FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BYETTA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mcg/dosis

~~**En amarillo: Información que se incorpora respecto al último folleto aprobado**~~
~~**Tachado: Información que se elimina respecto al último folleto aprobado**~~

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
20 ABR 2016
Nº Ref.: MT739072/16
Nº Registro: F-15962/12
Firma Profesional:

Solución inyectable vía subcutánea.

~~*Industria Norteamericana*~~
~~*Venta con receta médica*~~

DESCRIPCIÓN

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

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

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, tiazolidindionas, e inhibidores de la alfa-glucosidasa.

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.~~ **Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.**

CLASIFICACIÓN TERAPEUTICA

Agente Antidiabético. Medicamentos usados en la diabetes, otros hipoglucemiantes, excluyendo insulinas, código ATC: A10BX04.

INDICACIONES

Indicado como terapia adyuvante para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que están tomando metformina, una sulfonilurea, o una combinación de metformina y una sulfonilurea pero no han logrado un control glucémico adecuado.

Terapia adyuvante para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que están tomando metformina, una sulfonilurea, una tiazolidindiona, o una combinacion de metformina y una sulfonilurea o una combinacion de metformina y una tiazolidindiona, pero no han logrado un control glucemico adecuado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

BYETTA en monoterapia está indicado como terapia de segunda línea en asociación a dieta y ejercicio, en aquellos pacientes en los cuales otros hipoglicemiantes orales no han dado resultados.

BYETTA está también indicada como tratamiento coadyuvante a insulina basal con o sin metformina y/o pioglitazona en adultos que no hayan alcanzado un adecuado control glucémico con estos medicamentos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

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

Exenatida incrementa, de forma glucosa-dependiente, la secreción de insulina de las células beta del páncreas. A medida que la concentración de glucosa sanguínea disminuye, la secreción de insulina se normaliza. Cuando se utilizó exenatida en combinación con metformina o en monoterapia, no se observó un incremento de la incidencia de hipoglucemia en comparación con placebo combinado con metformina que pudiera ser debido a este mecanismo insulinotrópico glucosa-dependiente (ver *Advertencias y Precauciones especiales de uso*).

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

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

Efectos farmacodinámicos

BYETTA mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 a través de efectos inmediatos y sostenidos de bajada tanto de las concentraciones de glucosa en ayunas como postprandiales.

Eficacia clínica

Ensayos de BYETTA con metformina, sulfonilurea o ambos como tratamiento de base

Los estudios clínicos incluyeron 3.945 sujetos (2.997 tratados con exenatida), 56 % hombres y 44 % mujeres, 319 sujetos (230 tratados con exenatida) fueron de ≥ 70 años de edad y 34 sujetos (27 tratados con exenatida) fueron ≥ 75 años de edad.

BYETTA redujo la HbA_{1c} y el peso corporal en pacientes tratados durante 30 semanas en tres ensayos controlados con placebo, donde BYETTA se añadía a metformina, a una sulfonilurea o a una combinación de ambos. Estas reducciones en la HbA_{1c} fueron generalmente observadas a las 12 semanas después de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

iniciar el tratamiento. Ver Tabla 1. La reducción de HbA_{1c} fue mantenida y la pérdida de peso continuó durante al menos 82 semanas en el subgrupo de pacientes que utilizaban 10 mcg dos veces al día que completaron tanto los ensayos controlados con placebo como las extensiones de los ensayos no controlados (n=137).

Tabla 1: Resultados combinados de ensayos controlados con placebo de 30 semanas de duración (por intención de tratar)

	Placebo	BYETTA 5mcg dos veces al día	BYETTA 10mcg dos veces al día
N	483	480	483
HbA_{1c} basal (%)	8.48	8.42	8.45
HbA_{1c} (%) cambio desde el inicio	0.08	-0.59	-0.89
Porcentaje de pacientes (%) con valores de $HbA_{1c} \leq 7\%$	7.9	25.3	33.6
Porcentaje de pacientes (%) que alcanzan valores de $HbA_{1c} \leq 7\%$ (pacientes que completan los estudios)	10.0	29.6	38.5
Peso basal (kg)	99.26	97.10	98.11
Cambio de peso desde el inicio	-0.65	-1.41	-1.91

