

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA, CON SOLVENTE**  
**EXENATIDA 2 mg**

## 1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada inyector pre-llenado con 0,65 mL de suspensión inyectable contiene:

Exenatida	2,76 mg
(Equivalente a 2,0 mg de exenatida por dosis)	

**Excipientes c.s.: Polvo: (Según fórmula aprobada en el registro sanitario).**  
**Disolvente: (Según fórmula aprobada en el registro sanitario).**

## 2. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y Disolvente para suspensión inyectable de liberación prolongada  
El polvo es de color blanco a blanquecino.  
El disolvente es una solución transparente, de incolora a amarillo pálido, a café pálido.

## 3. DATOS CLÍNICOS

### 3.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

En adultos que no han logrado un control glicémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales.

### 3.2. Posología

#### Posología

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

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

Cuando se añade Bydureon a un tratamiento ya existente con metformina y/o tiazolidindiona, se puede continuar con la misma dosis de metformina y/o tiazolidindiona. Cuando se añade Bydureon a un tratamiento con una sulfonilurea, se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 3.4).

Bydureon debe administrarse una vez a la semana, el mismo día cada semana. En caso de ser necesario se puede cambiar el día de la administración semanal, siempre que la siguiente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

dosis se administre al menos un día después (24 horas). Bydureon se puede administrar a cualquier hora del día, con o sin comidas.

Si se olvida una dosis, ésta se debe administrar tan pronto como sea posible. Para la siguiente inyección, los pacientes pueden volver a su día elegido de inyección. Sin embargo, sólo se debe administrar una inyección en un periodo de 24 horas.

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

Si una vez suspendido el tratamiento con Bydureon se inicia un tratamiento antidiabético diferente, se debe tener en cuenta la liberación prolongada de Bydureon (ver sección 4.2).

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario un ajuste de la dosis basado en la edad. Sin embargo, se debe tener en cuenta la función renal del paciente, dado que generalmente ésta empeora con la edad (ver pacientes con insuficiencia renal). La experiencia clínica en pacientes > 75 años es muy limitada (ver sección 4.2).

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min). La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 50 ml/min) es muy limitada (ver sección 4.2). No se recomienda el uso de Bydureon en estos pacientes.

El uso de Bydureon no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver sección 3.4).

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Bydureon en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 4.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

#### Forma de administración

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

Se recomienda encarecidamente una formación apropiada para quienes administren el producto y no sean profesionales sanitarios. El paciente debe seguir cuidadosamente las "Instrucciones para el usuario" incluidas en el envase.

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

Para consultar las instrucciones de suspensión del medicamento antes de la administración, ver sección 5.6 e "Instrucciones de uso".

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

**3.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la fórmula.

**3.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

Bydureon no debe ser administrado mediante inyección intravenosa o intramuscular.

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

Insuficiencia renal

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

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

Enfermedad gastrointestinal grave

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

Pancreatitis aguda

Se ha asociado el uso de agonistas del receptor de GLP-1 al riesgo de desarrollar pancreatitis aguda.

Se han notificado, de forma espontánea, casos raros de pancreatitis aguda con Bydureon. Se ha observado resolución de la pancreatitis con tratamiento de soporte, sin embargo, se han notificado casos muy raros de pancreatitis necrotizante o hemorrágica y/o muerte. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Si hay sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

Bydureon; si se confirma pancreatitis aguda, el tratamiento con Bydureon no se debe reiniciar. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Medicamentos concomitantes

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

Hipoglucemia

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

Pérdida de peso acelerada

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

Interacción con warfarina

Se han notificado algunos casos de aumento del INR (Razón Normalizada Internacional), algunas veces asociados con sangrado, con el uso concomitante de warfarina y exenatida (ver sección 3.5).

Suspensión del tratamiento

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

**3.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

Cuando se administraron comprimidos de 1.000 mg de paracetamol, con o sin comida, después de 14 semanas de tratamiento con Bydureon, no se observaron cambios significativos en el AUC del paracetamol en comparación con el periodo control. La Cmax del paracetamol disminuyó un 16 % (en ayunas) y un 5 % (después de comer) y el tmax aumentó de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

aproximadamente 1 hora en el período control a 1,4 horas (en ayunas) y 1,3 horas (después de comer).

