



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **3117**

BUENOS AIRES, **02 MAY 2011**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003375-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BYETTA / EXENATIDA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 5mcg - 10mcg, aprobada por Certificado N° 52.603.

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **3117**

Que a fojas 215 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BYETTA / EXENATIDA, aprobada por Certificado Nº 52.603 y Disposición Nº 6678/05, propiedad de la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), cuyos textos constan de fojas 82 a 105, 107 a 130 y 132 a 155.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6678/05 los prospectos autorizados por las fojas 82 a 105, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN Nº **3117**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.603 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

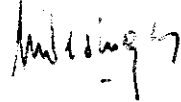
ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-003375-11-1

DISPOSICION N°

3117

js


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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3117**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.603 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BYETTA / EXENATIDA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 5mcg – 10mcg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6678/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-018220-05-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3007/10.-	Prospectos de fs. 82 a 105, 107 a 130 y 132 a 155, corresponde desglosar de fs. 82 a 105.-

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ELI LILLY INTERAMERICA INC. (SUCURSAL ARGENTINA), Titular del Certificado de Autorización N° 52.603 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**02 MAY 2011**.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-003375-11-1

DISPOSICIÓN N°


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

js

3 1 1 7

3117

3117

INFORMACIÓN PARA EL MÉDICO

BYETTA®
EXENATIDA
250 mcg / mL

5 mcg / dosis, 1,2 mL
10 mcg / dosis, 2,4 mL

Solución inyectable vía subcutánea.

Industria Norteamericana
Venta bajo receta médica

DESCRIPCIÓN

BYETTA® (Exenatida) en inyección mejora el control glucémico en personas con diabetes mellitus tipo 2. BYETTA® (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. BYETTA® (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-NH₂

BYETTA® (Exenatida) es una solución estéril isotónica para inyección subcutánea preservada en un cartucho de vidrio contenido en un inyector (dispositivo) prellenado.

FÓRMULA

Cada dosis de 20 µL contiene 5 mcg de Exenatida. Cada dosis de 40 µL contiene 10 mcg de Exenatida. Cada mililitro (mL) contiene 250 mcg de Exenatida.
Excipientes: metacresol (como preservante antimicrobiano), manitol (como agente de ajuste de tonicidad), ácido acético glacial y acetato de sodio trihidratado (como solución amortiguadora para ajustar pH a 4.5) en agua para inyección c.s.p.

CLASIFICACIÓN TERAPEUTICA

Agente Antidiabético

INDICACIONES

BYETTA® está indicado en adición al régimen dietético y al ejercicio, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

BYETTA está indicado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en combinación con metformina

CDS23SEP10
v2.0 (30NOV10)

ROMINA MAURINO
ELI LILLY S.A. SUCURSAL BUENOS AIRES
BUENOS AIRES, ARGENTINA

-Confidencial-

MARCELA MAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
ELI LILLY S.A. SUCURSAL BUENOS AIRES, ARGENTINA

y/o sulfonilureas en pacientes que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

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

BYETTA® mejora el control glucémico reduciendo las concentraciones de glucosa en ayunas y postprandiales en pacientes con diabetes de tipo 2 a través de las acciones descritas a continuación.

Secreción de insulina dependiente de la glucosa: BYETTA® tiene efectos agudos en la respuesta de las células beta pancreáticas a la glucosa y produce la liberación de insulina sólo en presencia de concentraciones elevadas de glucosa. Esta secreción de insulina disminuye a medida que descienden las concentraciones de glucosa en sangre y se acercan a la euglucemia.

Primera fase de secreción de insulina: en individuos sanos ocurre una importante secreción de insulina durante los primeros 10 minutos después de la administración de glucosa intravenosa (IV). Esta secreción, conocida como la “primera fase de secreción de insulina”, está ausente de manera característica en pacientes con diabetes tipo 2. La pérdida de la primera fase de secreción de insulina es un defecto temprano de las células beta en la diabetes tipo 2. La administración de BYETTA® a concentraciones plasmáticas terapéuticas restaura la primera fase de secreción de insulina en respuesta a un bolo IV de glucosa en pacientes con diabetes tipo 2. Tanto la primera fase de secreción de insulina como la segunda fase de secreción de insulina se incrementaron significativamente en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con BYETTA® comparados con la solución salina ($p < 0.001$ para ambos).

Secreción de glucagon: En pacientes con diabetes tipo 2, BYETTA® modera la secreción de glucagon y disminuye las concentraciones de glucagon sérico durante periodos de hiperglucemia. Las menores concentraciones de glucagon llevan a disminuir la salida hepática de glucosa y disminuir la demanda de insulina. Sin embargo, BYETTA® no altera la respuesta normal de glucagon a la hipoglucemia.

Vaciado gástrico: BYETTA® enlentece el vaciado gástrico, reduciendo con ello la tasa a la cual aparece la glucosa derivada de la comida en la circulación.

ROSALVA M. M. M. M.
ELI LILLY Y COMP. S.A. S.R.L.
CALLE 14 N° 1000, BUENOS AIRES, ARGENTINA

MARCELA MAHRINO
COORDINADORA TÉCNICA
EJECUTIVA DE ELI LILLY Y COMP. S.A. S.R.L. ARGENTINA

Ingesta de alimentos: tanto en animales como en humanos, la administración de exenatida ha mostrado reducir la ingesta de alimentos.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Luego de la administración subcutánea a pacientes con diabetes tipo 2, la exenatida alcanza sus concentraciones plasmáticas pico medias en 2.1 h. La concentración media pico de exenatida (C_{max}) fue de 211 pg/mL y el área bajo la curva (ABC_{0-inf}) fue de 1036 pg•h/mL luego de la administración subcutánea de una dosis de 10 mcg de BYETTA®. La exposición a la exenatida (ABC) se incrementó proporcionalmente sobre el rango de dosis terapéuticas de 5 mcg a 10 mcg. Los valores C_{max} se incrementaron menos que proporcionalmente sobre el rango de dosis terapéuticas de 5 mcg a 10 mcg. Similar exposición se logró con la administración subcutánea de BYETTA® en el abdomen, muslo o brazo.

Distribución

El volumen medio aparente de distribución de exenatida luego de la administración subcutánea de una sola dosis de BYETTA® es de 28.3 L.

Metabolismo y eliminación

Estudios no clínicos mostraron que la exenatida es eliminada predominantemente por filtración glomerular con la subsiguiente degradación proteolítica. El clearance aparente medio de exenatida en humanos es de 9.1 L/h y la vida media terminal media es de 2.4 h. Esas características farmacocinéticas de exenatida son independientes de la dosis. En la mayoría de los individuos, las concentraciones de exenatida son medibles por aproximadamente 10 h post dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 50 a 80 ml/min), o moderado (clearance de creatinina de 30 a 50 ml/min), el clearance de exenatida se redujo levemente en comparación con el clearance en individuos con función renal normal (13 % de reducción en los pacientes con insuficiencia renal leve y un 36 % de reducción en los pacientes con insuficiencia renal moderada). El clearance se redujo significativamente un 84 % en pacientes con insuficiencia renal terminal en tratamiento con diálisis (ver POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Insuficiencia Hepática

No se ha realizado un estudio farmacocinético en pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda o crónica. Ya que la exenatida se excreta primariamente por el riñón, no se espera que la disfunción hepática afecte las concentraciones sanguíneas de exenatida (ver farmacocinética, metabolismo y eliminación).

Pacientes Geriátricos

Análisis farmacocinéticos de población de pacientes cuyas edades fluctuaron entre 22 y 73 años sugiere que la edad no influencia las propiedades farmacocinéticas de la exenatida.

Pacientes Pediátricos y Adolescentes

No se ha estudiado la exenatida en pacientes pediátricos. En un estudio farmacocinético de dosis simple en pacientes con diabetes tipo 2 cuyas edades fluctuaron entre los 12 y 16 años, la administración de

exenatida (5 mcg) resultó en una ligera disminución del AUC (16% menor) y del Cmax (25% menor) en comparación con los observados en adultos.

