"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 4172

BUENOS AIRES, 19 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016166-11-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto Nº 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto Nº 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Artículo 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto Nº 177/93).

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

DISPOSICIÓN N° 4172

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

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

DISPOSICIÓN Nº 4172

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BYDUREON y nombre/s genérico/s EXENATIDA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Establécese que la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgos presentado a fs. 138/145, aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 269.

ARTICULO 8º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al

"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 4172

Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-016166-11-9

DISPOSICIÓN Nº: 4172

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°: 4172

Nombre comercial: BYDUREON.

Nombre/s genérico/s: EXENATIDA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) ELABORADOR: AMYLIN OHIO LLC. OHIO 45071, USA. 2) ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO: LILLY PHARMA FERTIGUNG UND DISTRIBUTION GMBH & CO, 35396, GIESSEN, ALEMANIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. INTENDENTE TOMKINSON 2054/2114, SAN ISIDRO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ALEMANIA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): REINO UNIDO Y ALEMANIA.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

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

4172

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO PARA SUPENSIÓN INYECTABLE.

Nombre Comercial: BYDUREON.

Clasificación ATC: A10BX04.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN COMBINACION CON: METFORMINA, SULFONILUREA, TIAZOLIDINEDIONA, METFORMINA Y SULFONILUREA, METFORMINA Y TIAZOLIDINEDIONA, EN ADULTOS QUE NO HAN ALCANZADO CONTROL GLUCEMICO ADECUADO CON DOSIS DE TOLERANCIA MAXIMA DE ESTAS TERAPIAS ORALES.

CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE:

Concentración/es: 2 mg de EXENATIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EXENATIDA 2 mg.

Excipientes: POLIMERO POLI (D,L-LACTIDO-CO-GLICOLICO) 37.2 mg, SUCROSA 0.8 mg.

CADA JERINGA PRELLENADA DE SOLVENTE CONTIENE:

Excipientes: CLORURO DE SODIO 5.0 mg, FOSFATO SODICO MONOBASICO MONOHIDRATO 0.74 mg, POLISORBATO 20 0.77 mg, CARMELOSA SODICA 20-26 mg, FOSFATO SODICO DIBASICO HEPTAHIDRATO 0.62 mg, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P 0.77 g.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE 3 ML (VIDRIO TIPO I) CON TAPON DE CLOROBUTILO PROTEGIDO POR ANILLO DE ALUMINIO Y CAPSULA FLIP-OFF + JERINGA PRELLENADA DE VIDRIO TIPO I CON TAPA DE GOMA DE BROMOBUTILO Y EMBOLO DE GOMA.

Presentación: cada envase de dosis única (KITS) contiene un vial de exenatida en polvo para suspensión inyectable, una jeringa pre-llenada de solvente inyectable, un conector de vial, y dos agujas (una de repuesto).

Contenido por unidad de venta: CAJA CONTENIENDO 4 KITS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: EN REFRIGERACION ENTRE 2 Y 8°C - PROTEGER DE LA LUZ Y NO CONGELAR. NO UTILIZAR SI HA SIDO CONGELADO, EL KITS SE PUEDE CONSERVAR HASTA 4 SEMANAS A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C ANTES DE SU USO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

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

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) ELABORADOR: AMYLIN OHIO LLC. OHIO 45071, USA. 2) ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO: LILLY PHARMA FERTIGUNG UND DISTRIBUTION GMBH & CO, 35396, GIESSEN, ALEMANIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. INTENDENTE TOMKINSON 2054/2114, SAN ISIDRO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ALEMANIA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): REINO UNIDO Y ALEMANIA.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

DISPOSICIÓN Nº: 4172

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 4172

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4172

(Proyecto de rótulo)

-Front-

4 envases de dosis única (kit) VL7648

BYDUREON®
Exenatida
2 mg / vial

Polvo para Suspensión Inyectable de liberación prolongada
Vía subcutánea

Lea el Manual del Usuario e Inserto adjuntos antes de su uso

Logo Lilly

-Lateral-

Fórmula: Cada vial contiene 2 mg de Exenatida. Excipientes:
Polvo: Polimero poli (D,L-lactido-co-glicólico) y sucrosa
Solvente: carmelosa de sodio, cloruro de sodio, polisorbato 20, monohidrato de fosfato sódico monobásico, heptahidrato de fosfato sódico dibásico y agua para inyectables

Cada estuche contiene 4 envases de dosis única (kits). Cada envase de dosis única (kit) contiene:
1 vial de exenatida en polvo para suspensión inyectable de liberación prolongada
1 jeringa pre-llenada de solvente inyectable
1 conector de vial
2 agujas

Vía de Administración: SUBCUTÁNEA.
Indicación y Posología: La que el médico indique. A juicio del facultativo. Venta con receta médica. No exceda la dosis prescrita.
Advertencias, Precauciones, Contraindicaciones, Modo de uso y otras informaciones: Ver Manual del Usuario e Inserto adjuntos.

Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C. No congelar. No usar si ha sido congelado.
El kit se puede conservar hasta por 4 semanas a temperatura ambiente no mayor a 30°C antes de su uso.
La suspensión debe inyectarse inmediatamente después de su reconstitución.
Protéjase de la luz. MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

v3.0 15AGO11

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

4172

-Back-

Fabricado por:
Amylin Ohio LLc.
Ohio 45071, USA
Ensamblado y Acondicionado por:
Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co.
35396 Giessen, Alemania

Argentina: Venta bajo receta médica. Industria Norteamericana. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Suc.Argentina), Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Livio Sergio Centanni, Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.

BYDUREON® 2mg/vial
Exenatida
2mg/vial; 4 kits

X XXXXXX XXXXXX

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

v3.0 15AGO11

4172

-Solapa 1-

BYDUREON®
Exenatida
2 mg / vial

Polvo para Suspensión Inyectable de liberación prolongada
Vía subcutánea

Logo Lilly

-Solapa 2-

BYDUREON®
Exenatida
2 mg / vial

Polvo para Suspensión Inyectable de liberación prolongada
Vía subcutánea

Lote N°:
Fecha de Elaboración:
Fecha de Expiración:

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

v3.0 15AGO11

4172

(Proyecto de Etiqueta del Vial)

1 Vial VL7648

BYDUREON®
Exenatida
2 mg / vial

Polvo para suspensión inyectable
de liberación prolongada

Logo Lilly

Vía de Administración: SUBCUTÁNEA.
Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C. No congelar. No usar si ha sido congelado.
El kit se puede conservar hasta por 4 semanas a temperatura ambiente no mayor a 30°C antes de su uso.
La suspensión debe inyectarse inmediatamente después de su reconstitución.
Protéjase de la luz.

Lote N°:
Fecha de Elaboración:
Fecha de Expiración:

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

v3.0 15AGO11

FOLIO 147 MESA DE ENTRADAS

(Proyecto de Prospecto)

INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO

BYDUREON®
Exenatida
2 mg / vial

Polvo para Suspensión Inyectable de liberación prolongada
Vía subcutánea

Industria Norteamericana
Venta con receta médica

DESCRIPCIÓN
BYDUREON® (Exenatida) inyectable mejora el control glucémico en personas con diabetes mellitus tipo 2. BYDUREON® (Exenatida) mejora la secreción de insulina dependiente de la glucosa por parte de las células beta- pancreáticas, suprime la secreción inadecuadamente elevada de glucagon y disminuye la velocidad del vaciado gástrico. BYDUREON® (Exenatida) se diferencia en su estructura química y su acción farmacológica de la insulina, sulfonilureas (incluyendo los derivados de la fenilalanina D y meglitinidas), biguanidas, tiazolidinedionas, e inhibidores de la alfa-glucosidasa.

La exenatida es una amida péptida de 39 aminoácidos. La exenatida tiene como fórmula empírica $C_{184}H_{282}N_{50}O_{60}S$ y un peso molecular de 4186.6 Daltons. A continuación se muestra la secuencia de aminoácidos para la exenatida.

H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-NH_2

Luego de la reconstitución, BYDUREON® (Exenatida) es una suspensión estéril isotónica para inyección subcutánea preservada en un cartucho de vidrio contenido en un inyector (dispositivo) prellenado.

FÓRMULA
Cada vial contiene 2 mg de Exenatida.
Excipientes:
Polvo
Polímero poli (D,L-lactido-co-glicólico) y sucrosa
Solvente
carmelosa de sodio, cloruro de sodio, polisorbato 20, monohidrato de fosfato sódico monobásico, heptahidrato de fosfato sódico dibásico y agua para inyectables

CLASIFICACIÓN TERAPEUTICA
Agente Antidiabético. Código ATC: A10BX04.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERNATIONAL CORPORATION INC
SUCURSAL ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL CORPORATION INC SUC ARGENTINA

INDICACIONES

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

- Metformina
- Sulfonilurea
- Tiazolidinediona
- Metformina y sulfonilurea
- Metformina y tiazolidinediona

en adultos que no han alcanzado control glucémico adecuado con dosis de tolerancia máxima de estas terapias orales.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Las incretinas, como el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), mejoran la secreción de insulina dependiente de la glucosa y muestran otras acciones antihiperglucemiantes luego de su liberación a la circulación desde el intestino. La exenatida es un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) que mejora la secreción de insulina dependiente de la glucosa y muchas otras acciones antihiperglucemiantes de las incretinas.

La secuencia de aminoácidos de la exenatida se superpone parcialmente a la del GLP-1 humano. La exenatida ha mostrado unirse y activar el receptor humano conocido de GLP-1 in vitro. Esto lleva a un incremento tanto en la síntesis de insulina dependiente de la glucosa, como a la secreción in vivo de insulina a partir de las células beta pancreáticas por mecanismos que involucran al AMP cíclico y/o otras vías de señalización intracelular. La exenatida promueve la liberación de insulina a partir de células beta en presencia de concentraciones elevadas de glucosa. Cuando se administra in vivo, la exenatida imita ciertas acciones antihiperglucemiantes del GLP-1.

Exenatida suprime la secreción de glucagón el cual está inapropiadamente elevado en pacientes con diabetes tipo 2. Al disminuir el glucagón disminuye la producción hepática de glucosa. Sin embargo, la exenatida no impide la respuesta normal del glucagón y otras respuestas de hormonas a la hipoglucemia.
Exenatida demora el vaciado gástrico reduciendo por lo tanto la velocidad a la cual aparece la glucosa derivada de alimentos en la circulación.
La administración de exenatida ha mostrado reducir la toma de alimentos, debido a apetito disminuido y saciedad incrementada.

Propiedades Farmacodinámicas

Exenatida mejora el control glucémico mediante los efectos sostenidos de reducir las concentraciones de glucosa tanto en ayunas como postprandial en pacientes con diabetes tipo 2. A diferencia del GLP-1 nativo, BYDUREON® tiene un perfil farmacocinético y farmacodinámico en humanos adecuado para administración única semanal.

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

Eficacia clínica

Los resultados de estudios clínicos a largo plazo de BYDUREON® se muestran abajo. Estos estudios comprendieron 1628 sujetos (804 tratados con BYDUREON®), 54 % hombres y 46 % mujeres, 281 sujetos (141 tratados con BYDUREON®) eran ≥ 65 años de edad.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC
SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

FOLIO 149 MESA DE ENTRADAS

Control glicémico

En dos estudios, BYDUREON® 2 mg una vez semanal ha sido comparado con exenatida 5 µg dos veces por día por 4 semanas seguido por exenatida 10 µg dos veces por día. Un estudio fue de 24 semanas de duración (n= 252) y el otro de 30 semanas (n= 295) seguido por un estudio de extensión abierto donde todos los pacientes fueron tratados con BYDUREON® 2 mg una vez por semana por 22 semanas adicionales (n= 243). En ambos estudios, la disminución en la HbA_{1c} fue evidente en ambos grupos de tratamiento tan pronto como en la primera medición de HbA_{1c} post-tratamiento (semanas 4 o 6).

