



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4792

BUENOS AIRES,
16 JUN 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014347-14-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LYXUMIA / LIXISENATIDA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, LIXISENATIDA 50 mcg/ml (10 mcg/0,2ml) - LIXISENATIDA 100 mcg/ml (20 mcg/0,2ml), aprobada por Certificado N° 57.449.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

✓
Rp!



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° 4792

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 390 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada LYXUMIA / LIXISENATIDA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, LIXISENATIDA 50 mcg/ml (10 mcg/0,2ml) - LIXISENATIDA 100 mcg/ml (20 mcg/0,2ml), aprobada por Certificado N° 57.449 y Disposición N° 3801/14, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 310 a 324, 342 a 356 y 374 a 388, para los prospectos y de fojas 294 a 308, 326 a 340 y 358 a 372, para la información para el paciente.

Re. f. ✓
1



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4792

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3801/14 los prospectos autorizados por las fojas 310 a 324 y la información para el paciente autorizada por las fojas 294 a 308, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.449 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014347-14-7

DISPOSICIÓN N° 4792

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4792** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.449 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LYXUMIA / LIXISENATIDA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, LIXISENATIDA 50 mcg/ml (10 mcg/0,2ml) – LIXISENATIDA 100 mcg/ml (20 mcg/0,2ml).

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3801/14.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-008644-13-4.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 3801/14.	Prospectos de fs. 310 a 324, 342 a 356 y 374 a 388, corresponde desglosar de fs. 310 a 324. Información para el paciente de fs. 294 a 308, 326 a 340 y 358 a 372, corresponde desglosar de fs. 294 a 308.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

RF ✓



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.449 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{16 JUN 2015}....., del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-014347-14-7

DISPOSICIÓN N° **4792**

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Proyecto: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE / INSTRUCCIÓN PARA EL PACIENTE

Lyxumia® 10 mcg

Lixisenatida 50 mcg/ml (10 mcg/0,2 ml)

Lyxumia® 20 mcg

Lixisenatida 100 mcg/ml (20 mcg/0,2 ml)

Solución inyectable Vía de administración: subcutánea

Lea todo el Instructivo detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, ya que contiene información importante para usted.

Conserve este Instructivo. Es posible que tenga que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha prescrito a usted solamente. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas de la enfermedad sean los mismos que los suyos.

Si usted presenta algún efecto adverso, hable con su médico. Esto aplica para todos los posibles efectos adversos aún los no mencionados en este Instructivo.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es Lyxumia® y para qué se utiliza?
2. Antes de usar Lyxumia®
3. ¿Cómo debo utilizar Lyxumia®?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Cómo conservar y mantener Lyxumia®?
6. Información adicional

1. ¿Qué es Lyxumia® y para qué se utiliza?

Lyxumia® contiene la sustancia activa lixisenatida.

Se trata de un medicamento inyectable utilizado para ayudar a su cuerpo a controlar su nivel de azúcar en la sangre (glucemia) cuando es demasiado alto. Se utiliza en adultos con diabetes tipo 2.

Lyxumia® se utiliza con otros medicamentos para la diabetes cuando estos no son suficientes para controlar sus niveles de azúcar en la sangre. Estos pueden incluir:

- antidiabéticos orales (tales como metformina, pioglitazona, sulfonilureas) y / o,
- una insulina basal, un tipo de insulina que tiene efecto durante todo el día.

2. Antes de usar Lyxumia®

No utilice Lyxumia® si:

Usted es alérgico a lixisenatida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (que se enumeran en la sección 6).

Advertencias y precauciones:

Consulte a su médico antes de usar Lyxumia® si:

- Usted tiene diabetes tipo 1 o cetoacidosis diabética (una complicación de la diabetes que se presenta cuando el cuerpo no puede utilizar la glucosa debido a que no hay suficiente insulina), ya que este medicamento no será adecuado para usted.
- Usted tiene signos de inflamación grave del páncreas (pancreatitis aguda), como dolor estomacal (abdominal) severo que no desaparece.
- Alguna vez ha tenido inflamación del páncreas (pancreatitis).

- Si tiene un problema estomacal o intestinal severo, como una enfermedad de los músculos del estómago llamada "gastroparesia", que se traduce en retraso en el vaciamiento del estómago.
- Padece una enfermedad severa del riñón o si está en diálisis ya que el uso de este medicamento no se recomienda.
- Usted también está tomando una sulfonilurea o utilizando insulina basal. Esto es porque puede ocurrir un descenso del azúcar en sangre (hipoglucemia). Su médico puede querer controlar su nivel de azúcar en la sangre y, a continuación, decidir reducir la dosis de insulina basal o sulfonilurea. Lyxumia® no debe ser utilizado con una combinación de ambos: insulina basal y una sulfonilurea.
- Está tomando otros medicamentos, ya que existen otros medicamentos, como los antibióticos o los comprimidos o cápsulas gastroresistentes, que no deben permanecer demasiado tiempo en el estómago (ver sección Otros medicamentos y Lyxumia®).
- Usted experimenta pérdida de líquidos / deshidratación, por ejemplo, en caso de vómitos, náuseas y diarrea. Es importante evitar la deshidratación bebiendo mucho líquido, especialmente al inicio del tratamiento con Lyxumia®.
- Usted padece problemas cardíacos que puedan causar dificultad para respirar o hinchazón de los tobillos, ya que existe una experiencia limitada en esta población.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Lyxumia®

Dígale a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría usar cualquier otro medicamento.

El efecto de algunos medicamentos que ingiera pueden verse afectados por Lyxumia®. Algunos medicamentos, como los antibióticos o los comprimidos o cápsulas gastroresistentes que no deben permanecer demasiado tiempo en el estómago, puede ser que sea necesario que los tome al menos una hora antes o cuatro horas después de la inyección de Lyxumia®.

Embarazo y lactancia

Lyxumia® no debe utilizarse durante el embarazo. No se sabe si Lyxumia® puede dañar al feto. Lyxumia® no debe ser utilizado en la lactancia. No se sabe si Lyxumia® pasa a la leche materna. Si usted está embarazada o amamantando, o cree que puede estar embarazada o planea tener un bebé, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Si utiliza Lyxumia® con una sulfonilurea o insulina basal, puede presentar niveles bajos de azúcar (hipoglucemia). Esto puede hacer que sea difícil concentrarse y usted puede sentirse mareado o somnoliento. Si esto sucede, no conduzca ni maneje 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, esto es, esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento contiene metacresol que puede causar reacciones alérgicas.

3. ¿Cómo debo utilizar Lyxumia®?

Utilice siempre este medicamento exactamente como su médico le ha dicho. Consulte a su médico si no está seguro.

Los efectos adversos más frecuentes que se han reportado con Lyxumia[®] que pueden afectar a más de 1 de cada 10 usuarios (frecuencia muy común) fueron náuseas (sensación de malestar) y vómitos. Estos efectos secundarios fueron leves y generalmente desaparecieron con el tiempo.

Otros efectos adversos muy frecuentes reportados con Lyxumia[®]:

- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Niveles bajos de azúcar (hipoglucemia), especialmente cuando se utiliza Lyxumia[®] con insulina o sulfonilurea.

Las señales de advertencia de una hipoglucemia pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, dolor de cabeza, somnolencia, debilidad, mareos, confusión o irritabilidad, sensación de hambre, rápidos latidos del corazón y sensación de nerviosismo. Su médico le indicará qué hacer si usted presenta bajo nivel de azúcar.

Esto es más probable que ocurra si usted también está tomando una sulfonilurea o insulina basal. Su médico puede reducir la dosis de estos medicamentos antes de empezar a usar Lyxumia[®].

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

- Gripe (influenza)
- Resfrío (infección de las vías respiratorias superiores)
- Sensación de mareo
- Dificultad para digerir (dispepsia)
- Dolor de espalda
- Cistitis
- Infección viral
- Descenso de glucosa en sangre (hipoglucemia) (cuando Lyxumia[®] se administra con metformina)
- Somnolencia

Reacciones adversas poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 usuarios

- Ronchas (urticaria)

Si presenta algún efecto secundario, hable con su médico. Esto aplica para todos los posibles efectos secundarios no mencionados en este Instructivo.

5. ¿Cómo conservar y mantener Lyxumia[®]?

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

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

Antes del primer uso

Consérvese entre 2 °C a 8 °C. No congelar. Consérvese alejado del congelador.

Durante el uso de la lapicera

La lapicera puede utilizarse durante 14 días cuando se conserva a una temperatura por debajo de 30 °C. No congelar. No conservar con la aguja incorporada. Cuando no esté utilizando la lapicera, la tapa debe ser colocada en la lapicera para protegerla de la luz.

No se deshaga de cualquier medicamento a través de las aguas residuales o en la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no use. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

Composición de Lyxumia[®]

La sustancia activa es lixisenatida.



4792



- Cada dosis de Lyxumia® 10 mcg contiene 10 microgramos de lixisenatida (50 microgramos por mL).
- Cada dosis de Lyxumia® 20 mcg contiene 20 microgramos de lixisenatida (100 microgramos por mL).
- Los otros ingredientes son: glicerol 85%, acetato de sodio trihidratado, metionina, metacresol, ácido hidrocloclorhídrico concentrado / hidróxido de sodio para ajuste de pH, agua para inyección.

Qué aspecto tiene Lyxumia® y cuál es el contenido por caja

Lyxumia® es una solución transparente e incolora para inyección (inyectable) con un cartucho de vidrio insertado en una lapicera pre llenada.

Cada lapicera de color verde de Lyxumia® contiene 3 ml de solución, que permiten administrar 14 dosis de 10 microgramos de Lyxumia® 10 mcg.
Caja con 1 lapicera pre llenada.

Cada lapicera de color violeta de Lyxumia® contiene 3 ml de solución, que permiten administrar 14 dosis de 20 microgramos de Lyxumia® 20 mcg.
Caja con 1, 2 ó 6 lapiceras pre llenadas.