Género

Un análisis farmacocinético de población de pacientes hombres y mujeres sugiere que el género no influencia la distribución y eliminación de la exenatida.

Raza

Un análisis farmacocinético de población de pacientes que incluyeron la raza caucásica, hispánica y negra sugiere que la raza no influencia significativamente la farmacocinética de exenatida.

Obesidad

Un análisis farmacocinético de población de pacientes obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) y no obesos sugiere que la obesidad no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de exenatida.

Propiedades Farmacodinámicas

Glucosa Postprandial

En pacientes con diabetes tipo 2, BYETTA® reduce las concentraciones de glucosa plasmática postprandial.

Glucosa en ayunas

En un estudio cruzado de una sola dosis en pacientes con diabetes tipo 2 e hiperglucemia en ayunas, una liberación inmediata de insulina siguió a la inyección de BYETTA®. Las concentraciones de glucosa en plasma fueron significativamente reducidas con BYETTA® comparadas con el placebo.

EFICACIA CLÍNICA

Uso como monoterapia

En un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo de 24 semanas de duración, BYETTA® 5mcg dos veces al día (n=77), BYETTA® 10mcg dos veces al día (n=78) o placebo dos veces al día (n=77) fue usado como monoterapia en pacientes con un rango de HbA1c de 6.5 – 10%. Todos los pacientes asignados a BYETTA® recibieron inicialmente 5mcg dos veces al día por 4 semanas. Luego de las 4 semanas, esos pacientes continuaron recibiendo 5mcg dos veces al día o incrementaron su dosis a 10 mcg dos veces al día. Los pacientes asignados al placebo recibieron el placebo dos veces al día durante todo el estudio. Tanto BYETTA® como el placebo fueron administrados subcutáneamente antes de las comidas de la mañana y de la noche. El punto final primario del estudio fue el cambio en el valor de la HbA1c del estado basal al de la semana 24 (o al último valor en el momento de la discontinuación temprana). Comparado con placebo, la administración de BYETTA® 5mcg dos veces al día y BYETTA® 10mcg dos veces al día genera una reducción estadísticamente significativa en los valores de HbA1c a la semana 24. En general, no hubo eventos adversos de exenatida sobre la presión sanguínea ni sobre los niveles de lípidos.

Uso con metformina y/o sulfonilurea

Un total de 1494 pacientes con diabetes tipo 2 han sido tratados con BYETTA® en ensayos clínicos controlados de corto y largo plazo y en ensayos clínicos abiertos de largo plazo.

Se realizaron tres ensayos de 30 semanas, doble ciego, controlados por placebo para evaluar la seguridad y eficacia de BYETTA® en pacientes con diabetes tipo 2 cuyo control glucémico era inadecuado sólo con metformina o sólo con una sulfonilurea o metformina en combinación con una sulfonilurea.

Un total de 1446 pacientes fueron divididos aleatoriamente en esos tres ensayos: 991 (68.5%) eran Caucásicos, 224 (15.5%) eran Hispanos, y 174 (12.0%) eran Negros. Los valores medios de HbA_{1c} basales para los ensayos fueron desde 8.2% hasta 8.7%. Después de un periodo inicial de 4 semanas, los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir BYETTA® 5 mcg dos veces al día (BID), BYETTA® 10 mcg BID, o placebo BID antes de las comidas de la mañana y noche, adicionalmente a su agente antidiabético oral previo. Todos los pacientes asignados a BYETTA® empezaron un periodo de inicio al tratamiento con 5 mcg BID por 4 semanas. Después de 4 semanas, los pacientes siguieron recibiendo BYETTA® de 5 mcg BID o se incrementó su dosis a 10 mcg BID. Los pacientes asignados al placebo recibieron placebo BID a lo largo del estudio. El resultado primario de cada estudio fue un cambio medio en la HbA_{1c} basal a las 30 semanas.

HbA_{1c}

La adición de BYETTA® a un régimen de metformina, una sulfonilurea, o ambos, resultó en reducciones estadísticamente significativas de la HbA_{1c} basal en la semana 30 comparadas con pacientes que recibieron placebo además de esos agentes en ensayos controlados. Adicionalmente, se observó un efecto estadísticamente significativo de la dosis entre los grupos de 5-mcg y 10-mcg de BYETTA® para el cambio de la HbA_{1c} basal en la semana 30 en los 3 estudios.

Glucosa en ayunas y postprandial

El uso a largo plazo de BYETTA® en combinación con la metformina, una sulfonilurea, o ambas, redujo las concentraciones de glucosa en plasma postprandial de forma estadísticamente significativa dependiente de la dosis hacia la semana 30. Una reducción estadísticamente significativa a partir de la línea base tanto en las concentraciones de glucosa en ayunas como postprandial se observó en la semana 30 en ambos grupos de BYETTA® comparados con el placebo en datos combinados desde los tres ensayos controlados. El cambio en la concentración de glucosa en ayunas en la semana 30 comparada con la basal fue de -8 mg/dL para BYETTA® 5 mcg BID y -10 mg/dL para BYETTA® 10 mcg BID, comparada con +12 mg/dL para el placebo. El cambio en la concentración de glucosa postprandial de 2 h luego de la administración de BYETTA® a la semana 30 comparada con la línea base fue de -63 mg/dL para 5 mcg BID y -71 mg/dL para 10 mcg BID, comparada con +11 mg/dL para el placebo.

Proporción de pacientes que lograron HbA_{1c} ≤7%

BYETTA® en combinación con metformina, una sulfonilurea, o ambas, resultaron en una proporción mayor y estadísticamente significativa de pacientes que lograron una HbA_{1c} ≤7% en la semana 30 comparados con pacientes que recibieron placebo en combinación con esos agentes.

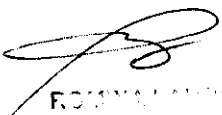
Peso corporal


En los tres ensayos controlados, se asoció un descenso en el peso corporal basal en la semana 30 asociado con BYETTA® 10 mcg BID comparado con el placebo BID en pacientes con diabetes tipo 2.

Resultados clínicos de un año

El grupo de 163 pacientes de los ensayos de 30 semanas controlados con placebo que completaron un total de 52 semanas de tratamiento con BYETTA® 10 mcg BID tuvieron cambios en la HbA_{1c} a partir de la línea base de -1.0% y -1.1% a las 30 y 52 semanas de tratamiento respectivamente, con cambios asociados desde la glucosa plasmática en ayunas basal de -14.0 mg/dL y -25.3 mg/dL, y cambios en el peso corporal de -2.6 kg y -3.6 kg. Este grupo tuvo valores basales similares a aquellos de toda la población controlada en el ensayo.

As


ROSEMARY
ELI LILLY INC.
CONFIDENCIAL


MARCELA MAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
EPI Y FARMACOVIGILANCIA
MESA DE ENTRADAS

Uso con Tiazolidinedionas con o sin metformina

En un estudio randomizado, doble ciego, controlado por placebo de 16 semanas de duración, BYETTA® (n = 121) o un placebo (n = 112) fue añadido al tratamiento existente con tiazolidinediona (pioglitazona o rosiglitazona) con o sin metformina en pacientes con diabetes tipo II con inadecuado control glucémico. BYETTA® o el placebo fue inyectado subcutáneamente antes de las comidas de la mañana y noche. 79% de los pacientes estaban tomando tiazolidinediona y metformina y 21% estaban tomando una tiazolidinediona sola.

La mayoría de los pacientes (84%) eran Caucásicos, 8% eran Hispanos y 3% eran Negros. Los valores medios de HbA_{1c} basales fueron similares para BYETTA® y el placebo (7.9%). Los pacientes asignados al placebo recibieron el placebo dos veces al día (BID) a lo largo del estudio. Todos los pacientes asignados a BYETTA® iniciaron el tratamiento con una dosis de 5 mcg BID por 4 semanas y luego se incrementó a 10 mcg BID por 12 semanas más.