En ensayos con insulina como comparador, BYETTA (5 mcg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 10 mcg dos veces al día) en combinación con metformina y una sulfonilurea mejoró el control glucémico de forma significativa (estadística y clínicamente), medido por el descenso en HbA_{1c}. El efecto de este tratamiento fue comparable con el de insulina glargina en un ensayo de 26 semanas (dosis media de insulina 24,9 UI/día, rango de 4-95 UI/día al final del estudio) y con el de insulina aspártica bifásica en un ensayo de 52 semanas (dosis media de insulina 24,4 UI/día, rango 3-78 UI/día al final del estudio). BYETTA disminuyó los valores de HbA_{1c} de 8,21 (n=228) y 8,6 % (n=222) en 1,13 y un 1,01 % mientras que la insulina glargina disminuyó los valores de 8,24 (n=227) en un 1,10 % e insulina aspártica bifásica de 8,67 (n=224) en un 0,86 %. Se logró una pérdida de peso de 2,3 kg (2,6 %) en un ensayo de 26 semanas con BYETTA y una pérdida de 2,5 kg (2,7 %) en un ensayo de 52 semanas mientras el tratamiento con insulina se asoció a una ganancia de peso. Las diferencias en el tratamiento (BYETTA menos comparador) fueron de -4,1 kg en el ensayo de 26 semanas y de -5,4 kg en el ensayo de 52 semanas. Tras la inyección de BYETTA, los perfiles de autocontrol de los niveles de glucosa sanguínea elaborados con 7 puntos (realizados antes y después de las comidas y a las 3 de la mañana), demostraron una reducción significativa de los valores de glucosa en los períodos postprandiales, comparados con insulina. Las concentraciones

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

preprandiales de glucosa en sangre fueron generalmente inferiores en pacientes tratados con insulina en comparación con BYETTA. La media diaria de los valores de glucosa en sangre fue similar entre BYETTA e insulina. En estos estudios la incidencia de hipoglucemia fue similar para BYETTA y el tratamiento con insulina.

Ensayos de BYETTA con metformina, tiazolidindiona o ambos como tratamiento de base

Se realizaron dos ensayos controlados con placebo: uno de 16 y otro de 26 semanas de duración, con 121 y 111 pacientes tratados con BYETTA y 112 y 54 pacientes tratados con placebo respectivamente, como adición al tratamiento previo con una tiazolidindiona, con o sin metformina. De los pacientes tratados con BYETTA, el 12 % fueron tratados con una tiazolidindiona y BYETTA y el 82 % fueron tratados con una tiazolidindiona, metformina y BYETTA. La administración de BYETTA (5 mcg dos veces al día durante 4 semanas seguido de 10 mcg dos veces al día), produjo reducciones estadísticamente significativas de la HbA_{1c} basal en comparación con placebo (-0,7 % frente a +0,1 %), así como reducciones significativas en el peso corporal (-1,5 frente a 0 kg) en el estudio de 16 semanas. El estudio de 26 semanas mostró resultados similares con reducciones estadísticamente significativas de la HbA_{1c} basal en comparación con placebo (-0,8 % frente a -0,1 %). No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en el cambio de peso corporal desde el basal hasta el final del tratamiento (-1,4 frente a -0,8 %).

Cuando se utilizó BYETTA en combinación con una tiazolidindiona, la incidencia de hipoglucemia fue similar a la de placebo en combinación con una tiazolidindiona. La experiencia en pacientes > 65 años y en pacientes con alteración de la función renal es limitada. La incidencia y tipo de otras reacciones adversas observadas fueron similares a las observadas durante los ensayos clínicos controlados a 30 semanas con una sulfonilurea, metformina o ambos.

Ensayos de BYETTA en combinación con insulina basal

En un ensayo de 30 semanas, se añadió bien BYETTA (5 µg dos veces al día durante 4 semanas, seguido de 10 µg dos veces al día) o placebo a la insulina glargina (con o sin metformina, pioglitazona o ambos). Durante el estudio, en ambos brazos del tratamiento se realizó la dosificación necesaria de insulina glargina, utilizando un algoritmo que refleja la práctica clínica actual para alcanzar el objetivo de glucosa plasmática en ayunas de aproximadamente 5,6 mmol/l. La media de edad de los sujetos fue de 59 años y la media de duración de diabetes fue de 12,3 años.

Al final del estudio, BYETTA (n=137) demostró una reducción estadísticamente significativa en la HbA1c y en el peso comparado con placebo (n=122). BYETTA disminuyó el HbA1c un 1,7 % desde el inicio de 8,3 % mientras que placebo disminuyó el HbA1c un 1,0 % desde el inicio de 8,5 %. La proporción de pacientes que alcanzó un HbA1c < 7 % y HbA1c ≤ 6,5 % fue de 56 % y 42 % con BYETTA y 29 % y 13 % con placebo. Se observó una pérdida de peso de 1,8 kg desde el inicio de 95 kg con BYETTA mientras que con placebo se observó un aumento de peso de 1,0 kg desde el inicio de 94 kg.