Un empaque de inicio del tratamiento también está disponible para su uso durante los primeros 28 días de tratamiento. La caja para inicio del tratamiento contiene una lapicera pre llenada color verde de Lyxumia® 10 microgramos y una lapicera pre llenada color violeta de Lyxumia® 20 microgramos.

INSTRUCTIVO DE USO

Lyxumia® 10 mcg

Lixisenatida 50 mcg/ml (10 mcg/0,2 ml)

Lyxumia® 20 mcg

Lixisenatida 100 mcg/ml (20 mcg/0,2 ml)

Lea con atención estas instrucciones antes de usar la lapicera/pluma de aplicación Lyxumia®. Conserve este instructivo/folleto para futura referencia.

Sección 1 - INFORMACIÓN IMPORTANTE

Información sobre la lapicera Lyxumia®

- **Sólo inyecte una dosis al día.**
- Cada lapicera Lyxumia® contiene 14 dosis preparadas. No hay necesidad de medir la dosis requerida
- Hable con su médico acerca de la técnica de inyección apropiada antes de usar Lyxumia®.
- Si no puede seguir cabalmente las instrucciones a solas, o no son capaces de manejar la lapicera (por ejemplo, si es invidente o tiene problemas de visión graves) utilice la lapicera Lyxumia® sólo si una persona puede ayudarle a seguir las instrucciones.

Acerca de su caja inicial

La caja de inicio de Lyxumia® contiene 2 lapiceras de diferente color. Cada lapicera contiene una diferente dosis de Lyxumia®.

La lapicera verde contiene 14 dosis; cada dosis contiene 10 microgramos de Lyxumia®.

La lapicera violeta contiene 14 dosis; cada dosis contiene 20 microgramos de Lyxumia®.

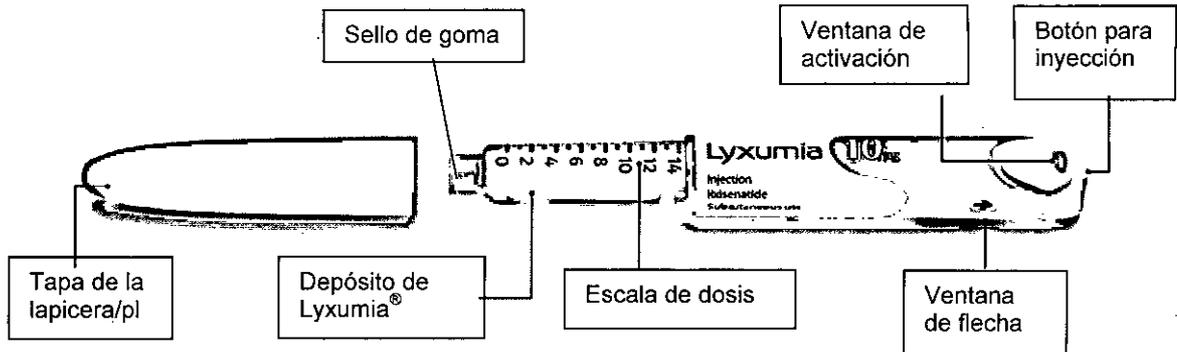
Debe empezar su tratamiento con la lapicera verde Lyxumia® de 10 mcg. Debe utilizar las 14 dosis de esta lapicera antes de usar la lapicera color violeta Lyxumia® de 20 mcg. Es muy importante

seguir exactamente esta secuencia para obtener el beneficio completo del medicamento Lyxumia® y limitar los efectos secundarios potenciales.

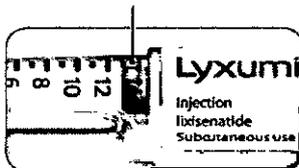
Ambas lapiceras se operan del mismo modo. Para aprender a activar una lapicera nueva y aplicar su dosis diaria, siga las Secciones 2, 3, 4 y 5.

Acerca de sus lapicera Lyxumia®

Lapicera verde de Lyxumia® 10 mcg



Lapicera color violeta de Lyxumia® 20 mcg



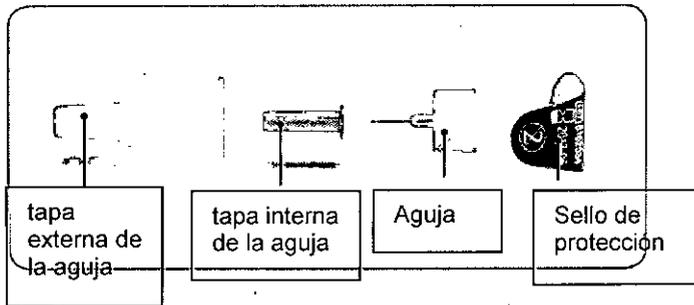
Émbolo negro
El émbolo avanzará con la escala de la dosis después de cada inyección. En el ejemplo anterior, el número de dosis muestra que quedan 13 dosis (o inyecciones).

- Las lapiceras sólo son para el uso personal. No las comparta con nadie.
- Siempre revise la etiqueta para asegurarse de que tenga la lapicera Lyxumia® correcta y que no ha caducado. El uso del medicamento equivocado puede dañar su salud.
- No intente extraer el líquido del depósito de Lyxumia® con una jeringa

Sobre su aguja (suministrada por separado)


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cerrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico



- Sólo use agujas aprobadas para su uso con Lyxumia®. Utilice agujas para lapiceras desechables de calibre 29 a 32 con la lapicera/pluma Lyxumia®
- Si la inyección la realiza otra persona, debe tener cuidado para evitar accidentes con la aguja, ya que podrías transmitir alguna infección
- Siempre use una aguja estéril nueva para cada inyección. Esto ayuda a evitar la contaminación o un bloqueo potencial de la aguja.

Sección 2 – PRIMEROS PASOS

Empiece con la lapicera verde Lyxumia 10 mcg.

- **No active la lapicera de color violeta Lyxumia 20 mcg hasta que haya terminado la lapicera verde.**
- **Activar la lapicera en el mismo día de la primera inyección.**

Debe activar su lapicera Lyxumia® antes de usarla por primera vez

- Antes de inyectar una dosis - antes de inyectar primero debe eliminar el exceso de líquido de su lapicera nueva. Esto se hace una vez y se llama la "activación" del proceso. Los siguientes pasos 1 a 5 muestran cómo hacer esto.
- La activación se hace para tener la seguridad de que trabaja correctamente y que la dosis para su primera inyección sea la correcta.
- **No repita** el proceso de activación antes de cada inyección o no obtendrá las 14 dosis de su lapicera Lyxumia®.

Las imágenes a continuación muestran cómo se ve su lapicera antes y después de la activación.

Lapicera nueva
(Ventana anaranjada)



Lista para aplicar las inyecciones
(Ventana blanca)



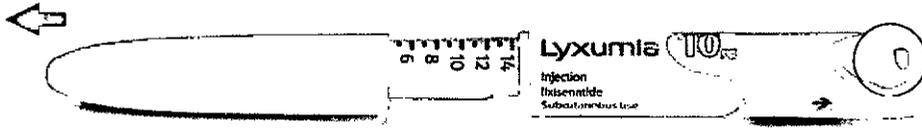
La lapicera se activó y está lista para aplicar las inyecciones. La ventana sigue en blanco.

Cómo activar su nueva lapicera Lyxumia®

Paso 1 Hale/tire la tapa y revise la lapicera.

Revise que la ventana de activación esté anaranjada.





Revise el líquido. Debe ser claro, incoloro y sin partículas. De lo contrario, no la use. Contacte su médico.

Paso 2 Inserte la aguja y retire las tapas de la aguja



Utilice siempre una aguja nueva para la activación.

Retire el sello protector de la tapa externa de la aguja.

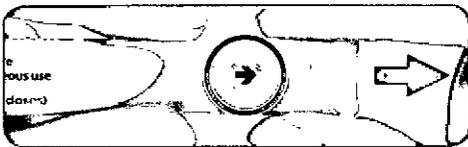
Alinee la aguja con la lapicera y manténgala recta mientras la enrosca con firmeza.



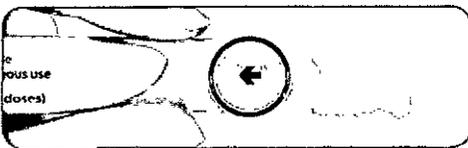
Tenga cuidado de no pincharse cuando la aguja esté expuesta.

Retire las tapas exterior y interior de aguja. Hale/Tire la tapa externa de la aguja y consérvela para retirar posteriormente la aguja.

Paso 3 Hale/Tire el botón de la inyección y revise la flecha

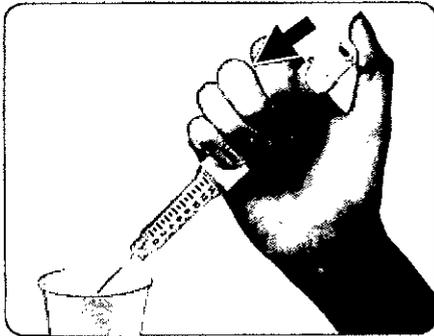


Hale/Tire totalmente hacia afuera el botón de la inyección.



Revise que ahora la flecha apunte hacia la aguja.

Paso 4 Presione y sostenga el botón de la inyección para eliminar el exceso de líquido

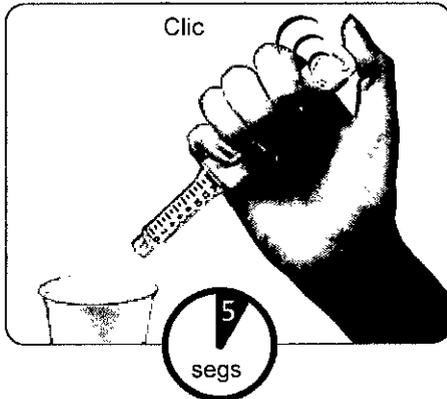


Apunte la aguja a un recipiente adecuado (por ej., vaso de papel o pañuelo desechable) en el que pueda vaciar el exceso de líquido para su eliminación.