Sulfonilureas

Puede ser necesario un ajuste de la dosis de sulfonilurea, debido al incremento del riesgo de hipoglucemia asociado con la terapia con sulfonilureas (ver secciones 3.2 y 3.4).

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

Inhibidores de la Hidroximetilglutaril Coenzima A reductasa:

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

Warfarina

Cuando se administró warfarina 35 min después de exenatida dos veces al día, se observó un retraso en el  $t_{max}$  de aproximadamente 2 h. No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la  $C_{max}$  o el AUC. Se ha notificado un aumento del INR durante el uso concomitante de warfarina y exenatida dos veces al día. Se debe vigilar el INR al inicio del tratamiento con Bydureon en pacientes en tratamiento con warfarina y/o derivados del cumarol (ver sección 3.8).

Digoxina y lisinopril

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

Etinil estradiol y levonorgestrel

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

Población pediátrica

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

### **3.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Mujeres en edad fértil

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

Embarazo

No existen datos suficientes relativos al uso de Bydureon en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 4.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. No se debe utilizar Bydureon durante el embarazo y se recomienda el uso de insulina.

Lactancia

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

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en seres humanos.

**3.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

**3.8. Reacciones adversas**Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 5$  % de los tratados con Bydureon) fueron principalmente gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y estreñimiento). La reacción adversa notificada de forma aislada con mayor frecuencia fue náuseas, asociada con el inicio del tratamiento y que disminuyó a lo largo del tiempo. Además, se dieron reacciones en el lugar de la inyección (prurito, nódulos, eritema), hipoglucemia (con una sulfonilurea) y dolor de cabeza. La mayoría de las reacciones adversas asociadas con Bydureon fueron de intensidad leve a moderada.

Desde la comercialización de exenatida dos veces al día se han comunicado raramente casos de pancreatitis aguda e insuficiencia renal aguda (ver sección 3.4).

Resumen tabulado de reacciones adversas

En la Tabla 1, más abajo, se indica la frecuencia de las reacciones adversas de Bydureon con una incidencia en los ensayos clínicos  $\geq 1$  %.

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

Además, en la Tabla 1 se incluyen las notificaciones espontáneas de los acontecimientos que no fueron observados en los ensayos clínicos (frecuencia considerada como desconocida) o que fueron observados en ensayos clínicos que utilizaron la base de datos de ensayos clínicos para estimar la frecuencia.

Las reacciones adversas observadas tras la comercialización y en ensayos clínicos de exenatida dos veces al día que no se han observado con Bydureon con una incidencia  $\geq 1$  % se muestran que la Tabla 2, a continuación.

Las reacciones se enumeran a continuación según la terminología MedDRA, por sistema de clasificación de órganos y frecuencia absoluta. Las frecuencias se clasifican como: muy

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN  
PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

Tabla 1: Reacciones adversas de Bydureon identificadas a partir de ensayos clínicos y notificaciones espontáneas

Sistema de clasificación de órganos / términos de las reacciones adversas	Frecuencia de aparición					
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>						
Reacción anafiláctica						X <sup>2</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Hipoglucemia (con una sulfonilurea)	X <sup>1,3</sup>					
Disminución del apetito		X <sup>1,3</sup>				
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Cefalea		X <sup>1,3</sup>				
Mareos		X <sup>1,3</sup>				
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Obstrucción intestinal			X <sup>4</sup>			
Pancreatitis aguda (ver sección 3.4)						X <sup>2</sup>
Náuseas	X <sup>1,3</sup>					
Vómitos	X <sup>1,3</sup>					
Diarrea	X <sup>1,3</sup>					
Dispepsia		X <sup>1,3</sup>				
Dolor abdominal		X <sup>1,3</sup>				
Enfermedad por reflujo gastroesofágico		X <sup>1,3</sup>				
Distensión abdominal		X <sup>1</sup>				
Erucción		X <sup>1</sup>				
Estreñimiento	X <sup>1</sup>					
Flatulencia		X <sup>1,3</sup>				
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Erupción macular y papular						X <sup>2</sup>
Prurito y/o urticaria			X <sup>1</sup>			
Edema angioneurótico						X <sup>2</sup>
Absesos y celulitis en el lugar de la inyección						X <sup>5</sup>
<b>Trastornos renales y urinarios</b>						
Alteración de la función renal, que incluye insuficiencia renal aguda, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal y aumento de la creatinina sérica (ver sección 3.2)						X <sup>2</sup>
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>						
Prurito en el lugar de la inyección	X <sup>1</sup>					
Fatiga		X <sup>1,3</sup>				
Eritema en el lugar de la inyección		X <sup>1</sup>				
Erupción en el lugar de la inyección		X <sup>1</sup>				
Somnolencia		X <sup>1</sup>				

