 10 microgramos solución inyectable
Lyxumia 20 microgramos solución inyectable
Lixisenatida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene cualquier duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

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

1. Qué es Lyxumia y para qué se utiliza

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

Lyxumia se utiliza junto con otros medicamentos para la diabetes cuando no hay control suficiente de sus niveles de azúcar en sangre, como son:
- antidiabéticos orales (como la metformina, pioglitazona, sulfonilureas) y/o,
- una insulina basal, un tipo de insulina que ejerce su acción durante todo el día.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Lyxumia

No use Lyxumia si
- es alérgico a lixisenatida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

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

- tiene diabetes tipo 1 o "cetoacidosis diabética" (una complicación de la diabetes que ocurre cuando su organismo no es capaz de descomponer la glucosa porque no hay suficiente insulina), ya que este medicamento no es adecuado para usted.

- tiene o ha tenido alguna vez inflamación del páncreas (pancreatitis),

- tiene un problema intestinal o gástrico grave, como una enfermedad de los músculos del estómago llamado "gastroparesia" que da lugar a un retraso en el vaciado gástrico,

Medicamento con autorización anulada

- sufre una enfermedad grave del riñón o está sometido a diálisis, ya que no está recomendado el uso de este medicamento,

- está tomando también una sulfonilurea o una insulina basal. Esto es debido a que puede tener una bajada de azúcar en sangre (hipoglucemia). Puede que su médico quiera controlar sus niveles de azúcar en sangre y, entonces, decidir reducirle la dosis de insulina basal o sulfonilurea. Lyxumia no debe utilizarse con la combinación de ambas, una insulina basal y una sulfonilurea.

- está tomando otros medicamentos, ya que existen otros medicamentos como los antibióticos o los comprimidos o cápsulas gastrorresistentes que no deben permanecer mucho tiempo en el estómago (ver sección Uso de Lyxumia con otros medicamentos).

- usted experimenta pérdida de líquidos/deshidratación; por ejemplo, en caso de vómitos, náuseas y diarrea. Es importante que beba una gran cantidad de líquidos para evitar la deshidratación, especialmente cuando inicie el tratamiento con Lyxumia.

- sufre problemas cardiacos que pueden causarle dificultad para respirar o hinchazón en los tobillos, ya que existe experiencia limitada en esta población.

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

Uso de Lyxumia con otros medicamentos
Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha tomado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.
El efecto de algunos medicamentos que toma puede verse afectado por Lyxumia. Podría ser necesario que algunos medicamentos, como los antibióticos o comprimidos o cápsulas gastrorresistentes que no deben permanecer demasiado tiempo en su estómago, tengan que tomarse al menos una hora antes o 4 horas después de la inyección de Lyxumia.

Embarazo y lactancia
Lyxumia no debe utilizarse durante el embarazo. No se sabe si Lyxumia podría dañar al feto.
Lyxumia no debe utilizarse durante la lactancia. No se sabe si Lyxumia pasa a la leche materna.
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

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

Información importante sobre algunos de los componentes de Lyxumia
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.
Este medicamento contiene metacresol, que puede provocar reacciones alérgicas.

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

Qué cantidad inyectar

Medicamento con autorización anulada

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

Cuándo inyectar
Inyecte Lyxumia dentro de la hora anterior a cualquier comida del día. Es preferible que se inyecte Lyxumia antes de la misma comida todos los días, una vez haya elegido la comida más adecuada para su inyección.

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

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

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

Otra información importante sobre el uso de las plumas precargadas
Puede encontrar más información sobre el uso de las plumas en las "Instrucciones de Uso". Los puntos principales son:
- Use siempre una aguja nueva para cada inyección. Se debe desechar la aguja después de cada uso en un contenedor adecuado para objetos punzantes, siguiendo las recomendaciones locales. Hable con su médico, enfermero o farmacéutico sobre cómo desechar las agujas..
- Use solo agujas compatibles para utilizar con la pluma Lyxumia (ver "Instrucciones de Uso").
- **Debe activar la pluma Lyxumia antes de utilizarla por primera vez.** Esto se hace para garantizar que funcione correctamente y que la dosis de la primera inyección sea la correcta.
- Si cree que la pluma Lyxumia puede haber sufrido algún daño, no la utilice. Consiga una nueva. No intente arreglar la pluma.