Oprima hasta el fondo el botón de la inyección.

Tal vez sienta o escuche un "clic".

Mantenga oprimido el botón de la inyección y cuente lentamente hasta 5 a fin de expulsar las últimas gotas.



Si el líquido no sale vea la sección "Preguntas y respuestas".
Compruebe que la ventana de activación es ahora blanca.

Paso 5 Revise que la lapicera esté activada

No repita la activación para esta lapicera.

No tiene que reemplazar la aguja entre la activación y su primera inyección.

Continúe directamente a la Sección 3 – Paso C para su primera dosis.

Sección 3 – USO DIARIO DE LA LAPICERA

Sólo siga esta sección si la ventana de activación está en blanco.

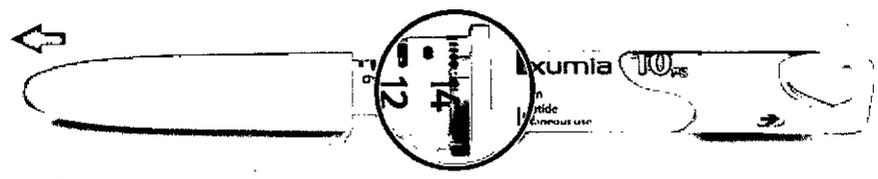
Sólo inyecte una dosis cada día.

Lávese las manos con agua y jabón antes de su uso.



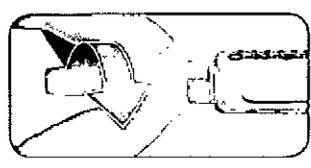
sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirfrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

Paso A Hale/Tire la tapa y revise la lapicera



Revise el líquido. Debe ser claro, incoloro y sin partículas. De lo contrario, no la use. En el caso de las burbujas de aire consulte la sección "Preguntas y respuestas". Revise el número de dosis en la lapicera como se indica mediante el émbolo negro. Revise la etiqueta en su lapicera para tener la seguridad de que tiene el medicamento correcto. Confirme que la ventana de activación está en blanco. Si está en anaranjado, pase a la Sección 2.

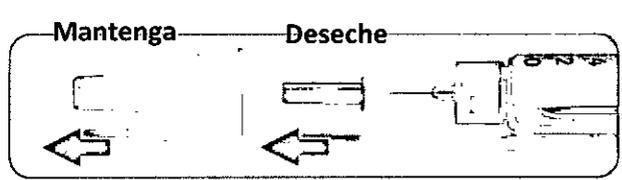
Paso B Inserte la aguja nueva y retire las tapas de la aguja



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

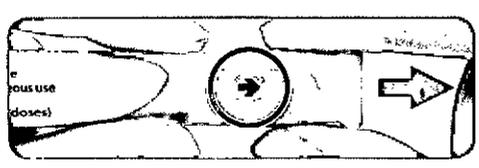
Retire el sello protector de la tapa externa de la aguja

Alinee la aguja con la lapicera y manténgala recta mientras la enrosca con firmeza.

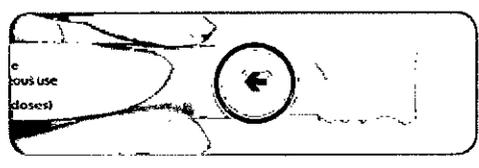


Tenga cuidado de no pincharse cuando la aguja esté expuesta. Retire las tapas exterior e interior de la aguja. Hale la tapa externa de la aguja y consérvela para retirar posteriormente la aguja.

Paso C Hale/Tire del botón de la inyección y revise la flecha



Hale/Tire totalmente hacia afuera el botón de la inyección.

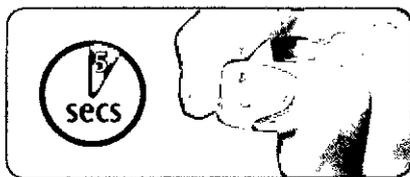
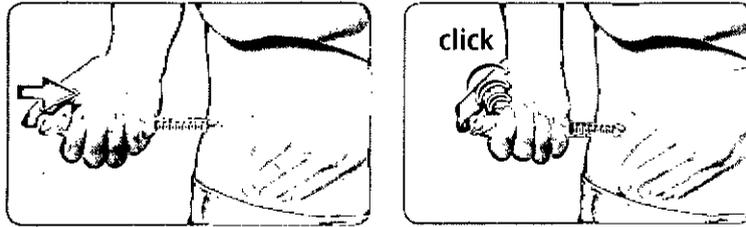


sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cetrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

✓
sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canton
Apoderada

Revise que ahora la flecha apunte hacia la aguja.

Paso D Oprima y sostenga el botón de la inyección para inyectar la dosis



Tome un pliegue de la piel e inserte la aguja (consulte la sección Sitios de inyección).

Oprima hasta el fondo el botón de la inyección. Tal vez sienta o escuche un "clic".

Mantenga oprimido el botón de la inyección y cuente lentamente hasta 5 para recibir la dosis completa.

Ya recibió su dosis. Retire la aguja de su piel.

Paso E Retire y deseche la aguja después de cada inyección

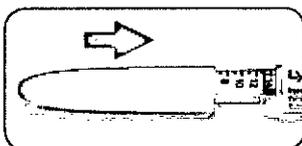


Coloque la tapa exterior de la aguja sobre una superficie plana. Deslice la aguja en la tapa exterior de la aguja.

Coloque de nuevo la tapa exterior de la aguja.



Apriete la tapa exterior de la aguja para sujetar la aguja y úsela para desenroscar la aguja de la lapicera



sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de la aguja ya usada.
Coloque de nuevo la tapa de la lapicera.

Paso F: Repita todos los pasos en la Sección 3 para sus siguientes inyecciones diarias.

Deseche una lapicera 14 días después de la activación, aunque todavía quede un poco de medicamento en la lapicera.

En cuanto deseche la lapicera verde, continúe con la **Sección 4** para iniciar el uso de la lapicera color violeta.

Sección 4 – CONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO

Uso completo de la lapicera verde de 10 mcg



La lapicera verde de Lyxumia® 10 mcg está vacía cuando el émbolo negro llega al "0" en la escala de dosificación y no se puede sacar el botón de la inyección.

En cuanto esté vacía la lapicera verde de Lyxumia® 10 mcg debe continuar con su tratamiento usando la lapicera de color violeta de Lyxumia® 20 mcg que se utiliza exactamente del mismo modo.

Uso de la lapicera color violeta de 20 mcg



Activación de la lapicera color violeta de 20 mcg

La lapicera de color violeta de Lyxumia® 20 mcg también se debe activar para su uso. Siga los pasos de la Sección 2.

Uso de la lapicera color violeta de 20 mcg

Para inyectar una dosis de la lapicera color violeta de Lyxumia® 20 mcg siga todos los pasos de la Sección 3. Repita la Sección 3 para sus inyecciones diarias hasta que la lapicera esté vacía.

Tabla de activación y desecho

En la tabla, escriba la fecha en que se activó la lapicera y la fecha para eliminación 14 días después.

Lapicera/lapicera	Fecha de activación	Fecha de eliminación
Por. ej.	dd / mm / aa	dd / mm / aa

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

10 mcg	___/___/___	___/___/___
20 mcg	___/___/___	___/___/___

Almacenamiento

Información general

- Conserve la lapicera de Lyxumia® en un lugar seguro fuera del alcance y la vista de los niños.
- Proteja la lapicera de Lyxumia® del polvo y la basura.
- Coloque de nuevo la tapa de la lapicera/pluma después de su uso a fin de protegerla de la luz.
- No utilice Lyxumia® después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja. La fecha de caducidad es el último día de ese mes.

Antes de la activación:

- Almacene la lapicera de Lyxumia® sin usar en el refrigerador, de 2 a 8 °C.
- No congele las lapicera de Lyxumia® ni use Lyxumia® si ha estado congelado.
- Permita que su lapicera se alcance a temperatura ambiente antes de usar.

Después de la activación:

- Almacene Lyxumia® por debajo de 30°C. No refrigere Lyxumia® una vez activado.
- No almacene la lapicera Lyxumia® con la aguja puesta. Una aguja fija podría dar lugar a la contaminación y al ingreso posible de aire que puedan afectar a la precisión de la dosis.
- En cuanto active la lapicera Lyxumia®, la puede usar hasta 14 días. Deseche una lapicera Lyxumia® usada después de 14 días, aunque todavía quede un poco de medicamento.

Desecho

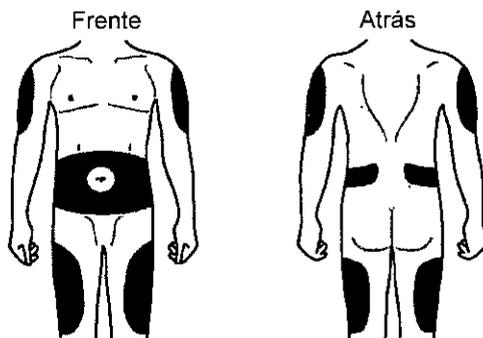
Coloque de nuevo la tapa antes de desechar la lapicera Lyxumia®.

- Deseche la lapicera Lyxumia®: pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no utilice.

Mantenimiento

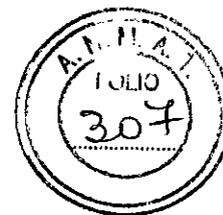
- Debe manejar la lapicera Lyxumia® con cuidado.
- Puede limpiar el exterior de la lapicera Lyxumia® con un paño húmedo.
- No remoje, lave ni lubrique la lapicera Lyxumia®, la puede dañar.
- Si le preocupa que esté dañada su lapicera Lyxumia®, no la use. Obtenga una nueva. No intente reparar la lapicera.