En el brazo de BYETTA, la dosis de insulina se incrementó en 13 unidades/día comparado con 20 unidades/día en el brazo de placebo. BYETTA redujo la glucosa sérica en ayunas en 1,3 mmol/l y el placebo en 0,9 mmol/l. En el brazo de BYETTA en comparación con placebo, se obtuvieron oscilaciones de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

glucemia posprandial significativamente menores en el desayuno (-2,0 frente a -0,2 mmol/l) y en la cena (-1,6 frente a + 0,1 mmol/l), no hubo diferencias entre los tratamientos a mediodía.

En un estudio de 24 semanas, donde se añadió o una suspensión de insulina lispro protamina o insulina glargina a la terapia existente de BYETTA y metformina, metformina y sulfonilurea o metformina y pioglitazona, la HbA1c disminuyó un 1,2 % (n=170) y un 1,4 % (n=167) respectivamente desde el inicio de 8,2 %. Se observó un aumento de peso de 0,2 kg en los pacientes tratados con la suspensión de insulina lispro protamina y de 0,6 kg en los pacientes tratados con insulina glargina desde el inicio de 102 kg y 103 kg respectivamente.

Lípidos en ayunas
BYETTA no ha mostrado efectos adversos sobre los parámetros lipídicos. Una tendencia a la disminución en triglicéridos se ha observado con la pérdida de peso.

Función de la célula beta
Estudios clínicos con BYETTA han demostrado mejoras en la función de las células beta, utilizando indicadores como el modelo de evaluación de la homeostasis para la función de la célula beta (HOMA-B) y el índice de proinsulina/insulina. Un estudio farmacodinámico en pacientes con diabetes tipo 2 (n=13) ha demostrado un restablecimiento de la primera fase de secreción de insulina y una mejora de la segunda fase de la secreción de insulina en respuesta a un bolo intravenoso de glucosa.

Peso corporal
En los ensayos clínicos controlados a largo plazo de hasta 52 semanas se observó una reducción del peso corporal en pacientes tratados con BYETTA, independientemente de la aparición de náuseas, aunque la reducción fue mayor en el grupo con náuseas (reducción media de 2,4 kg frente a 1,7 kg).
La administración de exenatida ha mostrado reducir la ingesta de comida, debido a la disminución de apetito y aumento de la saciedad.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de ensayos con BYETTA en uno o más subgrupos de la población pediátrica con diabetes mellitus tipo 2 (ver *Posología y forma de administración* para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Propiedades Farmacocinéticas
Absorción
Luego de la administración subcutánea a pacientes con diabetes tipo 2, la exenatida alcanza sus concentraciones plasmáticas pico medias en 2h. La concentración media pico de exenatida (C_{max}) fue de 211 pg/mL y la media general del 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. Similar exposición se logró con la administración subcutánea de BYETTA en el abdomen, muslo o brazo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BYETTA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mcg/dosis

Distribución

El volumen medio aparente de distribución de exenatida luego de la administración subcutánea de una sola dosis de BYETTA es de 28 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 L/h y la vida media terminal media es de 2.4 h. Esas características farmacocinéticas de exenatida son independientes de la 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).

Sexo y raza

El sexo y la raza no influyen de forma clínicamente significativa en la farmacocinética de exenatida.

Pacientes Geriátricos

Los datos controlados a largo plazo en pacientes de edad avanzada son limitados pero sugieren que no hay cambios marcados en la exposición de exenatida con el aumento de edad hasta los 75 años. En un estudio farmacocinético en pacientes con diabetes tipo 2, la administración de exenatida (10 mcg) produjo un aumento medio del AUC de exenatida del 36 % en 15 pacientes de edad avanzada de edades comprendidas entre 75 y 85 años en comparación con 15 pacientes de edades comprendidas entre 45 y 65, probablemente relacionado con la función renal reducida en el grupo de edad más avanzada (ver *Posología y forma de administración*).

Pacientes Pediátricos y Adolescentes

En un estudio farmacocinético a dosis única en 13 pacientes con diabetes tipo 2 y con edades comprendidas 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.