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

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

Si interrumpe el tratamiento con Lyxumia
No deje de utilizar Lyxumia sin consultarlo antes con su médico. Si interrumpe el uso de Lyxumia, sus niveles de azúcar en sangre pueden aumentar.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

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

Medicamento con autorización anulada

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

Deje de administrar Lyxumia y contacte con su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves:

- Dolor de abdomen intenso y persistente (zona del estómago) que puede llegar a su espalda, así como náuseas y vómitos, ya que pueden ser un signo de su páncreas inflamado (pancreatitis).

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

Otros efectos adversos
Muy frecuentes: puede afectar a más de 1 de cada 10 personas
- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Bajada de azúcar en sangre (hipoglucemia ("hipo") especialmente cuando se utiliza Lyxumia con insulina o una sulfonilurea.

Los signos de aviso de bajada de azúcar en sangre pueden incluir: sudores fríos, piel fría y pálida, dolor de cabeza, somnolencia, debilidad, mareos, confusión o irritabilidad, sensación de hambre, latidos rápidos del corazón y nerviosismo. Su médico le indicará qué debe hacer si sufre una bajada de azúcar.
Es más probable que esto ocurra si está tomando a la vez una sulfonilurea o una insulina basal. Puede que su médico le reduzca la dosis de estos medicamentos antes de que empiece a usar Lyxumia.

Frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas
- Gripe (influenza)
- Resfriado (infección de las vías respiratorias superiores)
- Sensación de mareo
- Indigestión (dispepsia)
- Dolor de espalda
- Cistitis
- Infección viral
- Bajada de azúcar en sangre (cuando se toma Lyxumia con metformina)
- Somnolencia Reacciones en la zona de inyección (como picor).

Poco frecuente: puede afectar hasta 1 de cada 100 personas
- Urticaria.
- Cálculos biliares
- Inflamación de la vesicula biliar.

Raro: puede afectar 1 de cada 1000 personas
- Retraso en el vaciado del estómago.

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

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos

Medicamento con autorización anulada

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 Lyxumia

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

Durante el uso de la pluma
La pluma puede utilizarse durante 14 días cuando se conserva por debajo de 30 °C. No congelar. No guardar con una aguja incorporada. Cuando no utilice la pluma, mantenga el capuchón en la pluma para protegerla de la luz.

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

8. Contenido del envase e información adicional

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

Aspecto de Lyxumia y contenido del envase
Lyxumia es una solución inyectable transparente e incolora, contenida en un cartucho de vidrio insertado en una pluma precargada.
Cada pluma de color verde de Lyxumia 10 microgramos solución inyectable contiene 3 ml de solución que contiene 14 dosis de 10 microgramos. Envase con 1 pluma precargada.

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

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

Titular de la autorización de comercialización

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail

Medicamento con autorización anulada

94250 Gentilly
Francia

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

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

België/Belgique/Belgien
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

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

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel.: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000
31 (0)182 557 755

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

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

Polska
Sanofi Sp. Z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

Medicamento con autorización anulada

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)

800 536 389 (altre domande)

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Medicamento con autorización anulada