Sitios de inyección



sanofi-aventis Argentina S.A.
 Concepción A. M. Canton
 Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier L. Cirrincione
 Farmacéutico - M.N. 12.502
 Co-Director Técnico



Lyxumia® se puede inyectar subcutáneamente en cualquiera de las regiones que aparecen en azul, como el muslo, el abdomen o el antebrazo. Pregunte a su médico sobre la técnica de inyección correcta.

Preguntas y respuestas

¿Qué hago si se me olvida activar la lapicera/pluma Lyxumia® o inyectarme antes de la activación?

Si, por accidente, se inyecta antes de activar la lapicera, no lo corrija aplicándose una segunda inyección. Solicite asesoría a su médico sobre el monitoreo de su azúcar en la sangre.

¿Qué hago si hay burbujas en el depósito?

Es normal que haya pequeñas burbujas en el depósito. No le hará daño. Su dosis estará correcta y puede continuar con las instrucciones. Si necesita asesoría, póngase en contacto con su médico.

¿Qué pasa si no sale líquido durante la activación?

La aguja puede estar bloqueada o no atornillada correctamente. Retire la aguja de la lapicera, coloque una nueva y repita los pasos 4 y 5. Si todavía no sale líquido, su lapicera Lyxumia® puede estar dañada. No utilice esta lapicera de Lyxumia®. Contacte a su médico.

¿Qué hago si es difícil oprimir hasta el fondo el botón de la inyección?

Es probable que la aguja esté bloqueada o no esté bien enroscada. Extraiga la aguja de su piel y retire la aguja de la lapicera. Inserte una aguja nueva e intente una vez más. Si no sale líquido, tal vez esté dañado la lapicera Lyxumia®. No utilice esta lapicera Lyxumia®. Solicite asesoría a su médico.

Si tiene alguna pregunta acerca de Lyxumia® o sobre la diabetes pregunte a su médico.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado por Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstraße 50, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt am Main, Alemania

No todas las presentaciones pueden estar disponibles en su país.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires

Tel: 011 - 4732 5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57449

VENTA BAJO RECETA

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica, Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la fecha que está en la Página Web de la ANMAT

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Representante exclusivo en Paraguay sanofi-aventis Paraguay S.A.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico



4792



Av. Costanera y Calle 3 – Parque Barrail. Asunción – Paraguay.
Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.
Registro Sanitario N°

Director Técnico: Q.F. Jefferson L. Garbin. Registro Profesional N°: 4.372.

VENTA BAJO RECETA.

EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍA EMERGENCIAS MÉDICAS. GRAL SANTOS Y TEODORO S. MONGELÓS. TEL. 204 800. .

Importado de sanofi-aventis Argentina S.A.

sanofi-aventis Uruguay S.A.

Edificio Corporate El Plata, F. García Cortinas 2357 Piso 7 – 11300 – Montevideo.

Reg.M.S.P.N° 43805 (10 mcg) y 43806 (20 mcg) .

Dirección Técnica: Dra.Q.F.Graciela Chaín.

EN CASO DE INGESTA ACCIDENTAL O SOBREDOSIS, COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO (CIAT): HOSPITAL DE CLÍNICAS AVENIDA ITALIA S/N PISO 7 TEL: 1722

sanofi-aventis de Chile S.A.

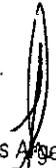
Mayor información disponible en el Departamento Médico de Sanofi-Aventis, teléfono 23667014.

Bolivia

Reg. San:

Última Revisión: CCDS V3_Lyxumia_PIP_sav002/Jun14 – Aprobado por Disposición ANMAT N°.....


sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canton
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

Proyecto: PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN**Lyxumia® 10 mcg**

Lixisenatida 50 mcg/ml (10 mcg/0,2 ml)

Lyxumia® 20 mcg

Lixisenatida 100 mcg/ml (20 mcg/0,2 ml)

Solución inyectable

Vía de administración: subcutánea

Industria Alemana

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA**Lyxumia® 10 mcg**

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

Excipientes: glicerol 85%, acetato de sodio trihidratado, metionina, metacresol, ácido hidroclorehídrico concentrado / hidróxido de sodio para ajuste de pH, agua para inyección c.s.p. 1 ml.

Lyxumia® 20 mcg

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

Excipientes: glicerol 85%, acetato de sodio trihidratado, metionina, metacresol, ácido hidroclorehídrico concentrado / hidróxido de sodio para ajuste de pH, agua para inyección c.s.p. 1 ml.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Medicamento antidiabético - reductor de la glucosa en sangre.

Código ATC:A10BX10

INDICACIONES

Lyxumia® está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos para alcanzar el control glucémico, en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales y/o insulina basal cuando estos, junto con la dieta y el ejercicio, no proporcionan un control glucémico adecuado.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos reductores de la glucosa en sangre, excluyendo insulinas.

FARMACODINÁMICAMecanismo de acción

Lixisenatida es un agonista potente y selectivo del receptor del GLP-1. El receptor del GLP-1 es el ligando para el GLP-1 natural, una hormona endógena del grupo de las incretinas que potencia la secreción de insulina glucosa-dependiente de las células beta pancreáticas.

La acción de lixisenatida es mediada a través de una interacción específica con los receptores de GLP-1, lo que conduce a un aumento de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular. Lixisenatida estimula la secreción de insulina cuando se encuentra aumentada la glucosa en sangre pero no durante la normogluceemia, lo cual limita el riesgo de hipogluceemia. Al mismo tiempo, se suprime la secreción de glucagón. En caso de hipogluceemia el mecanismo de rescate de secreción de glucagón se conserva. Lixisenatida mostró además una tendencia hacia la actividad insulíntrópica, incluyendo mejoramiento de la biosíntesis de insulina y estimulación de la proliferación de células beta en animales.

Lixisenatida hace más lento el vaciado gástrico, reduciendo con ello la velocidad a la cual aparece en la circulación la glucosa derivada de los alimentos. El efecto en el vaciado gástrico también podría contribuir a reducir el peso corporal.

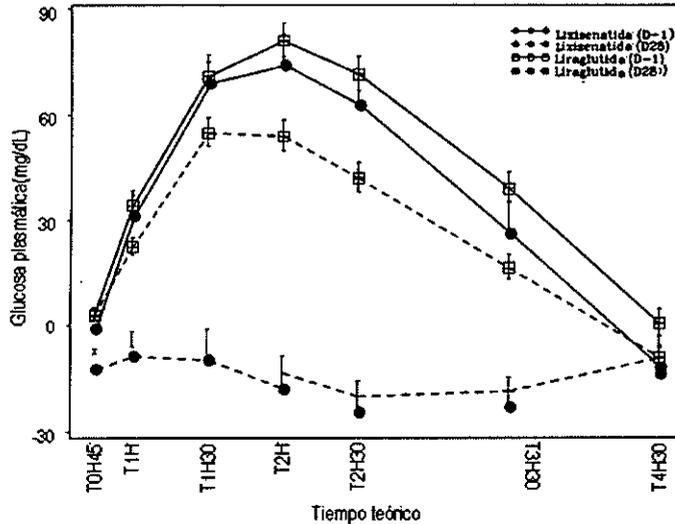
Efectos farmacodinámicos

Cuando se administra una vez al día, lixisenatida mejora el control glucémico por medio de los efectos reductores inmediatos y sostenidos de las concentraciones tanto postprandial como en ayunas en pacientes con diabetes tipo 2.

Este efecto en la glucosa post-prandial se confirmó en un estudio a 4 semanas versus 1,8 mg de liraglutida 1,8 mg una vez al día en combinación con metformina. En comparación con liraglutida, una dosis de 20 mcg de lixisenatida una vez al día demostró reducción superior del área bajo la curva de la glucemia post-prandial después de una prueba con alimento (desayuno sólido)

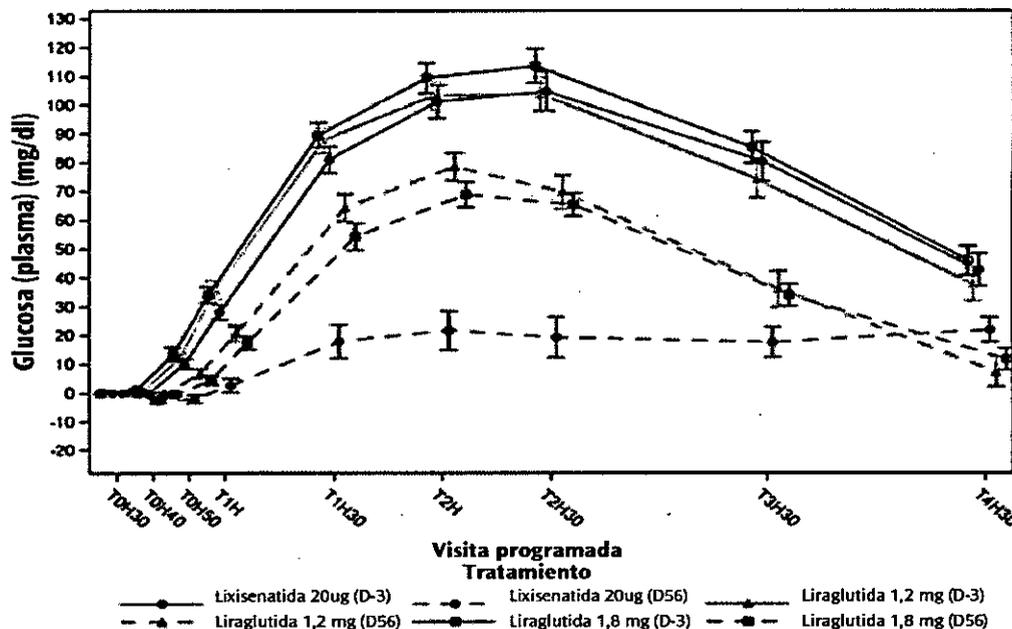
estandarizado) (ver Figura 1).