La adición de BYETTA® resultó en reducciones estadísticamente significativas de la HbA_{1c} basal en la semana 16 comparadas con las de pacientes que recibieron placebo. Los efectos del tratamiento fueron similares en ambos subgrupos (tiazolidinediona sola y tiazolidinediona mas metformina). El cambio en la concentración de glucosa en ayunas en la semana 16 comparada con la basal fue estadísticamente significativo comparado con placebo (-21 mg/dL para BYETTA® 10 mcg BID comparado con +4 mg/dL para el placebo).

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.

La terapia con BYETTA® debe ser iniciada con 5 mcg por dosis, administrada dos veces al día dentro del periodo de 60 minutos antes de las comidas de la mañana y la noche (o antes de las 2 comidas principales del día separadas aproximadamente 6 horas o más). BYETTA® no debe ser administrado después de una comida. Si una dosis (inyección) es omitida, el tratamiento debe ser continuado con la siguiente dosis programada. Sobre la base de la respuesta clínica, la dosis de BYETTA® puede ser incrementada a 10 mcg dos veces al día después de 1 mes de inicio de la terapia. Cada dosis debe ser administrada por inyección subcutánea en el muslo, abdomen o parte superior del brazo. No se recomienda la inyección intravenosa o intramuscular de BYETTA®.

El uso de BYETTA está recomendado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que ya estén recibiendo metformina y/o una sulfonilurea. Cuando se añade BYETTA al tratamiento con metformina, se puede continuar con la dosis de metformina en ese momento ya que no se prevé un aumento del riesgo de hipoglucemia, comparado con metformina sola. Cuando se añade BYETTA al tratamiento con una sulfonilurea, se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver PRECAUCIONES, hipoglucemia).

Grupo de pacientes específicos

Uso en niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y efectividad de BYETTA® en pacientes menores de 18 años de edad.

Uso en pacientes de edad avanzada

En pacientes mayores de 70 años BYETTA® debe ser utilizado con precaución y se debe proceder cuidadosamente en el escalado de la dosis de 5 µg a 10 µg. La experiencia clínica en pacientes mayores de 75 años es muy limitada.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis de BYETTA en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina entre 50-80 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina entre 30-50 ml/min), se debe proceder cuidadosamente en el escalado de la dosis de 5 µg a 10 µg.

El uso de BYETTA no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave (clearance de creatinina < 30 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis de BYETTA en pacientes con insuficiencia hepática.

CONTRAINDICACIONES

BYETTA® 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.

Basados en datos post mercadeo, BYETTA® ha sido asociada con pancreatitis aguda incluyendo pancreatitis necrotizante o hemorrágica fatales y no fatales. Luego del inicio del tratamiento con BYETTA®, y luego del incremento en la dosis, se debe observar cuidadosamente a los pacientes por si aparecen signos y síntomas de pancreatitis incluyendo dolor abdominal severo, algunas veces irradiado hacia la espalda, que puede o no estar acompañado de vómitos. Si se sospecha de pancreatitis BYETTA® debe ser discontinuada rápidamente y un manejo apropiado debe ser iniciado. Si la pancreatitis es confirmada, el tratamiento con BYETTA® no debe ser reanudado. Otras terapias antidiabéticas deben ser consideradas en pacientes con una historia de pancreatitis.

BYETTA® no ha sido estudiada en pacientes con una historia de pancreatitis. Se desconoce si pacientes con historia de pancreatitis verán incrementado el riesgo para la pancreatitis mientras usan BYETTA®.

BYETTA® no es un sustituto de la insulina en pacientes que la requieren. BYETTA® no debe ser usado en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

BYETTA® no debe ser utilizada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que requieran tratamiento con insulina debido a un fallo de las células beta pancreáticas.

Consistente con las propiedades inmunogénicas de los productos farmacéuticos proteicos y péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-exenatida luego del tratamiento con BYETTA®. En la mayoría de pacientes que desarrollaron anticuerpos, los títulos de anticuerpos disminuyeron con el tiempo. Los pacientes que reciban BYETTA® deben ser observados para signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad. En una pequeña proporción de pacientes, la formación de anticuerpos anti-exenatida en altas concentraciones pudo resultar en falla para alcanzar una mejora adecuada en el control glucémico. La respuesta glucémica del paciente a BYETTA® debe ser monitoreada. Si el control glucémico empeora o se falla en alcanzar el objetivo de mejora del control glucémico, una terapia antidiabética alternativa debe ser considerada.

El uso concomitante de BYETTA® con insulina, derivados de la fenilalanina D (meglitinidas) o inhibidores de la alfa glucosidasa no ha sido estudiado, por lo que no se puede recomendar.

BYETTA® no está recomendado para el uso en pacientes con enfermedad renal terminal o daño renal severo (clearance de creatinina <30 mL/min) y debe ser usado con precaución en pacientes con trasplante renal (ver Farmacocinética, poblaciones especiales). En pacientes con enfermedad renal terminal que reciben diálisis, una dosis simple de BYETTA® de 5 mcg no sería bien tolerada debido a los efectos colaterales gastrointestinales. Toda vez que BYETTA® puede inducir a náuseas y vómitos con hipovolemia transitoria, el tratamiento con BYETTA® puede empeorar la función renal. Se debe tener cuidado cuando se inicia un tratamiento con BYETTA® o se aumenta de dosis de 5mcg a 10 mcg en pacientes con daño renal moderado (clearance de creatinina entre 30 y 50 mL/min).

Raramente ha habido reportes espontáneos de función renal alterada incluyendo creatinina sérica elevada, daño renal, empeoramiento de falla renal crónica y falla renal aguda, algunas veces requiriendo hemodiálisis o trasplante de riñones. Algunos de éstos eventos ocurrieron en pacientes que venían recibiendo uno o más agentes farmacológicos conocidos por alterar la función renal / estado de hidratación y/o en pacientes que venían experimentando eventos que podrían afectar el estado de hidratación incluyendo náuseas, vómitos y/o diarrea. Agentes concomitantes incluyeron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de la angiotensina II, anti-inflamatorios no esteroideos y diuréticos. Se observó reversión de la función renal alterada con tratamiento de soporte y discontinuación de los agentes potencialmente causantes incluyendo exenatida. En estudios pre-clínicos y clínicos no se encontró que exenatida sea directamente nefrotóxica. Ver *REACCIONES ADVERSAS*

BYETTA® no ha sido estudiada en pacientes con enfermedad gastrointestinal severa incluyendo gastroparesia. Su uso está comúnmente asociado con efectos adversos gastrointestinales como náusea, vómitos y diarrea. Por tanto, el uso de BYETTA® no se recomienda en pacientes con enfermedad gastrointestinal severa. El desarrollo de dolor abdominal severo en pacientes tratados con BYETTA® debe ser investigado porque podría ser una señal de advertencia de una condición más seria.

Debe realizarse control periódico del peso, pruebas de función hepática (transaminasas) y renal, medición de parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito, recuento de leucocitos) y perfil lipídico.

Desde la introducción al mercado fueron reportados algunos casos espontáneos de aumento del Cociente Internacional Normalizado (sus siglas en inglés, INR), algunas veces asociados con sangrado, con el uso concomitante de warfarina y exenatida. (ver *INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN* y *REACCIONES ADVERSAS*). Se debe monitorizar frecuentemente el INR al inicio y durante el aumento de la dosis de BYETTA en pacientes en tratamiento con warfarina y/o derivados de cumarol

Se ha observado pérdida de peso mayor a 1.5 kg por semana en aproximadamente 5% de los pacientes tratados con exenatida que participaron en estudios clínicos. Una pérdida de peso tan rápida puede tener consecuencias perjudiciales.

La experiencia en pacientes con índice de masa corporal (IMC) ≤25 es limitada.

Este medicamento contiene metacresol que puede causar reacciones alérgicas.

No ha habido estudios clínicos que establezcan evidencias concluyentes de una reducción del riesgo macrovascular con BYETTA® ni con ningún otro tratamiento antidiabético.