BYDUREON® resultó dar una reducción estadísticamente significativa en HbA_{1c} comparado con pacientes recibiendo exenatida dos veces por día (Tabla 1).

Se observó un efecto clínicamente relevante de BYDUREON® y exenatida dos veces por día en la HbA_{1c} de los sujetos tratados, sin importar la terapia anti-diabética de base en ambos estudios.

Más sujetos en BYDUREON®, comparados con pacientes en exenatida dos veces por día, alcanzaron una HbA_{1c} de $\leq 7\,\%$ o $< 7\,\%$ en los dos estudios. Siendo ésta diferencia estadística y clínicamente significativa ($p < 0.05$ y $p \leq 0.0001$ respectivamente).

Ambos pacientes de BYDUREON® y exenatida dos veces por día alcanzaron una reducción en peso comparada a la evaluación basal, aunque la diferencia entre ambas ramas de tratamiento no fue significativa.

Se observaron posteriores reducciones en la HbA_{1c} y pérdida sostenida de peso por lo menos hasta por 52 semanas en pacientes que completaron ambos estudios, el controlado de 30 semanas y la extensión no controlada. Los pacientes evaluables que cambiaron de exenatida dos veces por día a BYDUREON® (n= 121) alcanzaron la misma mejora en HbA_{1c} de $-2.0\,\%$ al final de la extensión de 22 semanas en comparación con la evaluación basal, que los pacientes tratados con BYDUREON® por 52 semanas.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Tabla 1: Resultados de dos ensayos de BYDUREON® versus exenatida dos veces por día en combinación con sólo dieta y ejercicio, metformina y/o sulfonilurea y metformina y/o tiazolidinediona (intención de tratar pacientes).

Estudio de 24 semanas	**BYDUREON® 2 mg**	**Exenatida 10 µg dos veces diarias**
N	129	123
HbA_{1c} media (%)		
Evaluación basal	8.5	8.4
Cambio desde la evaluación basal (± SE)	-1.6 (±0.1)**	-0.9 (±0.1)
Cambio de diferencia media desde la evaluación basal entre tratamientos (95 % CI)	-0.67 (-0.94, -0.39) **	
Pacientes (%) alcanzando HbA_{1c} < 7 %	58	30
Cambio de glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) (± SE)	-1.4 (±0.2)	-0.3 (±0.2)
Peso corporal medio (kg)		
Evaluación basal	97	94
Cambio desde la evaluación basal (± SE)	-2.3 (±0.4)	-1.4 (± 0.4)
Cambio de diferencia media desde la evaluación basal entre tratamientos (95 % CI)	-0.95 (-1.91, 0.01)	
Estudio a 30 semanas	**BYDUREON® 2 mg**	**Exenatida 10 µg dos veces diarias**
N	148	147
HbA_{1c} media (%)		
Evaluación basal	8.3	8.3
Cambio desde la evaluación basal (± SE)	-1.9 (±0.1)*	-1.5 (±0.1)
Cambio de diferencia media desde la evaluación basal entre tratamientos (95 % CI)	-0.33 (-0.54, -0.12) *	
Pacientes (%) alcanzando HbA_{1c} < 7 %	73	57
Cambio de glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) (± SE)	-2.3 (±0.2)	-1.4(±0.2)
Peso corporal medio (kg)		
Evaluación basal	102	102
Cambio desde la evaluación basal (± SE)	-3.7 (±0.5)	-3.6 (±0.5)
Cambio de diferencia media desde la evaluación basal entre tratamientos (95 % CI)	-0.08 (-1.29, 1.12)	

SE = error standard, CI= intervalo de confidencia), * p< 0.05, **p< 0.0001

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

CDS03AGO11
V 1.0 (29AGO11)

Se condujo un estudio de 26 semanas de duración en el cual se comparó BYDUREON® 2 mg con insulina glargina una vez por día. BYDUREON® demostró un cambio superior en HbA_{1c} comparado con insulina glargina. Comparado con el tratamiento de insulina glargina, el tratamiento con BYDUREON® disminuyó significativamente el peso corporal medio y fue asociado con menos eventos hipoglucémicos (Tabla 2).

Tabla 2: Resultados de un ensayo de 26 semanas de BYDUREON® versus insulina glargina en combinación con metformina y/o sulfonilurea (intención de tratar pacientes).

	BYDUREON 2 mg	**Insulina Glargina**[1]
N	233	223
HbA_{1c} media (%)		
Evaluación basal	8.3	8.3
Cambio desde la evaluación basal (± SE)	-1.5 (± 0.1)*	-1.3 (± 0.1)*
Cambio de diferencia media desde la evaluación basal entre tratamientos (95 % CI)	-0.16 (-0.29, -0.03)*	
Pacientes (%) alcanzando HbA_{1c} < 7 %	62	54
Cambio de glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) (± SE)	-2.1 (± 0.2)	-2.8 (± 0.2)
Peso corporal medio (kg)		
Evaluación basal	91	91
Cambio desde la evaluación basal (± SE)	-2.6 (± 0.2)	+1.4 (±0.2)
Cambio de diferencia media desde la evaluación basal entre tratamientos (95 % CI)	-4.05 (-4.57, -3.52) *	

SE = error standard, CI= intervalo de confidencia), * $p<0.05$, ** $p<0.0001$

[1] La insulina glargina se dosificó a una concentración objetivo de glucosa de 4.0 a 5.5 mmol/l (72 a 100 mg/dl). La dosis media de insulina glargina al comienzo del tratamiento fue 10.1 IU/día elevándose a 31.1 IU/día para pacientes tratados con insulina glargina.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO 152 MESA DE ENTRADAS

En un estudio doble ciego de 26 semanas, se comparó BYDUREON® con las dosis diarias máximas de sitagliptina y pioglitazona en sujetos usando también metformina. Todos los grupos de tratamiento tuvieron una reducción significativa en HbA_{1c} comparados con la línea de base. BYDUREON® demostró superioridad a ambas sitagliptina y pioglitazona con respecto a cambios en HbA_{1c} desde la evaluación basal.
BYDUREON® significativamente demostró mayores reducciones de peso comparado con sitagliptina. Pacientes con pioglitazona ganaron peso (Tabla 3).

Tabla 3: Resultados de ensayo de 26 semanas de BYDUREON® versus sitagliptina y versus pioglitazona en combinación con metformina (intención de tratar pacientes).

	BYDUREON 2 mg	**Sitagliptina 100 mg**	**Pioglitazona 45 mg**
N	160	166	165
HbA_{1c} media (%)			
Evaluación basal	8.6	8.5	8.5
Cambio desde la evaluación basal (± SE)	-1.4 (± 0.1)*	-0.8 (± 0.1)*	-1.1 (± 0.1)*
Cambio de diferencia media desde la evaluación basal entre tratamientos (95 % CI) versus sitagliptina	-0.63 (, -0.89, -0.37)**		
Cambio de diferencia media desde la evaluación basal entre tratamientos (95 % CI) versus pioglitazona	-0.32 (-0.57, -0.06,)*		
Pacientes (%) alcanzando $HbA_{1c} \leq 7$ %	62	36	49
Cambio de glucosa en plasma en ayunas (mmol/l) (± SE)	-1.8 (± 0.2)	-0.9 (± 0.2)	-1.5 (± 0.2)
Peso corporal medio (kg)			
Evaluación basal	89	87	88
Cambio desde la evaluación basal (± SE)	-2.3 (± 0.3)	-0.8 (± 0.3)	+2.8 (± 0.3)
Cambio de diferencia media desde la evaluación basal entre tratamientos (95 % CI) versus sitagliptina	-1.54 (-2.35, -0.72)*		
Cambio de diferencia media desde la evaluación basal entre tratamientos (95 % CI) versus pioglitazona	-5.10 (-5.91 , -4.28)**		

SE = error standard, CI= intervalo de confidencia), * $p< 0.05$, ** $p< 0.0001$

Peso corporal
Se observó una reducción en el peso corporal comparado con la evaluación basal en todos los estudios BYDUREON®. Esta reducción en peso corporal fue vista en pacientes tratados con BYDUREON® independientemente de la ocurrencia de nausea, a pesar de que la reducción fue mayor en el grupo con nausea (reducción media -2.9 kg a -5.2 kg con nausea versus -2.2 kg a -2.9 kg sin nausea).
La proporción de pacientes que tuvieron reducción tanto en peso como en HbA_{1c} variaron de 70 a 79 % (la proporción de pacientes que tuvieron reducción en HbA_{1c} varió de 88 a 96 %).

Glucosa en Plasma/Suero
El tratamiento con BYDUREON® resultó en reducciones significativas en concentraciones de glucosa en plasma/suero en ayunas, estas reducciones se observaron tan pronto como en 4 semanas. Reducciones adicionales en concentraciones postprandiales se observaron también. La mejora en concentraciones de glucosa en plasma en ayunas fue sostenida por 52 semanas.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Función de células beta
Los estudios clínicos con BYDUREON® han indicado una mejoría de la función de células beta, usando medidas como determinaciones de modelo de homeostasis (HOMA-B). La durabilidad del efecto en la función de las células beta fué mantenida por 52 semanas.

Presión sanguínea
Se observó una redución en la presión sistólica en los estudios BYDUREON®. En el estudio comparador de 30 semanas con exenatida dos veces por día, las mejoras en la presión sanguínea se mantuvieron durante 52 semanas.

Lípidos en ayunas
BYDUREON® no mostró efectos adversos en parámetros lipídicos.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicinas ha diferido su obligación de enviar los resultados de estudios con BYDUREON® en uno o más subconjuntos de población pediátrica en diabetes mellitus tipo 2.

Propiedades farmacocinéticas
Las propiedades de absorción de exenatida reflejan las propiedades de liberación extendida de la formulación BYDUREON®. Una vez absorbida en la circulación, exenatida se distribuye y elimina de acuerdo con sus propiedades farmacocinéticas sistémicas conocidas (según descrito en esta sección).

Absorción
Luego de la administración semanal de 2 mg de BYDUREON®, las concentraciones medias de exenatida excedieron concentraciones eficaces mínimas (~ 50 PG/ml) en 2 semanas con incremento gradual en la concentración promedio de exenatida en plasma por 6 a 7 semanas. Subsecuentemente, las concentraciones de exenatida de aproximadamente 300 PG/ml se mantuvieron, indicando que se había alcanzado el estado estable. Las concentraciones de estado estable de exenatida se mantuvieron durante el intervalo de una semana entre dosis, con una concentración mínima durante la fluctuación de esta concentración terapéutica promedio.

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

Biotransformación y eliminación
Estudios no clínicos han mostrado que exenatida es predominantemente eliminado por filtración glomerular con degradación proteo lítica subsecuente. La depuración aparente media de exenatida es 9 l/h. Estas características farmacocinéticas de exenatida son independientes de la dosis. Aproximadamente 10 semanas luego de descontinuar la terapia BYDUREON®, las concentraciones medias de exenatida en plasma disminuyeron debajo de las concentraciones mínimas detectables.

Poblaciones especiales
Pacientes con disfunción renal
El análisis farmacocinético de la población de pacientes con disfunción renal recibiendo 2 mg de BYDUREON® indican que puede haber un incremento en la exposición sistémica de hasta 74 % y 23 % en pacientes con disfunción renal moderada (N=10) y menor (N=56) respectivamente, al compararlos con pacientes de función renal normal (N=84).