Figura 1: Media (\pm SEM) valor sustraído antes de la comida del perfil de glucemia post-prandial el Día -1 (línea de base) y el Día 28, por tratamiento



Esto fue además; comprobado en un estudio en comparación con liraglutida, administrada antes del desayuno con insulina glargina, con o sin metformina. En este estudio, la reducción de la línea de base en el ABC_{0:30-4:30h} de glucosa en sangre después de una prueba de comida (desayuno sólido estandarizado) fue: $-13,33 \text{ h} \times \text{mmol/l}$ ($-240,15 \text{ h} \times \text{mg/dl}$) en el grupo lixisenatide, $-7,32 \text{ h} \times \text{mmol/l}$ ($-131,82 \text{ h} \times \text{mg/dl}$) en el grupo liraglutida 1,2 mg y $-8,72 \text{ h} \times \text{mmol/l}$ ($-157 \text{ h} \times \text{mg/dl}$) en el grupo liraglutida 1,8 mg (ver Figura 2).

Figura 2: Media (\pm SEM) valor sustraído antes de la comida del perfil de glucemia post-prandial (mg/dl) el Día -3 (línea de base) y el Día 56, por tratamiento



sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canton
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

Eficacia clínica/ Estudios clínicos

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

Estos estudios incluyeron 3825 pacientes con diabetes tipo 2 (2445 pacientes aleatorizados a lixisenatida), 48,2 % de hombres y 51,8% de mujeres.

768 sujetos (447 aleatorizados a lixisenatida) tenían ≥65 años de edad y 103 sujetos (57 aleatorizados a lixisenatida) tenían ≥75 años de edad.

En los estudios de Fase III completados, se observó que más de 90% de la población de pacientes pudo permanecer con la dosis de mantenimiento de 20 mcg Lyxumia® una vez al día al final del periodo de tratamiento (24 semanas).

• Control glucémico

Lyxumia® demostró un efecto superior, en comparación con placebo, para reducir la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) independientemente del tratamiento de base, y Lyxumia® una vez al día mostró reducción no inferior de la HbA_{1c} en comparación con exenatida dos veces al día. Este efecto en la HbA_{1c} se mantuvo hasta por 2 años en los estudios a largo plazo.

La reducción de la HbA_{1c} fue significativa con la administración una vez al día en la mañana o en la tarde.

Tratamiento de combinación complementario con antidiabéticos orales

Lyxumia® en combinación con metformina, una sulfonilurea o una combinación de estos agentes, mostró reducciones clínica y estadísticamente significativas en la HbA_{1c}, en la glucosa plasmática en ayunas y en la glucosa post-prandial de 2 horas después de una prueba con alimento, en comparación con placebo al final del periodo principal de tratamiento de 24 semanas. (Tablas 1 y 2). 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 complementario a metformina sola

Tabla 1: Estudios controlados con placebo en combinación con metformina (resultados de 24 semanas).

	Metformina como tratamiento de base					
	Lixisenatida 20 mcg		Placebo (N= 159)	Lixisenatida 20 mcg		Placebo (N= 170)
	Inicio de la dosis en dos pasos* (N= 160)	Inicio de la dosis en un paso* (N= 160)		Mañana (N= 255)	Tarde (N= 255)	
Media de HbA_{1c} (%)						
Línea basal	8,12	7,99	8,03	8,07	8,07	8,02
Cambio en la media de cuadrados mínimos respecto a la línea basal	-0,83	-0,92	-0,42	-0,87	-0,75	-0,38
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} < 7.0%	42,1	47,4	24,1	43,0	40,6	22,0
Media del peso corporal (kg)						
Línea basal	88,08	90,30	87,86	90,14	89,01	90,40
Cambio en la media de cuadrados mínimos respecto a la línea basal	-2,68	-2,63	-1,63	-2,01	-2,02	-1,64

*En este estudio se evaluaron dos regímenes de inicio de dosis de 2 semanas de duración; ambos fueron seguidos por un periodo de mantenimiento con 20 mcg de Lyxumia® una vez al día. El inicio en un paso (10 mcg por dos semanas) seguido por 20 mcg para mantenimiento, es el régimen recomendado para uso.

En el estudio con control activo, Lyxumia® una vez al día mostró reducción no inferior de HbA_{1c} en comparación con exenatida dos veces al día al final del periodo principal de tratamiento de 24

semanas (respectivamente -0,79 % y -0,96%) y un porcentaje similar de pacientes que alcanzaron una HbA_{1c} menor de 7% en el grupo de Lyxumia® (48,5 %) y en el grupo 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.

En un estudio abierto en diabetes mellitus tipo 2, diagnosticada al menos por un año inadecuadamente controlada con metformina sola, los pacientes fueron inyectados al azar con lixisenatida entre 0-60 minutos antes del desayuno o entre 0-60 minutos antes de la comida principal del paciente (pudiendo ser ésta desayuno, almuerzo o cena). El período de tratamiento fue de 24 semanas. El punto final primario de eficacia del estudio era el cambio de la línea basal de HbA_{1c} a la semana 24.

Los principales cambios de la línea basal de HbA_{1c} a la semana 24 fueron -0,65% para el grupo de la comida principal y -0,74% para el grupo del desayuno. El estudio demuestra que lixisenatida administrada antes de la comida principal no es inferior a la administrada antes del desayuno.

Tabla 2: Evaluación primaria y secundaria de lixisenatida dosificada antes de la comida principal versus antes del desayuno (resultados de 24 semanas)

	Lixisenatida Comida principal (N=224)	Lixisenatida Desayuno (N= 226)
Media de HbA_{1c} (%)		
Línea basal	7,85	7,93
Cambio en la media de cuadrados mínimos respecto a la línea basal	-0,65	-0,74
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} < 7,0%	43,6	42,8
Media de glucosa en plasma auto monitoreada 7 puntos (mmol/L)		
Línea basal media	9,38	9,68
Cambio en la media de cuadrados mínimos respecto a la línea basal	-0,80	-1,10
Media del peso corporal (kg)		
Línea basal	95,40	92,75
Cambio en la media de cuadrados mínimos respecto a la línea basal	-2,60	-2,80

La seguridad de ambos grupos fue similar a lo que ha sido visto en otros ensayos clínicos (ver sección REACCIONES ADVERSAS).

El número de eventos de hipoglucemia sintomática fue bajo; la incidencia de hipoglucemia sintomática fue de 5,8% para lixisenatida suministrada antes de una comida principal frente a un 2,2% al suministrarla antes del desayuno.

Versión corta alternativa del estudio de la misma comida:

En un estudio abierto de 24 semanas, lixisenatida administrada antes de la comida principal del día no fue inferior a la administrada antes del desayuno en términos de reducción de HbA_{1c} (cambio en la media de cuadrados mínimos: -0,65% vs -0,74%). Disminuciones similares de HbA_{1c} fueron observadas independientemente de qué comida era la principal (desayuno, almuerzo o cena). Al final del estudio, 43,6% y 42,8% de los pacientes alcanzaron un HbA_{1c} menor al 7% y un cambio en la media de cuadrados mínimos del peso corporal de -2,60kg y -2,80kg, respectivamente. Náuseas fueron reportadas en un 14,7% y un 15,5% de los pacientes, y casos de hipoglucemia sintomática en un 5,8% y un 2,2% de los pacientes.

Tratamiento complementario a una sulfonilurea sola o en combinación con metformina

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



sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

Sulfonilurea como tratamiento de base con o sin metformina		
	Lixisenatida 20 mcg (N= 570)	Placebo (N= 286)
Media de HbA_{1c} (%)		
Línea basal	8,28	8,22
Cambio en la media de cuadrados mínimos respecto a la línea basal	-0,85	-0,10
Pacientes (%) que alcanzaron HbA_{1c} < 7,0%	36,4	13,5
Media del peso corporal (kg)		
Línea basal	82,58	84,52
Cambio en la media de cuadrados mínimos respecto a la línea basal	-1,76	-0,93

Tratamiento añadido a pioglitazona sola o en combinación con metformina

En un ensayo clínico, la adición de lixisenatida 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 período de tratamiento principal de 24 semanas. Al final de este período, el 52,3% de los pacientes tratados con lixisenatida alcanzaron un valor de HbA_{1c} menor del 7%, en comparación con un 26,4% en el grupo placebo. Durante el período de tratamiento principal de 4 semanas, se notificaron náuseas en un 23,5% de los pacientes del grupo de lixisenatida, en comparación con un 10,6% del grupo placebo, y se notificó hipoglucemia sintomática en el 3,4% de los pacientes tratados con lixisenatida, en comparación con un 1,2% en el grupo placebo.

Tratamiento de combinación complementario con una insulina basal

En comparación con placebo, Lyxumia® administrado con una insulina basal sola, o con una combinación de una insulina basal y metformina, o una combinación de una insulina basal y una sulfonilurea, produjo reducciones estadísticamente significativas de la HbA_{1c} y de la glucosa post-prandial de 2 horas después de una prueba con alimento. Al final del período principal de tratamiento de 24 semanas, la reducción en la dosis diaria de insulina desde la línea basal fue mayor en el grupo de Lyxumia® que en el grupo de placebo.