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios no clínicos, los datos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas o genotoxicidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

En ratas hembras que recibieron exenatida durante 2 años, se observó un aumento de la incidencia de adenomas benignos de células-C tiroideas a la dosis más alta, 250 µg/kg/día, una dosis que produjo una exposición de exenatida en plasma 130 veces superior a la exposición clínica en humanos. Esta incidencia no fue estadísticamente significativa cuando se ajustó para supervivencia. No hubo respuesta tumorígena en ratas machos ni en ratones de ambos sexos.

Estudios en animales no indicaron efectos dañinos directos en la fertilidad o gestación. Altas dosis de exenatida durante la mitad de la gestación causaron efectos sobre el esqueleto y redujeron el crecimiento fetal en ratones y redujeron el crecimiento fetal en conejos. El crecimiento neonatal se redujo en ratones expuestos a altas dosis durante los últimos estadíos de la gestación y lactancia.

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.

El tratamiento con BYETTA debe ser iniciado con una dosis de 5 mcg de exenatida administrada dos veces al día durante al menos un mes con el objeto de mejorar la tolerabilidad. La dosis de exenatida puede luego aumentarse a 10 mcg dos veces al día para mejorar de forma adicional el control glucémico. Las dosis superiores a 10 mcg dos veces al día no están recomendadas.

BYETTA puede ser administrado en cualquier momento dentro de un período de 60 minutos antes del desayuno y cena (o de las dos comidas principales del día, separadas por aproximadamente 6 horas o más). BYETTA **no debe** ser administrado después de la comida. Si se olvida una inyección, el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis pautada.

El uso de BYETTA está recomendado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que ya estén recibiendo metformina, una sulfonilurea, ~~o una tiazolidindiona~~ pioglitazona y/o una insulina basal. Se puede continuar utilizando BYETTA cuando se añade al tratamiento una insulina basal. Cuando se añade BYETTA al tratamiento con metformina y/o ~~tiazolidindiona~~ pioglitazona, se puede continuar con la dosis de metformina y/o ~~tiazolidindiona~~ pioglitazona, en ese momento ya que no se prevé un aumento del riesgo de hipoglucemia, comparado con metformina o ~~tiazolidindiona~~ pioglitazona 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 *Advertencias y precauciones especiales de uso*, hipoglucemia). Cuando se utiliza BYETTA en combinación con insulina basal, se debe revisar la dosis de insulina basal. En pacientes con un mayor riesgo de hipoglucemia, se debe considerar una reducción de la dosis de insulina basal (ver sección Reacciones adversas).

La dosis de BYETTA no necesita ser ajustada diariamente en base al autocontrol de los niveles de glucosa. Sin embargo, el autocontrol de los niveles de glucosa puede ser necesario para ajustar la dosis de sulfonilureas o la dosis de insulina basal.

Poblaciones Especiales

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BYETTA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mcg/dosis

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 mcg a 10 mcg. 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 mcg a 10 mcg. (ver *Propiedades Farmacocinéticas*)
El uso de BYETTA no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave (clearance de creatinina < 30 ml/min). (ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*)

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis de BYETTA en pacientes con insuficiencia hepática. (ver *Propiedades Farmacocinéticas*)

Uso en niños y adolescentes

No se ha establecido la seguridad y efectividad de BYETTA en pacientes menores de 18 años de edad.
Los datos actualmente disponibles se incluyen en la sección de PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Cada dosis debe ser administrada mediante inyección subcutánea en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.
BYETTA e insulina basal se deben administrar en dos inyecciones por separado.

Para consultar las instrucciones de uso del inyector (dispositivo) prellenado, vea '*Instrucciones de Uso y Manipulación*' y remítase al Manual del Usuario.

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.

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.~~

BYETTA no debe ser administrado mediante inyección intravenosa o intramuscular

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Insuficiencia Renal
En pacientes con insuficiencia renal terminal en tratamiento de diálisis, dosis únicas de BYETTA 5 mcg aumentan la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales. BYETTA no está recomendado para el uso en pacientes con insuficiencia renal terminal o insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal moderada es muy limitada. Ver *Posología y forma de administración*.

Raramente ha habido reportes espontáneos de función renal alterada incluyendo creatinina sérica elevada, daño renal, empeoramiento de insuficiencia renal crónica e insuficiencia renal aguda, algunas veces requiriendo hemodiálisis o transplante de riñones. Algunos de éstos eventos ocurrieron en pacientes que venían recibiendo uno o más medicamentos 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. Los medicamentos 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 medicamentos potencialmente causantes incluyendo BYETTA.