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

Pacientes con insuficiencia hepática
No se ha hecho un estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia hepática. Exenatida se depura principalmente en el riñón, por lo tanto no se espera que la disfunción hepática afecte las concentraciones en sangre de exenatida

Género, raza y peso corporal
El género, la raza y el peso corporal no tienen influencia clínicamente relevante en la farmacocinética de exenatida.

Adultos mayores
Los datos en adultos mayores son limitados, pero sugieren que no hay cambios marcados en la exposición a exenatida con incremento de edad hasta alrededor de los 75 años.

En un estudio farmacocinético de exenatida dos veces por día en pacientes con diabetes tipo 2, la administración de exenatida (10 µg) resultó en un incremento de la media de AUC de exenatida por 36 % en 15 sujetos mayores con edades entre 75 a 85 años comparados con 15 sujetos con edades entre 45 a 65 años, posiblemente relacionado con la función renal reducida en el grupo de mayor edad.

Población pediátrica
En un estudio farmacocinético de dosis única de exenatida dos veces por día en 13 pacientes con diabetes tipo 2 y edades entre 12 y 16 años, la administración de exenatida (5 µg) resultó en ligeramente menores AUC (16 % menor) y C_{max} (25 % menor) comparadas con las observadas en adultos. No se ha conducido un estudio farmacocinético de BYDUREON® en la población pediátrica.

Datos de seguridad preclínicos
Datos no clínicos revelan que no hay peligros especiales para humanos, basándose en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetida o genotoxicidad conducidos con exenatida dos veces diarias o BYDUREON®.

En un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas con BYDUREON® se observó un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de tumor de célula c tiroidea (adenomas y/o carcinomas) en ratas a todas las dosis (1.4 - a 26 – según la exposición clínica de humanos con BYDUREON®). La relevancia humana de estos hallazgos es actualmente desconocida.

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
El médico tratante debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiados para cada caso en particular, no obstante, la posología y administración recomendada se detallan a continuación.

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

Los pacientes cambiando de exenatida dos veces por día (BYETTA®) a BYDUREON® pueden experimentar elevaciones temporales en sus concentraciones de glucosa en sangre, las cuales mejoran generalmente dentro de las primeras dos semanas de iniciación de la terapia.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO 155 MESA DE ENTRADAS

Cuando se añade BYDUREON® a la terapia con metformina y/o tiazolidinediona existente, la dosis actual de metformina y/o tiazolidinediona puede continuarse ya que no se anticipa riesgo incrementado de hipoglucemia (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)

BYDUREON® debe administrarse una vez por semana el mismo día cada semana. El día de la administración semanal puede cambiarse de ser necesario siempre que la siguiente dosis sea administrada por lo menos un día (24 horas) después. Administre BYDUREON® en cualquier hora del día, con o sin alimentos.

Si se omite una dosis, ésta debe ser administrada tan pronto como sea posible. Luego, los pacientes pueden retomar su programación de administración semanal. No se deben dar dos inyecciones el mismo día.

El uso de BYDUREON® no requiere un auto-monitoreo adicional. Puede necesitarse un auto-monitoreo de niveles de glucosa en sangre para ajustar la dosis de sulfonilurea.

Si un tratamiento antidiabético diferente es iniciado luego de discontinuar BYDUREON®, se debe considerar el efecto prolongado de BYDUREON® (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Poblaciones especiales

Pacientes de Edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis basado en la edad. Sin embargo, ya que la función renal generalmente declina con la edad, se debe dar consideración a la función renal del paciente (ver pacientes con disfunción renal). La experiencia clínica en pacientes > 75 años es muy limitada (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes con disfunción renal

No es necesario un ajuste de dosis para pacientes con disfunción renal menor (depuración de creatinina 50 – 80 ml/min). La experiencia clínica en pacientes con disfunción renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50 ml/min) es muy limitada (ver sección 5.2). BYDUREON® no se recomienda en estos pacientes.

BYDUREON® no se recomienda para uso en pacientes con enfermedad renal terminal o disfunción renal severa (Clearance de creatinina < 30 ml/min) (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)

Pacientes con disfunción hepática

No es necesario un ajuste de dosis para pacientes con disfunción hepática (ver Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes pediátricos y adolescentes

La seguridad y eficacia de BYDUREON® en niños menores de 18 años aún no ha sido establecida.

Método de administración

BYDUREON® es para auto-administración por el paciente. Cada envase (kit) debe emplearse para sólo una persona y sólo una vez.

Se recomienda un entrenamiento apropiado para no-profesionales del cuidado de la salud que administren el producto. Las instrucciones provistas en el "Manual del Usuario" deben ser seguidas cuidadosamente por el paciente.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

A.N.M.A.T. FOLIO 156 MESA DE ENTRADAS

Cada dosis debe administrarse en el abdomen, cadera, o parte posterior del brazo superior como una inyección subcutánea inmediatamente luego de suspender el polvo en el solvente.

Para instrucciones de suspensión del producto medicinal antes de la administración, ver INTRUCCIONES DE USO y MANIPULACIÓN y las instrucciones en el "Manual del Usuario".

CONTRAINDICACIONES
BYDUREON® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a exenatida o a alguno de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO
Úsese solo por indicación y bajo supervisión médica.

BYDUREON® no debe usarse en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

BYDUREON® no debe administrarse por inyección intravenosa o intramuscular.

BYDUREON® contiene menos de 1 mili mol de sodio (23 mg) por dosis. Es esencialmente 'libre de sodio'.

Disfunción Renal
En pacientes con enfermedad renal terminal en tratamiento de diálisis, las dosis individuales de exenatida dos veces por día incrementaron la frecuencia y severidad de reacciones gastrointestinales adversas, por lo tanto BYDUREON® no se recomienda para uso en pacientes con enfermedad renal terminal o disfunción renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min). La experiencia clínica en pacientes con disfunción renal moderada es muy limitada y no se recomienda el uso de BYDUREON® .

Ha habido reportes de eventos raros, espontáneos de función renal alterada con exenatida, incluyendo creatinina en suero incrementada, disfunción renal, empeoramiento de falla renal crónica y falla renal aguda, a veces requiriendo hemodiálisis. Algunos de estos casos ocurrieron en pacientes que experimentaban eventos que afectaba su hidratación, incluyendo nausea, vómitos, y/o diarrea y/o recibiendo productos medicinales conocidos por afectar la función renal/estado de hidratación. Los productos medicinales concomitantes incluyeron inhibidores de enzimas convertidoras de angiotensina, antagonistas de la angiotensina-II, productos medicinales anti-inflamatorios no-esteroides y diuréticos. Se observó reversibilidad de la función renal alterada con tratamiento de soporte y discontinuación de los agentes potencialmente causantes, incluyendo exenatida.

Enfermedad gastrointestinal severa
BYDUREON® no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal severa, incluyendo gastroparesia. Su uso se asocia comúnmente con reacciones gastrointestinales adversas, incluyendo nausea, vómitos, y diarrea. Por lo tanto, el uso de BYDUREON® no se recomienda en pacientes con enfermedad gastrointestinal severa.

Pancreatitis aguda
Ha habido reporte de eventos raros, espontáneos de pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente, severo. Se observó resolución de la pancreatitis con tratamiento de soporte, pero casos muy raros de pancreatitis necrotizante o hemorrágica y/o muerte han sido reportados. Si se sospecha de pancreatitis, se deben

CDS03AGO11
V 1.0 (29AGO11)

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

discontinuar tanto BYDUREON® como otros productos medicinales potencialmente sospechosos. El tratamiento con BYDUREON® no debe reanudarse luego de diagnosticarse pancreatitis.

Productos medicinales concomitantes
El uso concomitante de BYDUREON® con derivados de la insulina, D-fenilalanina (meglitinidas), inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores de la dipetidil peptidasa-4 u otro agonista de receptor GLP-1 no ha sido estudiado. El uso concomitante de BYDUREON® y exenatida dos veces por día (BYETTA®) no ha sido estudiado y no se recomienda.

Hipoglucemia
El riesgo de hipoglucemia se incrementó cuando se usó BYDUREON® en combinación con una sulfonilurea en ensayos clínicos. Además, en los estudios clínicos los pacientes con combinación de sulfonilurea con disfunción renal leve tuvieron una incidencia incrementada de hipoglucemia comparados con pacientes con función renal normal. Para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado con el uso de una sulfonilurea, se debe considerar una reducción en la dosis de la sulfonilurea.

Pérdida de peso
Rápida pérdida de peso a una razón de >1.5 kg por semana se reportó en pacientes tratados con exenatida. La pérdida de peso a esta proporción puede tener consecuencias dañinas.

Interacción con warfarina
Ha habido algunos casos reportados de RIN (Proporción Internacional Normalizada) incrementada, a veces asociados con hemorragia, con el uso concomitante de warfarina y exenatida (ver INTERACCIONES).

Discontinuación del tratamiento
Luego de la discontinuación, el efecto de BYDUREON puede continuar mientras los niveles en plasma de exenatida declinan a lo largo de 10 semanas. La elección de otros productos medicinales y selección de dosis debe ser considerada consecuentemente, ya que los eventos adversos pueden continuar y la eficacia puede, por lo menos parcialmente, persistir hasta que declinen los niveles de exenatida.

Embarazo y lactancia
No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase definitivamente la lactancia materna.

Mujeres en edad fértil
Debido al prolongado periodo de eliminación (washout) de BYDUREON®, mujeres en edad fértil deben usar un contraceptivo durante el tratamiento con BYDUREON®. BYDUREON® debe ser discontinuado por lo menos 3 meses antes de un embarazo planificado.

Embarazo categoría C
No hay datos adecuados acerca del uso de BYDUREON® en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. El riesgo potencial para humanos es desconocido. BYDUREON® no debe ser usado durante el embarazo y se recomienda el uso de insulina.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

M.N.M.A.T. FOLIO 158 MESA DE ENTRADAS

Lactancia
Se desconoce si exenatida se excreta en la leche materna. BYDUREON® no debe usarse durante la lactancia.

Fertilidad
No se han conducido estudios de fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y uso de maquinaria. Cuando se usa BYDUREON® en combinación con una sulfonilurea, los pacientes deben ser aconsejados a tomar precauciones para evitar la hipoglucemia al conducir o usar maquinaria.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Los resultados de un estudio usando paracetamol como marcador de vaciado gástrico sugieren que el efecto de BYDUREON® demorando el vaciado gástrico es menor y no se espera que cause reducciones relevantes clínicamente significativas en la proporción y alcance de absorción de productos medicinales orales administrados concomitantemente. Por lo tanto, no se requieren ajustes de dosis para productos medicinales sensibles a una demora en el vaciado gástrico.
Cuando se administraron tabletas de 1,000 mg de paracetamol, tanto con o sin alimentos, luego de una terapia de 14 semanas con BYDUREON®, no se observaron cambios significativos en niveles AUC comparados con el periodo de control. La C_{max} de Paracetamol decreció en 16 % (ayuno) y 5 % (alimentos) y t_{max} se incrementó de aproximadamente 1 hora en el periodo de control a 1.4 horas (ayuno) y 1.3 horas (alimentos).

Sulfonilureas
La dosis de una sulfonilurea puede requerir ajuste debido a un riesgo incrementado de hipoglucemia asociado con una terapia con sulfonilurea (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO y POSOLOGÍA).

Los siguientes estudios de interacción han sido realizados con 10 µg de exenatida dos veces al día pero no con exenatida una vez a la semana.
Los estudios de interacción con exenatida han sido realizados sólo en adultos.