Lyxumia 10 microgramos solución inyectable

lixisenatida

INSTRUCCIONES DE USO

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

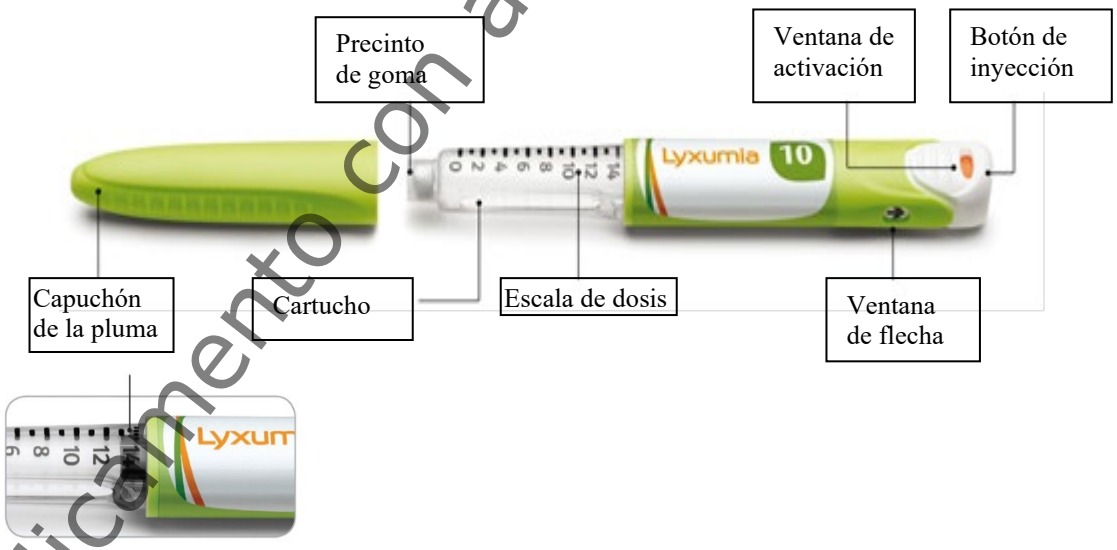
Sección 1 – INFORMACIÓN IMPORTANTE

Lea detenidamente estas instrucciones antes de utilizar su pluma Lyxumia.
Conserve este prospecto para cualquier futura consulta.

Información sobre la pluma Lyxumia

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

Acerca de su pluma Lyxumia



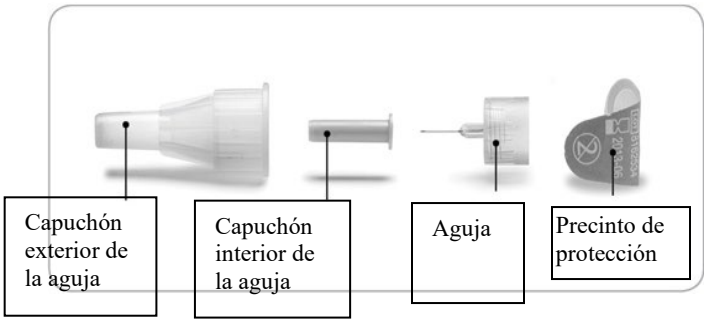
Émbolo negro
El émbolo avanza a lo largo de la escala de dosis después de cada inyección. En el ejemplo anterior, el número de la dosis indica que quedan 13 inyecciones.

- Esta pluma es sólo para uso individual. No la comparta con nadie más.

Medicamento con autorización anulada

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

Acerca de su aguja (suministrada aparte)



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

Sección 2 – PRIMEROS PASOS

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

Primero active su nueva pluma

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

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

Pluma nueva
(ventana naranja)

Pluma lista para las inyecciones
(ventana blanca)

Medicamento con autorización anulada

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

Cómo activar su nueva pluma Lyxumia

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

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

Compruebe que la ventana de activación esté de color naranja.

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

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

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

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

Medicamento con autorización anulada

Tire del botón de inyección firmemente hasta que se detenga.

Ahora la flecha estará apuntando hacia la aguja.

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

Dirija la aguja hacia un recipiente adecuado (como un vaso o una servilleta de papel) para recoger el líquido y eliminarlo.
Presione el botón de inyección en todo su recorrido. Puede que oiga o sienta un “click”.
Mantenga apretado el botón de inyección y cuente lentamente hasta 5 para extraer las últimas gotas

Si no sale líquido, consulte la sección "Preguntas y respuestas".
Compruebe que la ventana de activación esté ahora de color blanco.

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

No debe activarla de nuevo.

Medicamento con autorización anulada

No es necesario que sustituya la aguja entre la activación de la pluma y la primera inyección.
Para inyectar la primera dosis, vaya directamente a la Sección 3, paso C.

Dar la vuelta

Sección 3 - USO DIARIO DE LA PLUMA

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

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

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

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

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

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

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

Medicamento con autorización anulada

Tenga cuidado de no pincharse cuando la aguja quede expuesta.

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

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

Tire del botón de inyección firmemente hasta que se detenga.

Ahora la flecha estará apuntando hacia la aguja.

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

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

Medicamento con autorización anulada

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

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

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

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

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

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

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

Paso F. Repita todos los pasos de la Sección 3 para cada inyección.
Deseche la pluma 14 días después de la activación. Hágalo incluso si aún queda algo de medicamento en la pluma.