Enfermedad Gastrointestinal Grave
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.

Pancreatitis Aguda
Se han notificado, de forma espontánea, casos raros de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal severo y persistente. Se ha observado resolución de la pancreatitis con tratamiento de apoyo pero se han notificado casos muy raros de pancreatitis necrotizante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, BYETTA y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados. No se debe reanudar el tratamiento con BYETTA después de que se haya diagnosticado una pancreatitis.

Medicamentos concomitantes
El efecto de enlentecimiento del vaciamiento gástrico que produce BYETTA puede reducir la extensión y tasa de absorción de medicamentos administrados por vía oral. BYETTA se debe usar con precaución en pacientes que estén recibiendo medicamentos por vía oral que requieran una rápida absorción gastrointestinal y medicamentos con un estrecho índice terapéutico. En la sección de *Interacciones* se dan recomendaciones específicas relativas a la administración de estos medicamentos en relación a BYETTA.

El uso concomitante de BYETTA con insulina, derivados de la D-fenilalanina (meglitinidas), inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 u otros agonistas del receptor GLP-1 no han sido estudiados, por lo que no se puede recomendar.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

Pérdida rápida de peso
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.

Hipoglucemia
Cuando se utilizó BYETTA en combinación con una sulfonilurea, aumentó la incidencia de hipoglucemia respecto a la de placebo en combinación con una sulfonilurea. Durante los ensayos clínicos se observó un aumento de la incidencia de hipoglucemia en los pacientes con insuficiencia renal leve que recibían una combinación con sulfonilurea, en comparación con los pacientes con función renal normal. Para reducir el riesgo de hipoglucemia asociada al uso de una sulfonilurea, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea.

Excipientes
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio por dosis, esencialmente "libre de sodio".

Este medicamento contiene metacresol que puede causar reacciones alérgicas.

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 medicamentos que requieran una cuidadosa monitorización clínica. Estos medicamentos se deben tomar de forma estandarizada en relación con la inyección de BYETTA®.
Para los medicamentos orales dependientes de concentraciones en umbral para eficacia, tales como 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.

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

Digoxina, lisinopril y warfarina
Se observó un retraso en el tmax de aproximadamente 2 h cuando se administró digoxina, lisinopril o warfarina 30 min después de exenatida. No se observaron efectos clínicamente relevantes sobre la Cmax o el AUC. Sin embargo, desde su introducción en el mercado, se ha comunicado un aumento de la Razón Normatizada Internacional (INR por sus siglas en Inglés) durante el uso concomitante de warfarina y BYETTA. 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 (ver *REACCIONES ADVERSAS*).

Metformina o sulfonilureas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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.

Paracetamol
El paracetamol fue utilizado como un medicamento modelo para evaluar el efecto de exenatida en el vaciado gástrico. Cuando se administraron 1.000 mg de paracetamol con 10 mcg de BYETTA (0 h) y 1 h, 2 h y 4 h después de la inyección de BYETTA, el área bajo la curva (AUC) disminuyó un 21 %, 23 %, 24 % y 14 % respectivamente; Cmax disminuyó un 37 %, 56 %, 54 % y un 41 % respectivamente y tmax aumentó desde un valor de 0,6 h en el período control a 0,9 h, 4,2 h, 3,3 h y 1,6 h, respectivamente. Los valores de AUC, Cmax y tmax de paracetamol no se modificaron significativamente cuando se administró paracetamol 1 hora antes de la inyección de BYETTA. Basándose en los resultados de estos estudios, no se requiere ajuste de la dosis de paracetamol.

Inhibidores de la Hidroximetilglutaril Coenzima A (HMG CoA) reductasa
Cuando BYETTA (10 mcg dos veces al día) fue administrado concomitantemente con una dosis única de lovastatina (40 mg), los valores de AUC y Cmax de lovastatina disminuyeron aproximadamente un 40 % y 28 %, respectivamente, y el Tmax se retrasó unas 4 h comparado con la administración de lovastatina sola . En los ensayos clínicos controlados con placebo de 30-semanas, el uso concomitante de BYETTA y de inhibidores de la HMG CoA no se asoció a cambios consistentes en los perfiles lipídicos (ver *Propiedades Farmacodinámicas*). Aunque no se requiere un ajuste predeterminado de dosis, se deben tener en cuenta posibles cambios en LDL-C o colesterol total. Se debe evaluar regularmente el perfil lipídico.