Inhibidores de la Hidroxi Metil Glutaril Coenzima A reductasa
El AUC de Lovastatina y C_{max} decrecieron aproximadamente en 40 % y 28 %, respectivamente, y t_{max} se retrasó unas 4 h cuando se administró exenatida dos veces por día concomitantemente con una dosis única de lovastatina (40 mg) comparada con la administración de sólo lovastatina. En ensayos clínicos, controlados con placebo, de exenatida dos veces por día por 30 semanas, el uso concomitante de exenatida e inhibidores de la HMG CoA reductasa no fué asociado con cambios consistentes en perfiles de lípidos (ver Propiedades Farmacodinámicas). No se requiere ajuste de dosis predeterminado; sin embargo los perfiles de lípidos deben ser monitoreados adecuadamente.

Warfarina
Una demora en t_{max} de cerca de 2 h se observó al administrar warfarina 35 min luego de exenatida dos veces por día. No se observaron efectos clínicamente relevantes en C_{max} o AUC. Un RIN incrementado ha sido reportado durante el uso concomitante de warfarina y exenatida dos veces por día. El RIN debe ser monitoreado durante el inicio de la terapia con BYDUREON® en pacientes con warfarina y/o derivados del cumarol (ver REACCIONES ADVERSAS).

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

M.A.T. FOLIO 159 MESA DE ENTRADAS

Digoxina y lisinopril
En estudios de interacción del efecto de exenatida dos veces por día sobre la digoxina y lisinopril, no hubieron efectos clínicamente relevantes en C_{max} o AUC, sin embargo se observó una demora en t_{max} de cerca de 2 h.

Etinil estradiol y levonorgestrel
La administración de un anticonceptivo oral combinado (30 µg etinil estradiol mas 150 µg de levonorgestrel) una hora antes del exenatida dos veces por día no alteró los AUC, C_{max} o C_{min} de ambos etinil estradiol o levonorgestrel. La administración del anticonceptivo oral 35 minutos luego de la exenatida no afectó el AUC pero dio una reducción del C_{max} del etinil estradiol de 45 %, y C_{max} de levonorgestrel de 27-41 %, y una demora en t_{max} de 2-4 h debido al vaciado gástrico retrasado. La reducción en C_{max} es de relevancia clínica limitada y no se requieren ajustes de dosis de los anticonceptivos orales.

Incompatibilidades
Por la ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5 % del tratamiento BYDUREON®) fueron principalmente de relación gastrointestinal (nausea, vómitos, diarrea y constipación). La reacción adversa individual de reporte más frecuente fue nausea, la cual se asocia con el inicio del tratamiento y decrece en el tiempo. Adicionalmente ocurrieron reacciones en el punto de inyección (prurito, nódulos, eritema), hipoglucemia (con una sulfonilurea), y dolor de cabeza. Las reacciones más adversas asociadas a BYDUREON® fueron de intensidad leve a moderada.

Se han reportado raramente pancreatitis aguda y falla renal aguda desde la comercialización de exenatida dos veces por día (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Resumen tabulado de reacciones adversas
La frecuencia de las reacciones adversas de BYDUREON® con una incidencia de ≥ 1 % se resumen en la Tabla 4.

Las fuentes de datos comprenden dos estudios controlados con placebo (10 y 15 semanas) y 3 ensayos comparando BYDUREON® con ya fuera exenatida dos veces por día (estudio de 30 semanas), sitagliptina y pioglitazona (estudio de 26 semanas) y glargina de insulina (estudio de 26 semanas). Las terapias de base incluyeron dieta y ejercicio, metformina, una sulfonilurea, una tiazolidinediona o una combinación de agentes orales anti-diabéticos.

Las reacciones adversas observadas de la experiencia post-mercadeo y ensayo clínico con exenatida dos veces por día que no se observaron con BYDUREON® a una incidencia ≥ 1 % se muestran en la Tabla 5.

Las reacciones se listan abajo como término MedDRA preferido por clase de órgano de sistema y frecuencia absoluta. Las frecuencias de paciente se definen como: muy común (≥ 1/10), común (≥ 1/100 a < 1/10), poco común (≥ 1/1000 a < 1/100), raro (≥ 1/10000 a < 1/1000) y muy raro (< 1/10000).
Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, los efectos no deseables se presentan en seriedad decreciente.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUCURSAL ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

FOLIO 160 MESA DE ENTRADAS

Tabla 4: La frecuencia de reacciones adversas de BYDUREON® con una incidencia de ≥ 1 % en ensayos clínicos. n= 592 total, (pacientes con sulfonilurea n= 135)

Muy común	Común
Desorden del metabolismo y nutrición	
Hipoglucemia (con una sulfonilurea)[1]	Apetito reducido[1]
Desórdenes del sistema nervioso	
	Mareos[1]
	Dolor de cabeza[1]
Desórdenes gastrointestinales	
Estreñimiento	Distensión abdominal
Diarrea[1]	Dolor abdominal[1]
Nausea[1]	Dispepsia[1]
Vómitos[1]	Eructos
	Flatulencia[1]
	Reflujo gastroesofágico[1]
Desórdenes generales y condiciones del punto de administración	
Prurito en el sitio de inyección	Fatiga[1]
	Eritema en el punto de inyección
	Erupción en el punto de inyección
	Somnolencia

[1] La frecuencia de reacciones fue la misma en el grupo de tratamiento de exenatida dos veces por día.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERNATIONAL CORPORATION
SUCURSAL ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTOR TÉCNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL CORPORATION
SUCURSAL ARGENTINA

M.A.T. FOLIO 161 MESA DE ENTRADAS

Tabla 5: Las reacciones adversas observadas de la experiencia post-mercadeo y ensayo clínico con exenatida dos veces por día que no se observaron con BYDUREON® a una incidencia ≥ 1 % se muestran abajo:

Común	Poco común	Raro	Muy raro
Desórdenes del sistema inmune			
			Reacción anafiláctica [2]
Desorden del metabolismo y nutrición			
		Deshidratación, generalmente asociada a nausea, vómitos y/o diarrea. [2]	
Desórdenes del sistema nervioso			
	Disgeusia [2]		
Desórdenes gastrointestinales			
	Pancreatitis aguda[1,3] (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)		
Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo			
Hiperhidrosis [1]		Erupción macular o papular[2].	
		Prurito, y/ o urticaria[2].	
		Edema angioneurótico[2]	
		Alopecia [2].	
Desórdenes renal y urinario			
		Función renal alterada, incluyendo falla renal aguda, falla renal crónica empeorada, disfunción renal, creatinina en suero incrementada[2] (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)	
Desórdenes generales y condiciones del punto de administración			
Astenia[1]			
Sensación nerviosa [1]			
Investigaciones			
		Razón Internacional Normalizada incrementada con uso de warfarina concomitante, algunos reportes asociados con hemorragia[2] (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO)	

[1] Razón basada en datos de ensayo clínico de exenatida dos veces por día.
[2] Razón basada en datos espontáneos de exenatida dos veces por día.
[3] Eventos fueron poco comunes en todos los grupos de tratamiento.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUCURSAL ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUCURSAL ARGENTINA

M.A.T. FOLIO 162 MESA DE ENTRADAS

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

La incidencia de hipoglucemia se incrementó cuando BYDUREON® se usó en combinación con una sulfonilurea (15.9 % versus 2.2 %). Para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado con el uso de una sulfonilurea, se debe considerar una reducción en la dosis de sulfonilurea.

BYDUREON® se asoció con una incidencia de episodios de hipoglucemia significativamente menor que con insulina glargina en pacientes también recibiendo terapia de metformina (3 % versus 19 %) y en pacientes también recibiendo metformina mas terapia con sulfonilurea (20 % versus 42 %).

En todos los estudios, la mayoría de episodios (96.8 % n=32) de hipoglucemia fueron menores, y resueltos con administración oral de carbohidratos. Se reportó una paciente con hipoglucemia severa al tener un bajo nivel de glucosa en sangre (2.2 mmol/l) y requirió asistencia con el tratamiento oral de carbohidratos, que resolvió el evento.

Nausea

La reacción adversa reportada con más frecuencia fue nausea. En pacientes tratados con BYDUREON®, generalmente 20 % reportaron por lo menos un episodio de nausea comparados con 34 % de pacientes de exenatida dos veces por día. La mayoría de los episodios de nausea fueron leves a moderados. Con terapia continua, la frecuencia decreció en la mayoría de los pacientes que inicialmente experimentaron nausea.

La incidencia de retiros debidos a eventos adversos durante el ensayo controlado de 30 semanas fue de 6 % para pacientes tratados con BYDUREON®, 5 % para pacientes tratados con exenatida dos veces por día. Los eventos adversos más comunes llevando al retiro en cualquier grupo de tratamiento fueron nausea y vómitos. El retiro debido a nausea o vómitos ocurrió cada uno en < 1 % para pacientes tratados con BYDUREON® y 1 % para pacientes tratados con exenatida dos veces por día.

Reacciones en el sitio de inyección

Las reacciones en el sitio de inyección se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con BYDUREON® versus pacientes tratados con el comparador (16 % versus rango de 2-7 %) durante la fase controlada de estudios de 6 meses. Estas reacciones en el sitio de la inyección eran generalmente moderadas y usualmente no llevaban a que el paciente abandone el estudio. Los pacientes pueden tratarse para aliviar los síntomas, mientras continúan su tratamiento. Las inyecciones subsecuentes deben usar diferentes puntos de inyección cada semana.

Se observaron con bastante frecuencia pequeños nódulos subcutáneos en el sitio de la inyección en los ensayos clínicos, consistentes con las propiedades conocidas de las formulaciones de microesferas de polímero poli (D,L-lactido co-glicolido). La mayoría de los nódulos fueron asintomáticos, no interfirieron con la participación en el estudio y se resolvieron entre 4 y 8 semanas.

Inmunogenicidad

Consistentes con las propiedades inmunogénicas potenciales de proteínas y péptidos farmacéuticos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-exenatida luego del tratamiento con BYDUREON®. En la mayoría de los pacientes que desarrollaron anticuerpos, los marcadores de anticuerpos disminuyeron en el tiempo.

La presencia de anticuerpos (marcadores altos o bajos) no predice el control glucémico de un paciente individual.

En estudios clínicos de BYDUREON®, aproximadamente 45 % de pacientes tuvieron marcadores bajos de anticuerpos a exenatida en el punto final del estudio. En general el porcentaje de pacientes positivos a

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY [illegible] INC
SUCURSAL ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY [illegible] INC SUC ARGENTINA

M.A.T. FOLIO 163 MESA DE ENTRADAS

anticuerpos fue consistente durante los ensayos clínicos. En general, el nivel de control glucémico (HbA1c) fue comparable con el observado en aquellos sin marcadores de anticuerpos. En promedio en los estudios de fase 3, 12% de los pacientes tuvieron marcadores de anticuerpos altos. En una proporción de éstos la respuesta glucémica a BYDUREON® estuvo ausente al final del periodo de estudios controlados; 2.6 % de pacientes no mostraron mejoría en la glucosa con marcadores de anticuerpos altos mientras que 1.6 % no mostraron mejoría con los anticuerpos negativos.

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-exenatida tendieron a tener más reacciones en el sitio de inyección (por ejemplo: enrojecimiento y picazón de piel), pero por el contrario las proporciones y tipos de eventos adversos similares a aquellos sin anticuerpos anti-exenatida.

Para pacientes con tratamiento con BYDUREON®, la incidencia de reacciones potencialmente inmunogénicas en el punto de inyección (la más común prurito con o sin eritema) durante los estudios de 30 y 26 semanas, fue de 9 %. Estas reacciones fueron menos comúnmente observadas en pacientes de anticuerpos negativos (4 %) comparados con pacientes de anticuerpos positivos (13 %), con una mayor incidencia en aquellos con marcadores de anticuerpos más altos.

El examen de especímenes de anticuerpo positivo no revelaron reactividad cruzada significativa con péptidos endógenos similares (glucagon o GLP-1).

Pérdida de peso
En un estudio de 30 semanas, aproximadamente 3% (n=4/148) de pacientes tratados con BYDUREON® experimentaron por lo menos un periodo de tiempo de rápida pérdida de peso (pérdida de peso corporal registrada entre dos visitas de estudio consecutivas mayor de 1.5 kg/semana).

SOBREDOSIS
Los efectos de sobredosis con exenatida (basado en estudios de ensayos clínicos de exenatida dos veces diario) incluyeron nausea severa, vómitos severos y concentraciones de glucosa en sangre en rápido declive. En el evento de una sobredosis, el tratamiento de soporte apropiado debe iniciarse de acuerdo con los signos clínicos y síntomas del paciente.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
Hospital Alejandro Posadas: (011) 4658-7777

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C. No congelar. No usar si ha sido congelado.
El kit se puede conservar hasta por 4 semanas a temperatura ambiente no mayor a 30°C antes de su uso.
La suspensión debe inyectarse inmediatamente después de su reconstitución.
Protéjase de la luz.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN
Para las instrucciones de uso de BYDUREON®, remítase al Manual del Usuario.

El polvo está envasado en un vial de vidrio Tipo I de 3ml con un tapón de jebe (goma) de clorobutilo y un sello de aluminio con tapa plástica desprendible.

El solvente está empacado en una jeringa pre-llenada de vidrio Tipo I sellada con un tapón de jebe (goma) de bromobutilo y un émbolo de jebe (goma).

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERNATIONAL CAINC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL CAINC SUC ARGENTINA

4172

164

El paciente debe ser instruido a descartar la jeringa de manera segura, con la aguja aún conectada luego de cada inyección. El paciente debe re-colocar la tapa en la aguja. El paciente no necesita guardar ninguna parte del envase de dosis única.

El solvente debe ser inspeccionado visualmente previo a su uso. El solvente debe ser usado sólo si está claro y libre de partículas. Luego de la suspensión, BYDUREON debe usarse sólo si la mezcla es blanca a blanquecina y nubosa.

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACION MEDICA
NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACION
Cada envase de dosis única (kit) contiene un vial de exenatida en polvo para suspensión inyectable, una jeringa pre-llenada de solvente inyectable, un conector de vial, y dos agujas (una de repuesto).

Caja conteniendo 4 kits.

Fabricado por:
Amylin Ohio LLc.
Ohio 45071, USA
Ensamblado y Acondicionado por:
Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co.
35396 Giessen, Alemania
Importado por:
Argentina: Venta bajo receta médica. Industria Norteamericana. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nº XX.XXX. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Suc.Argentina), Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Livio Sergio Centanni, Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.
Fecha última revisión ANMAT:

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA

MARCELA LAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

CDS03AGO11
V 1.0 (29AGO11)

4172

Folleto de información al Paciente

BYDUREON®
Exenatida
2 mg / vial

Polvo para Suspensión Inyectable de liberación prolongada
Vía subcutánea

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o químico farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

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

BYDUREON® es una medicina inyectable usada para mejorar el control del azúcar en sangre en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

BYDUREON® se usa con otros agentes orales antidiabéticos como: metformina y/o sulfonilureas y/o tiazolidinedionas. Su doctor le está prescribiendo BYDUREON® como medicina adicional para ayudarle a controlar su azúcar en sangre. Continúe cumpliendo su plan de alimentación y de actividad física.

Usted tiene diabetes porque su cuerpo no produce suficiente insulina para controlar el nivel de azúcar en su sangre, o porque su cuerpo no es capaz de usar la insulina adecuadamente. BYDUREON® ayuda a su cuerpo a incrementar la producción de insulina cuando su azúcar en sangre se eleva.

2. ¿Quiénes no deben utilizar BYDUREON®?

No utilizar BYDUREON® si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a la exenatida o a cualquiera de los otros ingredientes de BYDUREON®. Al final de esta información para el paciente verá una lista completa de los ingredientes.

Tenga especial cuidado con BYDUREON®

- Al usarlo en combinación con una sulfonilurea, ya que una baja en azúcar en sangre (hipoglucemia) podría ocurrir. Mida sus niveles de glucosa en sangre regularmente. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro si alguna de sus demás medicinas pudiese contener sulfonilurea.
- BYDUREON® no debe usarse si usted tiene diabetes tipo 1 o cetoacidosis diabética.
- BYDUREON® debe inyectarse en la piel y no en una vena o músculo.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

166
MESA DE ENTRADAS

- No se recomienda el uso de BYDUREON® si usted tiene problemas serios con el vaciado gástrico (incluyendo gastroparesis) o la digestión de alimentos. BYDUREON® demora el vaciado del estómago por lo que los alimentos pasan más lentamente por su estómago.
- Informe a su médico si Ud. alguna vez ha tenido pancreatitis.
- Si usted pierde peso demasiado rápido (más de 1.5 kg por semana), avise a su médico ya que esto puede no ser bueno para usted.
- Hay poca experiencia con BYDUREON® en pacientes con problemas de riñón. El uso de BYDUREON® no se recomienda si usted tiene enfermedades severas de riñón o realiza diálisis.
- No hay experiencia con BYDUREON® en niños y adolescentes menores de 18 años y, por lo tanto, el uso de BYDUREON® no es recomendado en este grupo de pacientes.

Uso con otras medicinas
Por favor avise a su médico o farmacéutico su usted está tomando, o ha tomado recientemente, cualquier otra medicina, incluyendo warfarina e incluyendo medicinas obtenidas sin prescripción.

No se recomienda el uso de BYDUREON® con insulinas, y otras medicinas usadas para tratar diabetes tipo 2 que funcionan como BYDUREON® (por ejemplo: Victoza [liraglutida] y Byetta [exenatida dos veces al día]).

Uso con comidas y bebidas
BYDUREON® se puede usar en cualquier momento del día, con o sin comidas.

Embarazo y Lactancia
Mujeres en edad fértil deben usar contracepción durante el tratamiento con BYDUREON®. Se desconoce si BYDUREON® causa algún daño al feto. Informe a su médico si está embarazada, cree estarlo o piensa quedar embarazada ya que BYDUREON® no debe usarse durante el embarazo y por lo menos tres meses antes de un embarazo.
Se desconoce si BYDUREON® pasa a su leche. BYDUREON® no debe ser usado durante la lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicina.

Manejo y uso de maquinarias
Si Ud. usa BYDUREON® en combinación con una sulfonilurea, puede ocurrir una disminución de azúcar en sangre (hipoglucemia). La hipoglucemia puede reducir su capacidad de concentración. Por favor tome en cuenta este posible problema en toda situación que pudiese ponerlo a usted y a otros en riesgo (ejemplo, conducir un vehículo u operar maquinaria).

Información importante respecto de algunos ingredientes de BYDUREON®
Esta medicina contiene menos de 1 mill mol de sodio (23 mg) por dosis. Es esencialmente 'libre de sodio'.

3. ¿Cómo debo utilizar BYDUREON®?

Su médico tratante debe indicar la posología y el tiempo de tratamiento apropiados para su caso, no obstante, la dosis usual recomendada se detalla a continuación:

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

MARCELA LAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICANA INC SUC ARGENTINA

M.A.T. FOLIO 167 MESA DE ENTRADAS

Use siempre BYDUREON® exactamente como el doctor o la enfermera le han instruido. Usted debe consultar a su doctor, enfermera o farmacéutico si no está seguro.

BYDUREON® 2 mg debe inyectarse una vez por semana, en cualquier momento del día, con o sin alimentos.

BYDUREON® se inyecta en la piel (inyección subcutánea) de su área estomacal (abdomen), muslo (cadera), o la parte posterior de su brazo superior.
Cada semana puede usted usar la misma área de su cuerpo. Pero asegúrese de usar un punto diferente de inyección en esa área.

Mida sus niveles de glucosa en sangre con regularidad; es particularmente importante hacer esto si está usando también una sulfonilurea.

Siga las instrucciones del Manual del Usuario que viene adjunto para inyectar BYDUREON®

Su profesional del cuidado de la salud debe enseñarle cómo inyectar BYDUREON® antes de que usted lo use por vez primera.

Verifique que el líquido en la jeringa esté claro y libre de partículas antes de comenzar. Luego de mezclar, use la suspensión sólo si la mezcla es blanca a blanquecina y nubosa. Si ve grumos de polvo seco en los lados o fondo del vial, la medicina NO se ha mezclado correctamente. Agite nuevamente en forma vigorosa hasta que esté bien mezclado.

BYDUREON® debe inyectarse inmediatamente luego de mezclar el polvo y el solvente.

Use una nueva aguja de inyección para cada inyección y descártela luego de su uso.

Si no está seguro de haber usado la dosis completa de BYDUREON®:
Si no está seguro de haber usado toda la dosis, no se inyecte otra dosis de BYDUREON®, simplemente úsela la siguiente semana de acuerdo al plan.

Si usa más BYDUREON® de lo debido
Si usa usted demasiado BYDUREON® puede necesitar tratamiento médico. El exceso de BYDUREON® puede causar nausea, vómitos, mareos, o síntomas de baja azúcar en sangre (ver Pregunta 4).

Si olvida usar BYDUREON®
A usted le convendría escoger un día en el cual planificar siempre aplicar su inyección BYDUREON®. Si usted olvida su inyección ese día, al percatarse aplíquesela tan pronto como posible. Para su próxima inyección puede usted retornar diario de inyección elegido siempre y cuando la siguiente inyección sea por lo menos un día (24 horas) después. Usted puede también cambiar su día elegido de inyección. No reciba dos inyecciones el mismo día.

Si usted deja de usar BYDUREON®
Si usted considera que debe dejar de usar BYDUREON® por favor consulte antes a su médico. Si usted deja de usar BYDUREON® puede afectar sus niveles de azúcar en la sangre.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERNATIONAL CORPORATION INC
SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL CORP SUC ARGENTINA

M.A.T. FOLIO 168 MESA DE ENTRADAS

Si tiene usted consultas adicionales acerca del uso de esta medicina, pregunte a su doctor, enfermera de diabetes o farmacéutico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de BYDUREON®?

Como en toda medicina, BYDUREON® puede tener efectos secundarios, aunque no todos los experimentan.

La frecuencia de efectos secundarios posibles listados a continuación se define usando la siguiente clasificación:
- Muy comunes (afecta a más de 1 usuario en 10)
- Comunes (afecta de 1 a 10 usuarios en 100)
- Poco comunes (afecta de 1 a 10 usuarios en 1,000)
- Raros (afecta de 1 a 10 usuarios en 10,000)
- Muy raros (afecta a menos de 1 usuario en 10,000)
- Desconocidos (la frecuencia no se ha podido estimar de los datos disponibles).

Se ha reportado muy raramente **reacción alérgica severa** (anafilaxis) en pacientes recibiendo un producto con el mismo ingrediente activo de BYDUREON®.
Debe usted ver a su doctor inmediatamente si experimenta síntomas como:
- Rostro, lengua o garganta hinchados
- Dificultad para deglutir
- Erupciones y dificultad para respirar

Se han reportado raramente casos de **inflamación del páncreas** (pancreatitis) en pacientes recibiendo un producto con el mismo ingrediente activo de BYDUREON®. La pancreatitis puede ser una condición seria y potencialmente amenazante de la vida.
- Avise a su doctor si ha tenido pancreatitis, piedras en la vesícula, toma alcohol o triglicéridos muy altos. Estas condiciones médicas pueden aumentar sus probabilidades de tener pancreatitis, o de volver a tenerla, ya sea si usa BYDUREON® o no.
- Llame a su doctor si experimenta dolor estomacal **severo y persistente**, con o sin vómitos, porque podría tener pancreatitis.

Efectos secundarios muy comunes de BYDUREON®:
- nausea, (nausea es lo más común al iniciar el uso de BYDUREON®, pero disminuye en el tiempo en la mayoría de pacientes)
- vómitos
- diarrea o estreñimiento
- reacciones en el punto de inyección
  Si tiene una reacción en el punto de inyección (enrojecimiento, erupción o picazón), puede usted pedirle a su doctor algo para el alivio de signos o síntomas. Usted podría ver o sentir un pequeño bulto bajo la piel luego de la inyección; debería desaparecer luego de 4 a 8 semanas. No debería ser necesario que detenga su tratamiento.
- Hipoglucemia
  Cuando se usa BYDUREON® con alguna medicina que contenga una **sulfonilurea**, pueden ocurrir episodios de bajo azúcar en sangre (hipoglucemia, generalmente menor a moderada). La dosis de su medicina con sulfonilurea podría requerir una reducción mientras use BYDUREON®. Los signos y síntomas de bajo azúcar en sangre pueden incluir dolores de cabeza, mareos, debilidad, confusión, irritabilidad, hambre, taquicardia, sudor y sensación temblorosa. Su doctor le dirá cómo tratar el azúcar bajo en sangre.

ROMINA LAURINO
MAPOTECARIA
EL LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUC ARGENTINA

Efectos secundarios comunes de BYDUREON®:

- mareos
- dolor de cabeza
- cansancio (fatiga)
- sueño
- dolor en el área abdominal
- hichazón
- indigestión
- eructos
- flatulencia
- ardor estomacal
- apetito reducido
  BYDUREON® puede reducir su apetito, la cantidad de alimentos que coma, y su peso. Si usted pierde peso demasiado rápido (más de 1.5 kg por semana), avise a su médico ya que esto puede no ser bueno para usted.

Adicionalmente, algunos **otros efectos secundarios** han sido vistos en pacientes usando un producto con el mismo ingrediente activo que BYDUREON®:
Comunes: sudoración
Poco comunes: sabor inusual en la boca
Raros:

- angioedema (hichazón de rostro y garganta)
- hipersensibilidad (erupciones, picazón e hinchazón rápida de tejidos del cuello, rostro, boca o garganta)
- deterioro de la función del riñón
- deshidratación, a veces con un deterioro de la función del riñón
- pérdida de cabello
- Cambios en el INR (medición del estado de anticoagulación de la sangre) se reportaron con el uso conjunto de warfarina.

Hable con su médico o farmacéutico si algún efecto adverso se torna más serio o si nota que presenta algún efecto adverso no listado en éste inserto.

5. ¿Cómo debo almacenar BYDUREON®?

- Mantener fuera del alcance y vista de los niños.
- BYDUREON® no debe ser utilizado después de la fecha de expiración impresa en la etiqueta.
- BYDUREON® debe almacenarse en su envase original completo (kit) en un refrigerador (2°C a 8°C) protegido de la luz. Sin embargo, antes de su uso el envase podría mantenerse a temperatura ambiente no mayor a 30°C hasta por 4 semanas.
- No congele. Descarte cualquier envase de BYDUREON® que haya estado congelado.

Las medicinas no deben descartarse a través de la basura convencional ni a través del desagüe. Pregunte a su médico o farmacéutico sobre como descartar medicinas que no se usarán más. Esas medidas podrían ayudar a proteger el medioambiente.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

4172

M.A.T. FOLIO 170 MESA DE ENTRADAS

6. ¿Qué ingredientes contiene BYDUREON®?

Ingrediente Activo: exenatida. Cada vial contiene 2mg de exenatida.
Ingredientes Inactivos: polímero poli (D,L-lactido-co-glicólido) y sucrosa.
El solvente adjunto está en una jeringa pre-llenada. Sus ingredientes son: carmelosa de sodio, cloruro de sodio, polisorbato 20, monohidrato de fosfato sódico monobásico, heptahidrato de fosfato sódico dibásico y agua para inyectables.

7. Información adicional sobre BYDUREON®

Apariencia de BYDUREON® y contenido del envase (kit)
El polvo es blanco a blanquecino y el solvente es una solución clara, de incolora a amarillo pálido a marrón pálido.

Cada envase de dosis única consiste de un vial conteniendo 2 mg de exenatida en polvo, una jeringa pre-llenada conteniendo 0.65 ml de solvente, un conector de vial, y dos agujas de inyección. Una aguja es de repuesto.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERNATIONAL CORPORATION
SUCURSAL ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL CORP. SUC ARGENTINA

CDS03AGO11
V 1.0 (29AGO11)

Manual del Usuario

172

171

BYDUREON
Exenatida
2 mg / vial

Polvo para Suspensión Inyectable de liberación prolongada
Vía subcutánea

UNA VEZ POR SEMANA

Su guía Paso a Paso
PRECAUCIÓN: Mantenga ésta guía y el producto fuera del alcance de los niños

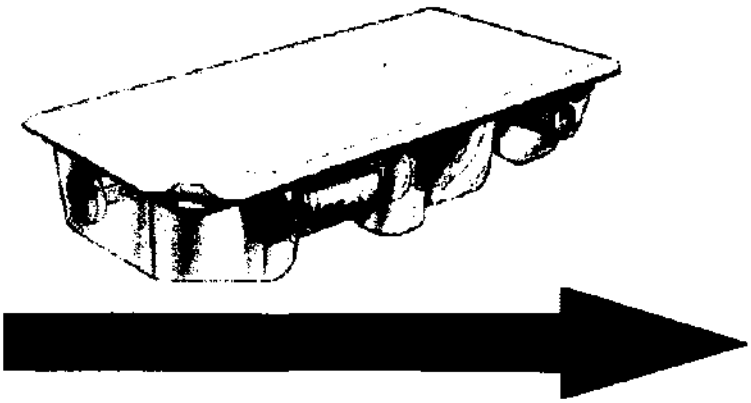
Si tiene consultas acerca del uso de BYDUREON (exenatida – suspensión inyectable)

- Refiérase a la sección de **Preguntas y Respuestas Comunes** ubicada en las páginas **15 y 16**

IMPORTANTE:
Lea y siga completa y cuidadosamente estas instrucciones *cada vez* que vaya a inyectarse su dosis de BYDUREON. Lea también el *Inserto* contenido dentro del estuche del kit.

[redacted]

- **Kit de dosis única**



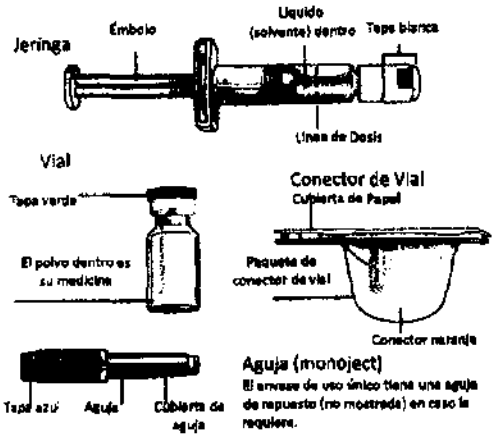
Mantenga esta solapa abierta para referencia mientras avanza por los pasos

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

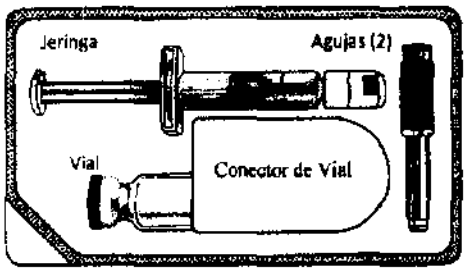
CM03AGO11
v4.0 22SEP2011

4172
M.A.T.
FOLIO
172
MESA DE ENTRADAS



[redacted]

Kit de dosis única



Qué hay dentro

Para usar la dosis correcta, lea cada sección de tal manera que Ud. pueda dar cada paso en orden.

Esta guía se divide en 4 secciones:

[redacted]

Para Preguntas y Respuestas Comunes, vaya a la página 15.

[redacted]

- Mantenga los Kits refrigerados entre 2°C y 8°C.
- Si fuera necesario, Ud. puede mantener el Kit fuera de refrigeración hasta por 4 semanas a temperatura ambiente no mayor a 30 °C.
- Los Kits deben ser protegidos de la luz hasta que Ud. esté listo para usarlos.
- No congele los Kits.
- No use BYDUREON luego de la fecha de expiración. La fecha de expiración está impresa como Fecha de Expiración y puede ser identificada en el material de empaque de cada Kit.

ROMINA LAURINO

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

4172

- Mantenga BYDUREON, y todas las medicinas, fuera del alcance de los niños.

Tips de Ayuda

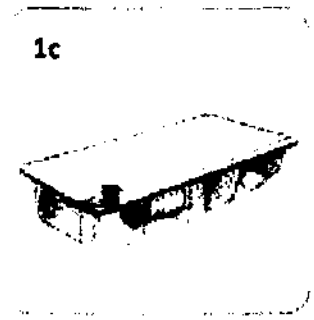
- Trate de ser paciente. Puede tomar tiempo acostumbrarse a aplicarse Ud. mismo sus inyecciones.
- Separe suficiente tiempo como para completar todos los pasos sin parar.
- Mientras completa los pasos, puede ser útil leer las indicaciones en voz alta.

1a Tome un kit de dosis única del refrigerador.

Prepárese a descartar de manera segura las agujas y jeringa usadas. Tenga lo necesario listo para descartar de manera segura las agujas y jeringa usadas.

1b Lávese las manos.

1c Jale la cubierta para abrir.



Retire la jeringa. El líquido en la jeringa debe estar claro y libre de partículas. Es normal si hay burbujas de aire.
Coloque la aguja, el conector del vial, el vial y la jeringa sobre una superficie limpia y plana.
1d Tome la aguja y gire la tapa azul.

Deje la aguja cubierta. La aguja está ahora preparada. La necesitará después.
Hay una aguja de repuesto en caso necesario.

1e Recoja el vial.

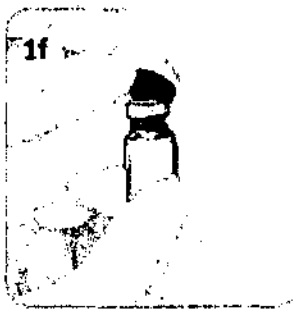
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

FOLIO 174 MESA DE ENTRADAS

1e

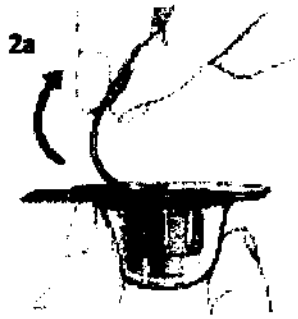
Toque el vial varias veces contra una superficie sólida para aflojar el polvo.



Use su pulgar para retirar la tapa verde.

Deje el vial.

[redacted]



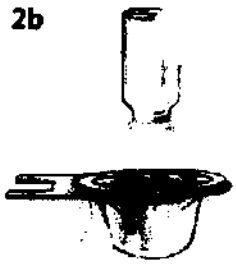
Recoja el conector del vial y retire la cubierta de papel. No toque el conector naranja dentro.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

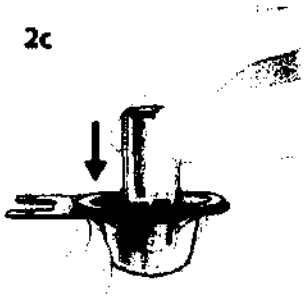
FOLIO 145 MESA DE ENTRADAS

2b



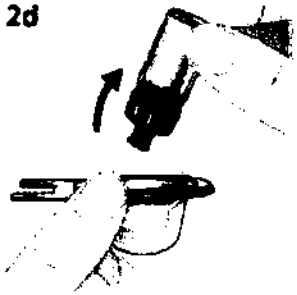
Sujete el conector del vial.
Con la otra mano, sujete el vial.

2c



Presione la tapa del vial firmemente dentro del conector naranja.

2d



Levante el vial con el conector naranja ahora adosado fuera de su envase.

2e

Ésta es la forma en que debería verse ahora el vial.
Déjelo para después.

CM03AGO11
v4.0 22SEP2011

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY [illegible] INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

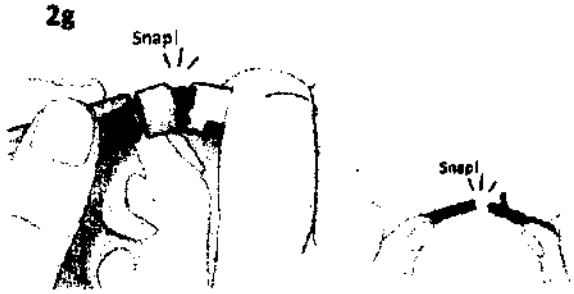
2f

4172

Recoja la jeringa.
Con la otra mano, sujete firmemente los 2 cuadros grises en la tapa blanca.

2g <u>Rompa la tapa.</u>

2g



De la misma manera como rompería un palillo, usted romperá la tapa.

Tenga cuidado de no presionar el émbolo.

2h

Así es como se verá la tapa rota.
Usted ya no necesitará la tapa y puede descartarla.

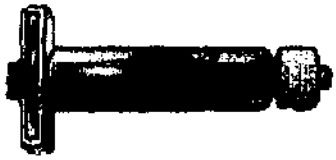
ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

CM03AGO11
v4.0 22SEP2011

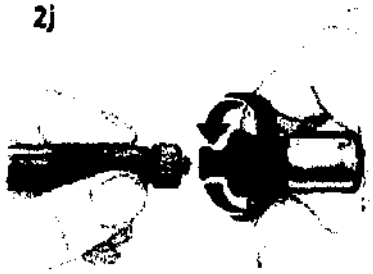
FOLIO 177 MESA DE ENTRADAS

2i



Así es como debe verse la jeringa ahora.

2j



Ahora, recoja el vial con el conector naranja adosado.
Gire el conector naranja dentro de la jeringa hasta que ajuste. Mientras gira, asegúrese de sujetar el conector naranja. No ajuste excesivamente. Tenga cuidado de no empujar el émbolo.

2k

Así es como deberían verse las partes una vez que están conectadas.

3. [redacted]

IMPORTANTE:

Durante estos siguientes pasos, usted estará mezclando el producto y llenando la jeringa. Una vez que mezcle el producto, usted deberá inyectarla de inmediato. No debe guardar el producto mezclado para inyectarlo más tarde.

ROMINA LAURINO
ADMINISTRADORA
ELI LILLY INTERNATIONAL CORP. INC
SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL CORP. INC. SUC. ARGENTINA

3a

4172

FOLIO 178 MESA DE ENTRADAS

Con el pulgar, presione el émbolo hacia abajo hasta que se detenga; mantenga el pulgar sobre el sitio.
El émbolo puede sentirse como si estuviera retornando levemente.

Para los pasos del 3a al 3f, mantenga el émbolo presionándolo hacia abajo con su pulgar

3b

Mantenga presión con el pulgar sobre el émbolo y <u>agite vigorosamente</u>. Continúe agitando hasta que el líquido y el polvo se hayan mezclado bien.

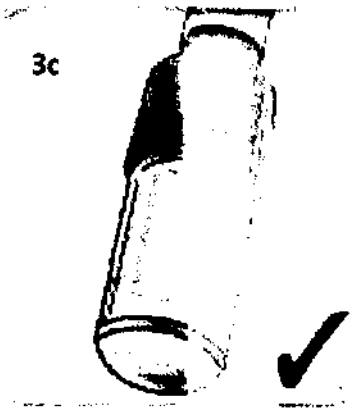
No se preocupe suponiendo que el vial se pueda salir. El conector naranja lo mantendrá sujeto a la jeringa.

<u>Agite vigorosamente</u> como si se tratase de una botella de aderezo de ensaladas

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA

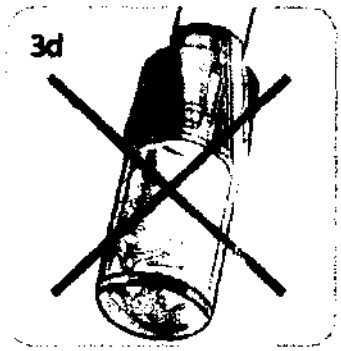
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

CM03AGO11
v4.0 22SEP2011



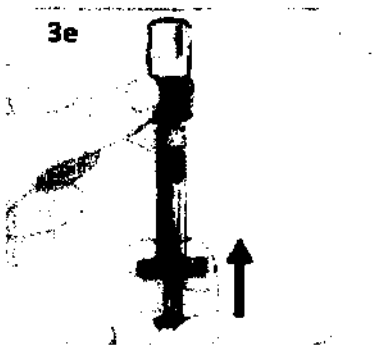
4172

Cuando la medicina se ha mezclado bien, debe verse nubosa.



Si se ven grumos de polvo seco a los lados o fondo del vial, la medicina NO se ha mezclado bien. Agite vigorosamente de nuevo hasta que se mezcle bien.

Mantenga la presión con el pulgar sobre el émbolo mientras agita.



Ahora, sostenga el vial de forma tal que la jeringa apunte hacia arriba. Mantenga la presión en el émbolo con el pulgar hasta que se detenga en el fondo, y manténgalo así.

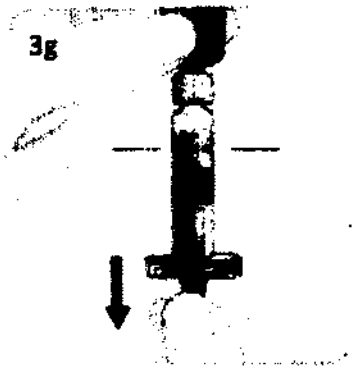
ROMINA LAURINO

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA

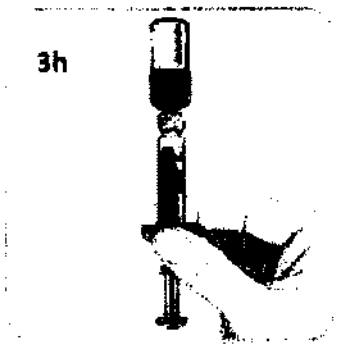
CM03AGO11
v4.0 22SEP2011

4172

<u>Suavemente</u> toque el vial con la otra mano. Mantenga la presión sobre el émbolo con el pulgar para mantener el émbolo en posición.
Los toques ayudan a que el producto gotee de los lados del vial. Es normal si hay burbujas.



Jale el émbolo hacia abajo <u>más allá</u> de la Línea de Dosis negra punteada.
Esto transfiere el producto del vial a la jeringa. Verá burbujas de aire. Esto es normal.
Un poco de líquido puede permanecer a los costados del vial. Esto también es normal.



Con una mano, sostenga el émbolo en el sitio, de manera que no se mueva.

ROMINA LAURINO
VICEPRESIDENTA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUCURSAL ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

CM03AGO11
v4.0 22SEP2011

M.A.T. FOLIO 181 MESA DE ENTRADAS

3i

Con la otra mano, <u>gire</u> el <u>conector naranja</u> para retirarlo.
Una vez removido el conector tenga cuidado de no presionar el émbolo.

3j

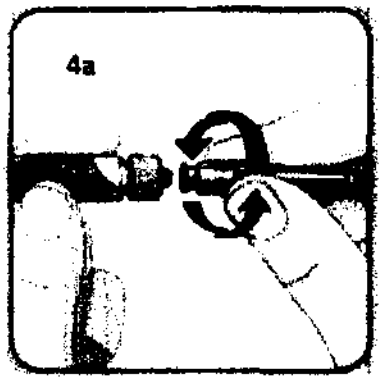
Así es como la jeringa debería verse ahora.

[redacted]

IMPORTANTE:

Lea los siguientes pasos cuidadosamente y vea las figuras con detenimiento. Esto le ayudará a obtener la dosis correcta.

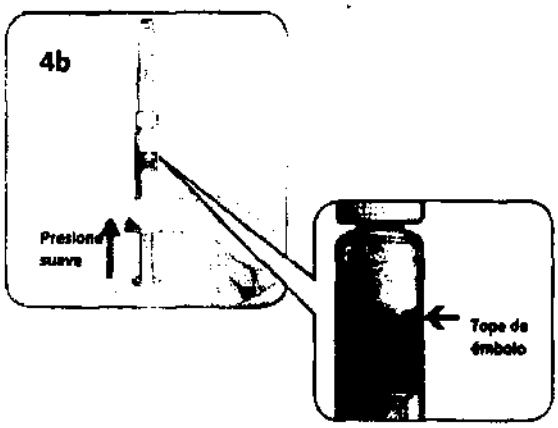
4a



<u>Gire</u> la aguja dentro de la jeringa hasta que ajuste. No retire aún la cubierta de la aguja.
Tenga cuidado de no presionar el émbolo.

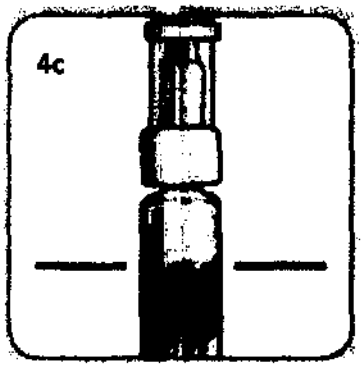
ROMINA LAURINO
ABOGADA
ELI LILLY INTERNACIONAL CORPORATION
SUCURSAL ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTOR TÉCNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL CORPORATION
SUCURSAL ARGENTINA



<u>Lentamente</u> presione el émbolo de manera que el tope del émbolo quede alineado con la Línea de Dosis negra punteada.
Ahora, quite su pulgar del émbolo.

<u>Es importante dejar de presionar en este punto, o de otra forma estará desperdiciando producto y no obtendrá la dosis correcta.</u>



El tope del émbolo debe permanecer alineado con la Línea de Dosis negra punteada mientras avanza usted con los siguientes pasos. Esto le ayudará a obtener la dosis correcta.

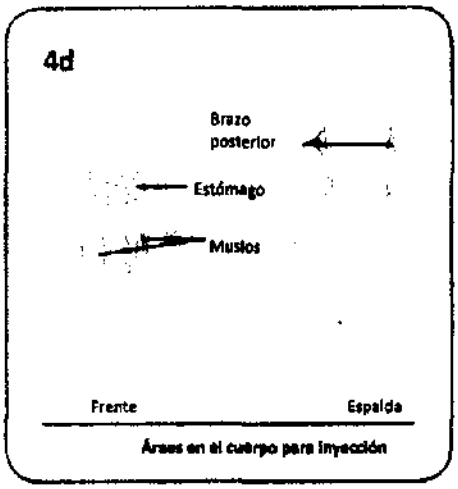
IMPORTANTE:

Es normal ver algunas burbujas de aire en la mezcla. **Las burbujas de aire no le afectarán a usted o a su dosis.**

ROMINA LAURINO
[illegible]

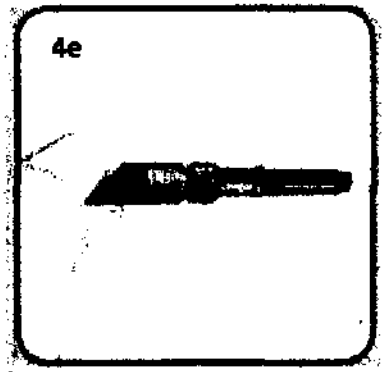
MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTOR [illegible]

CM03AGO11
v4.0 22SEP2011

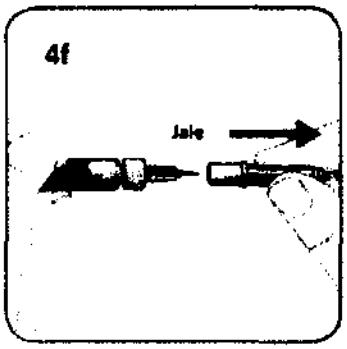


Usted puede inyectar cada dosis en su área estomacal (abdomen), su muslo, o la parte posterior de su brazo superior.

Cada semana puede usted usar la misma área de su cuerpo pero asegúrese de escoger un punto diferente de inyección en dicha área.



Sujete la jeringa cerca de la Línea de Dosis negra punteada.



<u>Jale la cubierta de la aguja de manera recta</u>.
No la gire.

Tenga cuidado de no presionar el émbolo.
Cuando quite la cubierta verá 1 o 2 gotas de líquido. Esto es normal.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERNATIONAL S.A.I.C.
SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL S.A.I.C. ARGENTINA

Asegúrese de usar la técnica de inyección recomendada por su profesional de la salud.
Recuerde: Usted debe aplicarse su inyección de **BYDUREON** inmediatamente después de mezclarla

Inserte la aguja en su piel (subcutáneamente). Para inyectar la dosis completa, presione el émbolo con su pulgar hasta que se detenga.

Retire la aguja.

4h. Ponga nuevamente la cubierta en la aguja. Descarte la jeringa con la aguja cubierta aún adosada de acuerdo a las instrucciones de su profesional de la salud.

Usted no tiene que guardar ninguna parte. Cada kit de dosis única tiene todo lo que necesita para su dosis semanal de BYDUREON.

Las medicinas no deben descartarse vía desagüe o desechos domésticos. Consulte a su farmacéutico o profesional de la salud acerca de cómo descartar las medicinas ya no requeridas. Estas medidas ayudarán a proteger el medio ambiente.

Cuando sea tiempo de su siguiente dosis, comience de nuevo en el paso 1.

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERNATIONAL INC.
SUCURSAL ARGENTINA

MARCELA MAURIÑO
CO-DIRECTOR TÉCNICA
ELI LILLY INTERNATIONAL INC. SUCURSAL ARGENTINA

Preguntas y Respuestas Comunes

4172

Si su pregunta es acerca de:	*Ver pregunta numero:*
Qué tan pronto inyectar luego de la mezcla	**1**
Mezclando el producto	**2**
Burbujas de aire en la jeringa	**3**
Adosando la aguja	**4**
Retirando la cubierta de la aguja	**5**
Émbolo no alineado con la Línea de Dosis negra punteada	**6**
No puedo presionar el émbolo al inyectar	**7**

1. Luego de mezclar el producto, cuánto tiempo puedo esperar antes de aplicar la inyección?

Usted debe aplicar su inyección de **BYDUREON** inmediatamente luego de mezclarla. Si no inyecta **BYDUREON** de inmediato, la medicina comenzará a formar pequeños grumos en la jeringa. Estos grumos pueden obstruir la aguja al aplicar la inyección (ver pregunta 7).

2. Cómo sé si he mezclado bien el producto?

Cuando el producto está bien mezclado, debe verse con aspecto nuboso. No debe haber ningún polvo seco a los lados o al fondo del vial.. Si observa algo de polvo seco, agite vigorosamente mientras mantiene la presión en el émbolo con su pulgar. (Esta pregunta está relacionada con los pasos mostrados en la página 8 y 9, Sección 3a a 3d).

3. Estoy listo para aplicar la inyección. Qué debo hacer si veo burbujas de aire en la jeringa?

Es normal que hayan burbujas de aire en la jeringa. Las burbujas de aire no le afectarán ni a usted ni a su dosis. **BYDUREON** se inyecta en la piel (subcutáneamente). Las burbujas de aire no son un problema con este tipo de inyección.

4. Qué debo hacer si tengo problemas adosando la aguja?

Primero, asegúrese de haber quitado la tapa azul. Luego, gire la aguja dentro de la jeringa hasta que ajuste. Para prevenir pérdida de medicina, no presione el émbolo mientras adose la aguja. Para mayor información sobre técnicas de inyección converse con su profesional del cuidado de la salud. (Esta pregunta se relaciona al paso 4a.)

5. Qué debo hacer si tengo problemas para retirar la cubierta de la aguja?

Con una mano, sujete la jeringa cerca de la Línea de Dosis negra punteada. Con la otra mano, sujete la cubierta de la aguja. Jale la cubierta de la aguja de frente. No la gire. (Esta pregunta se relaciona al paso 4f de la página 13.)

6. Estoy en el paso 4c. Qué debo hacer si el tope del émbolo ha sido presionado más allá de la Línea de Dosis negra punteada?

La Línea de Dosis negra punteada muestra la dosis correcta: Si el tope del émbolo ha sido empujado más allá de la línea, usted debe continuar desde el paso 4d y aplicar la inyección. Antes de su siguiente inyección en 1 semana, repase cuidadosamente las instrucciones para los pasos 3a a 4h.

7. Cuando inyecte, qué debo hacer si no puedo presionar el émbolo hasta el final?

Esto significa que la aguja se ha obstruido. Retire la aguja y reemplácela con la aguja de repuesto de su envase. Luego escoja un punto diferente de inyección y termine de aplicar la inyección.

ROMINA LAURINO
ABOGADA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA

Para repasar cómo:

- Retirar la tapa azul de la aguja, vea la página 3 (paso 1d)
- Adosar la aguja, vea la página 11 (paso 4a)
- Retirar la cubierta de la aguja y aplicar la inyección, vea las páginas 11 a la 14 (pasos 4a a 4g)

4172

ANMAT FOLIO 186 MESA DE ENTRADAS

Si aún no puede presionar el émbolo hasta el fondo, retire la aguja. Cuidadosamente ponga la cubierta nuevamente en la aguja. Refiérase al inserto (Pregunta # 3 – Como debo utilizar BYDUREON) acerca de qué hacer si no está seguro de haber recibido una dosis completa.

Para prevenir obstrucciones en la aguja, mezcle siempre muy bien la medicina, y aplíquela inmediatamente luego de mezclada.

BYDUREON sólo requiere ser administrado una vez por semana.

Tome nota de que ha recibido **BYDUREON** el día de hoy y marque en su calendario la fecha de su próxima inyección.

Dónde aprender más acerca de BYDUREON

- **Hable con su profesional de la salud.**
- **Lea cuidadosamente el inserto contenido dentro del kit.**

Fabricado por:
Amylin Ohio LLc.
Ohio 45071, USA
Ensamblado y Acondicionado por:
Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co.
35396 Giessen, Alemania

Importado por:
Argentina: Venta bajo receta médica. Industria Norteamericana. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Suc.Argentina), Tronador 4890 Piso 12 (C1430DNN) Buenos Aires. Dirección Técnica: Dr. Livio Sergio Centanni, Farmacéutico y Lic. en Cs. Químicas.
Fecha última revisión ANMAT:

ROMINA LAURINO
APODERADA
ELI LILLY INTERAMERICA INC
SUC. ARGENTINA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTOR TÉCNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC SUC ARGENTINA

CM03AGO11
v4.0 22SEP2011

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-016166-11-9

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4172, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BYDUREON.

Nombre/s genérico/s: EXENATIDA.

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) ELABORADOR: AMYLIN OHIO LLC. OHIO 45071, USA. 2) ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO: LILLY PHARMA FERTIGUNG UND DISTRIBUTION GMBH & CO, 35396, GIESSEN, ALEMANIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. INTENDENTE TOMKINSON 2054/2114, SAN ISIDRO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ALEMANIA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93):

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

REINO UNIDO Y ALEMANIA.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO PARA SUPENSIÓN INYECTABLE.

Nombre Comercial: BYDUREON.

Clasificación ATC: A10BX04.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN COMBINACION CON: METFORMINA, SULFONILUREA, TIAZOLIDINEDIONA, METFORMINA Y SULFONILUREA, METFORMINA Y TIAZOLIDINEDIONA, EN ADULTOS QUE NO HAN ALCANZADO CONTROL GLUCEMICO ADECUADO CON DOSIS DE TOLERANCIA MAXIMA DE ESTAS TERAPIAS ORALES.

CADA FRASCO AMPOLLA CONTIENE:

Concentración/es: 2 mg de EXENATIDA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: EXENATIDA 2 mg.

Excipientes: POLIMERO POLI (D,L-LACTIDO-CO-GLICOLICO) 37.2 mg, SUCROSA 0.8 mg.

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

CADA JERINGA PRELLENADA DE SOLVENTE CONTIENE:

Excipientes: CLORURO DE SODIO 5.0 mg, FOSFATO SODICO MONOBASICO MONOHIDRATO 0.74 mg, POLISORBATO 20 0.77 mg, CARMELOSA SODICA 20-26 mg, FOSFATO SODICO DIBASICO HEPTAHIDRATO 0.62 mg, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P 0.77 g.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE 3 ML (VIDRIO TIPO I) CON TAPON DE CLOROBUTILO PROTEGIDO POR ANILLO DE ALUMINIO Y CAPSULA FLIP-OFF + JERINGA PRELLENADA DE VIDRIO TIPO I CON TAPA DE GOMA DE BROMOBUTILO Y EMBOLO DE GOMA.

Presentación: cada envase de dosis única (KITS) contiene un vial de exenatida en polvo para suspensión inyectable, una jeringa pre-llenada de solvente inyectable, un conector de vial, y dos agujas (una de repuesto).

Contenido por unidad de venta: CAJA CONTENIENDO 4 KITS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: EN REFRIGERACION ENTRE 2 Y 8°C - PROTEGER DE LA LUZ Y NO CONGELAR. NO UTILIZAR SI HA SIDO CONGELADO, EL KITS SE PUEDE CONSERVAR HASTA 4 SEMANAS A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C ANTES DE SU USO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

"2012 - Año de Homenaje al Dr. D. MANUEL BELGRANO"

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

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores: 1) ELABORADOR: AMYLIN OHIO LLC. OHIO 45071, USA. 2) ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO: LILLY PHARMA FERTIGUNG UND DISTRIBUTION GMBH & CO, 35396, GIESSEN, ALEMANIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. INTENDENTE TOMKINSON 2054/2114, SAN ISIDRO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ALEMANIA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): REINO UNIDO Y ALEMANIA.

País de origen integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): ESTADOS UNIDOS.

Se extiende a ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA) el Certificado Nº 56787, en la Ciudad de Buenos Aires, a los 19 JUL 2012 días del mes de _____ de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 4172

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.