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

Pluma	Fecha de activación	Fecha de eliminación
1		

Medicamento con autorización anulada

Conservación

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

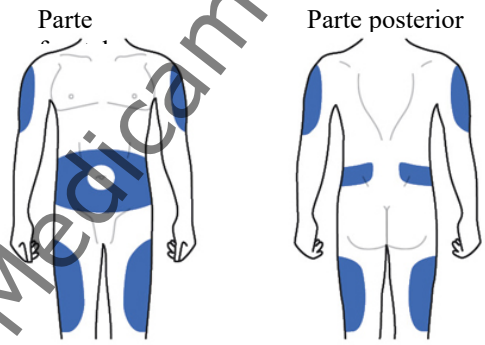
Antes de activar la pluma:
- Guarde las plumas Lyxumia no utilizadas en la nevera (2°C a 8 °C).
- No congele las plumas Lyxumia y no utilice Lyxumia si ha estado congelado.
- Deje que la pluma se atempere antes de utilizarla.

Después de activar la pluma:
- Una vez activada, mantenga la pluma Lyxumia por debajo de 30 ºC, No congele Lyxumia una vez que ha sido activado.
- No guarde la pluma Lyxumia con la aguja incorporada, ya que esto puede provocar contaminación y la posible entrada de aire, lo cual podría afectar a la exactitud de las dosis.
- Una vez que la pluma Lyxumia se ha activado, puede utilizarse durante 14 días. Deseche la pluma Lyxumia usada pasados14 días. Hágalo incluso si aún queda algo de medicamento en la pluma.

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

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

Zonas de inyección



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

Medicamento con autorización anulada

Preguntas y respuestas

¿Qué pasa si olvido activar la pluma Lyxumia o me inyecto antes de la activación?
Si se inyecta por accidente antes de activar la pluma, no lo corrija administrándose una segunda inyección. Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero por si fuera necesario un control de azúcar en sangre.

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

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

¿Qué pasa si cuesta empujar el botón de inyección en todo su recorrido?
La aguja puede estar bloqueada, o quizás no se haya enroscado adecuadamente. Saque la aguja de la piel y retírela de la pluma. Inserte una nueva aguja y repita los pasos D y E. Si todavía cuesta presionar el botón de inyección, es posible que la pluma Lyxumia esté dañada. No utilice esta pluma Lyxumia. Pida consejo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si tiene cualquier duda sobre Lyxumia o sobre la diabetes, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero o contacte con el representante local del Titular de la Autorización de Comercialización que figura en este “prospecto: información para el usuario” (que se incluye por separado en la caja).

Medicamento con autorización anulada

Lyxumia 20 microgramos solución inyectable

lixisenatida

INSTRUCCIONES DE USO

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

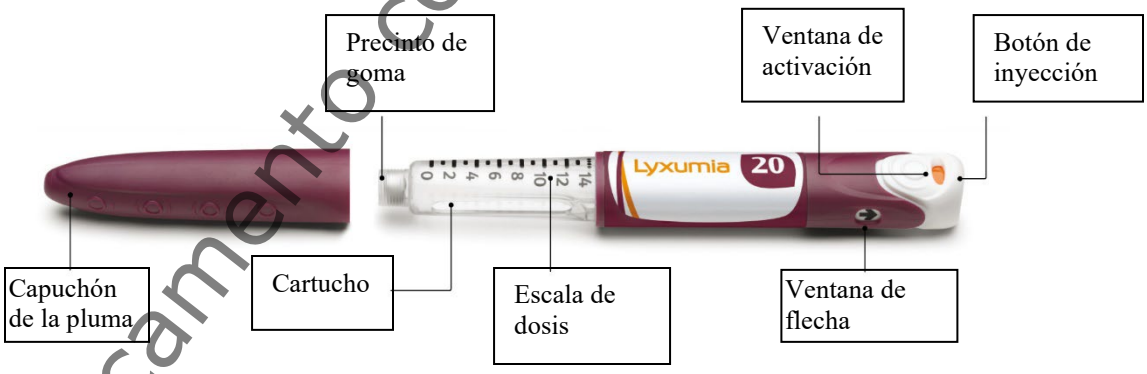
Sección 1 – INFORMACIÓN IMPORTANTE

Lea detenidamente estas instrucciones antes de utilizar su pluma Lyxumia.
Conserve este prospecto para cualquier futura consulta.

Información sobre la pluma Lyxumia

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

Acerca de su pluma Lyxumia

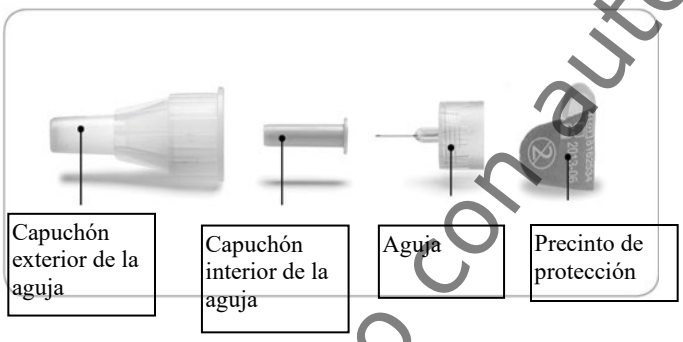


Medicamento con autorización anulada

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

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

Acerca de su aguja (suministrada aparte)



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

Sección 2 – PRIMEROS PASOS

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

Primero active su nueva pluma

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

Medicamento con autorización anulada

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

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

Pluma nueva
(ventana naranja)

Pluma lista para las inyecciones
(ventana blanca)

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

Cómo activar su nueva pluma Lyxumia

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

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

Compruebe que la ventana de activación esté de color naranja.

Medicamento con autorización anulada

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

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

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

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

Tire del botón de inyección firmemente hasta que se detenga.

Ahora la flecha estará apuntando hacia la aguja.

Medicamento con autorización anulada

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

Dirija la aguja hacia un recipiente adecuado (como un vaso o una servilleta de papel) para recoger el líquido y eliminarlo.
Presione el botón de inyección en todo su recorrido. Puede que oiga o sienta un “click”.
Mantenga apretado el botón de inyección y cuente lentamente hasta 5 para extraer las últimas gotas.

Si no sale líquido, consulte la sección "Preguntas y respuestas".
Compruebe que la ventana de activación esté ahora de color blanco.

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

No debe activarla de nuevo.

No es necesario que sustituya la aguja entre la activación de la pluma y la primera inyección.
Para inyectar la primera dosis, vaya directamente a la Sección 3, paso C.

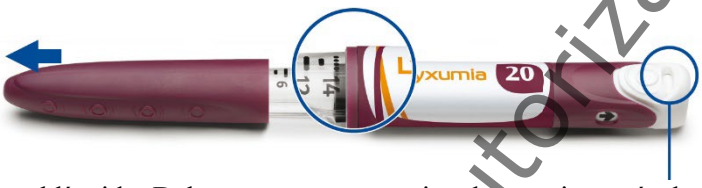
Dar la vuelta

Medicamento con autorización anulada

Sección 3 - USO DIARIO DE LA PLUMA

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

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



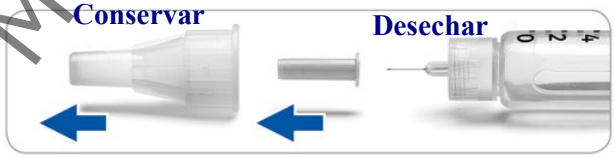
Compruebe el líquido. Debe ser transparente, incoloro y sin partículas visibles. Si no es así, no utilice esta pluma. Si observa burbujas de aire, consulte la sección "Preguntas y respuestas".

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

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

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

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



Tenga cuidado de no pincharse cuando la aguja quede expuesta.

Medicamento con autorización anulada

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

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

Tire del botón de inyección firmemente hasta que se detenga.

Ahora la flecha estará apuntando hacia la aguja.

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

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

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

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

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

Medicamento con autorización anulada

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

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

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

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

Paso F. Repita todos los pasos de la Sección 3 para cada inyección.
Deseche la pluma 14 días después de la activación. Hágalo incluso si aún queda algo de medicamento en la pluma.

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

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

Conservación

Información general
- Mantenga las plumas Lyxumia en un lugar seguro, fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Proteja la pluma Lyxumia del polvo y la suciedad.
- Vuelva a colocar el capuchón de la pluma después de cada uso para protegerla de la luz.