Etinil estradiol y levonorgestrel:
La administración de una combinación de anticonceptivo oral (30 mcg de etinil estradiol y 150 mcg de levonorgestrel) una hora antes de BYETTA (10 mcg dos veces al día) no alteró el AUC, ni la Cmax o la Cmin del etinil estradiol ni del levonorgestrel. La administración de un anticonceptivo oral 30 minutos después de BYETTA no afectó al AUC, pero provocó una reducción de la Cmax de etinil estradiol en un 45 %, una reducción de la Cmax de levonorgestrel en un 27-41 % y un retraso en el tmax de 2-4 h debido a un retraso en el vaciamiento gástrico. La reducción en la Cmax es de limitada relevancia clínica y no se requiere ajuste de la dosis de los anticonceptivos orales.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Mujeres en edad fértil
Si una paciente se quiere quedar embarazada, o se queda embarazada, se debe suspender el tratamiento con BYETTA.

Embarazo
No existen datos suficientes sobre la utilización de BYETTA en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver *Datos preclínicos sobre seguridad*). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. BYETTA no debe utilizarse durante el embarazo y se recomienda el uso de insulina.

Lactancia
Se desconoce si exenatida se excreta en la leche materna. BYETTA no debe ser utilizado durante la lactancia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Fertilidad
No se han realizado estudios de fertilidad en seres humanos.

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas más frecuentes fueron principalmente gastrointestinales (náusea, vómitos y diarrea). La reacción adversa más frecuentemente notificada de forma aislada fue náusea, asociada con el inicio del tratamiento y que disminuyó a lo largo del tiempo. Los pacientes pueden experimentar hipoglucemia cuando se usa BYETTA con una sulfonilurea. La mayoría de las reacciones adversas asociadas con BYETTA fueron de intensidad leve a moderada.
Desde la comercialización de exenatida dos veces al día, se han notificado raramente casos de pancreatitis aguda e insuficiencia renal aguda (ver *Advertencias y Precauciones especiales de uso*)

Resumen tabulado de reacciones adversas
La Tabla 2 recoge las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en Fase 3. La tabla refleja las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia ≥5 % y más frecuentes entre los pacientes tratados con BYETTA que entre aquellos tratados con insulina o placebo. La tabla también incluye las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia ≥1 % y con una significación estadística superior y/o una incidencia ≥ 2X entre los pacientes tratados con BYETTA frente a aquellos tratados con insulina o placebo. Las reacciones se listan a continuación con el término preferente de MedDRA, órgano o sistema y frecuencia absoluta. Se clasifican según su frecuencia en: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles) incluyendo notificaciones aisladas.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos controlados fase 3 a largo plazo[1] y reacciones adversas espontáneas[3]

Clasificación según órganos y sistema / términos de reacciones adversas	**Frecuencia**					
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico						
Reacciones anafilácticas					X[3]	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BYETTA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mcg/dosis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Hipoglucemia (con metformina y una sulfonilurea)[2]	X[1]					
Hipoglucemia (con una sulfonilurea)	X[1]					
Disminución del apetito		X[1]				
Deshidratación, generalmente asociada a náuseas, vómitos y/o diarrea				X[3]		
Trastorno del sistema nervioso						
Dolor de cabeza[2]		X[1]				
Mareo		X[1]				
Disgeusia			X[3]			
Somnolencia				X[3]		
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	X[1]					
Vómitos	X[1]					
Diarrea	X[1]					
Dispepsia		X[1]				
Dolor abdominal		X[1]				
Enfermedad de reflujo gastroesofágico		X[1]				
Distensión abdominal		X[1]				
Pancreatitis aguda				X[3]		
Eructo			X[3]			
Estreñimiento			X[3]			
Flatulencia			X[3]			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Hiperhidrosis[2]		X[1]				
Alopecia				X[3]		
Exantema macular y papular				X[3]		
Prurito y/o urticaria				X[3]		
Edema angioneurótico				X[3]		
Trastornos renales y urinarios						

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Alteración de la función renal, incluyendo insuficiencia renal aguda, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica, disfunción renal, aumento de la creatinina sérica				X[3]		
Trastornos general y alteraciones en el lugar de administración						
Sensación de nerviosismo		X[1]				
Astenia[2]		X[1]				
Reacciones en el lugar de inyección		X[1,3]				
Exploraciones complementarias						
Pérdida de peso		X[1]				
Aumento de la Razón Normatizada Internacional (INR) con el uso concomitante de warfarina, en algunos casos asociado con sangrado						X