<sup>1</sup> Frecuencia basada en los datos de los ensayos clínicos de Bydureon. n= 592 total, (pacientes tratados con sulfonilurea n= 135)

<sup>2</sup> Frecuencia basada en los datos de las notificaciones espontáneas de Bydureon.

<sup>3</sup> Las reacciones se produjeron en el mismo intervalo de frecuencia en el grupo de tratamiento con



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

exenatida dos veces al día.

<sup>4</sup> Frecuencia basada en la base de datos de ensayos clínicos de Bydureon n=2.898 (que incluye todos los estudios completados de eficacia y seguridad a largo plazo)

<sup>5</sup> Notificaciones tras la comercialización

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

Sistema de clasificación de órganos / términos de las reacciones adversas	Frecuencia de aparición					
	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Rara	Muy rara	No conocida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Deshidratación, generalmente asociada a náuseas, vómitos y/o diarrea.				X <sup>2</sup>		
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Disgeusia			X <sup>2</sup>			
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Hiperhidrosis		X <sup>1</sup>				
Alopecia				X <sup>2</sup>		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>						
Astenia		X <sup>1</sup>				
Sensación de nerviosismo		X <sup>1</sup>				
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Aumento de la razón normalizada internacional con el uso concomitante de warfarina, algunas notificaciones asociadas a hemorragias (ver sección 3.4)				X <sup>2</sup>		

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

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

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### *Hipoglucemia*

La incidencia de hipoglucemia aumentó cuando se utilizó Bydureon en combinación con una sulfonilurea (15,9 % frente a 2,2 %) (ver sección 3.4). Para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado con el uso de una sulfonilurea, se puede considerar una reducción en la dosis de la sulfonilurea (ver secciones 3.2 y 3.4).

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

*Náuseas*

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

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

*Reacciones en el lugar de la inyección*

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

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

*Inmunogenicidad*

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

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

En ensayos clínicos con Bydureon, aproximadamente el 45 % de los pacientes desarrollaron títulos bajos de anticuerpos frente a exenatida en el momento de la evaluación del estudio. En conjunto, el porcentaje de pacientes con anticuerpos positivos fue uniforme a lo largo de los ensayos clínicos. En general, el nivel de control glucémico (HbA1c) fue comparable al observado en aquellos pacientes sin títulos de anticuerpos. Por término medio, el 12 % de los pacientes en los estudios de fase 3 tuvieron títulos más altos de anticuerpos. En una proporción de éstos no existió respuesta glucémica a Bydureon al final del periodo controlado de los estudios; el 2,6 % de los pacientes mostraron una ausencia de mejoría de la glucosa con títulos más altos de anticuerpos mientras que el 1,6 % no mostraron una mejoría de la glucosa en pacientes con anticuerpos negativos.

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos frente a exenatida tendieron a padecer más reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo: enrojecimiento de la piel y picor), pero por

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

lo demás, tuvieron la misma frecuencia y tipo de acontecimientos adversos que aquellos sin anticuerpos frente a exenatida.

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

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

*Pérdida de peso acelerada*

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

*Aumento de la frecuencia cardíaca*

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

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 formulario de eventos adversos disponible en la página web [www.astrazeneca.cl](http://www.astrazeneca.cl)

### **3.9. Sobredosis**

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

## **4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **4.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

Mecanismo de acción

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

Exenatida incrementa, de forma glucosa-dependiente, la secreción de insulina de las células beta del páncreas. A medida que la concentración de glucosa sanguínea disminuye, la secreción de insulina decrece. Cuando se utilizó exenatida en combinación con metformina y/o una tiazolidindiona, no se observó un incremento de la incidencia de hipoglucemia en comparación con placebo combinado con metformina y/o una tiazolidindiona, lo que pudiera ser debido a este mecanismo insulínico dependiente (ver sección 3.4).

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

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

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

Efectos farmacodinámicos

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

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

Eficacia clínica y seguridad

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

Control glucémico

En dos estudios, se ha comparado Bydureon 2 mg una vez a la semana con exenatida 5  $\mu$ g dos veces al día durante 4 semanas seguido de exenatida 10  $\mu$ g dos veces al día. Un estudio fue de 24 semanas de duración (n = 252) y el otro de 30 semanas (n = 295) seguido de una extensión abierta donde todos los pacientes fueron tratados con Bydureon 2 mg una vez a la semana durante 22 semanas más (n = 243). En ambos estudios, la disminución de la HbA1c fue evidente en ambos grupos de tratamiento ya en la primera medida post-tratamiento de la HbA1c (semana 4 ó 6).

Bydureon mostró una reducción estadísticamente significativa de la HbA1c en comparación con los pacientes que recibieron exenatida dos veces al día (Tabla 3).

En ambos estudios se observó un efecto clínicamente relevante sobre la HbA1c en los pacientes tratados con Bydureon y exenatida dos veces al día, independientemente de los tratamientos antidiabéticos previos.

En los dos estudios, el número de sujetos que lograron una reducción clínica y estadísticamente significativa de la HbA1c de  $\leq$  7 % ó  $<$  7 % fue superior en Bydureon en comparación con exenatida dos veces al día ( $p < 0,05$  y  $p = < 0,0001$  respectivamente).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN  
PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

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

Los pacientes que completaron el estudio controlado de 30 semanas y la extensión del estudio no controlada, tuvieron reducciones adicionales en la HbA1c y pérdida de peso sostenida durante al menos 52 semanas. Los pacientes evaluables que cambiaron de exenatida dos veces al día a Bydureon (n = 121) lograron la misma mejoría en la HbA1c de - 2,0 %, al final de la extensión de 22 semanas en comparación con el nivel basal, que los pacientes tratados con Bydureon durante 52 semanas.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

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

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

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

	<b>Bydureon 2 mg</b>	<b>Insulina Glargina<sup>1</sup></b>
N	233	223
<b>HbA<sub>1c</sub> media (%)</b>		
Basal	8,3	8,3
Cambio con respecto al valor basal ( ± EE)	-1,5(±0,1) *	-1,3(±0,1)*
<b>Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95 %)</b>	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
<b>Pacientes (%) que alcanzaron HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	62	54
<b>Cambio en la glucosa plasmática en ayunas (mmol/l) ( ± EE)</b>	-2.1(±0,2)	-2,8 (±0,2)
<b>Peso corporal medio (kg)</b>		
Basal	91	91
Cambio con respecto al valor basal ( ± EE)	-2,6 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
<b>Media de la diferencia de los cambios con respecto al valor basal entre los tratamientos (IC 95 %)</b>	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

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

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

En un estudio doble ciego de 26 semanas, se comparó Bydureon con la dosis diaria máxima de sitagliptina y pioglitazona en sujetos que también tomaban metformina. Todos los grupos de tratamiento presentaron una reducción significativa en la HbA<sub>1c</sub> en comparación con la situación basal.

Bydureon demostró superioridad tanto a sitagliptina como a pioglitazona respecto al cambio de la HbA<sub>1c</sub> frente al valor basal.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

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

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

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

#### Peso corporal

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

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

#### Glucosa plasmática/sérica

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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

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

#### Función de la célula beta

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

#### Presión arterial

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

#### Lípidos en ayunas

Bydureon no ha mostrado efectos adversos sobre los parámetros lipídicos.

### **4.2. Propiedades farmacocinéticas**

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

#### Absorción

Tras la administración semanal de 2 mg de Bydureon, las concentraciones medias de exenatida excedieron las concentraciones mínimas eficaces (~ 50 pg/ml) en dos semanas con un aumento gradual en la media de la concentración de exenatida en plasma durante 6 a 7 semanas.

Posteriormente, se mantuvieron concentraciones de exenatida de aproximadamente 300 pg/ml, indicando que se había alcanzado el estado de equilibrio estacionario. Las concentraciones de exenatida en estado de equilibrio estacionario se mantienen durante el intervalo de una semana entre dosis, con una fluctuación mínima de pico a valle de esta concentración terapéutica media.