Tabla 4: Estudio controlado con placebo en combinación con una insulina basal (resultados de 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 20mcg (N= 327)	Placebo (N= 166)	Lixisenatida 20 mcg (N= 154)	Placebo (N= 157)
Media de HbA_{1c} (%)				
Línea basal	8,39	8,38	8,53	8,53
Cambio en la media de cuadrados mínimos respecto a la línea basal	-0,74	-0,38	-0,77	0,11
Pacientes (%) que alcanzaron 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	3,02	2,94	3,01
Media del cambio en la dosis de insulina basal (U)				
Línea basal	53,62	57,65	24,87	24,11
Cambio en la media de cuadrados mínimos respecto a la línea basal	-5,62	-1,93	-1,39	-0,11
Media del peso corporal (kg)				
Línea basal	87,39	89,11	65,99	65,60

Cambio en la media de cuadrados mínimos respecto a la línea 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 período de 12 semanas durante las cuales se introdujo y tituló la insulina glargina, y un período 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 período, la insulina glargina se tituló de forma continua. Durante el período inicial de 12 semanas, la adición y titulación de la insulina glargina produjo una reducción de HbA_{1c} de aproximadamente, 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 período 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 período de tratamiento de 24 semanas, el 22,4% de los pacientes tratados con lixisenatida notificó, al menos, un episodio hipoglucémico sintomático, en comparación con un 13,5% en el grupo placebo. La incidencia de hipoglucemia en el grupo de lixisenatida aumentó, principalmente, durante las 6 primeras semanas de tratamiento y, a partir de ese momento fue similar al grupo placebo.

• **Glucosa plasmática en ayunas**

En los estudios controlados con placebo, las reducciones en la glucosa plasmática en ayunas obtenidas con el tratamiento con Lyxumia® variaron desde 0,42 mmol/l hasta 1,19 mmol/l al final del periodo principal de tratamiento de 24 semanas.

• **Glucosa post-prandial**

El tratamiento con Lyxumia® produjo, en comparación con placebo, reducciones estadísticamente superiores en la glucosa post-prandial de 2 horas después de una prueba con alimento independientemente del tratamiento de base.

Las reducciones con Lyxumia® variaron desde 4,51 hasta 7,96 mmol/l de la línea basal al final del periodo principal de tratamiento de 24 semanas a través de todos los estudios en los que se midió la glucosa post-prandial; 26,2% a 46,8% de pacientes tuvieron un valor de glucosa post-prandial de 2 horas menor de 7,8 mmol/l (140,54 mg/dl).

• **Peso corporal**

El tratamiento con Lyxumia® en combinación con metformina, una insulina basal y/o una sulfonilurea produjo una reducción en la media del peso corporal de hasta 2,96 kg al final del periodo principal de tratamiento de 24 semanas el cual se mantuvo en los estudios a largo plazo hasta por 2 años.

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 reducción del peso corporal es independiente de la ocurrencia de náusea y vómito.

• **Función de las células beta**

En estudios clínicos, Lyxumia® mejoró la función de las células beta por medio de evaluación de la función de las células beta con el modelo homeostático (HOMA-β).

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

Evaluación cardiovascular

No se observó aumento de la frecuencia cardíaca en todos los estudios de fase III controlados.

En un estudio a 4 semanas versus liraglutida, la media de la frecuencia cardíaca disminuyó en 3,6 latidos/min en el grupo de lixisenatida (20 mcg una vez al día) mientras que aumentó en 5,3 latidos/min en el grupo de liraglutida (1,8 mg una vez al día).

Se observaron reducciones de la presión arterial sistólica y diastólica de hasta 2,1 mmHg y hasta

1,5 mmHg, respectivamente, en los estudios de fase III controlados con placebo. Un meta análisis de todos los eventos cardiovasculares declarados individualmente (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por angina inestable, hospitalización con insuficiencia cardíaca y procedimiento de revascularización coronaria) de 8 estudios fase III controlados con placebo que incluían 2673 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con lixisenatida y 1448 pacientes tratados con placebo mostró una tasa de riesgo de 1,03 (intervalo de confianza 95%; 0,64; 1,66) para lixisenatida versus placebo. El número de eventos en estudio clínicos fue bajo (1,9% en pacientes tratados con lixisenatida y 1,8% en pacientes tratados con placebo), impidiendo conclusiones firmes. La incidencia de eventos cardiovasculares individuales (lixisenatida vs placebo) fue: muerte cardiovascular (0,3% vs 0,3%), infarto de miocardio no fatal (0,4% vs 0,4%), ictus no fatal (0,7% vs 0,4%), hospitalización por angina inestable (cero vs 0,1%), hospitalización por insuficiencia cardíaca (0,1% vs cero), y procedimiento de revascularización coronaria (0,7% vs 1,0%).

Población pediátrica

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

FARMACOCINÉTICA

Absorción

Después de la administración subcutánea a pacientes con diabetes tipo 2, la velocidad de absorción de lixisenatida es rápida y no está influenciada por la dosis administrada. Independientemente de la dosis y la administración de lixisenatida como dosis única o múltiple, la mediana del t_{max} es de 1 a 3,5 horas en pacientes con diabetes tipo 2. No hay diferencias clínicamente relevantes en la velocidad de absorción cuando lixisenatida se administra por vía subcutánea en abdomen, muslo o brazo.

Distribución

Lixisenatida tiene un nivel moderado de unión a las proteínas humanas (55%).

El volumen de distribución aparente después de la administración subcutánea de lixisenatida (V_z/F) es de unos 100 litros.

en pacientes con diabetes tipo 2 varió entre 90 y 140 L después de una sola administración y entre 90 y 120 L en estado estacionario, independientemente de la dosis administrada.

Metabolismo

Como péptido, lixisenatida se elimina a través de filtración glomerular, seguida por reabsorción tubular y la subsecuente degradación metabólica, lo que resulta en péptidos y aminoácidos de menor tamaño que son reintroducidos en el metabolismo de las proteínas.

Eliminación

Después de la administración de dosis múltiples en pacientes con diabetes tipo 2, el promedio de la vida media de eliminación aparente fue de aproximadamente 3 horas y el promedio de la depuración aparente (CL/F), de unos 35 l/h.

Poblaciones especiales

Género

El género no afecta la farmacocinética de lixisenatida, en base al análisis de los datos de la farmacocinética de la población.

Personas de edad avanzada

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

Raza

El origen étnico no tuvo efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de lixisenatida, en base a los resultados de los estudios de farmacocinética en sujetos caucásicos, japoneses y chinos y en base a un análisis de los datos de la farmacocinética de la población que incluyó pacientes

caucásicos y asiáticos (japoneses).

Pacientes con deterioro hepático

Debido a que lixisenatida es depurada principalmente por el riñón no se han realizado estudios de farmacocinética en pacientes con deterioro hepático agudo o crónico. No se espera que la disfunción hepática afecte la farmacocinética de lixisenatida.

Pacientes con deterioro renal

No hubo diferencias relevantes en la media de la depuración, la C_{max} y el Área Bajo la Curva (ABC) de lixisenatida entre los sujetos con función renal normal y los sujetos con deterioro leve o moderado de la función renal. La media de la C_{max} y del ABC incrementó con el aumento del grado de deterioro renal. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min) el ABC aumentó un 24% y en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 15-30 ml/min) el ABC aumentó un 46%

Peso corporal

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis inicial es de 10 mcg de Lyxumia® una vez al día durante 14 días.

Luego, la dosis de Lyxumia® debe aumentarse a 20 mcg una vez al día, la cual es la dosis de mantenimiento.

Cuando Lyxumia® se agrega al tratamiento existente con metformina, la dosis actual de metformina puede continuar sin cambios.

Cuando Lyxumia® se agrega al tratamiento existente con una sulfonilurea o con una insulina basal, puede considerarse una reducción de la dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal para disminuir 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 PRECAUCIONES). El uso de Lyxumia® no requiere monitoreo específico de la glucosa sanguínea. Sin embargo, cuando se utiliza en combinación con una sulfonilurea o una insulina basal, el monitoreo de la glucosa sanguínea o el automonitoreo de la glucosa sanguínea pueden llegar a ser necesarios para ajustar las dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal.

Preparación y manejo

Inspeccione Lyxumia® antes de cada uso. Lyxumia® sólo debe utilizarse cuando la solución es transparente, incolora y sin partículas visibles.

Lyxumia® no debe utilizarse si se ha congelado.

Lyxumia® puede usarse con agujas desechables calibre 29 a 32 para lapicera. No se incluyen agujas para la lapicera.

Se deben dar instrucciones al paciente para que después de utilizar la aguja la deseché de acuerdo con los requerimientos locales y para que guarde la lapicera sin la aguja puesta. Esto ayuda a prevenir la contaminación y la posible obstrucción de la aguja. La lapicera debe utilizarse exclusivamente para un paciente.

Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desecho deben descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Modo de uso

Lyxumia® se administra una vez al día dentro de la hora previa a cualquier comida del día.

Es preferible que la inyección prandial de Lyxumia® sea realizada todos los días antes de la misma comida, una vez elegida la comida más conveniente.

Si una dosis de Lyxumia® se omite, debe inyectarse dentro de la hora previa a la siguiente comida.

Lyxumia® se debe inyectar por vía subcutánea en el muslo, el abdomen o en la parte superior del brazo. **Lyxumia® no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular.**

Compatibilidades/Incompatibilidades

En ausencia de un estudio de compatibilidad, lixisenatida no puede mezclarse con otros productos medicinales.

Poblaciones especiales

Población pediátrica:

Aún no se han evaluado la seguridad y la eficacia de Lyxumia® en pacientes menores de 18 años de

edad. No existen datos disponibles.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

No se requiere ajuste de la dosis con base en la edad. La experiencia clínica en pacientes de edad ≥ 75 años es limitada (ver sección FARMACOCINÉTICA)

Deterioro hepático:

No es necesario hacer ajuste de la dosis en pacientes con deterioro hepático. (ver sección FARMACOCINÉTICA)

Deterioro renal:

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con deterioro renal leve (depuración de creatinina: 50-80 ml/min). Hay experiencia limitada con deterioro renal moderado (depuración de creatinina: 30-50 ml/min) y debe tenerse precaución en esta población. No hay experiencia terapéutica en pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina < 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Lyxumia® en estas poblaciones. (ver sección FARMACOCINÉTICA).

CONTRAINDICACIONES

Lyxumia® es contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, lixisenatida, o a cualquiera de los excipientes de la formulación.

ADVERTENCIAS

Uso en diabetes tipo 1

No hay experiencia terapéutica con Lyxumia® en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y no debe utilizarse en estos pacientes. Lyxumia® no debe usarse para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Riesgo de pancreatitis

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 o Glucagon-like-peptide-1) ha estado asociado al riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente y severo. Si se sospecha pancreatitis, Lyxumia® debe discontinuarse; si se confirma pancreatitis aguda, Lyxumia® no debe reiniciarse. Utilícese con precaución en pacientes con antecedente de pancreatitis.

PRECAUCIONES

Uso en pacientes con gastroparesia severa

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 puede estar asociado con reacciones adversas gastrointestinales. Lyxumia® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal severa, incluyendo gastroparesia severa y, por lo tanto, el uso de Lyxumia® no se recomienda en estos pacientes.

Insuficiencia renal

Existe experiencia terapéutica limitada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina: 30-50 ml/min) y ninguna en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal. Lyxumia® debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal en etapa terminal (ver sección POSOLOGÍA Y MODO DE USO y FARMACOCINÉTICA).

Riesgo de hipoglucemia

Los pacientes que reciben Lyxumia® con una sulfonilurea o con una insulina basal pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede considerar reducir la dosis de la sulfonilurea o de la insulina basal para disminuir 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 POSOLOGÍA Y MODO DE USO).

Poblaciones no estudiadas

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

Deshidratación

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

Excipientes

Este medicamento contiene metacresol, que puede provocar reacciones alérgicas.

El médico deberá valorar de manera individualizada cada caso, de forma tal que determine los factores que puedan estar influyendo en el descontrol (mediante niveles de hemoglobina glicosilada) y decida la modificación del tratamiento en base al análisis realizado.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Lixisenatida es un péptido y no es metabolizado por el citocromo P450. En estudios *in vitro*, lixisenatida no afectó la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 o los transportadores humanos sometidos a prueba.

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

Acetaminofeno (Paracetamol)

Después de la administración de una dosis única de 1000 mg de paracetamol, el ABC y el $t_{1/2}$ de paracetamol permanecieron sin cambio sin importar la hora en que fue administrado (antes o después de la inyección de lixisenatida). Cuando se administró 1 ó 4 horas después de la inyección de lixisenatida, la C_{max} de paracetamol disminuyó 29 % y 31 %, respectivamente, y la mediana del t_{max} se retrasó 2,0 y 1,75 horas, respectivamente. Con la dosis de mantenimiento de 20 mcg se ha precedido otro retraso en el t_{max} y una C_{max} reducida de paracetamol.

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

Con base en estos resultados, no se requiere ajuste de la dosis de paracetamol, pero cuando se requiere un inicio de acción rápido por temas de eficacia, debe tenerse en cuenta en retraso de la T_{max} observado cuando de administra paracetamol cuando se administra entre 1 y 4 horas después de lixisenatida.

Anticonceptivos orales

Después de la administración de una dosis única de un anticonceptivo oral (etinilestradiol 0,03 mg /levonorgestrel 0,15 mg) 1 hora antes u 11 horas después de la inyección subcutánea de lixisenatida, la C_{max} , el ABC, el $t_{1/2}$ y el t_{max} de etinilestradiol y levonorgestrel permanecieron inalterados.

La administración de etinilestradiol y levonorgestrel 1 hora o 4 horas después de la inyección subcutánea de lixisenatida no afectó el ABC y el $t_{1/2}$ mientras que la C_{max} de etinilestradiol disminuyó en 52 % y 39%, respectivamente, y la C_{max} de levonorgestrel disminuyó en 46% y 20% respectivamente, y la mediana del t_{max} se retrasó 1 a 3 horas.

La reducción de la C_{max} es de relevancia clínica limitada y no se requiere ajuste de la dosis para los anticonceptivos orales.

Atorvastatina

Cuando lixisenatida y 40 mg de atorvastatina se coadministraron en la mañana por 6 días, la exposición de atorvastatina no fue afectada, mientras que la C_{max} disminuyó en 31%.

retrasó en 3,25 horas.

No se observó un aumento semejante para el t_{max} cuando atorvastatina se administró en la tarde y lixisenatida en la mañana, pero el ABC y la C_{max} de atorvastatina aumentaron en 27 % y 66 %, respectivamente.

Estos cambios no son clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis de atorvastatina cuando se coadministra con lixisenatida.

Warfarina y otros derivados de cumarina

Después de la administración concomitante de 25 mg de warfarina con lixisenatida, no hubo efectos en el ABC o el INR (Proporción Internacional Normalizada o International Normalized Ratio), mientras que la C_{max} fue reducida y el t_{max} se retrasó 7 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere ajuste de la dosis de warfarina cuando se coadministra con lixisenatida. Sin embargo, durante el inicio o el final del tratamiento con lixisenatida se recomienda una monitorización frecuente del RIN en pacientes tratados con warfarina y/o derivados de la cumarina.

Digoxina

Después de la administración concomitante de lixisenatida y 0,25 mg de digoxina, el ABC de digoxina no se vio afectada. El t_{max} de digoxina se retrasó 1,5 horas y la C_{max} se redujo 26%.

Con base en estos resultados, no se requiere ajuste de la dosis de digoxina cuando se coadministra con lixisenatida.

Ramipril

Después de la administración concomitante de 20 mcg de lixisenatida y 5 mg de ramipril durante 6 días, el ABC de ramipril aumentó en 21% mientras que la C_{max} disminuyó en 63 %. El ABC y la C_{max} del metabolito activo (ramiprilato) no fueron afectados. El t_{max} de ramipril y ramiprilato se retrasaron en aproximadamente 2,5 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere ajuste de la dosis de ramipril cuando se coadministra con lixisenatida.

USO EN EL EMBARAZO Y LACTANCIA

No hay datos adecuados del uso de Lyxumia® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver adelante). Se desconoce el potencial riesgo para los humanos. Lyxumia® no debe utilizarse durante el embarazo, y en su lugar se recomienda el uso de insulina. Si una paciente desea embarazarse, o si ocurre un embarazo, el tratamiento con Lyxumia® debe discontinuarse.

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

Se desconoce si Lyxumia® se excreta en la leche humana. Debido a la falta de experiencia, Lyxumia® no debe utilizarse durante la lactancia.

Carcinogenicidad

En estudios de carcinogenicidad a 2 años (uso subcutáneo) no se observó carcinoma de células C en ningún nivel de dosis en ratones, y el nivel sin efecto (NOEL o No Effect Level) para carcinomas de células C fue de 40 mcg/kg dos veces al día en ratas. Se observaron efectos proliferativos en células C de la tiroides en ratas y ratones a índices de exposición muy altos (respectivamente ≥ 913 veces y ≥ 272 veces) en comparación con la exposición en humanos en la dosis terapéutica. Se considera que estos hallazgos son causados por un mecanismo mediado por el receptor de GLP-1 al cual los roedores son particularmente sensibles.

Mutagenicidad y Genotoxicidad

Lixisenatida no tuvo efectos genotóxicos, basado en un ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratones y en ensayos *in vitro*: la prueba de Ames modificada con o sin activación metabólica, y el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en mamíferos en linfocitos humanos cultivados.

Teratogenicidad

Retardo en el crecimiento fetal, hallazgos esqueléticos y osificación retardada se produjeron/

evidenciaron en ratas a dosis tóxicas para la madre resultando en exposiciones $\geq 4,6$ veces la exposición media a la MRHD (Dosis máxima recomendada en humanos). En conejos, se observó una mayor incidencia de variaciones de esternón y costillas se observaron a dosis tóxicas para las madres con exposiciones ≥ 345 veces la exposición media a la MRHD (Dosis máxima recomendada en humanos).

En el estudio de toxicidad pre-postnatal en ratas, la lixisenatida causó mortalidad ligeramente aumentada en las crías a 200 mg/kg dos veces al día, disminución del crecimiento de las crías machos, disminución ligera de succión y retraso menor en el desarrollo del crecimiento del pelo en dosis de 20 y 200 mg/kg de peso corporal dos veces al día. No se observó toxicidad funcional o de comportamiento en las crías de ratas a las cuales se administró lixisenatida en cualquier dosis.

Deterioro de la fertilidad

Lixisenatida no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina y femenina en ratas.

Capacidad para conducir autos y utilizar maquinaria

Lyxumia® no influye o influye de manera insignificante en la capacidad para conducir o usar maquinaria.

Cuando se utiliza en combinación con una sulfonilurea o una insulina basal, se debe aconsejar a los pacientes para que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen o utilizan maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Las frecuencias de reacciones adversas se definen como: muy común: $\geq 10\%$; común: ≥ 1 a $< 10\%$; poco común: $\geq 0,1$ a $< 1\%$; rara: $\geq 0,01\%$ a $< 1\%$; muy rara: $< 0,01\%$, desconocida (no puede ser estimada a partir de datos disponibles). Más de 2600 pacientes han recibido Lyxumia® ya sea solo 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 estudios de fase III a gran escala controlados con placebo o con control activo.

Las reacciones adversas reportadas con más frecuencia durante los estudios clínicos fueron náuseas, vómitos y diarrea. Estas reacciones en su mayoría fueron leves y transitorias. Además, tuvieron lugar hipoglucemia (cuando Lyxumia® se administró combinado con una sulfonilurea y/o una insulina basal) y cefaleas.

Se ha notificado reacciones alérgicas en el 0,4% de los pacientes que recibieron Lyxumia®

En la Tabla 5 se listan las reacciones adversas reportadas durante el periodo total de tratamiento en estudios de fase III controlados con placebo y con control activo. En la tabla se presentan las reacciones adversas por término preferente que ocurrieron con una incidencia $> 5\%$ cuando la frecuencia fue mayor entre los pacientes tratados con Lyxumia® que en los pacientes tratados con todos los comparadores. En la tabla también se incluyen las reacciones adversas con una frecuencia $\geq 1\%$ en el grupo de Lyxumia®, cuando la frecuencia fue > 2 veces la frecuencia para el grupo comparador.