Medicamento con autorización anulada

- No use Lyxumia después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

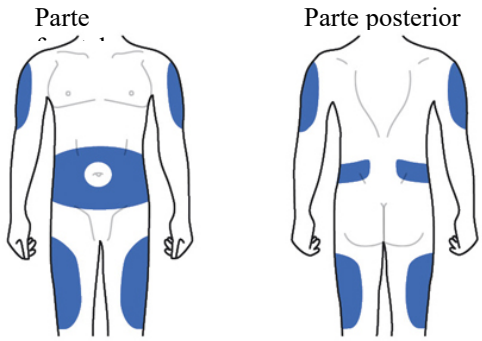
Después de activar la pluma:
- Una vez activada, mantenga la pluma Lyxumia por debajo de 30 ºC, No congele Lyxumia una vez que ha sido activado.
- No guarde la pluma Lyxumia con la aguja incorporada, ya que esto puede provocar contaminación y la posible entrada de aire, lo cual podría afectar a la exactitud de las dosis.
- Una vez que la pluma Lyxumia se ha activado, puede utilizarse durante 14 días. Deseche la pluma Lyxumia usada pasados14 días. Hágalo incluso si aún queda algo de medicamento en la pluma.

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

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

Medicamento con autorización anulada

Zonas de inyección



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

Preguntas y respuestas

¿Qué pasa si olvido activar la pluma Lyxumia o me inyecto antes de la activación?
Si se inyecta por accidente antes de activar la pluma, no lo corrija administrándose una segunda inyección. Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero por si fuera necesario un control de azúcar en sangre.

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

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

¿Qué pasa si cuesta empujar el botón de inyección en todo su recorrido?
La aguja puede estar bloqueada, o quizás no se haya enroscado adecuadamente. Saque la aguja de la piel y retírela de la pluma. Inserte una nueva aguja y repita los pasos D y E. Si todavía cuesta presionar el botón de inyección, es posible que la pluma Lyxumia esté dañada. No utilice esta pluma Lyxumia. Pida consejo a médico, farmacéutico o enfermero.

Si tiene cualquier duda sobre Lyxumia o sobre la diabetes, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero o contacte con el representante local del Titular de la Autorización de Comercialización que figura en este “prospecto: información para el usuario” (que se incluye por separado en la caja).

Medicamento con autorización anulada

Lyxumia

lixisenatida

INSTRUCCIONES DE USO

Envase de inicio de tratamiento – Contiene dos plumas precargadas con 14 dosis cada una.
Una pluma verde de **10 microgramos** (Lyxumia 10 microgramos solución inyectable), cada dosis contiene **10 microgramos en 0,2 ml**.
Una pluma morada de **20 microgramos** (Lyxumia 20 microgramos solución inyectable), cada dosis contiene **20 microgramos en 0,2 ml**

Sección 1 – INFORMACIÓN IMPORTANTE

Lea detenidamente estas instrucciones antes de utilizar sus plumas Lyxumia.
Conserve este prospecto para cualquier futura consulta.

Información sobre la pluma Lyxumia

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

Acerca de su Envase para la Iniciación del Tratamiento

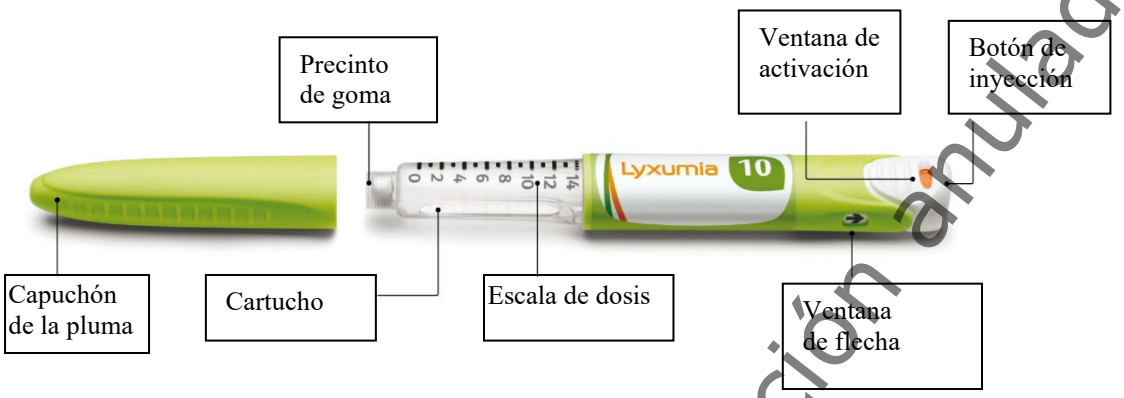
El envase de Inicio de Tratamiento incluye dos plumas de colores diferentes. Cada pluma contiene una dosis diferente de Lyxumia. Ambas plumas se utilizan de la mima manera.

