

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Lyxumia 20 microgramos solución inyectable

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

Excipientes con efecto conocido:

Cada dosis contiene 54 microgramos de metacresol.

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

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable (inyección).

Solución transparente e incolora.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

Dosis inicial: se comienza con una dosis de 10 mcg de Lyxumia, una vez al día, durante 14 días.

Dosis de mantenimiento: a partir del día 15, se continúa con una dosis fija de 20 mcg de Lyxumia, una vez al día.

Lyxumia 10 microgramos solución inyectable está disponible como dosis de inicio.

Lyxumia se administra una vez al día, dentro de la hora anterior a la primera comida del día o a la cena. Si se olvida una dosis de Lyxumia, se deberá inyectar dentro de la hora anterior a la siguiente comida.

Si se añade Lyxumia a un tratamiento ya establecido con metformina, no deberá modificarse la dosis actual de este medicamento.

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

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

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada (pacientes $\geq 65$ años)*

No es necesario ajustar la dosis en función de la edad. La experiencia clínica en pacientes de edad  $\geq 75$  años es limitada (ver secciones 5.1 y 5.2).

##### *Pacientes con insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina: 50 - 80 ml/min).

La experiencia terapéutica es limitada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina: 30-50 ml/min) por lo que Lyxumia deberá utilizarse con precaución en esta población.

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

##### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

##### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de lixisenatida en niños y adolescentes menores de 18 años. No existen datos disponibles.

#### Forma de administración

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

#### Pancreatitis aguda

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

#### Enfermedad gastrointestinal grave

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

#### Insuficiencia renal

Existe experiencia terapéutica limitada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina: 30-50 ml/min) y ninguna en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal. Lyxumia debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal grave o con enfermedad renal en etapa terminal (ver secciones 4.2 y 5.2).

#### Hipoglucemia

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

#### Medicamentos concomitantes

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

#### Poblaciones no estudiadas

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

La experiencia es limitada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

#### Deshidratación

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

#### Excipientes

Este medicamento contiene metacresol, que puede provocar reacciones alérgicas.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Lixisenatida es un péptido y no se metaboliza por el citocromo P450. En los estudios *in vitro* se observó que lixisenatida no afecta a la actividad de las isoenzimas del citocromo P450 o a los transportadores humanos analizados.

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

Para medicamentos orales que son particularmente dependientes de las concentraciones umbral para la eficacia, como son los antibióticos, debe advertirse a los pacientes que tomen dichos medicamentos como mínimo 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida.

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

### Paracetamol

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

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

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

### Anticonceptivos orales

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

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

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

### Atorvastatina

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

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

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

### Warfarina y otros derivados de la cumarina

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

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

### Digoxina

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

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

### Ramipril

Tras la administración concomitante de lixisenatida 20 mcg y ramipril 5 mg durante 6 días, el AUC de ramipril aumentó en un 21%, mientras que la  $C_{\text{máx}}$  disminuyó en un 63%. El AUC y la  $C_{\text{máx}}$  del metabolito activo (ramiprilato) no se vieron afectados. El  $t_{\text{máx}}$  de ramipril y ramiprilato se retrasó aproximadamente 2,5 horas.

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

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil

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

##### Embarazo

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

##### Lactancia

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

##### Fertilidad

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

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

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

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

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

##### Tabla de reacciones adversas

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

La frecuencia de las reacciones adversas se define como: muy frecuentes:  $\geq 1/10$ ; frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ; poco frecuentes:  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ; raras:  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ; muy raras:  $< 1/10.000$ ).

Dentro de la clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas durante todo el período de tratamiento en los estudios de fase III controlados con placebo y control activo (incluyendo el periodo que siguió el período de tratamiento principal de 24 semanas, en los estudios con una duración  $\geq 76$  semanas de tratamiento total).

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

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Hipoglucemia*

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

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

en el 38,9 % de los pacientes con placebo durante todo el período de tratamiento (diferencia absoluta 3,2 %).

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

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

#### *Trastornos gastrointestinales*

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

#### *Reacciones en el lugar de la inyección*

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

#### *Inmunogenicidad*

De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunógenas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-lixisenatida después del tratamiento con Lyxumia, y así ocurrió, al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en el 69,8% de los pacientes que recibieron lixisenatida en los estudios controlados con placebo. El porcentaje de pacientes que dieron positivo para anticuerpos fue similar al final del período de tratamiento completo, de 76 semanas de duración. Al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, en el 32,2 % de los pacientes positivos para anticuerpos, la concentración de anticuerpos estaba por encima del límite inferior de cuantificación, y al final del período de tratamiento completo de 76 semanas, el 44,7 % de los pacientes presentaban una concentración de anticuerpos por encima del límite inferior de cuantificación. Tras suspender el tratamiento, se siguieron pocos pacientes positivos para anticuerpos para evaluar el estado de anticuerpos; el porcentaje disminuyó aproximadamente un 90% dentro de los 3 meses y un 30% a los 6 meses o más.

Los cambios en la HbA<sub>1c</sub> desde la situación basal fueron similares tanto en los pacientes que dieron positivo para anticuerpos como en los que dieron negativo.

De los pacientes tratados con lixisenatida con medida de la HbA<sub>1c</sub>, el 79,3% eran negativos para anticuerpos o la concentración de estos se encontraba por debajo del límite inferior de cuantificación; en el 20,7% restante, la concentración de anticuerpos era cuantificable. En el subgrupo de pacientes (5,2 %) con las concentraciones de anticuerpos más altas, la mejoría media en la HbA<sub>1c</sub> en la semana 24 y en la semana 76 se encontraban en un intervalo clínicamente relevante; sin embargo, existía variabilidad en la respuesta glucémica y un 1,9% no tuvo reducción de la HbA<sub>1c</sub>. El hecho de dar positivo o negativo para anticuerpos no es predictivo de la reducción de HbA<sub>1c</sub> para un paciente concreto.

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

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

#### *Reacciones alérgicas*

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

Durante los ensayos clínicos con lixisenatida se notificó un caso de reacción anafilactoide.

#### *Frecuencia cardiaca*

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

Se han notificado arritmias cardiacas particularmente taquicardia (0,8% vs < 0,1%) y palpitaciones (1,5% vs 0,8%) en pacientes con lixisenatida comparado con los pacientes tratados con placebo.

#### *Retirada*

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

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

En caso de sobredosis, se debe iniciar un tratamiento de soporte apropiado acorde con los síntomas y signos clínicos del paciente, y la dosis de lixisenatida se debe reducir a la prescrita.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros hipoglucemiantes, excluyendo insulinas. Código ATC: A10BX10



### Mecanismo de acción

Lixisenatida es un agonista selectivo del receptor del GLP-1. El receptor de GLP-1 es la diana del GLP-1 nativo, una hormona endógena de tipo incretina que potencia la secreción de insulina dependiente de la glucosa por las células beta pancreáticas.

La acción de lixisenatida está mediada por una interacción específica con los receptores del GLP-1 que conduce a un aumento del adenosín monofosfato cíclico (cAMP) intracelular.

Lixisenatida estimula la secreción de insulina cuando aumenta el nivel de glucosa en sangre, pero no en la normogluceemia, lo cual reduce el riesgo de hipogluceemia. Además, suprime la secreción de glucagón. En caso de hipogluceemia, se mantiene el mecanismo de rescate mediante la secreción de glucagón.

Lixisenatida enlentece el vaciado gástrico, reduciendo el ritmo de incorporación al sistema circulatorio de la glucosa aportada por los alimentos.

### Efectos farmacodinámicos

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

Este efecto sobre la glucosa postprandial se confirmó en un estudio de 4 semanas de duración, versus a liraglutida 1,8 mg una vez al día. La reducción respecto al valor basal de la  $AUC_{0:30-4:30h}$  de la glucosa plasmática tras una prueba de ingesta de alimentos fue:

-227,25 h\*mg/dL (-12,61 h\*mmol/L) en el grupo de lixisenatida y -72,83 h\*mg/dL (-4,04 h\*mmol/L) en el grupo de liraglutida.

### Eficacia clínica y seguridad

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

En los estudios participaron 3.825 pacientes con diabetes tipo 2 (de los cuales 2.445 se aleatorizaron para recibir lixisenatida), 48,2% varones y 51,8% mujeres.

Del total, 768 pacientes (447 aleatorizados para lixisenatida) eran  $\geq 65$  años, y 103 (57 aleatorizados para lixisenatida) eran  $\geq 75$  años.

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

- Control glucémico

### Tratamiento de combinación añadido con antidiabéticos orales

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

Este efecto sobre la  $HbA_{1c}$  se mantuvo en los estudios a largo plazo de hasta 76 semanas de duración.

*Tratamiento añadido a metformina sola*

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

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

En un estudio con control activo, Lyxumia una vez al día demostró una reducción de la HbA<sub>1c</sub>, un -0,79% comparado con un -0,96% con exenatida dos veces al día, al final del período de tratamiento principal de 24 semanas, con una diferencia de tratamiento media de 0,17% (95% CI: 0,033, 0,297) un porcentaje similar de pacientes que lograron una HbA<sub>1c</sub> menor del 7% en el grupo de Lyxumia (48,5 %) y en el de exenatida (49,8%).

La incidencia de náuseas fue del 24,5% en el grupo de lixisenatida, comparado con el 35,1% en el grupo de exenatida dos veces al día, y la incidencia de hipoglucemia sintomática con lixisenatida fue del 2,5%, durante el período de tratamiento principal de 24 semanas, comparado con el 7,9% el grupo de exenatida.

*Tratamiento añadido a una sulfonilurea sola o en combinación con metformina*

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

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

*Tratamiento añadido a pioglitazona sola o en combinación con metformina*

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

Tratamiento de combinación añadido con una insulina basal

Lyxumia administrada con una insulina basal sola, o con una combinación de una insulina basal y metformina, o con una combinación de una insulina basal y una sulfonilurea, condujo a una reducción estadísticamente significativa de la HbA<sub>1c</sub> y en la glucosa postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos, comparado con placebo.

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

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

\* Realizado en la población asiática

Se realizó un ensayo clínico en pacientes sin tratamiento previo con insulina y controlados de forma insuficiente con antidiabéticos orales. Este estudio tuvo un primer periodo de 12 semanas, durante las cuales se introdujo y tituló la insulina glargina, y un periodo de tratamiento de 24 semanas, durante el cual los pacientes recibieron lixisenatida o placebo, en combinación con insulina glargina y metformina, con o sin tiazolidinodionas. Durante este periodo la insulina glargina se tituló de forma continua. Durante el periodo inicial de 12 semanas, la adición y titulación de la insulina glargina produjo una reducción de HbA<sub>1c</sub> de, aproximadamente, un 1%. La adición de lixisenatida llevó a una reducción significativamente mayor de HbA<sub>1c</sub>, del 0,71%, en el grupo de lixisenatida, en comparación con un 0,40% en el grupo placebo. Al final del

periodo de tratamiento de 24 semanas, el 56,3% de los pacientes tratados con lixisenatida consiguieron un HbA<sub>1c</sub> menor del 7%, en comparación con un 38,5% en el grupo placebo. Durante el periodo de tratamiento de 24 semanas, el 22,4% de los pacientes tratados con lixisenatida notificó, al menos, un episodio hipoglicémico sintomático, en comparación con un 13,5% en el grupo placebo. La incidencia de hipoglicemia en el grupo de lixisenatida aumentó, principalmente, durante las 6 primeras semanas de tratamiento y, a partir de ese momento, fue similar al grupo placebo.

- Glucosa plasmática en ayunas

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

- Glucosa postprandial

El tratamiento con Lyxumia produjo una reducción de la glucosa postprandial a las 2 horas tras la prueba de ingesta de alimentos estadísticamente superior a placebo, cualquiera que fuese el tratamiento de base.

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

- Peso corporal

El tratamiento con Lyxumia combinado con metformina y/o una sulfonilurea se tradujo en un cambio del peso corporal, que se mantuvo en el tiempo, respecto al período basal en todos los estudios controlados, con valores que oscilaron entre 1,76 kg y 2,96 kg al final del período de tratamiento principal de 24 semanas.

También se observó un cambio del peso corporal, respecto al período basal, que osciló entre 0,38 kg y 1,80 kg en los pacientes tratados con lixisenatida que recibieron una dosis fija de insulina basal sola o combinada con metformina o una sulfonilurea.

En los pacientes recién iniciados en el tratamiento con insulina, el peso corporal se mantuvo casi sin cambios en el grupo de lixisenatida, mientras que en el grupo placebo se observó un aumento.

Este efecto de disminución del peso corporal se mantuvo en los estudios a largo plazo de hasta 76 semanas de duración.

La disminución del peso corporal es independiente de la aparición de náuseas o vómitos.

- Función de las células beta

Los estudios clínicos con Lyxumia indican una mejoría del funcionamiento de las células beta medido mediante el índice de la evaluación del modelo de homeostasia para la función de las células beta (HOMA-β).

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

- Evaluación cardiovascular

No se observó aumento de la frecuencia cardiaca media en pacientes con diabetes tipo 2 en ninguno de los estudios controlados con placebo de fase III.

En los estudios controlados con placebo de fase III, se constató una reducción de las presiones arteriales sistólica y diastólica de hasta 2,1 mm Hg y 1,5 mm Hg, respectivamente.

Un meta análisis de todos los eventos cardiovasculares declarados individualmente (muerte CV, infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, hospitalización por angina inestable, hospitalización con insuficiencia cardiaca y procedimiento de revascularización coronaria) de 8 estudios fase 3 controlados con placebo que incluían 2.673 pacientes con diabetes tipo 2 tratados con

lixisenatida y 1.448 pacientes tratados con placebo mostró una tasa de riesgo de 1,03 (95% intervalo de confianza 0,64, 1,66) para lixisenatida versus placebo. El número de eventos en estudios clínicos fue bajo (1,9% en pacientes tratados con lixisenatida y 1,8 % en pacientes con placebo) impidiendo conclusiones firmes. La incidencia de efectos CV individuales (lixisenatida vs placebo) fue: muerte CV (0,3% vs 0,3%), infarto de miocardio no fatal (0,4% vs 0,4%), ictus no fatal (0,7% vs 0,4%), hospitalización por angina inestable (cero vs 0,1%), hospitalización por insuficiencia cardíaca (0,1% vs cero) y procedimiento de revascularización coronaria (0,7% vs 1,0%).

### Población pediátrica

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

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

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

### Distribución

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

### Biotransformación y eliminación

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

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

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se observaron diferencias relevantes en la media  $C_{\text{máx}}$  y el AUC de lixisenatida entre pacientes con función renal normal y pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina calculado mediante la fórmula de Cockcroft-Gault de 50-80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 - 50 ml/min) el AUC aumentó un 24%, y en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina entre 15 -30 ml/min) el AUC aumentó un 46%.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

#### *Sexo*

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

#### *Raza*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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

#### *Peso corporal*

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

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

Los estudios en animales no indicaron efectos lesivos directos con respecto a la fertilidad de machos y hembras en ratas.

Se observaron lesiones reversibles testiculares y epididimales en perros tratados con lixisenatida. No se observaron efectos relacionados sobre la espermatogénesis en hombres sanos. En estudios de desarrollo embrionario se observaron, malformaciones, retraso en el crecimiento, retraso en la osificación y efectos esqueléticos en ratas a todas las dosis (5 veces el ratio de exposición comparado con la exposición en humanos) y en conejos a altas dosis (32 veces el ratio de exposición comparado con la exposición en humanos) de lixisenatida. En ambas especies hubo una ligera toxicidad maternal consistente en la reducción del consumo de alimentos y peso corporal disminuido.

El crecimiento neonatal se redujo en ratas macho expuestas a elevadas dosis de lixisenatida durante los últimos estadios de la gestación y durante la lactancia, y se observó un ligero incremento de la mortalidad de la camada.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

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

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Período de validez**

2 años.

*Después del primer uso:* 14 días

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

*Después del primer uso:*

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

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

Cada pluma precargada de color morado contiene 3 ml de solución que libera 14 dosis de 20 mcg.

Envases que contienen 1, 2 y 6 plumas precargadas de color morado.  
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Lyxumia no debe utilizarse si se ha congelado.

Lyxumia puede usarse con agujas para pluma desechables del calibre 29 a 32. Las agujas de la pluma no están incluidas.

Debe explicarse al paciente la forma de desechar la aguja después de cada uso, conforme a la normativa local, y advertirle de que debe guardar la pluma sin la aguja incorporada. Esto ayuda a evitar la contaminación y el posible bloqueo de la aguja. La pluma es para utilizar por un solo paciente.



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

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

sanofi-aventis groupe  
54, rue La Boétie  
F – 75008 París  
Francia

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/12/811/002 (1 pluma precargada)  
EU/1/12/811/003 (2 plumas precargadas)  
EU/1/12/811/004 (6 plumas precargadas)

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

Fecha de la primera autorización: 01 de febrero de 2013

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2013

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