Tabla 5: Reacciones adversas reportadas durante el periodo total de tratamiento en los estudios de fase III controlados con placebo y con control activo (incluyendo el periodo posterior al período principal de tratamiento de 24 semanas en estudios con ≥ 76 semanas de tratamiento total).

Clase de sistema-órgano del MedDRA / términos de reacción adversa	Frecuencia de ocurrencia		
	Muy común	Común	Poco común
Reacciones			
Infecciones e infestaciones			
Influenza		X	
Infecciones de vías respiratorias superiores		X	
Cistitis		X	
Infecciones víricas		X	
Trastornos del sistema inmunológico			
Reacción anafiláctica			X
Trastornos del metabolismo y de nutrición			
Hipoglucemia sintomática (cuando el tratamiento incluye una sulfonilurea y/o una insulina basal)	X		
Hipoglucemia (en combinación con metformina sola)		X	
Trastornos del sistema nervioso			

[Handwritten signature]
 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Concepción A. M. Canton
 Apoderada

Última Revisión: CCDS V3_Lyxumia_PI_sav002/Ago14- Aprobado por Disposición ANMAT N°

[Handwritten signature]
 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier L. Pirincione
 Farmacéutico - M.N. 12.502
 Co-Director Técnico
 Página 12 de 16

Cefalea	X		
Mareo		X	
Somnolencia		X	
Trastornos gastrointestinales			
Náusea	X		
Diarrea	X		
Vómito	X		
Dispepsia		X	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Urticaria			X
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Dolor de espalda		X	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Prurito en el lugar de la inyección		X	

Hipoglucemia

En pacientes a los que se administró Lyxumia® como monoterapia o en combinación con metformina sola, la hipoglucemia sintomática fue común y la tasa fue similar en los pacientes con Lyxumia® y los pacientes con placebo durante el periodo total de tratamiento.

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

En pacientes a los que se administró Lyxumia® en combinación con una sulfonilurea o una insulina basal, la hipoglucemia sintomática fue muy común.

Durante el periodo total de tratamiento, la tasa no fue sustancialmente más alta en los pacientes con Lyxumia® que en los pacientes con placebo cuando Lyxumia® se administró en combinación con:

- una sulfonilurea y metformina,
- una insulina basal sola,
- una insulina basal y metformina.

Durante el período total de tratamiento, cuando Lyxumia® se administró con una sulfonilurea sola, ocurrió hipoglucemia sintomática en 22,7% de los pacientes tratados con Lyxumia® versus 15,2% de los tratados con placebo. Cuando Lyxumia® se administró con una sulfonilurea y una insulina basal, ocurrió hipoglucemia sintomática en 47,2% de los pacientes tratados con Lyxumia® en comparación con 21,6% de los tratados con placebo.

En general, la incidencia de hipoglucemia sintomática severa fue poco común (0,4% en los pacientes con Lyxumia® y 0,2% en los pacientes con placebo) durante el periodo total de tratamiento de los estudios de Fase III controlados con placebo.

Trastornos gastrointestinales

Náuseas y vómitos fueron las reacciones adversas reportadas con más frecuencia durante el período principal de tratamiento de 24 semanas. La incidencia de náuseas fue mayor en el grupo de Lyxumia® (26,1 %) en comparación con el grupo de placebo (6,2 %) y la incidencia de vómito fue mayor en el grupo de Lyxumia® (10,5 %) que en el de placebo (1,8 %). Las reacciones en su mayoría fueron leves y transitorias y ocurrieron durante las primeras 3 semanas después de iniciar el tratamiento. Después, disminuyeron progresivamente durante las siguientes semanas.

La incidencia de náuseas fue más baja en el grupo de Lyxumia® (24,5 %) en comparación con el grupo de exenatida dos veces al día (35,1%) y fue similar para los otros eventos gastrointestinales.

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el sitio de la inyección se han reportado en 3,9 % de los pacientes que recibieron Lyxumia® mientras que se reportaron en 1,4 % de los pacientes que recibieron placebo durante el periodo principal de tratamiento de 24 semanas. La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve y generalmente no causaron la discontinuación del tratamiento.

Inmunogenicidad

Consistentemente con las propiedades potencialmente inmunogénicas de los productos medicinales que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-lixisenatida

después del tratamiento con Lyxumia[®] y, al final del periodo principal de tratamiento (de 24 semanas) en estudios controlados con placebo, 69,4 % de los pacientes con lixisenatida tuvieron un estado positivo para anticuerpo. Sin embargo, el cambio en la HbA_{1c} desde la línea basal fue similar independientemente del estado de anticuerpo (positivo o negativo).

De los pacientes tratados con lixisenatida, el 79,3 % tuvo un estado de anticuerpo negativo o una concentración de anticuerpo por debajo del límite inferior de cuantificación. El otro 20,7 % de los pacientes tuvo una concentración de anticuerpo cuantificada y algunos de estos pacientes tuvieron disminución de la eficacia asociada con una concentración elevada de anticuerpos anti-lixisenatida.

No hubo diferencia en el perfil global de seguridad en los pacientes independientemente del estado de anticuerpo, con excepción de un aumento en la incidencia de reacciones en el sitio de la inyección para los pacientes positivos para anticuerpo. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron leves, independientemente del estado de anticuerpo.

No hubo reactividad cruzada versus glucagón natural o GLP-1 endógeno.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas (como reacción anafiláctica, angioedema y urticaria) se han reportado en 0,4 % de los pacientes con Lyxumia[®] en comparación con menos de 0,1% en pacientes con placebo durante el período principal de tratamiento de 24 semanas. En el 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 anafiláctica.

Frecuencia cardíaca

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

Se han notificado arritmias cardíacas 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.

Discontinuación del medicamento

La incidencia de discontinuación del tratamiento debido a eventos adversos fue del 7,4% para Lyxumia[®] en comparación con 3,2% en el grupo de placebo durante el periodo principal de tratamiento de 24 semanas. Los eventos adversos más comunes que condujeron a discontinuación del tratamiento en el grupo de Lyxumia[®] fueron náuseas (3,1%) y vómito (1,2%).

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y síntomas

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

Manejo

En caso de sobredosis debe iniciarse tratamiento de apoyo apropiado, de acuerdo a los signos y síntomas clínicos del paciente y la dosis de Lyxumia[®] debe reducirse a la dosis prescrita.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología (Léase al final del prospecto).

PRESENTACIÓN

Lyxumia[®] 10 mcg: Caja con 1 lapicera pre-llenada descartable con 3 ml, proveyendo 14 dosis de 10 mcg.

Lyxumia[®] 20 mcg: Caja con 1, 2 y 6 lapiceras pre-llenadas descartable con 3 ml cada una, proveyendo 14 dosis de 20 mcg.

Caja para inicio de tratamiento:

Lyxumia[®] 10 mcg y Lyxumia[®] 20 mcg

Caja con 1 lapicera verde pre-llenada descartable con 3 ml, proveyendo 14 dosis de 10 mcg y 1 lapicera color vino pre-llenada descartable con 3 ml, proveyendo 14 dosis de 20 mcg.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Antes del primer uso: Lyxumia[®] debe ser conservado en refrigeración entre 2°C a 8°C.



479



original, para proteger de la luz. No congelar.

Después del primer uso: Lyxumia® puede mantenerse a una temperatura ambiente no superior a 30°C, por hasta 14 días. No refrigerar. No congelar. La tapa en el dispositivo tipo lapicera debe ser recolocada en la misma después de cada uso con el fin de protegerlo de la luz. El dispositivo no se debe guardar con la aguja puesta.

El dispositivo debe ser descartado 14 días después de la primera apertura.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE CADUCIDAD INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

NO USAR DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

Elaborado por: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, Industriepark Höchst, 65926, Frankfurt am Main, Alemania

sanofi-aventis Argentina S.A.

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires; Argentina

Tel: 011 - 4732 5000.

www.sanofi.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57449

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica, Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Representante exclusivo en Paraguay: **sanofi-aventis Paraguay S.A.**

Av. Costanera y Calle 3 – Parque Barrail. Asunción – Paraguay. Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S. Registro Sanitario N°: Director Técnico: Q.F. Jefferson L. Garbin. Registro Profesional N°:4.372. VENTA BAJO RECETA. EN CASO DE SOBREDOSIS, FAVOR CONCURRIR AL CENTRO DE TOXICOLOGÍA EMERGENCIAS MÉDICAS. GRAL SANTOS Y TEODORO S. MONGELÓS. TEL. 204 800. Importado de sanofi-aventis Argentina S.A.

sanofi-aventis Uruguay S.A.

Edificio Corporate El Plata, F. García Cortinas 2357 Piso 7 – 11300 – Montevideo. Reg.M.S.P.N°. 43805 (10 mcg) y 43806 (20 mcg) – Venta bajo receta profesional. Dirección Técnica: Dra. Q.F. Graciela Chain. EN CASO DE INGESTA ACCIDENTAL O SOBREDOSIS, COMUNICARSE CON EL CENTRO DE INFORMACIÓN Y ASESORAMIENTO TOXICOLÓGICO (CIAT): HOSPITAL DE CLÍNICAS AVENIDA ITALIA S/N PISO 7 TEL: 1722

sanofi-aventis de Chile S.A. Mayor información disponible en el Departamento Médico de Sanofi-Aventis, teléfono 23667014.

Bolivia

Reg. San:

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V3_Lyxumia_PI_sav002/Ago14 – Aprobado por Disposición ANMAT N°

sanofi-aventis Argentina S.A.
Condepción A. M. Canton
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier L. Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Co-Director Técnico

Última Revisión: CCDS V3_Lyxumia_PI_sav002/Ago14– Aprobado por Disposición ANMAT N°