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

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

Medicamento con autorización anulada

Acerca de sus plumas Lyxumia
Pluma Lyxumia verde de 10 microgramos



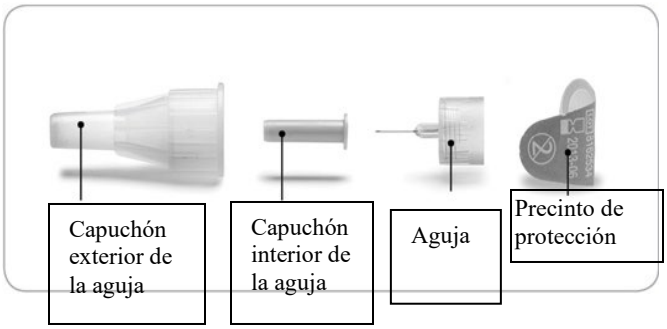
Pluma Lyxumia morada de 20 microgramos

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

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

Medicamento con autorización anulada

Acerca de su aguja (suministrada aparte)



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

Sección 2 – PRIMEROS PASOS

Comience con la Pluma Lyxumia verde de 10 microgramos.

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

Primero active su nueva pluma

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

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

Medicamento con autorización anulada

Pluma nueva
(ventana naranja)

Pluma lista para las inyecciones
(ventana blanca)

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

Cómo activar su nueva pluma Lyxumia

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

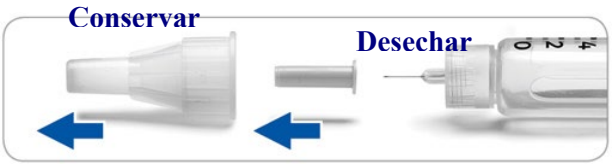
Compruebe el líquido. Debe ser transparente, incoloro y sin partículas visibles. Si no es así, no utilice este Envase de Inicio de Tratamiento. Contacte con su médico, farmacéutico o enfermero.

Compruebe que la ventana de activación esté de color naranja.

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

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

Medicamento con autorización anulada



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

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

Tire del botón de inyección firmemente hasta que se detenga.

Ahora la flecha estará apuntando hacia la aguja.

Medicamento con autorización anulada

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

Dirija la aguja hacia un recipiente adecuado (como un vaso o una servilleta de papel) para recoger el líquido y eliminarlo.
Presione el botón de inyección en todo su recorrido. Puede que oiga o sienta un “click”.
Mantenga apretado el botón de inyección y cuente lentamente hasta 5 para extraer las últimas gotas.

Si no sale líquido, consulte la sección "Preguntas y respuestas".
Compruebe que la ventana de activación esté ahora de color blanco.

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

No debe activarla de nuevo.

No es necesario que sustituya la aguja entre la activación de la pluma y la primera inyección.
Para inyectar la primera dosis, vaya directamente a la Sección 3, paso C.

Dar la vuelta

Medicamento con autorización anulada

Sección 3 - USO DIARIO DE LA PLUMA

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

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

Compruebe el líquido. Debe ser transparente, incoloro y sin partículas visibles. Si no es así, no utilice este envase para la Iniciación del Tratamiento.
Si observa burbujas de aire, consulte la sección "Preguntas y respuestas".
Compruebe el número de dosis de la pluma. Se muestra por la posición del émbolo negro en la escala de dosis.
Compruebe que la ventana de activación esté de color blanco. Si está de color naranja, vaya a la Sección 2.
Compruebe la etiqueta de la pluma para asegurarse de que utiliza el medicamento correcto.

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

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

Medicamento con autorización anulada

Tenga cuidado de no pincharse cuando la aguja quede expuesta.

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

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

Tire del botón de inyección firmemente hasta que se detenga.

Ahora la flecha estará apuntando hacia la aguja.

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

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

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

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

Medicamento con autorización anulada

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

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

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

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

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

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

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

Sección 4 – CAMBIO A LA PLUMA MORADA

Uso completo de la pluma verde de 10 microgramos

Medicamento con autorización anulada

La pluma Lyxumia verde de 10 microgramos estará vacía cuando el émbolo negro haya alcanzado el "0" en la escala de dosis y ya no pueda tirarse del botón de inyección completamente hacia fuera.

Cuando la pluma Lyxumia verde de 10 microgramos esté vacía, debe continuar el tratamiento, inyectándose cuando corresponda y utilizando la pluma Lyxumia morada de 20 microgramos. Esta se utiliza exactamente de la misma manera.

Uso de la pluma morada de 20 microgramos

Activación de la pluma morada de 20 microgramos

La pluma Lyxumia morada de 20 microgramos debe activarse también antes de su uso. Siga todos los pasos de la Sección 2.

Uso de la pluma morada de 20 microgramos
Para inyectar una dosis con la pluma Lyxumia morada de 20 microgramos, siga todos los pasos de la Sección 3. Repita el procedimiento de la Sección 3 para cada inyección diaria hasta que la pluma esté vacía.

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

Pluma	Fecha de activación	Fecha en que tiene que desecharse
10 microgramos	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___
20 microgramos	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___

Conservación

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

Antes de activar la pluma:
- Guarde las plumas Lyxumia no utilizadas en la nevera (2°C a 8 °C).
- No congele las plumas Lyxumia y no utilice Lyxumia si ha estado congelado.

Medicamento con autorización anulada

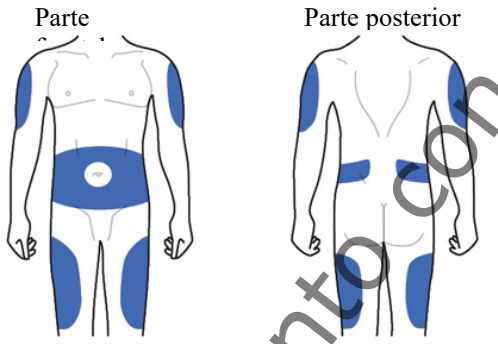
- Deje que la pluma se atempere antes de utilizarla.

Después de activar la pluma:
- Una vez activada, mantenga la pluma Lyxumia por debajo de 30 ºC, No congele Lyxumia una vez que ha sido activado.
- No guarde la pluma Lyxumia con la aguja incorporada, ya que esto puede provocar contaminación y la posible entrada de aire, lo cual podría afectar a la exactitud de las dosis.
- Una vez que la pluma Lyxumia se ha activado, puede utilizarse durante 14 días. Deseche la pluma Lyxumia usada pasados14 días. Hágalo incluso si aún queda algo de medicamento en la pluma.

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

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

Zonas de inyección



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

Preguntas y respuestas

¿Qué pasa si olvido activar la pluma Lyxumia o me inyecto antes de la activación?
Si se inyecta por accidente antes de activar la pluma, no lo corrija administrándose una segunda inyección. Contacte con su profesional sanitario por si fuera necesario un control de azúcar en sangre.

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

¿Por qué no sale líquido durante la activación?

Medicamento con autorización anulada

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

¿Qué pasa si cuesta empujar el botón de inyección en todo su recorrido?
La aguja puede estar bloqueada, o quizás no se haya enroscado adecuadamente. Saque la aguja de la piel y retírela de la pluma. Inserte una nueva aguja y repita los pasos D y E. Si todavía cuesta presionar el botón de inyección, es posible que la pluma Lyxumia esté dañada. No utilice este envase de Inicio de Tratamiento. Pida consejo a su médico farmacéutico o enfermero.

Si tiene cualquier duda sobre Lyxumia o sobre la diabetes, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero o contacte con el representante local del Titular de la Autorización de Comercialización que figura en este “prospecto: información para el usuario” (que se incluye por separado en la caja).

Medicamento con autorización anulada