#### Distribución

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

#### Biotransformación y eliminación

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

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

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

*Pacientes con insuficiencia hepática*

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

*Sexo, raza y peso corporal*

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

*Pacientes de edad avanzada*

Los datos en pacientes de edad avanzada son limitados, pero sugieren que no hay cambios marcados en la exposición de exenatida con el aumento de edad hasta aproximadamente los 75 años. En un estudio farmacocinético de exenatida dos veces al día en pacientes con diabetes tipo 2, la administración de exenatida (10 µg) resultó en un aumento medio del AUC de exenatida del 36 % en 15 sujetos de edad avanzada, de 75 a 85 años de edad, en comparación con 15 sujetos de 45 a 65 años de edad, probablemente relacionado con la función renal reducida en el grupo de edad más avanzada (ver sección 3.2).

### **4.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

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

## **5. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **5.1. Incompatibilidades**

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

### **5.2. Periodo de eficacia**

2 años.

Después de la reconstitución

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

### **5.3. Precauciones especiales de almacenamiento**

Almacenar entre 2°C a 8°C, sin congelar.

Antes de su uso, el kit se puede conservar hasta 4 semanas a no más de ~~30~~ 25°C.

Conservar en el envase original protegido de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la mezcla del medicamento, ver sección 4.3.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

**5.4. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

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

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

No se debe utilizar Bydureon si ha sido congelado.

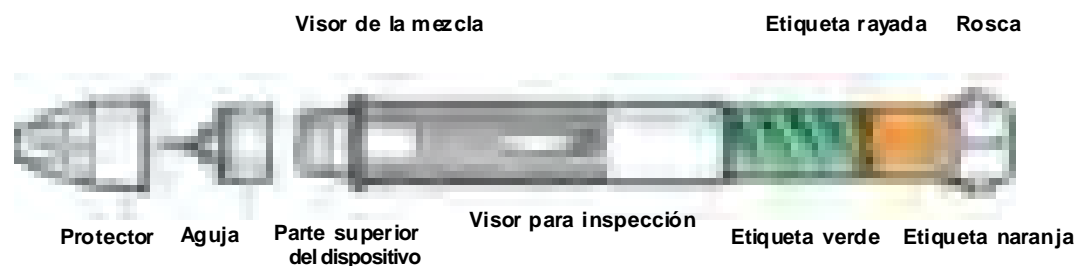
**6. Instrucciones de uso****Consejos Útiles**

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

**Antes de usar, lea cuidadosamente estas instrucciones de uso**

**Bydureon 2 mg suspensión inyectable de liberación prolongada en dispositivo recargado**

**Cómo usar el dispositivo precargado de Bydureon**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

Antes de usar el dispositivo, se recomienda que un profesional sanitario le enseñe cómo usarla correctamente.

En caso de personas no videntes o con poca visión, no es recomendable inyectarse este medicamento a menos que una persona entrenada pueda ayudarle a hacerlo.

### Paso 1: Prepare su dispositivo

Saque el dispositivo del refrigerador y déjelo **a temperatura ambiente** (a no más de 30 °C) durante 15 minutos como mínimo. **NO** utilice este dispositivo después de su fecha de caducidad.

**Lávese las manos** antes de manipular el estuche en el interior del cual se ubica el dispositivo.

**Abra la cubeta** tirando de la lengüeta de la esquina. A continuación, extraiga el dispositivo y la aguja. **Descártelo** si faltara

alguna de sus partes o si alguna estuviera rota.

**ESPERE  
15 minutos!**

**Compruebe el líquido** en el interior del visor de inspección. Debe ser transparente y

sin partículas. Es normal que se observe burbujas de aire en el líquido.

**Despegue la lengüeta de papel** del protector de la aguja.

**Coloque la aguja en el dispositivo** apretando y enroscándola en la parte superior del dispositivo hasta que quede bien firme. **NO retire todavía el protector de la aguja.**

REF: RF670060/15

REG. ISP N° F-22186/15

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN  
PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

**Paso 2: Mezcle su dosis**

**Mezcle el medicamento.** Mientras sostiene el dispositivo en forma vertical con el protector de la aguja hacia arriba, gire **lentamente** la rosca en sentido contrario a las agujas del reloj. **DETÉNGASE** cuando oiga un clic y la etiqueta verde desaparezca.



**Golpee el dispositivo con firmeza para mezclar.** Sostenga el dispositivo por el extremo de la etiqueta naranja y **golpéelo firmemente contra la palma de la mano. SIN** girar la rosca, **hágalo rotar en su mano** para que los golpes impacten uniformemente en distintos puntos del dispositivo (cada 20 golpes aproximadamente). Golpee el dispositivo precargado firmemente hasta que obtenga una suspensión de turbidez uniforme sin grumos. Es posible que tenga que dar 80 o más golpes y que el total del proceso pueda demorar hasta 3 minutos.



**Compruebe la suspensión.** Sostenga el dispositivo orientado hacia la luz y mire a través de ambos lados del visor de la mezcla. La solución **NO** debe contener **GRUMOS** y debe mostrar una turbidez uniforme.

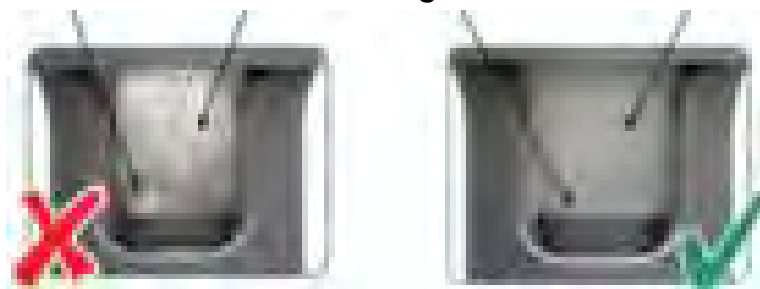
**Mal mezclado**  
Grumos, solución desigual

**Bien mezclado**  
Singumos, turbidez uniforme

REF: RF670060/15

REG. ISP N° F-22186/15

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**



**Para obtener la dosis completa, el medicamento debe estar bien mezclado.**

**Si no estuviera bien mezclado, siga golpeando y hágalo más firmemente.**

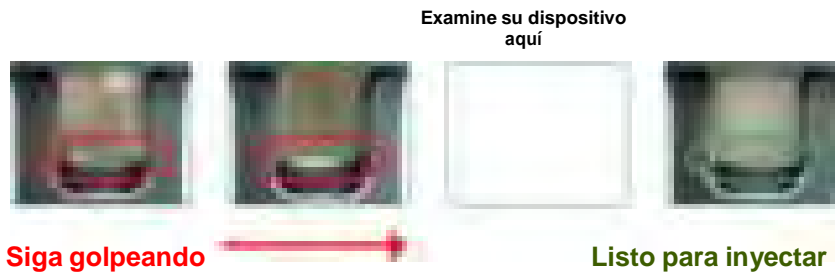


**NO continúe si el medicamento no está bien mezclado.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE LIBERACIÓN**  
**PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

Para obtener la dosis completa, el medicamento debe estar bien mezclado. Si no estuviera bien mezclado, siga golpeando durante más tiempo y más firmemente. **Es normal si observa burbujas de aire en el líquido, no le harán daño.**

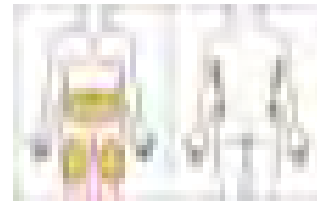
**Compare ambos lados del visor de la mezcla con las fotos que aparecen a continuación** colocando el dispositivo sobre el papel. Preste atención al **fondo**. Si **no observa grumos**, está preparada para la inyección.



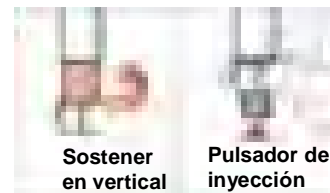
### Paso 3: Inyéctese su dosis

**IMPORTANTE: Una vez que el medicamento esté bien mezclado, debe inyectarse la dosis inmediatamente.** No puede guardarlo para usarlo más tarde.

**Escoja el sitio de inyección**, ya sea el abdomen, el muslo o la parte posterior del brazo. Puede inyectarse cada semana en la misma zona del cuerpo, pero eligiendo un sitio de inyección distinto dentro de esa zona. **Limpie la zona suavemente** con agua y jabón, o con un algodón mojado en alcohol.



**Gire la rosca para liberar el botón de inyección.** Mientras sostiene el **dispositivo hacia arriba**, gire la rosca hasta que la etiqueta naranja desaparezca y se libere el botón de inyección.



**NO** empuje todavía el botón de inyección.

**Retire el protector de la aguja** tirando de ella en línea recta. **NO la gire.** Es posible que observe unas gotas de líquido en la aguja o en la cubierta.



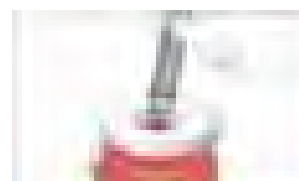


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE**  
**LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

**Inyéctese el medicamento.** Introduzca la aguja en su piel (subcutáneamente). Presione el pulsador de inyección con el pulgar hasta que oiga un clic. **Manténgalo así durante 10 segundos** para asegurar que se ha administrado toda la dosis.



**Deseche el dispositivo,** con la aguja puesta, en un contenedor para objetos corto-punzantes. **NO** intente volver a tapar ni reutilizar la aguja.



### Preguntas y respuestas frecuentes

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

El medicamento está bien mezclado cuando el aspecto del líquido es turbio desde ambos lados del visor. No se debe observar ningún grumo en el líquido. Puede ser útil sostener el dispositivo orientado hacia la luz para visualizar correctamente a través del visor. Si observa grumos de cualquier tamaño, golpee el dispositivo firmemente contra la palma de la mano hasta que se mezclen.

**2. Tengo problemas para mezclar la dosis. ¿Qué debo hacer?**

Recuerde, antes de preparar su dosis, deje el dispositivo fuera del refrigerador durante 15 minutos como mínimo. De esta forma alcanzará la temperatura ambiente. El medicamento se mezclará más fácilmente si el dispositivo está a temperatura ambiente.

Asegúrese de sostener el dispositivo por el extremo que contiene la rosca y la etiqueta naranja. Así podrá enroscar mejor el dispositivo y golpearlo más firmemente contra la palma de la mano. También puede ser útil golpear el visor de la mezcla por ambos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE**  
**LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

lados contra la palma de la mano. Si observa algún grumo, siga golpeando el dispositivo.

**3. Después de mezclar el medicamento, ¿cuánto tiempo puedo esperar antes de inyectarme?**

Debe administrarse su dosis inmediatamente después de mezclarla. Si no se administra su dosis inmediatamente, pueden formarse pequeños grumos del medicamento en el dispositivo y no se administraría toda la dosis.

**4. Estoy preparado para inyectarme la dosis. ¿Qué debo hacer si observo burbujas de aire en el dispositivo?**

Es normal que haya burbujas de aire en el dispositivo. El medicamento se inyecta en la piel (por vía subcutánea). Con este tipo de inyección, las burbujas de aire no le dañarán ni influirán en la dosis.

**5. ¿Qué tengo que hacer si no puedo apretar el pulsador de botón hasta el fondo cuando intento administrar mi dosis?**

Compruebe si ha enroscado completamente la aguja en el dispositivo. Asegúrese también de que ha girado la rosca hasta el tope, que la etiqueta naranja ha desaparecido y que aparece el botón de inyección.

Si aún sigue sin poder empujar el botón, puede ser que la aguja esté obstruida. Retire la aguja de su piel y sustitúyala por la aguja de repuesto que contiene el envase. Revise cómo colocar la aguja. Elija entonces un sitio de inyección diferente y termine de inyectarse la dosis.

Si sigue sin poder apretar el botón hasta el fondo, retire la aguja de su piel y descártelo.

**6. ¿Cómo sé si me he inyectado toda la dosis?**

Para asegurarse de que recibe toda la dosis, presione el botón de inyección con el pulgar hasta que oiga un clic. Después del clic, siga manteniendo la aguja dentro de la piel durante 10 segundos. Así dará tiempo suficiente para que todo el medicamento del dispositivo pase bajo la piel.

**7. ¿Cómo puedo desechar el dispositivo de Bydureon?**

Necesitará un contenedor para objetos corto-punzantes que sea lo suficientemente grande para contener el dispositivo completo con la aguja usada puesta. Asegúrese

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BYDUREON MICROESFERAS PARA SUSPENSIÓN INYECTABLE DE**  
**LIBERACIÓN PROLONGADA 2 mg, CON SOLVENTE**

de que el contenedor tiene tapa. Puede utilizar un contenedor para residuos biológicos, otro contenedor de plástico duro o un contenedor metálico. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse del dispositivo y las agujas una vez utilizados. No tire el contenedor a la basura.