[1] Datos de ensayos clínicos fase 3 controlados frente a placebo como comparador, insulina glargina o una mezcla con un 30 % de insulina aspártica soluble y un 70 % de cristales de insulina aspártica protamina (insulina aspártica bifásica) en los cuales los pacientes también recibieron metformina, tiazolidindionas o sulfonilurea además de BYETTA o el comparador. N= 1.788 pacientes tratados con BYETTA, por intención de tratar (ITT).
[2] En ensayos clínicos controlados con insulina como comparador en los que metformina y sulfonilurea fueron medicamentos concomitantes, la incidencia de estas reacciones adversas fue similar para los pacientes tratados con insulina y con BYETTA.
[3] Notificaciones post comercialización

Cuando se utilizó BYETTA en combinación con insulina basal, la incidencia y tipos de otros efectos adversos observados fue similar a los observados en los ensayos clínicos controlados con exenatida en monoterapia, con metformina y/o sulfonilurea o una tiazolidindiona, con o sin metformina.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

En ensayos clínicos con pacientes tratados con BYETTA y una sulfonilurea (con o sin metformina), la incidencia de hipoglucemia aumentó en comparación con placebo (23,5 % y 25,2 % frente a 12,6 % y 3,3 %) y pareció ser dependiente de la dosis tanto de BYETTA como de la sulfonilurea.

No hubo diferencias clínicamente relevantes en la incidencia o gravedad de la hipoglucemia con exenatida en comparación con placebo, en combinación con una tiazolidindiona, con o sin metformina. Se notificaron

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

casos de hipoglucemia en el 11 % y el 7 % de los pacientes tratados con exenatida y placebo, respectivamente.

La mayoría de los episodios de hipoglucemia fueron de intensidad leve a moderada en intensidad, y cedieron con la administración oral de carbohidratos.

En un ensayo de 30 semanas, cuando se añadió BYETTA o placebo al tratamiento de base con insulina basal (insulina glargina), la dosis de insulina basal se redujo en un 20 % en pacientes con una HbA1c ≤ 8,0 %, siguiendo el diseño del protocolo para minimizar el riesgo de hipoglucemia. En ambas ramas del tratamiento se realizó la dosificación necesaria para alcanzar el objetivo de glucosa plasmática en ayunas (ver sección 5.1). No hubo diferencias clínicamente significativas en cuanto a la incidencia de episodios hipoglucémicos en el grupo de BYETTA comparado con el de placebo (25 % y 29 % respectivamente). No hubo episodios de una hipoglucemia mayor en el brazo de BYETTA.

En un ensayo de 24 semanas en el que se añadió una suspensión de insulina lispro protamina o bien insulina glargina al tratamiento existente de BYETTA y metformina o metformina más tiazolidindiona, la incidencia de pacientes con al menos un episodio de hipoglucemia menor, fue del 18 % y 9 % respectivamente y un paciente notificó hipoglucemia mayor. En pacientes en los que el tratamiento existente también incluía una sulfonilurea, la incidencia de pacientes con al menos un episodio de hipoglucemia menor fue del 48 % y 54 % respectivamente y un paciente notificó una hipoglucemia mayor.

Náuseas
La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue la aparición de náuseas. En pacientes tratados con 5 mcg o 10 mcg de BYETTA, generalmente un 40 - 50 % comunicaron al menos un episodio de náuseas. Muchos de los episodios de náuseas fueron de leve a moderados y ocurrieron de forma dependiente de la dosis. Con el tratamiento continuado, la frecuencia y gravedad disminuyó en la mayoría de pacientes que inicialmente presentaron náuseas.

La incidencia de abandono debido a acontecimientos adversos fue del 8 % en pacientes tratados con BYETTA, del 3 % en pacientes tratados con placebo y del 1 % en pacientes tratados con insulina, en ensayos clínicos controlados a largo plazo (16 semanas o más). Los acontecimientos adversos más frecuentes que llevaron al abandono en pacientes tratados con BYETTA fueron náuseas (4 % de los pacientes) y vómitos (1 %). Para los pacientes tratados con placebo o con insulina, <1 % abandonaron el tratamiento a consecuencia de náuseas o vómitos.
Los pacientes tratados con BYETTA en estudios de extensión abiertos a 82 semanas, presentaron el mismo tipo de acontecimientos adversos que en los ensayos controlados.