La eficacia y seguridad de BYETTA® no ha sido establecida en pacientes menores de 18 años de edad.

CDS23SEP10
v2.0 (30NOV10)

EJECUTIVO GENERAL
ELI LILLY ARGENTINA S.A.
CALLE 14 N° 1000
1416 BARRIO DEL PARQUE
BELLEROPOLIS, BUENOS AIRES

-Confidencial-

MARCELA MATIRIÑO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERMEDICINA ARGENTINA

3117



Hipoglucemia

En los ensayos clínicos controlados de 30 semanas realizados con BYETTA®, se registró un episodio de hipoglucemia como evento adverso si el paciente reportaba síntomas asociados con la hipoglucemia acompañados de una medición de glucosa sanguínea de <60 mg/dL o si los síntomas eran reportados subjetivamente sin una medición de glucosa asociada.

Cuando se usó BYETTA® en combinación con metformina, no se observó un incremento en la incidencia de hipoglucemia sobre el placebo en combinación con metformina. Por el contrario, cuando se usó BYETTA® en combinación con una sulfonilurea, la incidencia de hipoglucemia se incrementó sobre la del placebo en combinación con una sulfonilurea. La hipoglucemia puede también ocurrir cuando otro agente antidiabético se usa en combinación con una sulfonilurea. Por lo tanto, los pacientes que recibían BYETTA® en combinación con una sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Para reducir el riesgo de hipoglucemia asociado con el uso de una sulfonilurea, puede considerarse la reducción de la dosis de la sulfonilurea (ver DOSIS Y ADMINISTRACION). También es posible que el uso combinado de BYETTA® con otros estimulantes de la secreción de insulina independientes de glucosa (por ejemplo meglitinidas) pueda incrementar el riesgo de hipoglucemia.

Cuando exenatida fue utilizada en combinación con tiazolidinedionas, la incidencia de hipoglucemia (11%) fue similar a la rama de tratamiento con placebo más tiazolidinedionas (7%).

Cuando BYETTA® fue usada como monoterapia, la incidencia de hipoglucemia fue de 5% comparada con el 1% del placebo.

BYETTA® no alteró las respuestas hormonales de contrarregulación a la hipoglucemia inducida por insulina en un estudio aleatorio, doble ciego controlado en sujetos sanos.

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.

Embarazo categoría C

La exenatida ha demostrado causar un crecimiento fetal y neonatal reducido y efectos esqueléticos en ratones a exposiciones sistémicas 3 veces la exposición humana resultante de la dosis máxima recomendada de 20 mcg/día, basada en el área bajo la curva (ABC). La exenatida ha mostrado causar efectos esqueléticos en conejos a exposiciones sistémicas 12 veces la exposición humana resultante de la dosis máxima recomendada de 20 mcg/día, basada en el área bajo la curva (ABC). No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. BYETTA® debe ser usado durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican los potenciales riesgos al feto.

En ratones hembras con dosis subcutáneas de 6, 68, o 760 mcg/kg/día que empezaron 2 semanas antes y durante la gestación hasta el día 7 de la misma, no hubo efectos adversos fetales a dosis de hasta 760 mcg/kg/día, exposiciones sistémicas de hasta 390 veces la exposición humana resultante de la dosis máxima recomendada de 20 mcg/día, basada en el área bajo la curva (ABC).

En ratones hembra preñadas con dosis de 6, 68, 460, o 760 mcg/kg/día con días de gestación del 6 al 15 (organogénesis), se observaron labios palatinos (algunos con agujeros) y osificación esquelética irregular de huesos de la costilla y cráneo a 6 mcg/kg/día, una exposición sistémica 3 veces la exposición humana resultante de la dosis máxima recomendada de 20 mcg/día, basada en el área bajo la curva (ABC).

CDS23SEP10
v2.0 (30NOV10)

ELI LILLY AND COMPANY
SANTO DOMINGO, D.R.

-Confidencial-

MARCELA MAURINO
COORDINADORA DE CALIDAD
SANTO DOMINGO, D.R.

3117



En conejas preñadas con dosis de 0.2, 2, 22, 156, o 260 mcg/kg/día con días de gestación del 6 al 18 (organogénesis), se observaron osificaciones esqueléticas irregulares a 2 mcg/kg/día, una exposición sistémica 12 veces la exposición humana resultante de la dosis máxima recomendada de 20 mcg/día, basada en el área bajo la curva (ABC).

En ratones hembra preñadas con dosis de 6, 68, o 760 mcg/kg/día con días de gestación 6 al día 20 de lactancia (destete), se observó un mayor número de muertes neonatales en los días post parto 2-4 en madres que recibieron 6 mcg/kg/día, una exposición sistémica 3 veces la exposición humana resultante de la dosis máxima recomendada de 20 mcg/día, basada en el área bajo la curva (ABC).

Lactancia

No se conoce si la exenatida se excreta por la leche humana.

Muchas drogas son excretadas en la leche humana y dado el potencial de exenatida para provocar reacciones adversas clínicamente significativas en infantes, debe tomarse una decisión sobre si se discontinúa la producción de leche para el consumo o si se discontinúa la droga, tomando en consideración la importancia de la misma para la madre lactante.

Estudios en ratones lactantes han demostrado que la exenatida está presente en bajas concentraciones en la leche (menos o igual al 2.5% de la concentración en plasma materno luego de la dosis subcutánea). Debe tomarse precauciones cuando se administra BYETTA® a mujeres lactantes.

Carcinogénesis, Mutagénesis y alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

Se realizó un estudio de 104 semanas de carcinogenicidad en ratas machos y hembras a dosis de 18, 70, o 250 mcg/kg/día administrada por inyección de bolo SC. Se observó un incremento de la incidencia de adenomas benignos de células C tiroideas en ratas hembras en todas las dosis de exenatida. La incidencia en ratas hembras fue de 8% y 5% en los dos grupos controlados y de 14%, 11%, y 23% en los grupos de baja, media y alta dosis con exposiciones sistémicas de 5, 22, y 130 veces, respectivamente, resultando la exposición humana de la dosis recomendada máxima de 20 mcg/día, basada en el área bajo la curva (ABC).

En un estudio de 104 semanas de carcinogenicidad en ratones a dosis de 18, 70, o 250 mcg/kg/día administrados por inyección de bolo subcutánea, no se observó incidencia de tumores a dosis de hasta 250 mcg/kg/día, resultando una exposición sistémica de hasta 95 veces la exposición humana resultante de la dosis máxima recomendada de 20 mcg/día, basada en el área bajo la curva (ABC).

Mutagénesis

La exenatida no fue mutagénica o clastogénica, con o sin activación metabólica, en la matriz de mutagenicidad bacteriana Ames o la matriz de aberración cromosómica en células ováricas de hamsters chinos. La exenatida fue negativa en la matriz de micronúcleos de ratón in vivo.

Alteración de la fertilidad

Estudios de fertilidad en ratones con dosis subcutáneas de 6, 68 o 760 mcg/kg/día, los machos fueron tratados por 4 semanas antes y en el momento del apareamiento y las hembras fueron tratadas 2 semanas antes y en el momento del apareamiento hasta el día de gestación 7. No se observaron efectos adversos en la fertilidad a 760 mcg/kg/día, una exposición sistémica de 390 veces la exposición humana resultante de la dosis máxima recomendada de 20 mcg/día, basada en el ABC.

CDS23SEP10
v2.0 (30NOV10)

CONFIDENCIAL

CONFIDENCIAL

MARCELA MANRIÑO
COORDINADORA TECNICA
LID LINEA DE AYUDA AL PACIENTE

10/24

3117



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

El efecto de BYETTA® para disminuir la velocidad del vaciado gástrico puede reducir la extensión y tasa de absorción de las drogas administradas oralmente. BYETTA® debe ser usada con precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos orales de estrecho margen terapéutico o que reciben medicaciones orales que requieren una rápida absorción gastrointestinal (ver REACCIONES ADVERSAS). Para los medicamentos orales dependientes de concentraciones en umbral para eficacia, tales como anticonceptivos y antibióticos, los pacientes deben ser advertidos de tomar esas drogas al menos 1 h antes de la inyección de BYETTA®. Si tales drogas son administradas con alimentos, los pacientes deben ser advertidos de tomarlos con una comida o refrigerio cuando BYETTA® no sea administrada.

Warfarina:

Existen reportes posmercadeo sobre aumento del Cociente Internacional Normalizado (sus siglas en inglés, INR), algunas veces asociados con sangrado, con el uso concomitante de warfarina y exenatida. (ver REACCIONES ADVERSAS). En un estudio sobre interacciones, BYETTA® no tuvo un efecto significativo sobre el INR. En pacientes que estén tomando warfarina, el tiempo de protombina debe ser monitoreado más frecuentemente luego de iniciar o alterar la terapia de BYETTA®. Una vez que un tiempo de protombina estable haya sido documentado, éste podrá ser monitoreado en intervalos usualmente recomendados para pacientes con warfarina.

En un estudio clínico farmacológico controlado en voluntarios sanos, se observó un retraso de aproximadamente 2 horas en el Tmax de warfarina cuando ésta fue administrada 30 minutos luego de exenatida. No se observaron eventos clínicos relevantes en cuanto a Cmax o ABC (área bajo la curva) (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO y REACCIONES ADVERSAS)

A continuación se detallan las interacciones de BYETTA® con otros medicamentos:

Digoxina

La coadministración de dosis repetidas de BYETTA® (10 mcg BID) disminuyó la Cmax de digoxina oral (0.25 mg QD) en 17% y retrasó el Tmax en aproximadamente 2.5 h; sin embargo, la exposición farmacocinética general en estado estable (ABC) no cambió.

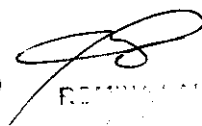
Lovastatina

El ABC y la Cmax de la lovastatina disminuyeron aproximadamente 40% y 28%, respectivamente, y el Tmax se retrasó alrededor de 4 h cuando se administró BYETTA® (10 mcg BID) de manera concomitante con una dosis única de lovastatina (40 mg) comparada con la lovastatina administrada sola. En los ensayos clínicos de 30 semanas de BYETTA®, el uso de BYETTA® en pacientes que ya recibían inhibidores de la HMG-CoA reductasa no se asoció con cambios consistentes en los perfiles lipídicos comparados a los basales.

Lisinopril

En pacientes con hipertensión leve a moderada estabilizados con lisinopril (5 a 20 mg/día), BYETTA® (10 mcg BID) no alteró la Cmax o ABC en estado estable de lisinopril. El Tmax de lisinopril en estado estable se retrasó en 2 h. No hubo cambios en la presión sanguínea sistólica y diastólica de 24 horas.

CDS23SEP10
v2.0 (30NOV10)


-Confidencial-
ELI LILLY AND COMPANY
SUNO ARCADE


MARCELA MAURINO
COORDINADORA TÉCNICA
ELI LILLY INTERVENCIÓN SOC. ARGENTINA



Acetaminofeno

Cuando se administró acetaminofeno de 1000 mg en elixir con 10 mcg de BYETTA® (0 h) y 1 h, 2 h, y 4 h después de la inyección de BYETTA®, los ABC del acetaminofeno disminuyeron en 21%, 23%, 24%, y 14%, respectivamente; la C_{max} disminuyó en 37%, 56%, 54%, y 41%, respectivamente; el T_{max} se incrementó de 0.6 h en el periodo de control a 0.9 h, 4.2 h, 3.3 h, y 1.6 h, respectivamente. Las ABC, C_{max} y T_{max} del acetaminofeno no cambiaron significativamente cuando se administró acetaminofeno 1 h antes de la inyección de BYETTA®.

Etinil estradiol y levonorgestrel:

El efecto de BYETTA® (10mcg dos veces al día) sobre una combinación de anticonceptivos orales (35mcg etinil estradiol mas 150mcg levonorgestrel) en dosis simple y múltiple fue estudiado en mujeres sanas. Dosis diarias repetidas del anticonceptivo oral administradas 30 minutos después de BYETTA® disminuyeron la C_{max} del etinil estradiol y el levonorgestrel en 45% y 27% respectivamente y retrasaron el T_{max} del etinil estradiol y el levonorgestrel en 3 y 3.5 horas respectivamente comparado con la administración del anticonceptivo oral solo.

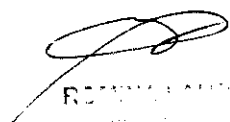
La administración de dosis diarias repetidas del anticonceptivo oral una hora antes de la administración de BYETTA® disminuye la media de la C_{max} de etinil estradiol en un 15% pero la media de la C_{max} del levonorgestrel no fue significativamente cambiada comparada con la obtenida cuando se administra el anticonceptivo oral solo.

BYETTA® no altera la concentración mínima promedio del levonorgestrel después de una dosis diaria repetida del anticonceptivo oral para ambos regímenes. Sin embargo, la concentración mínima promedio del etinil estradiol fue incrementada en un 20% cuando el anticonceptivo oral fue administrado 30 minutos después de la administración de BYETTA® comparado con lo obtenido cuando el anticonceptivo oral fue administrado solo. En este estudio el efecto de BYETTA® sobre la farmacocinética de los anticonceptivos orales es confundido con el posible efecto de los alimentos sobre dichos anticonceptivos.

Por lo tanto, los anticonceptivos orales deben ser administrados por lo menos una hora antes de la administración de BYETTA®.

No se espera que BYETTA® tenga ningún efecto clínicamente relevante en relación con la farmacocinética de metformina o sulfonilureas. Por lo tanto, no es necesaria ninguna restricción en la hora de la toma de estos medicamentos en relación con la inyección de BYETTA®.

Las formulaciones gastroresistentes que contengan sustancias susceptibles de ser degradadas en el estómago, como inhibidores de la bomba de protones, se deben tomar 1 hora antes o más de 4 horas después de la inyección de BYETTA®.


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
BIOGEN IDEC ARGENTINA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
BIOGEN IDEC ARGENTINA



REACCIONES ADVERSAS

Hipoglucemia

La Tabla 1 resume la incidencia y la tasa de Hipoglucemia con BYETTA® en cinco estudios clínicos controlados con placebo.

Tabla 1: Incidencia (%) y tasa de Hipoglucemia cuando se usó BYETTA® como monoterapia o en combinación con otra terapia antidiabética en cinco estudios clínicos controlados con placebo*

	BYETTA		
	Placebo dos veces al día	5mcg dos veces al día	10mcg dos veces al día
Monoterapia (24 semanas)			
N	77	77	78
% Total	1.3%	5.2%	3.8%
Tasa (episodios / paciente-año)	0.03	0.21	0.52
% Severidad	0.0%	0.0%	0.0%
En combinación con Metformina (30 semanas)			
N	113	110	113
% Total	5.3%	4.5%	5.3%
Tasa (episodios / paciente-año)	0.12	0.13	0.12
% Severidad	0.0%	0.0%	0.0%
En combinación con una Sulfonilurea (30 semanas)			
N	123	125	129
% Total	3.3%	14.4%	35.7%
Tasa (episodios / paciente-año)	0.07	0.64	1.61
% Severidad	0.0%	0.0%	0.0%
En combinación con Metformina y una Sulfonilurea (30 semanas)			
N	247	245	241
% Total	12.6%	19.2%	27.8%
Tasa (episodios / paciente-año)	0.58	0.78	1.71
% Severidad	0.0%	0.4%	0.0%
En combinación con una Tiazolidinediona (16 semanas)			
N	112	No se estudió	121
% Total	7.1%		10.7%
Tasa (episodios / paciente-año)	0.56		0.98
% Severidad	0.0%		0.0%

* En los ensayos clínicos controlados de 30 semanas realizados con BYETTA®, se registró un episodio de hipoglucemia como evento adverso si el paciente reportaba síntomas asociados con la hipoglucemia y fue registrado como severo si necesitó la ayuda de otra persona para tratar el evento. Para otros estudios, se registró un episodio de hipoglucemia como evento adverso si el paciente reportaba signos y síntomas asociados con la hipoglucemia o si tuvo un valor de glucosa en sangre consistente con hipoglucemia no importando los síntomas asociados o el tratamiento y fue registrado como severo si el paciente necesitó ayuda de otra persona para tratar el evento. El requerimiento de asistencia tuvo que estar acompañado por

un valor de glucosa en sangre $< 50\text{mg/dL}$ o por una pronta recuperación luego de la administración de un carbohidrato oral.

Otras reacciones adversas

Uso como Monoterapia

La Tabla 2 resume los eventos adversos (excluyendo hipoglucemia, ver Tabla 1) informados en un ensayo clínico controlado por placebo de 24 semanas de duración en 155 pacientes tratados con exenatida que tuvieron una incidencia $\geq 2\%$ y que ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con BYETTA[®] que en los tratados con placebo.

Tabla 2: Eventos adversos frecuentes con incidencia $\geq 2\%$ (excluyendo hipoglucemia) emergentes de la Monoterapia con BYETTA[®]

Monoterapia	Placebo dos veces al día	BYETTA [®] dos veces al día
	N= 77 %	N= 155 %
Náuseas	0	8
Vómitos	0	4
Dispepsia	0	3

Los eventos adversos reportados con una incidencia $\geq 1\%$ y $< 2\%$ y con mayor frecuencia en pacientes tratados con BYETTA[®] que en los tratados con placebo fueron: disminución del apetito, diarrea y mareos. El evento adverso asociado con BYETTA[®] reportado con mayor frecuencia, náusea (8%), ocurrió de manera dosis-dependiente.

Dos de los 155 pacientes tratados con BYETTA[®] discontinuaron el tratamiento debido a dolor de cabeza y náuseas. Ningún paciente tratado con placebo discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas.

Uso con metformina y/o sulfonilurea

En todos los ensayos clínicos, 1857 pacientes recibieron BYETTA[®]. De esos, 840 pacientes con diabetes tipo 2 fueron tratados por 6 meses o más y 272 fueron tratados por 12 meses o más.

Eventos adversos con una incidencia de $\geq 2\%$ (excluyendo la hipoglucemia; ver tabla 1) que ocurrieron más frecuentemente en pacientes tratados con BYETTA[®] comparados con los pacientes tratados con placebo se resumen en la tabla 3.

Tabla 3: Eventos adversos frecuentes emergentes del tratamiento ($\geq 2\%$ Incidencia y mayor incidencia con tratamiento con BYETTA[®]) excluyendo hipoglucemia

Evento Adverso	Placebo BID	Todo BYETTA [®]
	N = 483 %	BID N = 963 %
Náusea	18	44
Vómitos	4	13
Diarrea	6	13
Nerviosismo	4	9
Mareos	6	9

3117



Dolor de cabeza	6	9
Dispepsia	3	6
Astenia	2	4
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	1	3
Hiperhidrosis	1	3

^a

En ensayos clínicos de 30 semanas controlados por placebo.

Los eventos adversos asociados con BYETTA® fueron generalmente leves a moderados en intensidad. El evento adverso más frecuentemente reportado fue una náusea leve a moderada que ocurría de forma dependiente de la dosis. Con una terapia continuada, la frecuencia y severidad disminuyó en el tiempo en la mayoría de pacientes que experimentaron náusea.

El evento adverso reportado con una incidencia $\geq 1\%$ y $< 2\%$ y con mayor frecuencia en pacientes tratados con BYETTA® que en los tratados con placebo fue disminución del apetito. Los pacientes en los estudios de extensión de 52 semanas experimentaron tipos similares de eventos adversos observados en los ensayos controlados de 30 semanas.

La incidencia de discontinuación debida a eventos adversos fue de 7% para pacientes tratados con BYETTA® y 3% para pacientes tratados con placebo. El evento adverso más común que llevó a la discontinuación de pacientes tratados con BYETTA® fue la náusea (3% de los pacientes) y los vómitos (1%). Para pacientes tratados con placebo, menos del 1% discontinuó debido a náusea y 0% debido a vómitos.

En ensayos clínicos controlados por placebo donde se adicionaba BYETTA® a metformina y/o a una sulfonilurea, el 38% de los pacientes tuvieron títulos bajos de anticuerpos anti-exenatida a las 30 semanas. En una pequeña proporción de pacientes (6%) tuvo títulos altos de anticuerpos anti-exenatida. En la mitad de ellos la respuesta glucémica a BYETTA® estuvo atenuada; los restantes tuvieron una respuesta glucémica comparable a la de los pacientes sin presencia de anticuerpos. Si hubiera un empeoramiento del control glucémico o falla en alcanzar el control glucémico deseado, una terapia antidiabética alternativa debe ser considerada.

Uso con Tiazolidinedionas

En el estudio controlado por placebo de 16 semanas donde se adicionaba BYETTA® a una tiazolidinediona, con o sin metformina, la incidencia y tipos de eventos adversos observados fueron similares a los observados en los estudios controlados de 30 semanas con metformina y/o una sulfonilurea. No se reportaron eventos adversos serios en el brazo del placebo. El evento adverso reportado con una incidencia $\geq 1\%$ y $< 2\%$ y con mayor frecuencia en pacientes tratados con BYETTA® que en los tratados con placebo fue disminución del apetito. Enfriamiento (n=4) y reacción en el sitio de la inyección (n=2) ocurrieron solo en los pacientes tratados con BYETTA®. Los dos pacientes que reportaron reacción en el sitio de la inyección tuvieron títulos de anticuerpos anti- exenatida elevados. Dos eventos adversos serios llamados dolor de pecho y neumonitis hipersensible crónica fueron reportados en el brazo de BYETTA®. La Tabla 4 resume los eventos adversos (excluyendo hipoglucemia, ver Tabla 1) con una incidencia $\geq 2\%$ y que ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con BYETTA® que en los tratados con placebo

FERNANDO MARTÍNEZ
COORDINADOR GENERAL
ELI LILLY Y COMPañÍA S.A.S.

MARCELA MAURINO
COORDINADORA GENERAL
ELI LILLY Y COMPañÍA S.A.S.



Tabla 4: Eventos adversos frecuentes con incidencia $\geq 2\%$ (excluyendo hipoglucemia) emergentes del uso de BYETTA® en combinación con una tiazolidinediona con o sin metformina.

Con una Tiazolidinediona o Tiazolidinediona / Metformina	Placebo N= 112 %	BYETTA® dos veces al día N= 121 %
Náuseas	15	40
Vómitos	1	13
Dispepsia	1	7
Diarrea	3	6
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	0	3

La incidencia de discontinuación debida a eventos adversos fue de 16% para pacientes tratados con BYETTA® y 2% para pacientes tratados con placebo. El evento adverso más común que llevó a la discontinuación de pacientes tratados con BYETTA® fue la náusea (9% de los pacientes) y los vómitos (5%). Para pacientes tratados con placebo, menos del 1% discontinuó debido a náusea. Escalofríos (n = 4) y reacciones en el sitio de inyección (n = 2) ocurrieron solo en los pacientes tratados con BYETTA®. Dos pacientes que reportaron reacciones en el sitio de la inyección tuvieron altos títulos de anticuerpo anti-exenatida.

En ensayos clínicos controlados por placebo donde se adicionaba BYETTA® a una tiazolidinediona, con o sin metformina, el 9% de los pacientes tuvieron títulos altos de anticuerpos anti-exenatida a las 16 semanas. Comparada con la de los pacientes que no desarrollaron anticuerpos anti-exenatida, en promedio, la respuesta glucémica en los pacientes con títulos altos de anticuerpos estuvo atenuada. La respuesta glucémica de los pacientes a BYETTA® debe ser monitoreada. Si hubiera un empeoramiento del control glucémico o falla en alcanzar el control glucémico deseado, una terapia antidiabética alternativa debe ser considerada.

Otros eventos adversos: Desde la introducción del producto en el mercado, los siguientes eventos adversos fueron reportados:

- **Generales:** Reacción en el sitio de la inyección (común; $<1/10$ a $\geq 1/100$)
- **Investigaciones:** aumento del INR (Cociente Internacional Normalizado) con el uso concomitante con warfarina (algunos reportes se asociaron con sangrado). Ver *INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS* y *OTRAS FORMAS DE INTERACCION* y *ADVERTENCIAS* y *PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*.
- **Trastornos en la Piel y Tejido Subcutáneo:** Prurito generalizado y/o urticaria, rash macular o papular angioedema, alopecia (raros; $< 1/ 1000$).
- **Trastornos en el Sistema Inmune:** muy raros reportes de reacción anafiláctica ($< 1/ 10,000$).
- **Trastornos en el Metabolismo y Nutrición:** Deshidratación (rara; $< 1/1000$), generalmente asociada con náuseas, vómitos y/o diarrea y pérdida de peso. Ver *ADVERTENCIAS* y *PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*.
- **Trastornos Gastrointestinales:** distensión abdominal, dolor abdominal, eructo, constipación, flatulencia (infrecuentes; $<1/100$ a $\geq 1/1000$) y pancreatitis aguda (raro; $<1/1000$) Ver *ADVERTENCIAS* y *PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO*.
- **Trastornos en el Sistema Nervioso:** disgeusia (infrecuentes; $<1/100$ a $\geq 1/1000$) y somnolencia (raro; $<1/1000$)

- Trastornos Renales y Urinarios: función renal alterada incluyendo falla renal aguda, empeoramiento de falla renal crónica, daño renal e incremento de creatinina sérica (raro; <1/1000) Ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**.

SOBREDOSIS

En un estudio clínico de BYETTA[®], tres pacientes con diabetes tipo 2 experimentaron una sola sobredosis de 100 mcg vía subcutánea (10 veces la dosis máxima recomendada). Los efectos de la sobredosis incluyeron náuseas severas, vómitos severos y concentraciones de glucosa en sangre rápidamente declinantes. Uno de los tres pacientes experimentó una hipoglucemia severa que requirió administración parenteral de glucosa. Los tres pacientes se recuperaron sin complicaciones. En el caso de sobredosis, el tratamiento de soporte adecuado debe ser iniciado de acuerdo a los signos y síntomas clínicos 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

BYETTA[®] debe mantenerse refrigerada entre 2°C y 8°C cuando no está en uso. El inyector (dispositivo) prellenado debe regresar a refrigeración luego de cada uso.

No congelar. No usar BYETTA[®] si ha sido congelado. BYETTA[®] debe ser protegida de la luz.

El inyector (dispositivo) prellenado debe ser descartado 30 días después de su primer uso, aún si no está totalmente vacío.

El inyector (dispositivo) prellenado no debe ser almacenado con la aguja inserta.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Para las instrucciones de uso del inyector (dispositivo) prellenado que contiene exenatida, remítase al Manual del Usuario.

BYETTA[®] es un líquido claro, incoloro y no debe ser usado si aparecen partículas en la solución o si la solución se ve turbia o coloreada. BYETTA[®] no debe ser usada más allá de la fecha de expiración. No existen datos sobre la seguridad y eficacia de una inyección intramuscular de BYETTA[®].

NO REPITA EL TRATAMIENTO SIN INDICACION MEDICA

NO RECOMIENDE ESTE MEDICAMENTO A OTRA PERSONA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACION

BYETTA[®] es proporcionado como solución estéril para inyección subcutánea con 250 mcg/mL de exenatida preservada en un cartucho de vidrio contenido en un inyector (dispositivo) prellenado.

Se encuentran disponibles las siguientes presentaciones:

5 mcg por dosis, 60 dosis, inyector (dispositivo) prellenado de 1.2 mL

10 mcg por dosis, 60 dosis, inyector (dispositivo) prellenado de 2.4 mL

Fabricado por:

Baxter Pharmaceutical Solutions LLC

Bloomington, Indiana 47403 USA

Acondicionado por:

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co.

KG 35396 Giessen, Alemania

Ensamblado por:

Eli Lilly and Company

Indianapolis, Indiana 46285 USA

CDS23SEP10

v2.0 (30NOV10)

CONFIDENTIAL -Confidencial-

ELI LILLY AND COMPANY
INDIANAPOLIS, INDIANA, USA

MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TECNICA
ELI LILLY Y COMPAÑIA S.A. ARGENTINA

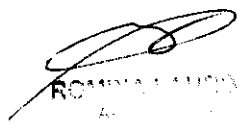
3997




Importado por:

Argentina: Venta bajo receta médica. Industria Norteamericana. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 52.603. 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 MAURINO
A.
ELI LILLY INTERAMERICA INC.
SUC ARGENTINA


MARCELA MAURINO
COORDINADORA TECNICA
ELI LILLY INTERAMERICA INC. ARGENTINA

Folleto de información al Paciente

BYETTA® EXENATIDA 250 mcg / mL

5 mcg / dosis, 1,2 mL
10 mcg / dosis, 2,4 mL

Solución inyectable vía subcutánea.

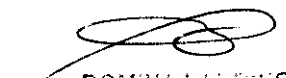
Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o químico farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que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


1. ¿Qué es BYETTA®?

BYETTA® es una solución estéril isotónica para inyección subcutánea preservada en un cartucho de vidrio contenido en un inyector (dispositivo) prellenado, que contiene como principio activo Exenatida 250 mcg.

BYETTA® es un medicamento inyectable utilizado para mejorar el control de azúcar en la sangre en adultos con diabetes tipo 2. BYETTA® se utiliza con metformina u otros tipos de medicaciones antidiabéticas llamadas sulfonilureas o tiazolidinedionas. También puede utilizarse al combinar metformina y una sulfonilurea o metformina y una tiazolidinediona. Existen muchos medicamentos antidiabéticos que contienen una sulfonilurea o una tiazolidinediona. Pregunte a su médico o farmacéutico si no sabe con certeza si su medicamento antidiabético contiene una sulfonilurea o una tiazolidinediona.

BYETTA® no es un sustituto de insulina en pacientes cuya diabetes requiere tratamiento de insulina. BYETTA® no ha sido estudiado en niños.


ROMÁN MAURINO
ELIJER MAURINO
FARMACIA


MARCELA MAURINO
CO-DIRECTORA TÉCNICA
FARMACIA

2. ¿Quiénes no deben utilizar BYETTA®?

No utilizar BYETTA® si:

- Usted es alérgico a la exenatida o a alguno de los otros ingredientes que BYETTA® contiene. Al final de esta Información para el Paciente verá una lista completa de los ingredientes.

Los síntomas de una reacción alérgica severa pueden incluir:

- Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta.
- Problemas en la respiración o al tragar.
- Erupción severa o picazón
- Latidos del corazón muy rápidos

3. ¿Qué le debo decir a mi médico antes de utilizar BYETTA®?

Informe a su médico sobre todas sus condiciones médicas incluso si usted:

- Tiene o ha tenido pancreatitis, piedras en la vesicular biliar (cálculos biliares), historia de alcoholismo, o altos niveles de triglicéridos en sangre.
- Tiene problemas graves con su estómago (gastroparesia) o problemas con la digestión de alimentos. BYETTA® disminuye el vaciado estomacal de manera que los alimentos pasan más lentamente a través de su estómago.
- Tiene enfermedad renal grave o si recibe diálisis.
- Está embarazada o piensa quedar embarazada. Se desconoce si BYETTA® puede causar daño al feto.
- Está dando de lactar. Se desconoce si BYETTA® pasa a su leche y puede dañar a su niño.

Informe a su médico sobre todas las medicinas que toma incluyendo las medicinas bajo prescripción médica o no, vitaminas y suplementos herbales. BYETTA® disminuye el vaciado estomacal y puede afectar los medicamentos que requieren pasar rápidamente a través del estómago. Pregunte a su médico si debe cambiar la hora de ingestión de alguno de sus medicamentos orales (por ejemplo, píldoras para el control de la natalidad, antibióticos).

Sepa que medicamentos toma. Guarde una lista de ellos para mostrar a su médico y/o farmacéutico cada vez que adquiera un nuevo medicamento.

4. ¿Cómo debo utilizar BYETTA®?

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

La terapia con BYETTA® debe ser iniciada con 5 mcg por dosis, administrada dos veces al día dentro del periodo de 60 minutos antes de las comidas de la mañana y la noche (o antes de las 2 comidas principales del día separadas aproximadamente 6 horas o más).

Sobre la base de la respuesta clínica, la dosis de BYETTA® puede ser incrementada a 10 mcg dos veces al día después de 1 mes de inicio de la terapia.

Lea el Manual del Usuario del Inyector (dispositivo) que viene adjunto para las instrucciones de uso del Inyector (dispositivo) BYETTA® y cómo se inyecta.

BYETTA® viene en un inyector (dispositivo) prellenado. Se dispone de dos inyectores (dispositivos) prellenados (5 mcg ó 10 mcg), dependiendo de su dosis prescrita (5 mcg ó 10 mcg, dos veces al día). Cada inyector (dispositivo) prellenado contiene 60 dosificaciones para suministrar 30 días de inyecciones, dos veces al día. Usted debe realizar una "Configuración del Nuevo inyector (dispositivo) prellenado" (Manual del Usuario) sólo una vez, al iniciar un nuevo inyector (dispositivo) prellenado BYETTA®. Si realiza esta "Configuración del Nuevo inyector (dispositivo) prellenado" antes de cada inyección, se consumirá el medicamento antes de cumplir los 30 días.

- Utilice BYETTA® exactamente tal como lo prescribe su médico. Su dosis puede incrementarse después de utilizar BYETTA® por 30 días. No cambie su dosis a menos que su médico se lo indique. Su médico u otro proveedor de salud le debe enseñar la manera como inyectar BYETTA® antes de que lo utilice por primera vez. Si tiene preguntas o no entiende las instrucciones, hable con su médico o farmacéutico.
- Las agujas de los inyectores (dispositivos) prellenados no están incluidas. Pregunte a su médico cuál es la mejor longitud y diámetro para usted.
- Inyecte su dosis de BYETTA® por debajo de la piel (inyección subcutánea) de su pierna superior (muslo), área estomacal (abdomen), o brazo superior.

- BYETTA® se inyecta, dos veces al día, en cualquier momento dentro de un periodo de 60 minutos (1 hora) **antes** de las comidas de la mañana y de la noche (o antes de las 2 comidas principales del día separadas aproximadamente 6 horas o más). **No** utilice BYETTA® después de su comida.
- Si se olvida de una dosis de BYETTA®, omita dicha dosis y aplíquese su siguiente dosis en la siguiente hora prescrita. **No** se aplique una dosis extra ni aumente la cantidad de su siguiente dosis para compensar la que perdió.
- Si utiliza demasiado BYETTA®, llame a su médico o centro de control de sustancias tóxicas de inmediato. Es posible que necesite tratamiento médico de inmediato. El uso excesivo de BYETTA® puede provocar náuseas, vómitos, mareos, o síntomas relacionados con baja azúcar en la sangre.

5. ¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de BYETTA®?

El uso de BYETTA® con un medicamento que contiene una sulfonilurea puede provocar una disminución de azúcar en la sangre (hipoglucemia).

Es posible que sea necesario que su dosis de sulfonilurea se reduzca mientras utiliza BYETTA®. Los signos y síntomas de baja azúcar en la sangre pueden incluir dolor de cabeza, somnolencia, debilitamiento, mareos, confusión, irritabilidad, hambre, aceleración de los latidos del corazón, sudoración, y nerviosismo. Su médico deberá informarle la manera como tratar la baja azúcar en la sangre.

Los efectos colaterales más comunes de BYETTA® incluyen náuseas, vómitos, diarrea, mareos, dolor de cabeza, nerviosismo, y acidez estomacal. El efecto colateral más común al iniciar el tratamiento con BYETTA® son las náuseas, pero disminuyen con el paso del tiempo en la mayoría de los pacientes. Consulte a su médico si experimenta alguno de los siguientes síntomas en forma **severa y persistente**, solos o en combinación: dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea. Ellos podrían ser una señal de una condición médica más seria.

Se han comunicado casos de pancreatitis aguda (con síntomas como dolor abdominal severo y persistente en la zona baja del estómago). Debe comunicar inmediatamente a su médico en caso de presentar antecedentes de pancreatitis y/o si sufre problemas como dolor abdominal severo y persistente que pueden o no estar acompañados de vómitos.

BYETTA® puede reducir su apetito, la cantidad de comida que ingiere y su peso. Pérdidas de peso significativas podrían tener consecuencias peligrosas. No se requiere de cambios en su dosis debido a estos efectos colaterales.

Hable con su médico sobre cualquier efecto colateral que le preocupa o que no desaparece.

Estos no son todos los efectos colaterales que pueden surgir con BYETTA®. Pida mayor información a su médico o farmacéutico.

6. ¿Cómo debo almacenar BYETTA®?

- Almacene su nuevo inyector (dispositivo) prellenado BYETTA® no usado en la caja original en un refrigerador (2°C a 8°C) protegido de la luz. No congele. Descarte cualquier inyector (dispositivo) prellenado BYETTA® que haya estado congelado.
- Una vez que se utiliza, su inyector (dispositivo) prellenado BYETTA® también debe ser refrigerado o mantenido entre 2°C y 8°C
- Utilice el inyector (dispositivo) prellenado BYETTA® sólo por 30 días. Descarte el inyector (dispositivo) prellenado BYETTA® usado después de 30 días, incluso si contiene medicamento en el inyector (dispositivo) prellenado.
- BYETTA® no debe ser utilizado después de la fecha de expiración impresa en la etiqueta.
- No almacene el inyector (dispositivo) prellenado BYETTA® con la aguja inserta. Si la aguja se cae, el medicamento se puede filtrar del lapicero BYETTA® y formar burbujas de aire en el cartucho.
- **Mantenga su inyector (dispositivo) prellenado BYETTA®, agujas del inyector (dispositivo) prellenado y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

7. ¿Qué ingredientes contiene BYETTA®?

Ingrediente Activo: exenatida

Ingredientes inactivos: metacresol (como preservante antimicrobiano), manitol (como agente de ajuste de tonicidad), ácido acético glacial y acetato de sodio trihidratado (como solución amortiguadora para ajustar pH a 4.5) en agua para inyección.



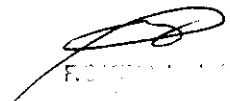
3117

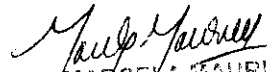
8. Información General sobre BYETTA®

Algunas veces se prescriben medicamentos para condiciones que no se mencionan en la Información para el Paciente. No utilice BYETTA® para una condición para la cual no ha sido prescrita. No proporcione BYETTA® a otras personas, incluso si presentan los mismos síntomas que usted tiene. Puede causarle daños.

Su programa de alimentación y ejercicios junto con pruebas periódicas de azúcar en la sangre y chequeos programados de A1C (también conocido como HbA_{1c}) seguirán siendo importantes para controlar su diabetes mientras está utilizando BYETTA®.

Esta Información para el Paciente incluye la información más importante que debe conocer sobre el uso de BYETTA®. Si desea mayor información, hable con su médico. Mayor información sobre BYETTA® diseñada para los profesionales de la salud puede ser solicitada a su médico o farmacéutico.


E. LILLY
ELI LILLY AND COMPANY
INDIANAPOLIS, IN 46205


MARCELA MAURIÑO
COORDINADORA TÉCNICA
DE EDUCACIÓN DE PACIENTES