Reacciones en el lugar de inyección
Se han notificado aproximadamente un 5,1 % de reacciones en el lugar de inyección en sujetos que recibieron BYETTA en ensayos controlados a largo plazo (16 semanas o más). Estas reacciones han sido habitualmente leves y no han dado lugar a la suspensión del tratamiento con BYETTA.

Inmunogenicidad
De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de las proteínas y medicamentos peptídicos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-exenatida durante el tratamiento con BYETTA. En la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

mayoría de los pacientes que desarrollaron anticuerpos, los niveles de anticuerpos disminuyeron a lo largo del tiempo y permanecieron bajos a lo largo de 82 semanas.

En conjunto, el porcentaje de pacientes que dieron positivo a anticuerpos fue uniforme en los ensayos clínicos. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos a exenatida tendieron a padecer más reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo: enrojecimiento de la piel y picor), pero por lo demás, tuvieron la misma incidencia y tipo de acontecimientos adversos que aquellos sin anticuerpos anti-exenatida. En los tres ensayos controlados con placebo (n=963) el 38 % de los pacientes presentaron un título bajo de anticuerpos anti-exenatida a las 30 semanas. Para este grupo, el nivel de control glucémico (HbA_{1c}) fue generalmente comparable al observado en aquellos que no presentaban anticuerpos. Un 6 % adicional de pacientes tenían un alto nivel de anticuerpos a las 30 semanas. Alrededor de la mitad de este 6 % (3 % del total de los pacientes a los que se les administró BYETTA en los estudios controlados), no presentaron respuesta glucémica aparente a BYETTA. En ~~dos~~ tres ensayos controlados con insulina como comparador (n= ~~475~~790), la eficacia y acontecimientos adversos observados fueron comparables en pacientes tratados con BYETTA independientemente del nivel de anticuerpos.

El examen de las muestras con anticuerpos positivos de un estudio no controlado a largo plazo, no reveló reactividad cruzada significativa con péptidos endógenos similares (glucagón o GLP-1).

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

SOBREDOSIS
Los signos y síntomas de sobredosis pueden incluir náuseas graves, vómitos graves y un descenso rápido de las concentraciones de glucosa en sangre. En el caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte apropiado (posiblemente se administrará por vía parenteral) en función de 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
En Paraguay: En caso de sobredosis o ingestión accidental, consultar al servicio de toxicología del hospital de emergencias médicas. Tel: 220-418 ó 204-800 (int. 011).

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN
~~BYETTA debe mantenerse refrigerada entre 2ºC y 8ºC cuando no está en uso. El inyector (dispositivo) prellenado debe regresar a refrigeración luego de cada uso~~. **Indicar según lo autorizado en el registro sanitario.**
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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BYETTA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mcg/dosis

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~~

~~Ensamblado por:~~
~~Eli Lilly and Company~~
~~Indianapolis, Indiana 46285 USA~~

~~Acondicionado por:~~
~~Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co.~~
~~KG 35396 Giessen, Alemania~~

~~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:~~
~~**Chile:** Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. y Cia Ltda. Edificio El Golf, Avda. Apoquindo 3600 Piso 5, Las Condes, Santiago, bajo licencia de Eli Lilly S.A, Ginebra, Suiza. Distribuido por Novofarma Service S.A Av. Víctor Uribe 2280, Quilicura, Santiago. R: Bajo receta médica en Establecimientos Tipo A. Mayor información en www.ispch.cl~~
~~**Colombia:** Venta con receta médica. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. Bogotá DC. Registro Nro. INVIMA 2007M-0006863.~~
~~**Ecuador**: Producto de uso delicado. Adminístrese por prescripción y bajo vigilancia médica.~~
~~**Paraguay:** Importado y distribuido por La Química Farmacéutica S.A. Venezuela 740, Asunción. Teléfono: 222-391. Certificados N° 14319-01-EF (5mcg/dosis).~~
~~**Perú:** Venta con receta médica. Importado por Eli Lilly Interamérica Inc. (Sucursal Peruana).~~
~~**Venezuela: Advertencias**: Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. Importado y distribuido por Eli Lilly y Compañía de Venezuela S.A. RIF: J-00022299-1 Registros.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BYETTA SOLUCIÓN INYECTABLE 10 mcg/dosis

~~M.P.P.S. N° E.F. 36.937 (5mcg/dosis) y E.F. 36.938 (10mcg/dosis). Con prescripción facultativa. Farm. Patrocinante: Dr. Henry Regalado O.~~
~~**Centro América y República Dominicana:** Venta con receta médica.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL