

SUPLEMENTO ESPECIAL

Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología (SPED)



Saludo de la Presidencia

Reciban un caluroso saludo de parte de la
Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología (SPED), la cual es un honor presidir.

Nuestra próxima Convención semianual se llevará a cabo del 22 al 25 de mayo de 2015, en el Wyndham Grand Río Mar Hotel. El programa ha sido cuidadosamente preparado por nuestro comité científico con el firme propósito de cumplir con nuestra misión de educar a los profesionales de la salud. En las conferencias se cubrirán temas muy interesantes y variados como son: Actualización en el uso de los antibióticos; El calcio y la vitamina D como tratamiento (revisión actualizada); La enfermedad de Paget; Controversias en el manejo de lípidos; Enfermedad arterial periférica; Hipotiroidismo subclínico; Feocromocitoma; y

El resultado a la largo plazo del tratamiento con hormona de crecimiento durante la niñez.

El viernes 22 de mayo llevaremos a cabo las conferencias de infecciones/antibióticos requeridas para la recertificación de la licencia en 2016, y el domingo 24 de mayo de 2015 se ofrecerá el
Curso Postgraduado de Diabetes.

Les invito y exhorto a participar en nuestra convención semianual para luego servir de portadores del mensaje "Para que puedas vivir más" a los pacientes de nuestra comunidad.

Horidel Febo,
Presidenta

Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología (SPED)

Puerto Rican Endocrinology and Diabetes Semiannual Convention

Friday May 22 to Monday May 25, 2015

Wyndham Grand Resort, Rio Mar, Puerto Rico

For information: Educational Partners & Coaching, Inc. (787) 646-0780

Puerto Rican Endocrinology and Diabetes Semiannual Convention

Friday May 22 to Monday May 25, 2015
Wyndham Grand Resort, Rio Mar, Puerto Rico

Friday, May 22, 2015	Pre Convention Course	Moderator: Dr. Francis P. Baco
11:30-1:00 pm	Inscription and light Lunch	
1:00-1:15 pm	Welcome & Introduction	Dr. Francis P. Baco
1:15-2:10 pm	Antibiotic Armamentarium	Dr. Sonia M. Saavedra
2:10-3:05 pm	Antibiotic Deployment: Tactics for Host Defense against Pathogens	Dr. José J. Gutierrez
3:05-3:20 pm	Coffee Break	
3:20-4:30 pm	Antibiotic, Host and Pathogen in the Battlefield Clinical Case Discussion	Dr. José J. Gutierrez Dr. Sonia M. Saavedra
		Moderator: Dr. Harry Jimenez
5:00-5:10 pm	Welcome	Dr. Horidel Febo
5:10-6:05 pm	Case Discussion #1	SJCH & UDH Training Programs
6:05-7:00 pm	Case Discussion #2	SJCH & UDH Training Programs
7:00-12:00 am	Exhibit Opening	
Saturday, May 23, 2015		Moderator: Dr. Jorge De Jesús
8:00-8:40 am	Update in Vitamin D and Calcium Treatments	Dr. Horidel Febo
8:40-9:20 am	Paget's Disease	Dr. Marielba Agosto
9:20-10:00 am	Long-term Outcomes of HGH Treatment in Childhood	Dr. Francisco Nieves
10:00-10:15 am	Q & A	
10:15-11:00 am	Coffee Break	
11:00-11:40 am	Controversies in Lipid Management	Dr. Francis P. Baco
11:40-12:20 pm	Peripheral Arterial Disease: Diagnosis and Treatment	Dr. José García Mateo
12:20-12:30 pm	Q & A	
12:30 pm	Lunch	

Sunday, May 24, 2015	Diabetes Post-Graduate Course	Moderator: Dr. Harry Jimenez
8:00-8:40 am	Update in Diabetes Mellitus Treatment	Dr. Margarita Ramírez Vick
8:40-9:40 am	Non Alcoholic Fatty Liver Disease in the Patient with Obesity and Diabetes	Dr. Kenneth Cusi
9:40-10:00 am	Q & A	
10:00-10:45 am	Coffee Break	
10:45-11:25 am	Hypoglycemia as a Cardiovascular Risk Factor in the Patient with Diabetes	Dr. Myriam Allende
11:25-12:05 pm	Incretin Therapy: Pancreatic Safety	Dr. Vilma Rabell
12:05-12:45 pm	Diabetes Treatments in the Pipeline	Dr. Angel L. Comulada
12:45-1:00 pm	Q & A	
1:00 pm	Lunch	

Monday, May 25, 2015		Moderator: Dr. Carlos Leyva
9:00-10:00 am	Subclinical Hypothyroidism: Evaluation, Management and Cardiovascular Implications	Dr. Yanira Marrero
10:00-11:00 am	Pheochromocytoma: Critical Review of the Guidelines	Dr. Alejandro Martínó
11:00-11:30 am	Q & A	
11:30 am	Lunch	

Pre Convention Course: Puerto Rican Endocrinology and Diabetes Society Scientific Meeting Antibiotics Administration, Management and Control in the Prevention and Treatment of Diseases

Friday, May 22, 2015

Wyndham Grand, Rio Mar, PR

Registration Fees	Received before May 8	Received on or after May 8
SPED Member with membership up-to-date (Member and partner)	No charge	No charge
MD or OD (Scientific sessions, lunch and snacks)	\$20.00	\$40.00
Endocrinology Fellow or Internal Medicine or Pediatric Resident . (In a PR ACGME accredited program with proof supplied at registration.)	No charge	\$20.00

Convention: Puerto Rican Endocrinology and Diabetes Society Scientific Meeting Semiannual Convention

Saturday, May 23 to Monday, May 25, 2015

Wyndham Grand, Rio Mar, PR

Registration Fees	Received before April 30	Received on or after April 30
SPED Member with membership up-to-date	No charge	No charge
MD or OD (Scientific sessions, lunch and snacks during lectures on May 23-25)	\$ 75.00	\$ 100.00
MD or OD -ONE DAY ONLY-	\$ 50.00	\$ 75.00
Diabetes Educators, Dietitian, Pharmacists or RN Scientific sessions, meals and snacks.	\$ 50.00	\$ 75.00
Endocrinology Fellow or Internal Medicine or Pediatric Resident . (In a PR ACGME accredited program with proof supplied at registration.)	No charge	\$ 50.00

Accreditation Statement

This activity has been planned and implemented in accordance with the Essential Areas and Policies of the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) through the joint sponsorship of Ponce School of Medicine and "Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología". Ponce School of Medicine is accredited by the ACCME, Provider's No. 0007249, to provide continuing medical education for physicians. Ponce School of Medicine is accredited by the Puerto Rico Board of Licensing and Medical Disciplines, provider's No. 016-DC17-JLDM. Ponce School of Medicine is accredited by the Puerto Rico Office of Regulation and Certification of Health Professionals (PR-ORCHP), Provider No. 00018.

Credit Designation

The Ponce School of Medicine has been requested to provide a maximum of 14 AMA PRA Category 1 Credit(s)™ for this activity. Physicians should only claim credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Ponce School of Medicine will submit for accreditation this activity to the Puerto Rico Office of Regulation and Certification of Health Professionals for 14 Credits subject to approval.

Para información y registro: **Educational Partners (787) 646-0780**

For appropriate adult patients with type 2 diabetes uncontrolled on 1 or more antidiabetic oral agents in addition to diet and exercise

Only once-weekly BYDUREON is proven to provide 3 years of significant and sustained A1C reductions and weight loss^{1,2*}

***BYDUREON® (exenatide extended-release) for injectable suspension is not indicated for the management of obesity, and weight change was a secondary endpoint in clinical trials.**

- In the DURATION-3 study at 3 years, the most common adverse events with BYDUREON occurring at a rate $\geq 10\%$ were nasopharyngitis (24%), headache (16%), nausea (15%), diarrhea (14%), and injection-site reactions (13%). The 3-year exposure-adjusted rate of overall hypoglycemia (with and without a sulfonylurea) was 0.3
- Over the 3-year DURATION-3 study, 9% of BYDUREON patients (n = 22) withdrew due to an adverse event. The most common reasons for withdrawal with BYDUREON were nausea (n = 4) and injection-site reactions (n = 4)

DURATION-3: 3-year, randomized, open-label trial in which the primary endpoint was change in A1C from baseline at 26 weeks, with a prespecified 130-week extension phase in which patients remained in the treatment arms to which they were randomized. Adult patients with type 2 diabetes were randomized to BYDUREON 2 mg QW (n = 233) or titrated insulin glargine QD (n = 223) in addition to metformin or metformin plus sulfonylurea (70% and 30%, respectively, for both arms). Concomitant oral glucose-lowering therapies were continued at stable doses until at least week 48, after which changes could be made.

Indication and Important Limitations of Use

BYDUREON is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.

- BYDUREON is not recommended as first-line therapy for patients who have inadequate glycemic control on diet and exercise because of the uncertain relevance of the rat thyroid C-cell tumor findings to humans. Prescribe only to patients for whom potential benefits are considered to outweigh potential risk.
- Not a substitute for insulin, should not be used in patients with type 1 diabetes or diabetic ketoacidosis, and cannot be recommended for use with insulin.
- BYDUREON and BYETTA® (exenatide) injection both contain the same active ingredient, exenatide, and should not be used together.
- Exenatide has been associated with acute pancreatitis, including fatal and non-fatal hemorrhagic or necrotizing pancreatitis, based on postmarketing data. It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at increased risk for pancreatitis while using BYDUREON; consider other antidiabetic therapies for these patients.

Important Safety Information

WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS

- **Exenatide extended-release causes an increased incidence in thyroid C-cell tumors at clinically relevant exposures in rats compared to controls. It is unknown whether BYDUREON causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans, as the human relevance of exenatide extended-release-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined.**
- **BYDUREON is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC and in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2). Counsel patients regarding the potential risk for MTC with the use of BYDUREON and inform them of symptoms of thyroid tumors (e.g., mass in the neck, dysphagia, dyspnea, persistent hoarseness). Routine monitoring of serum calcitonin or using thyroid ultrasound is of uncertain value for detection of MTC in patients treated with BYDUREON.**

Contraindications

- Patients with a personal or family history of MTC and in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2).
- Patients with prior serious hypersensitivity reactions to exenatide or to any of the product components.

Warnings and Precautions

- **Pancreatitis:** Based on postmarketing data, exenatide has been associated with acute pancreatitis, including fatal and non-fatal hemorrhagic or necrotizing pancreatitis. After initiation of BYDUREON, observe patients carefully for pancreatitis (persistent severe abdominal pain, sometimes radiating to the back, with or without vomiting). If pancreatitis is suspected, BYDUREON should be discontinued promptly and should not be restarted if pancreatitis is confirmed.
- **Hypoglycemia:** Increased risk of hypoglycemia when used in combination with a sulfonylurea (SU). Clinicians may consider reducing the SU dose to minimize risk of hypoglycemia. It is possible that use of BYDUREON with other glucose-independent insulin secretagogues (eg, meglitinides) could increase the risk of hypoglycemia.
- **Renal Impairment:** Should not be used in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease. Use with caution in patients with renal transplantation or moderate renal failure. Postmarketing reports of altered renal function with exenatide, including increased serum creatinine, renal impairment, worsened chronic renal failure, and acute renal failure, sometimes requiring hemodialysis and kidney transplantation.
- **Gastrointestinal Disease:** Because exenatide is commonly associated with gastrointestinal adverse reactions, BYDUREON is not recommended in patients with severe gastrointestinal disease (eg, gastroparesis).
- **Immunogenicity:** Patients may develop antibodies to exenatide. In 5 registration trials, attenuated glycemic response was associated in 6% of BYDUREON-treated patients with antibody formation. If worsening of or failure to achieve adequate glycemic control occurs, consider alternative antidiabetic therapy.
- **Hypersensitivity:** Postmarketing reports of serious hypersensitivity reactions (eg, anaphylaxis and angioedema). If this occurs, patients should discontinue BYDUREON and other suspect medications and promptly seek medical advice.



©2015 AstraZeneca. All rights reserved.
BYDUREON®, BYETTA®, and the Once-Weekly BYDUREON logo are trademarks of the AstraZeneca group of companies.
All other trademarks are property of their respective owners.
3102209 4/15

BYDUREON Pen



- ✓ Once-weekly, single-dose, prefilled pen with no titration
- ✓ Designed to be patient-friendly
- ✓ Taken any time of day, with or without meals

Warnings and Precautions (cont)

- **Injection-Site Reactions:** Postmarketing reports of serious injection-site reactions (eg, abscess, cellulitis, and necrosis), with or without subcutaneous nodules, with the use of BYDUREON.
- **Macrovascular Outcomes:** No clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with BYDUREON or any other antidiabetic drug.

Withdrawals

- In 5 comparator-controlled, 24- to 30-week BYDUREON trials, the incidence of withdrawal due to adverse events was 4.9% for BYDUREON, 4.9% for BYETTA (exenatide) injection, and 2.0% for other comparators. The most common adverse reactions leading to withdrawal for BYDUREON, BYETTA, and comparators respectively were nausea (0.5%, 1.5%, 0.3%), injection-site nodule (0.5%, 0.0%, 0.0%), diarrhea (0.3%, 0.4%, 0.3%), injection-site reaction (0.2%, 0.0%, 0.0%), and headache (0.2%, 0.0%, 0.0%). One percent of BYDUREON patients withdrew due to injection-site adverse reactions.

Most Common Adverse Reactions (≥5%)

- **BYDUREON vs BYETTA:**
 - 24-week trial: nausea (14% vs 35%), diarrhea (9.3% vs 4.1%), injection-site erythema (5.4% vs 2.4%).
 - 30-week trial: nausea (27% vs 33.8%), diarrhea (16.2% vs 12.4%), vomiting (10.8% vs 18.6%), injection-site pruritus (18.2% vs 1.4%), constipation (10.1% vs 6.2%), gastroenteritis viral (8.8% vs 5.5%), gastroesophageal reflux disease (7.4% vs 4.1%), dyspepsia (7.4% vs 2.1%), injection-site erythema (7.4% vs 0.0%), fatigue (6.1% vs 3.4%), headache (6.1% vs 4.8%), injection-site hematoma (5.4% vs 11.0%).
- **BYDUREON vs titrated insulin glargine:** nausea (12.9% vs 1.3%), headache (9.9% vs 7.6%), diarrhea (9.4% vs 4.0%), injection-site nodule (6.0% vs 0.0%).
- **Combination trial vs sitagliptin and pioglitazone:** nausea (24.4% vs 9.6% and 4.8%), diarrhea (20.0% vs 9.6% and 7.3%), vomiting (11.3% vs 2.4% and 3.0%), headache (9.4% vs 9.0% and 5.5%), constipation (6.3% vs 3.6% and 1.2%), fatigue (5.6% vs 0.6% and 3.0%), dyspepsia (5.0% vs 3.6% and 2.4%), decreased appetite (5.0% vs 1.2% and 0.0%), injection-site pruritus (5.0% vs 4.8% and 1.2%).
- **Monotherapy trial vs sitagliptin, pioglitazone, and metformin:** nausea (11.3% vs 3.7%, 4.3%, and 6.9%), diarrhea (10.9% vs 5.5%, 3.7%, and 12.6%), injection-site nodule (10.5% vs 6.7%, 3.7%, and 10.2%), constipation (8.5% vs 2.5%, 1.8%, and 3.3%), headache (8.1% vs 9.2%, 8.0%, and 12.2%), dyspepsia (7.3% vs 1.8%, 4.9%, and 3.3%).
- **Hypoglycemia:** No major hypoglycemia was reported for BYDUREON- or comparator-treated patients in five 24- to 30-week trials. Minor hypoglycemia incidences for BYDUREON vs comparator-treated patients were as follows: 24-week trial vs BYETTA: with SU, 12.5% vs

11.8%; without SU, 0.0% for both; 30-week trial vs BYETTA: with SU, 14.5% vs 15.4%; without SU, 0.0% vs 1.1%; monotherapy trial vs sitagliptin, pioglitazone, and metformin: 2.0% vs 0.0% (all comparators); combination trial vs sitagliptin and pioglitazone: 1.3% vs 3.0% and 1.2%; vs titrated insulin glargine, with SU, 20.0% vs 43.9%; without SU, 3.7% vs 19.1%.

- **Injection-site reactions** were observed more frequently in BYDUREON-treated patients (17.1%) vs patients treated with BYETTA (12.7%), titrated insulin glargine (1.8%), or placebo injection (6.4%–13.0%). Injection-site reactions were observed in 14.2% of antibody-positive patients vs 3.1% of antibody-negative patients, with higher incidence in those with higher-titer antibodies. BYETTA-treated patients had similar incidence between antibody-positive and antibody-negative patients (5.8% vs 7.0%). Subcutaneous injection-site nodules may occur with the use of BYDUREON.

Drug Interactions

- **Oral Medications:** BYDUREON slows gastric emptying and can reduce the rate of absorption of orally administered drugs. Use with caution with oral medications.
- **Warfarin:** Postmarketing reports with exenatide of increased international normalized ratio (INR) sometimes associated with bleeding with concomitant use of warfarin. Monitor INR frequently until stable upon initiation or alteration of BYDUREON.

Use in Specific Populations

- **Pregnant and Nursing Women:** Based on animal data, BYDUREON may cause fetal harm and should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. To report drug exposure during pregnancy call 1-800-633-9081. When administered to a nursing woman, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue BYDUREON.
- **Pediatric Patients:** Use in pediatric patients is not recommended as safety and effectiveness have not been established.

Please see adjacent Brief Summary of Full Prescribing Information for BYDUREON 2 mg, including Boxed WARNING.

References: 1. Diamant M, Van Gaal L, Guerci B, et al. Exenatide once weekly versus insulin glargine for type 2 diabetes (DURATION-3): 3-year results of an open-label randomised trial. *Lancet*. 2014;2(6):464-473. 2. Data on file, AstraZeneca Pharmaceuticals, LP, 3024913.

To learn more, visit BYDUREONHCP.com

Once-weekly 
BYDUREON[®]
exenatide extended-release for
injectable suspension

BYDUREON®
(exenatide extended-release) for injectable suspension

BRIEF SUMMARY OF PRESCRIBING INFORMATION
For full Prescribing Information, see package insert.

WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS

• Exenatide extended-release causes an increased incidence in thyroid C-cell tumors at clinically relevant exposures in rats compared to controls. It is unknown whether BYDUREON causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans, as the human relevance of exenatide extended-release-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Nonclinical Toxicology* (13.1) in full Prescribing Information].

• BYDUREON is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC and in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2). Counsel patients regarding the potential risk for MTC with the use of BYDUREON and inform them of symptoms of thyroid tumors (e.g., mass in the neck, dysphagia, dyspnea, persistent hoarseness). Routine monitoring of serum calcitonin or using thyroid ultrasound is of uncertain value for detection of MTC in patients treated with BYDUREON [see *Contraindications* (4.1) and *Warnings and Precautions* (5.1) in full Prescribing Information].

INDICATIONS AND USAGE

BYDUREON is an extended-release formulation of exenatide, administered as an injection once every 7 days (weekly).

Type 2 Diabetes Mellitus

BYDUREON is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus [see *Clinical Studies* (14) in full Prescribing Information].

Important Limitations of Use

BYDUREON is not recommended as first-line therapy for patients who have inadequate glycemic control on diet and exercise because of the uncertain relevance of the rat thyroid C-cell tumor findings to humans. Prescribe BYDUREON only to patients for whom the potential benefits are considered to outweigh the potential risk [see *Warnings and Precautions* (5.1) in full Prescribing Information].

BYDUREON is not a substitute for insulin. BYDUREON should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these settings.

The concurrent use of BYDUREON with insulin has not been studied and cannot be recommended.

BYDUREON and BYETTA® (exenatide) injection both contain the same active ingredient, exenatide, and therefore should not be used together.

Based on postmarketing data, exenatide has been associated with acute pancreatitis, including fatal and non-fatal hemorrhagic or necrotizing pancreatitis. BYDUREON has not been studied in patients with a history of pancreatitis. It is unknown whether patients with a history of pancreatitis are at increased risk for pancreatitis while using BYDUREON. Other antidiabetic therapies should be considered in patients with a history of pancreatitis [see *Warnings and Precautions* (5.2) and *Adverse Reactions* (6.2) in full Prescribing Information].

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Recommended Dosing

BYDUREON (2 mg per dose) should be administered once every 7 days (weekly). The dose can be administered at any time of day, with or without meals.

Missed Dose

If a dose is missed, it should be administered as soon as noticed, provided the next regularly scheduled dose is due at least 3 days later. Thereafter, patients can resume their usual dosing schedule of once every 7 days (weekly).

If a dose is missed and the next regularly scheduled dose is due 1 or 2 days later, the patient should not administer the missed dose and instead resume BYDUREON with the next regularly scheduled dose.

Changing Weekly Dosing Schedule

The day of weekly administration can be changed if necessary as long as the last dose was administered 3 or more days before.

Administration

BYDUREON must be injected immediately after the dose is prepared. BYDUREON is administered as a subcutaneous (SC) injection in the abdomen, thigh, or upper arm region. Advise patients to use a different injection site each week when injecting in the same region. BYDUREON must not be administered intravenously or intramuscularly. BYDUREON is intended for patient self-administration.

Prior to initiation of BYDUREON, patients should be trained by their healthcare professional. For the BYDUREON Pen, study data demonstrated that training reduced the risk of administration errors such as inadequate mixing or incomplete dosing. Patients using the BYDUREON Pen should be trained on proper mixing and injection technique to ensure the product is adequately mixed and a full dose is delivered. **Refer to the accompanying Instructions for Use for complete administration instructions with illustrations.** The instructions can also be found at www.bydureon.com.

Changing from BYETTA to BYDUREON

Prior treatment with BYETTA is not required when initiating BYDUREON therapy. If the decision is made to start BYDUREON in an appropriate patient already taking BYETTA, BYETTA should be discontinued. Patients changing from BYETTA to BYDUREON may experience transient (approximately 2 weeks) elevations in blood glucose concentrations.

CONTRAINDICATIONS

Medullary Thyroid Carcinoma

BYDUREON is contraindicated in patients with a personal or family history of medullary thyroid carcinoma (MTC) or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2).

Hypersensitivity

BYDUREON is contraindicated in patients with a prior serious hypersensitivity reaction to exenatide or to any of the product components.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Risk of Thyroid C-cell Tumors

In both genders of rats, exenatide extended-release caused a dose-related and treatment-duration-dependent increase in the incidence of thyroid C-cell tumors (adenomas and/or carcinomas) at clinically relevant exposures compared to controls [see *Nonclinical Toxicology* (13.1) in full Prescribing

Information]. A statistically significant increase in malignant thyroid C-cell carcinomas was observed in female rats receiving exenatide extended-release at 25-times clinical exposure compared to controls and higher incidences were noted in males above controls in all treated groups at ≥2-times clinical exposure. The potential of exenatide extended-release to induce C-cell tumors in mice has not been evaluated. Other GLP-1 receptor agonists have also induced thyroid C-cell adenomas and carcinomas in male and female mice and rats at clinically relevant exposures. It is unknown whether BYDUREON will cause thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans as the human relevance of exenatide extended-release-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined.

Cases of MTC in patients treated with liraglutide, another GLP-1 receptor agonist, have been reported in the postmarketing period; the data in these reports are insufficient to establish or exclude a causal relationship between MTC and GLP-1 receptor agonist use in humans.

BYDUREON is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC or in patients with MEN 2. Counsel patients regarding the potential risk of MTC with the use of BYDUREON and inform them of symptoms of thyroid tumors (e.g., a mass in the neck, dysphagia, dyspnea, persistent hoarseness). Routine monitoring of serum calcitonin or using thyroid ultrasound is of uncertain value for early detection of MTC in patients treated with BYDUREON. Such monitoring may increase the risk of unnecessary procedures, due to the low specificity of serum calcitonin testing for MTC and a high background incidence of thyroid disease. Significantly elevated serum calcitonin may indicate MTC and patients with MTC usually have values >50 ng/L. If serum calcitonin is measured and found to be elevated, the patient should be further evaluated. Patients with thyroid nodules noted on physical examination or neck imaging should also be further evaluated.

Acute Pancreatitis

Based on postmarketing data, exenatide has been associated with acute pancreatitis, including fatal and non-fatal hemorrhagic or necrotizing pancreatitis. After initiation of BYDUREON, observe patients carefully for signs and symptoms of pancreatitis (including persistent severe abdominal pain, sometimes radiating to the back, which may or may not be accompanied by vomiting). If pancreatitis is suspected, BYDUREON should promptly be discontinued and appropriate management should be initiated. If pancreatitis is confirmed, BYDUREON should not be restarted. Consider antidiabetic therapies other than BYDUREON in patients with a history of pancreatitis.

Hypoglycemia

The risk of hypoglycemia is increased when exenatide is used in combination with a sulfonylurea. Therefore, patients receiving BYDUREON and a sulfonylurea may require a lower dose of the sulfonylurea to minimize the risk of hypoglycemia. It is also possible that the use of BYDUREON with other glucose-independent insulin secretagogues (e.g., meglitinides) could increase the risk of hypoglycemia.

For additional information on glucose-dependent effects see *Clinical Pharmacology* (12.1) in full Prescribing Information.

Renal Impairment

BYDUREON should not be used in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) or end-stage renal disease and should be used with caution in patients with renal transplantation [see *Use in Specific Populations* (8.6) in full Prescribing Information]. In patients with end-stage renal disease receiving dialysis, single doses of BYETTA 5 mcg were not well tolerated due to gastrointestinal side effects. Because BYDUREON may induce nausea and vomiting with transient hypovolemia, treatment may worsen renal function. Use BYDUREON with caution in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30-50 mL/min) [see *Use in Specific Populations* (8.6) and *Clinical Pharmacology* (12.3) in full Prescribing Information]. BYDUREON has not been studied in patients with end-stage renal disease or severe renal impairment.

There have been postmarketing reports of altered renal function with exenatide, including increased serum creatinine, renal impairment, worsened chronic renal failure and acute renal failure, sometimes requiring hemodialysis or kidney transplantation. Some of these events occurred in patients receiving one or more pharmacologic agents known to affect renal function or hydration status such as angiotensin converting enzyme inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or diuretics. Some events occurred in patients who had been experiencing nausea, vomiting, or diarrhea, with or without dehydration. Reversibility of altered renal function has been observed in many cases with supportive treatment and discontinuation of potentially causative agents, including exenatide. Exenatide has not been found to be directly nephrotoxic in preclinical or clinical studies.

Gastrointestinal Disease

Exenatide has not been studied in patients with severe gastrointestinal disease, including gastroparesis. Because exenatide is commonly associated with gastrointestinal adverse reactions, including nausea, vomiting, and diarrhea, the use of BYDUREON is not recommended in patients with severe gastrointestinal disease.

Immunogenicity

Patients may develop antibodies to exenatide following treatment with BYDUREON. Anti-exenatide antibodies were measured in all BYDUREON-treated patients in the five comparator-controlled 24- to 30-week studies of BYDUREON. In 6% of BYDUREON-treated patients, antibody formation was associated with an attenuated glycemic response. If there is worsening glycemic control or failure to achieve targeted glycemic control, alternative antidiabetic therapy should be considered [see *Adverse Reactions* (6.1) in full Prescribing Information].

Hypersensitivity

There have been postmarketing reports of serious hypersensitivity reactions (e.g., anaphylaxis and angioedema) in patients treated with exenatide. If a hypersensitivity reaction occurs, the patient should discontinue BYDUREON and other suspect medications and promptly seek medical advice [see *Adverse Reactions* (6.2) in full Prescribing Information].

Injection-Site Reactions

There have been postmarketing reports of serious injection-site reactions (e.g., abscess, cellulitis, and necrosis), with or without subcutaneous nodules, with the use of BYDUREON. Isolated cases required surgical intervention [see *Adverse Reactions* (6.2) in full Prescribing Information].

Macrovascular Outcomes

There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with BYDUREON or any other antidiabetic drug.

ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described below or elsewhere in the prescribing information:

- Risk of Thyroid C-cell Tumors [see *Warnings and Precautions* (5.1) in full Prescribing Information]
- Acute Pancreatitis [see *Warnings and Precautions* (5.2) in full Prescribing Information]
- Hypoglycemia [see *Warnings and Precautions* (5.3) in full Prescribing Information]
- Renal Impairment [see *Warnings and Precautions* (5.4) in full Prescribing Information]
- Gastrointestinal Disease [see *Warnings and Precautions* (5.5) in full Prescribing Information]
- Immunogenicity [see *Warnings and Precautions* (5.6) in full Prescribing Information]
- Hypersensitivity [see *Warnings and Precautions* (5.7) in full Prescribing Information]
- Injection-Site Reactions [see *Warnings and Precautions* (5.8) in full Prescribing Information]

Clinical Trial Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of BYDUREON was assessed in five comparator-controlled trials in patients who entered the studies not achieving adequate glycemic control on their current therapy. In a double-blind 26-week trial, patients on diet and exercise were treated with BYDUREON 2 mg once every 7 days (weekly), sitagliptin 100 mg daily, pioglitazone 45 mg daily, or metformin 2000 mg daily. In a double-blind 26-week trial, patients on metformin were treated with BYDUREON 2 mg once every 7 days (weekly), sitagliptin 100 mg daily, or pioglitazone 45 mg daily. In an open-label 26-week trial, patients on metformin or metformin plus sulfonylurea were treated with BYDUREON 2 mg once every 7 days (weekly) or optimized insulin glargine. In two open-label 24- to 30-week studies, patients on diet and exercise or metformin, a sulfonylurea, a thiazolidinedione, or combination of oral agents were treated with BYDUREON 2 mg once every 7 days (weekly) or BYETTA 10 mcg twice daily.

Withdrawals

The incidence of withdrawal due to adverse events was 4.9% (N=45) for BYDUREON-treated patients, 4.9% (N=13) for BYETTA-treated patients, and 2.0% (N=23) for other comparator-treated patients in the five comparator-controlled 24- to 30-week trials. The most common adverse reactions leading to withdrawal for BYDUREON-treated patients were nausea 0.5% (N=5) versus 1.5% (N=4) for BYETTA and 0.3% (N=3) for other comparators, injection-site nodule 0.5% (N=5) versus 0.0% for BYETTA and 0.0% for other comparators, diarrhea 0.3% (N=3) versus 0.4% (N=1) for BYETTA and 0.3% (N=3) for other comparators, injection-site reaction 0.2% (N=2) versus 0.0% for BYETTA and 0.0% for other comparators, and headache 0.2% (N=2) versus 0.0% for BYETTA and 0.0% for other comparators.

Hypoglycemia

Table 1 summarizes the incidence and rate of minor hypoglycemia in the five comparator-controlled 24- to 30-week trials of BYDUREON used as monotherapy or as add-on to metformin, a sulfonylurea, a thiazolidinedione, or combination of these oral antidiabetic agents. In these trials, an event was classified as minor hypoglycemia if there were symptoms of hypoglycemia with a concomitant glucose <54 mg/dL and the patient was able to self-treat.

Table 1: Incidence (% of Subjects) and Rate (Episodes/Subject Year) of Minor[†] Hypoglycemia in the Monotherapy Trial and in the Combination Therapy Trials

26-Week Monotherapy Trial	
BYDUREON 2 mg (N = 248)	2.0% (0.05)
Sitagliptin 100 mg (N = 163)	0.0% (0.00)
Pioglitazone 45 mg (N = 163)	0.0% (0.00)
Metformin 2000 mg QD (N = 246)	0.0% (0.00)
26-Week Add-On to Metformin Trial	
BYDUREON 2 mg (N = 160)	1.3% (0.03)
Sitagliptin 100 mg (N = 166)	3.0% (0.12)
Pioglitazone 45 mg (N = 165)	1.2% (0.03)
26-Week Add-On to Metformin or Metformin + Sulfonylurea Trial	
With Concomitant Sulfonylurea Use (N = 136)	
BYDUREON 2 mg (N = 70)	20.0% (1.11)
Titrated Insulin Glargine (N = 66)	43.9% (2.87)
Without Concomitant Sulfonylurea Use (N = 320)	
BYDUREON 2 mg (N = 163)	3.7% (0.11)
Titrated Insulin Glargine [‡] (N = 157)	19.1% (0.64)
24-Week Monotherapy or Add-On to Metformin, a Sulfonylurea, a Thiazolidinedione, or Combination of Oral Agents Trial	
With Concomitant Sulfonylurea Use (N = 74)	
BYDUREON 2 mg (N = 40)	12.5% (0.72)
BYETTA 10 mcg (N = 34)	11.8% (0.31)
Without Concomitant Sulfonylurea Use (N = 178)	
BYDUREON 2 mg (N = 89)	0.0% (0.00)
BYETTA 10 mcg (N = 89)	0.0% (0.00)
30-Week Monotherapy or Add-On to Metformin, a Sulfonylurea, a Thiazolidinedione, or Combination of Oral Agents Trial	
With Concomitant Sulfonylurea Use (N = 107)	
BYDUREON 2 mg (N = 55)	14.5% (0.55)
BYETTA 10 mcg (N = 52)	15.4% (0.37)
Without Concomitant Sulfonylurea Use (N = 186)	
BYDUREON 2 mg (N = 93)	0.0% (0.00)
BYETTA 10 mcg (N = 93)	1.1% (0.02)

N = number of intent-to-treat patients.

Note: Percentages are based on the number of intent-to-treat patients in each treatment group.

[†] Reported event that has symptoms consistent with hypoglycemia with a concomitant glucose <54 mg/dL and the patient was able to self-treat.

[‡] Insulin glargine was dosed to a target fasting glucose concentration of 72 to 100 mg/dL. The mean dose of insulin glargine was 10 Units/day at baseline and 31 Units/day at endpoint.

There were no reported events of major hypoglycemia in these five comparator-controlled 24- to 30-week trials. Major hypoglycemia was defined as loss of consciousness, seizure, or coma (or other mental status change consistent with neuroglycopenia in the judgment of the investigator or physician) which resolved after administration of glucagon or glucose or required third-party assistance to resolve because of severe impairment in consciousness or behavior. Patients were to have a concomitant glucose <54 mg/dL.

Immunogenicity

Anti-exenatide antibodies were measured at prespecified intervals (4-14 weeks) in all BYDUREON-treated patients (N=918) in the five comparator-controlled studies of BYDUREON. In these five trials, 452 BYDUREON-treated patients (49%) had low titer antibodies (≤125) to exenatide at any time during the trials and 405 BYDUREON-treated patients (45%) had low titer antibodies to exenatide at study endpoint (24-30 weeks). The level of glyemic control in these patients was generally comparable to that observed in the 379 BYDUREON-treated patients (43%) without antibody titers. An additional 107 BYDUREON-treated patients (12%) had higher titer antibodies at endpoint. Of these patients, 50 (6% overall) had an attenuated glyemic response to BYDUREON (<0.7% reduction in HbA_{1c}); the remaining 57 (6% overall) had a glyemic response comparable to that of patients without antibodies [see **Warnings and Precautions** (5.6) in *full Prescribing Information*]. In the 30-week trial in which anti-exenatide antibody assessments were performed at baseline and at 4-week intervals from week 6 to week 30, the mean anti-exenatide antibody titer in the BYDUREON-treated patients peaked at week 6 then declined by 56% from this peak by week 30. A total of 246 patients with antibodies to exenatide in the BYETTA and BYDUREON clinical trials were tested for the presence of cross-reactive antibodies to GLP-1 and/or glucagon. No treatment-emergent cross-reactive antibodies were observed across the range of titers.

Other Adverse Reactions

BYDUREON

Tables 2 and 3 summarize adverse reactions with an incidence ≥5% reported in the five comparator-controlled 24- to 30-week trials of BYDUREON used as monotherapy or as add-on to metformin, a sulfonylurea, a thiazolidinedione, or combination of these oral antidiabetic agents.

Table 2: Treatment-Emergent Adverse Reactions Reported in ≥5% of BYDUREON-Treated Patients in Monotherapy Trial

26-Week Monotherapy Trial				
	BYDUREON 2 mg N = 248	Sitagliptin 100 mg N = 163	Pioglitazone 45 mg N = 163	Metformin 2000 mg N = 246
Nausea	11.3	3.7	4.3	6.9
Diarrhea	10.9	5.5	3.7	12.6
Injection-site nodule†	10.5	6.7	3.7	10.2
Constipation	8.5	2.5	1.8	3.3
Headache	8.1	9.2	8.0	12.2
Dyspepsia	7.3	1.8	4.9	3.3

N = number of intent-to-treat patients.

Note: Percentages are based on the number of intent-to-treat patients in each treatment group.

† Patients in the sitagliptin, pioglitazone, and metformin treatment groups received weekly placebo injections.

Table 3: Treatment-Emergent Adverse Reactions Reported in ≥5% of BYDUREON-Treated Patients in 24- to 30-Week Add-On Combination Therapy Trials

26-Week Add-On to Metformin Trial			
	BYDUREON 2 mg N = 160	Sitagliptin 100 mg N = 166	Pioglitazone 45 mg N = 165
Nausea	24.4	9.6	4.8
Diarrhea	20.0	9.6	7.3
Vomiting	11.3	2.4	3.0
Headache	9.4	9.0	5.5
Constipation	6.3	3.6	1.2
Fatigue	5.6	0.6	3.0
Dyspepsia	5.0	3.6	2.4
Decreased appetite	5.0	1.2	0.0
Injection-site pruritus†	5.0	4.8	1.2

26-Week Add-On to Metformin or Metformin + Sulfonylurea Trial

	BYDUREON 2 mg N = 233	Insulin Glargine Titred N = 223
Nausea	12.9	1.3
Headache	9.9	7.6
Diarrhea	9.4	4.0
Injection-site nodule	6.0	0.0

30-Week Monotherapy or as Add-On to Metformin, a Sulfonylurea, a Thiazolidinedione, or Combination of Oral Agents Trial

	BYDUREON 2 mg N = 148	BYETTA 10 mcg N = 145
Nausea	27.0	33.8
Diarrhea	16.2	12.4
Vomiting	10.8	18.6
Injection-site pruritus	18.2	1.4
Constipation	10.1	6.2
Gastroenteritis viral	8.8	5.5
Gastroesophageal reflux disease	7.4	4.1
Dyspepsia	7.4	2.1
Injection-site erythema	7.4	0.0
Fatigue	6.1	3.4
Headache	6.1	4.8
Injection-site hematoma	5.4	11.0

24-Week Monotherapy or as Add-On to Metformin, a Sulfonylurea, a Thiazolidinedione, or Combination of Oral Agents Trial		
	BYDUREON 2 mg N = 129	BYETTA 10 mcg N = 123
Nausea	14.0	35.0
Diarrhea	9.3	4.1
Injection-site erythema	5.4	2.4

N = number of intent-to-treat patients.

Note: Percentages are based on the number of intent-to-treat patients in each treatment group.

† Patients in the sitagliptin, pioglitazone, and metformin treatment groups received weekly placebo injections.

Nausea was the most common adverse reaction associated with initiation of treatment with BYDUREON, and usually decreased over time.

Injection-Site Reactions

In the five comparator-controlled 24- to 30-week trials, injection-site reactions were observed more frequently in patients treated with BYDUREON (17.1%) than in patients treated with BYETTA (12.7%), titrated insulin glargine (1.8%), or those patients who received placebo injections (sitagliptin (10.6%), pioglitazone (6.4%), and metformin (13.0%) treatment groups). These reactions for patients treated with BYDUREON were more commonly observed in antibody-positive patients (14.2%) compared with antibody-negative patients (3.1%), with a greater incidence in those with higher titer antibodies [see **Warnings and Precautions** (5.6) in *full Prescribing Information*]. Incidence of injection-site reactions for patients treated with BYETTA was similar for antibody-positive patients (5.8%) and antibody-negative patients (7.0%). One percent of patients treated with BYDUREON withdrew due to injection-site adverse reactions (injection-site mass, injection-site nodule, injection-site pruritus, and injection-site reaction).

Subcutaneous injection-site nodules may occur with the use of BYDUREON. In a separate 15-week study in which information on nodules were collected and analyzed, 24 out of 31 subjects (77%) experienced at least 1 injection-site nodule during treatment; 2 subjects (6.5%) reported accompanying localized symptoms. The mean duration of events was 27 days. The formation of nodules is consistent with the known properties of the microspheres used in BYDUREON.

BYETTA

In three 30-week controlled trials of BYETTA (N=963) add-on to metformin and/or sulfonylurea, adverse reactions (excluding hypoglycemia) with an incidence of ≥1% and reported more frequently than with placebo included nausea (44% BYETTA, 18% placebo), vomiting (13% BYETTA, 4% placebo), diarrhea (13% BYETTA, 6% placebo), feeling jittery (9% BYETTA, 4% placebo), dizziness (9% BYETTA, 6% placebo), headache (9% BYETTA, 6% placebo), dyspepsia (6% BYETTA, 3% placebo), asthenia (4% BYETTA, 2% placebo), gastroesophageal reflux (3% BYETTA, 1% placebo), hyperhidrosis (3% BYETTA, 1% placebo), and decreased appetite (1% BYETTA, <1% placebo). Similar types of adverse reactions were observed in 24-week and 16-week controlled trials of BYETTA used as monotherapy or as add-on to a thiazolidinedione, with or without metformin, respectively.

Postmarketing Experience

BYDUREON

Allergy/Hypersensitivity: injection-site reactions [see **Warnings and Precautions** (5.8) in *full Prescribing Information*].

BYETTA

The following additional adverse reactions have been reported during post-approval use of BYETTA. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is generally not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Allergy/Hypersensitivity: injection-site reactions, generalized pruritus and/or urticaria, macular or papular rash, angioedema; anaphylactic reaction [see **Warnings and Precautions** (5.7) in *full Prescribing Information*].

Drug Interactions: increased international normalized ratio (INR), sometimes associated with bleeding, with concomitant warfarin use [see **Drug Interactions** (7.2) in *full Prescribing Information*].

Gastrointestinal: nausea, vomiting, and/or diarrhea resulting in dehydration; abdominal distension, abdominal pain, eructation, constipation, flatulence, acute pancreatitis, hemorrhagic and necrotizing pancreatitis sometimes resulting in death [see **Indications and Usage** (1.2) and **Warnings and Precautions** (5.2) in *full Prescribing Information*].

Neurologic: dysgeusia; somnolence

Renal and Urinary Disorders: altered renal function, including increased serum creatinine, renal impairment, worsened chronic renal failure or acute renal failure (sometimes requiring hemodialysis), kidney transplant and kidney transplant dysfunction [see **Warnings and Precautions** (5.4) in *full Prescribing Information*].

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: alopecia

DRUG INTERACTIONS

Orally Administered Drugs

Exenatide slows gastric emptying. Therefore, BYDUREON has the potential to reduce the rate of absorption of orally administered drugs. Use caution when administering oral medications with BYDUREON [see **Clinical Pharmacology** (12.3) in *full Prescribing Information*].

In patients with type 2 diabetes, BYDUREON did not affect the absorption of orally administered acetaminophen to any clinically relevant degree.

Warfarin

BYDUREON has not been studied with warfarin. However, in a drug interaction study, BYETTA did not have a significant effect on INR [see **Clinical Pharmacology** (12.3) in *full Prescribing Information*]. There have been postmarketing reports for BYETTA of increased INR with concomitant use of warfarin, sometimes associated with bleeding [see **Adverse Reactions** (6.2) in *full Prescribing Information*]. In patients taking warfarin, the INR should be monitored more frequently after initiating BYDUREON. Once a stable INR has been documented, the INR can be monitored at the intervals usually recommended for patients on warfarin.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies of BYDUREON use in

pregnant women. In rats, exenatide extended-release administered during the major period of organogenesis reduced fetal growth and produced skeletal ossification deficits in association with maternal effects; exenatide extended-release was not teratogenic in rats. In animal developmental studies, exenatide, the active ingredient of BYDUREON, caused cleft palate, irregular skeletal ossification, and an increased number of neonatal deaths. BYDUREON should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Fetuses from pregnant rats given subcutaneous doses of exenatide extended-release at 0.3, 1, or 3 mg/kg on gestation days 6, 9, 12, and 15 demonstrated reduced fetal growth at all doses and produced skeletal ossification deficits at 1 and 3 mg/kg in association with maternal effects (decreased food intake and decreased body weight gain). There was no evidence of malformations. Doses of 0.3, 1, and 3 mg/kg correspond to systemic exposures of 3, 7, and 17 times, respectively, the human exposure resulting from the recommended dose of 2 mg/week, based on area under the time-concentration curve (AUC) [see **Nonclinical Toxicology** (13.3) in *full Prescribing Information*].

Female mice given subcutaneous doses of exenatide, the active ingredient of BYDUREON, at 6, 68, or 760 mcg/kg/day beginning 2 weeks prior to and throughout mating until gestation day 7 had no adverse fetal effects. At the maximal dose, 760 mcg/kg/day, systemic exposures were up to 148 times the human exposure resulting from the recommended dose of 2 mg/week, based on AUC [see **Nonclinical Toxicology** (13.3) in *full Prescribing Information*].

In developmental toxicity studies, pregnant animals received exenatide, the active ingredient of BYDUREON, subcutaneously during organogenesis. Specifically, fetuses from pregnant rabbits given subcutaneous doses of exenatide at 0.2, 2, 22, 156, or 260 mcg/kg/day from gestation day 6 through 18 experienced irregular skeletal ossifications from exposures 4 times the human exposure resulting from the recommended dose of 2 mg/week, based on AUC. Fetuses from pregnant mice given subcutaneous doses of exenatide at 6, 68, 460, or 760 mcg/kg/day from gestation day 6 through 15 demonstrated reduced fetal and neonatal growth, cleft palate, and skeletal effects at systemic exposure that is equivalent to the human exposure resulting from the recommended dose of 2 mg/week, based on AUC [see **Nonclinical Toxicology** (13.3) in *full Prescribing Information*].

Lactating mice given subcutaneous doses of exenatide, the active ingredient of BYDUREON, at 6, 68, or 760 mcg/kg/day from gestation day 6 through lactation day 20 (weaning), experienced an increased number of neonatal deaths. Deaths were observed on postpartum days 2 to 4 in dams given 6 mcg/kg/day, a systemic exposure that is equivalent to the human exposure resulting from the recommended dose of 2 mg/week, based on AUC [see **Nonclinical Toxicology** (13.3) in *full Prescribing Information*].

Pregnancy Registry

A Pregnancy Registry has been implemented to monitor pregnancy outcomes of women exposed to exenatide during pregnancy. Physicians are encouraged to register patients by calling 1-800-633-9081.

Nursing Mothers

Exenatide is present in the milk of lactating mice at concentrations less than or equal to 2.5% of the concentration in maternal plasma following subcutaneous dosing. It is not known whether exenatide is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for tumorigenicity shown for exenatide extended-release in animal studies, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue BYDUREON, taking into account the importance of the drug to the mother.

Pediatric Use

Safety and effectiveness of BYDUREON have not been established in pediatric patients. BYDUREON is not recommended for use in pediatric patients.

Geriatric Use

In the five comparator-controlled 24- to 30-week trials, BYDUREON was studied in 132 patients (16.6%) who were at least 65 years old and 20 patients who were at least 75 years old. No differences in safety (N=152) and efficacy (N=52) were observed between these patients and younger patients, but the small sample size for patients ≥75 years old limits conclusions.

In separate trials, BYETTA was studied in 282 patients at least 65 years old and in 16 patients at least 75 years old. No differences in safety and efficacy were observed between these patients and younger patients, but the small sample size for patients ≥75 years old limits conclusions.

Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, use caution when initiating BYDUREON in the elderly.

Renal Impairment

BYDUREON is not recommended for use in patients with end-stage renal disease or severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min) and should be used with caution in patients with renal transplantation. Use BYDUREON with caution in patients with moderate renal impairment (creatinine clearance 30-50 mL/min) [see **Warnings and Precautions** (5.4) and **Clinical Pharmacology** (12.3) in *full Prescribing Information*].

Hepatic Impairment

No pharmacokinetic study has been performed in patients with a diagnosis of acute or chronic hepatic impairment. Because exenatide is cleared primarily by the kidney, hepatic impairment is not expected to affect blood concentrations of exenatide [see **Clinical Pharmacology** (12.3) in *full Prescribing Information*].

OVERDOSAGE

There were no reports of overdose in the five comparator-controlled 24- to 30-week trials of BYDUREON. Effects of overdoses with BYETTA in clinical studies included severe nausea, severe vomiting, and rapidly declining blood glucose concentrations, including severe hypoglycemia requiring parenteral glucose administration. In the event of overdose, appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms.

Manufactured for:

AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

By: Amylin Ohio LLC, West Chester, OH 45071

© 2014 AstraZeneca

Rev. 3/15 3108903 3/15

Rol de la adherencia en el tratamiento de la diabetes mellitus

Horidel Febo, MD

Especialista en Endocrinología
Presidenta, Sociedad Puertorriqueña de
Endocrinología y Diabetología



La Organización Mundial de la Salud define la adherencia a los medicamentos como el grado de coincidencia entre el comportamiento del paciente y las recomendaciones dadas por el proveedor de salud que lo atiende (OMS, 2004)

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica, donde la prevención de sus complicaciones debe ser la meta principal. La adherencia al tratamiento es uno de los factores más importantes para alcanzar esta meta. La adherencia en las personas con diabetes tipo 2 varía entre un 65% y un 85% para los agentes orales, y entre un 60% y un 80% para la insulina.¹

Cifras e impacto económico de la diabetes

En los Estados Unidos, para el año 2013, alrededor de 25 millones de personas padecían de diabetes y 382 millones a nivel mundial, según cifras presentadas por la International Diabetes Federation (IDF).

El impacto económico de esta enfermedad para el año 2013 en América del Norte (Estados Unidos y Canadá) así como en el Caribe, según la IDF, fue de aproximadamente 263 millones de dólares. Esto corresponde a casi la mitad de los gastos en diabetes a nivel mundial.

Complicaciones y su prevención

El 80% de los gastos en diabetes están asociados a sus complicaciones, tanto microvasculares (neuropatía, nefropatía y retinopatía) como macrovasculares (enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares y enfermedad arterial periférica).

Estas complicaciones son altamente prevenibles con un estricto control de la hiperglucemia al comienzo de la enfermedad como lo demostraron los estudios *UKPDS* y *ADVANCE*.^{2,3}

El United Kingdom Prospective Diabetes Study Group 10 years Post-Trial Follow Up (*UKPDS*), demostró una reducción del 24% en las complicaciones microvasculares y del 15% en los infartos al miocardio, luego de 10 años de haber concluido el estudio. El *UKPDS*, un estudio de 20 años de duración, demostró que las terapias intensivas vs. las convencionales proveían un mejor control glucémico y, por lo tanto, mayor disminución en complicaciones microvasculares así como en los infartos al miocardio.

El Action in Diabetes and Vascular Disease, (*ADVANCE*) demostró que mientras más alta es la HbA1c, mayor es el número de eventos micro y macrovasculares.

A pesar de los resultados obtenidos en *UKPDS* y en *ADVANCE* aún solo cerca del 50% de los pacientes alcanzan las metas establecidas de HbA1c. Esto fue demostrado por estudios como *Guideline Adherence to Enhance Care (GUIDANCE)*⁴, realizado en Europa y el *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*⁵ hecho en los Estados Unidos.

La OMS identificó 5 áreas interactivas importantes en la adherencia a los medicamentos.

Estas áreas a considerar son:

Sistema de salud y grupo de proveedores de la salud dentro del sistema:

- Factores relacionados con la condición;
- Factores socioeconómicos;
- Factores relacionados con la terapia; y
- Factores relacionados con el paciente.

Sistema de salud/proveedores de la salud:

- Relación médico paciente;
- Falta de capacidad del sistema para educar y proveer seguimiento;
- Alto costo de los deducibles y de los copagos o ambos;
- Cambio constante de medicamentos en los formularios; y
- Restricción de los formularios.

Socioeconómicos:

- Falta de apoyo familiar;
- Costo de los medicamentos; y
- Inhabilidad para llegar a las farmacias, entre otros.

Factores relacionados con la terapia:

- Complejidad en el régimen de tratamiento (números de dosis diarias);
- Números de medicamentos concurrentes;
- Tratamiento que requieren ciertas técnicas (inyecciones);
- Duración de la terapia; y
- Efectos secundarios de las terapias, como el sobrepeso y la hipoglucemia en la terapia para la diabetes.

Factores relacionados con el paciente:

- Físicos y psicológicos - Impedimentos visual, auditivo, depresión, entre otros.

Comentario

Para lograr una excelente adherencia a la terapia es imprescindible que, como proveedores de salud, mantenemos una buena comunicación con el paciente y con sus familiares.

Nuestro papel como educadores sobre la condición, sus complicaciones y efectos secundarios son piedras angulares en la adherencia al tratamiento. Siempre teniendo en cuenta que la terapia de manejo y las metas de control de la hiperglucemia deben ser individualizadas, tal como también figura en las recomendaciones de la American Diabetes Association (*ADA*), de la European Association for the Study of Diabetes (*EASD*) y de la American Association of Clinical Endocrinologist (*AACE*). 

Referencias

1. Rubin PR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2005;118:27S-34S.
2. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) *Lancet.* 1998; 352(9131):837-853.
3. Holman RR, *et al.* *N Eng J Med.* 2008, 359(15): 1577-1589.
4. ZoungasS, *et al.* *Diabetologia.* 2012; 55(3):636-643.
5. Stone MA, *et al.* *Diabetes Care.* 2013; 36(9): 2628-2638.
6. Ali *et al.* *N Eng J. Med.* 2013; 368:1613-1626.

Hipotiroidismo congénito



Francisco Nieves-Rivera, MD, FAAP

Endocrinólogo Pediátrico

Incidencia

La mayoría (85%) de los casos de hipotiroidismo congénito ocurre de forma esporádica y sin que existan antecedentes. Un 15% se hereda en forma autosómica recesiva. En general, la incidencia anual es de 1 por 4000 recién nacidos vivos, pero puede variar entre 1 en 2000 infantes de origen hispano a 1 en 32000 afroamericanos. Afecta dos veces más a las niñas.

Etiología

La causa más común (del 80 al 90% de los casos) es un problema en la formación de la glándula tiroidea, conocido como disgénesis tiroidea. Esto incluye un grupo de defectos como tiroidea ectópica, aplasia o hipoplasia tiroidea, entre otros. Otras causas menos frecuentes pueden ser una glándula hipófisis que no estimula a la glándula tiroidea (en 1 de cada 20000 recién nacidos) y la formación deficiente de las hormonas tiroideas.

Aproximadamente en la 12ª semana de gestación, comienza la producción propia del embrión de tiroxina (T_4), la hormona más importante que produce la glándula tiroidea. Cuando por alguna razón esta producción hormonal no ocurre o está disminuida, no suele suceder nada durante el embarazo pues las hormonas de la madre cumplen con esa función durante la gestación. El problema se presenta después del nacimiento, cuando el bebé ya no recibe la sangre materna, ya que las hormonas tiroideas son esenciales para un crecimiento adecuado y un desarrollo neurológico normal.

Otra causa más remota es el hipotiroidismo primario congénito transitorio, que representa cerca del 10% de los casos y que se puede deber al uso de fármacos anti-tiroideos, a exceso de yodo por parte de la madre, a déficit de yodo, a alteraciones inmunológicas o genéticas.

Detección

En muchos países se realizan hoy en día, por ley, pruebas de sangre en todos los recién nacidos para

detección temprana de enfermedades; estas pruebas también incluyen las hormonas tiroideas. Así, se puede detectar a los bebés con hipotiroidismo congénito e iniciar un tratamiento sin demora. De hecho, la causa más común de retardo mental que puede ser prevenida es el hipotiroidismo congénito.

Importancia de diagnóstico temprano

En los primeros meses de vida ocurre un desarrollo muy importante en el sistema nervioso, por lo que una deficiencia hormonal tiroidea puede ocasionar un daño irreversible del mismo. Por eso, cuando se hace un diagnóstico precoz generalmente se logra un buen desenlace clínico, ya que al iniciar la terapia durante el primer mes de vida se suele observar el desarrollo de una inteligencia normal. Pero cuando no se diagnostica y/o trata a tiempo, esto puede llevar a una incapacidad intelectual grave, a un retraso en el crecimiento y/o a problemas cardíacos, entre otros.

Tratamiento

La importancia de hacer un diagnóstico precoz es que la gran mayoría de los síntomas y efectos del hipotiroidismo son de fácil y rápida solución al iniciarse el tratamiento, para el cual generalmente se emplea tiroxina. Luego de iniciada la medicación, se debe hacer controles para verificar que los niveles hormonales estén dentro de un rango adecuado.

Comentario

El hipotiroidismo congénito es uno de los ejemplos más claros de la importancia de las evaluaciones preventivas: cuando se detecta este problema precozmente en un recién nacido y se inicia el tratamiento de forma inmediata, el paciente podrá hacer, por lo general, una vida normal y tener un muy buen pronóstico. **G**



Modelo solo para propósitos ilustrativos.

USO

SYNTHROID® (comprimidos de levothyroxine sodium, USP) es una hormona tiroidea sintética de venta con receta que se usa para tratar una afección denominada hipotiroidismo, excepto en los casos de hipotiroidismo temporal, que habitualmente se encuentra asociado con una inflamación de la glándula tiroidea (tiroiditis). Su función es reemplazar una hormona que es producida normalmente por su glándula tiroidea. En general, el tratamiento de reemplazo tiroideo debe tomarse de por vida.

INFORMACIÓN IMPORTANTE DE SEGURIDAD

- Las hormonas tiroideas, incluida SYNTHROID, no deben usarse solas o en combinación con otros fármacos para el tratamiento de la obesidad o la pérdida de peso. En pacientes con niveles normales de la hormona tiroidea, las dosis de SYNTHROID usadas diariamente para el reemplazo hormonal no son útiles para la pérdida de peso. Dosis mayores pueden causar eventos graves o incluso potencialmente mortales, especialmente cuando se usan en combinación con ciertos fármacos que reducen el apetito.
- No use SYNTHROID si tiene hipertiroidismo o tiroides hiperactiva, problemas suprarrenales sin corregir, síntomas de ataque cardíaco o es alérgico a cualquiera de sus ingredientes.
- En el caso de las mujeres, el tratamiento a largo plazo con SYNTHROID se ha visto asociado con un aumento de la pérdida ósea, especialmente en las mujeres que reciben dosis altas o en aquellas que reciben dosis altas después de la menopausia.
- Dígame a su médico si es alérgico a algún alimento o fármaco, si está o planea quedar embarazada, si está amamantando o si toma algún otro fármaco además de productos recetados y de venta libre.
- Notifique a su médico sobre cualquier otra afección médica que pueda tener, especialmente enfermedades cardíacas, diabetes, trastornos de la coagulación y problemas de la glándula suprarrenal o hipófisis. Es posible que deba cambiarse la dosis de otros fármacos que pueda estar tomando para controlar estas afecciones mientras toma SYNTHROID. Si tiene diabetes, controle sus niveles de azúcar en sangre y/o de glucosa en orina según lo indique su médico e infórmele de inmediato sobre cualquier cambio. Si toma anticoagulantes, debe controlar con frecuencia su estado de coagulación sanguínea.

Synthroid® (levothyroxine sodium tablets, USP)

DOSIS PRECISA

Si sus pastillas no dicen SYNTHROID, NO son SYNTHROID



Verifique las pastillas al recibir su receta

Las pastillas no muestran el tamaño real y podrían no representar el color exacto.

- Use SYNTHROID solo como se lo indique su médico. No interrumpa ni cambie la cantidad que toma o la frecuencia con la que lo toma, a menos que así lo indique su médico.
- Los productos como los suplementos de hierro y calcio y los antiácidos pueden reducir la capacidad del cuerpo para absorber SYNTHROID, de manera que SYNTHROID debe tomarse 4 horas antes o después de tomar estos productos
- Tome SYNTHROID como una dosis única, preferentemente con el estómago vacío, entre media hora y una hora antes del desayuno. La capacidad del cuerpo de absorber SYNTHROID mejora cuando se toma con el estómago vacío.
- Comunique a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas: ritmo cardíaco rápido o irregular, dolor en el pecho, dificultad para respirar, calambres en las piernas, dolor de cabeza, nerviosismo, irritabilidad, insomnio, temblores, cambios en el apetito, aumento o pérdida de peso, vómitos, diarrea, sudoración excesiva, intolerancia al calor, fiebre, cambios en el período menstrual, protuberancias rojas en la piel o erupciones cutáneas, o cualquier otro evento médico inusual.
- Informe a su médico o dentista que está tomando SYNTHROID antes de someterse a una cirugía.
- Una vez que se haya estabilizado la respuesta del cuerpo a SYNTHROID, es importante realizarse análisis de laboratorio, según lo indique su médico, al menos una vez al año.

Esta es la información más importante de seguridad que debe conocer acerca de SYNTHROID. Para obtener más información, hable con su médico.

Se le recomienda que informe sobre los efectos secundarios negativos de los medicamentos con receta a la FDA. Visite www.fda.gov/medwatch o llame al 1-800-FDA-1088 (1-800-332-1088).

Si no puede costear su medicamento, comuníquese con www.pparx.org o llame al número de teléfono gratuito (1-888-4PPA-NOW) (1-888-477-2669) para obtener ayuda.

Véase la Información para Pacientes adicional en la próxima página.

Para más información o copia de la Información sobre Prescripción completa, llame a AbbVie al 800-241-1643 o visite Synthroid.com.

SYNTHROID (comprimidos de levotiroxina sódica, Farmacopea de Estados Unidos [US Pharmacopeia, USP])

RESUMEN BREVE PARA EL CONSUMIDOR
CONSULTE EL PROSPECTO DEL ENVASE
PARA OBTENER LA INFORMACIÓN
SOBRE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

Información para el paciente

Lea este Resumen breve antes de empezar a tomar SYNTHROID y cada vez que vuelva a surtir su receta. Puede haber nueva información. Esta información no reemplaza una consulta con el médico acerca de su afección o tratamiento. Debe hablar con su médico sobre su tratamiento con SYNTHROID antes de empezar a tomarlo y durante sus chequeos regulares. Debe permanecer bajo el cuidado de su médico mientras esté tomando SYNTHROID.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SYNTHROID?

- Las hormonas tiroideas, incluida SYNTHROID, no deben ser usadas solas ni en combinación con otros fármacos para el tratamiento de la obesidad o la pérdida de peso.
- En pacientes con niveles normales de la hormona tiroidea, usar dosis de SYNTHROID diariamente para el reemplazo hormonal no es útil para la pérdida de peso. Dosis mayores pueden causar eventos graves e incluso potencialmente mortales, especialmente cuando se usan en combinación con ciertos fármacos que reducen el apetito.
- Dígame a su médico si es alérgico a algún alimento o fármaco, si está o planea quedar embarazada, si está amamantando o si toma algún otro fármaco, además de productos recetados y de venta libre.
- Dígame a su médico sobre cualquier otra afección médica que pueda tener, especialmente enfermedades cardíacas, diabetes, trastornos de la coagulación y problemas de las glándulas suprarrenal o pituitaria. Es posible que deba cambiarse la dosis de otros fármacos que pueda estar tomando para controlar estas afecciones mientras toma SYNTHROID.
- Si tiene diabetes, controle sus niveles de azúcar en sangre y/o de glucosa en orina, según lo indique su médico e informe de inmediato sobre cualquier cambio.
- Si toma anticoagulantes, debe controlar con frecuencia su estado de coagulación sanguínea.
- Pueden pasar varias semanas antes de que observe una mejoría en sus síntomas.
- Dígame a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas: latidos cardíacos rápidos o irregulares, dolor en el pecho, dificultad para recuperar el aliento, calambres en las piernas, dolor de cabeza, nerviosismo, irritabilidad, insomnio, temblores, cambios en el apetito, pérdida o aumento de peso, vómitos, diarrea, mayor sudoración, intolerancia al calor, fiebre, cambios en los períodos menstruales, protuberancias rojas en la

piel o erupciones cutáneas, o cualquier otro evento médico inusual.

- Dígame a su médico o dentista que está tomando SYNTHROID antes de someterse a una cirugía.
- En las mujeres, especialmente en las posmenopáusicas, el uso a largo plazo de SYNTHROID se ha asociado con una disminución de la densidad ósea. Por consiguiente, es posible que su médico tenga que ajustar su dosis de SYNTHROID.

¿Qué es SYNTHROID?

- SYNTHROID es una hormona tiroidea sintética de venta con receta que se usa para tratar una afección denominada hipotiroidismo (tiroides hipoactiva).
- La función de SYNTHROID es reemplazar una hormona que es producida normalmente por su glándula tiroides.
- En general, el tratamiento de reemplazo tiroideo debe tomarse de por vida.

¿Quiénes no deben tomar SYNTHROID?

- No tome SYNTHROID para la infertilidad masculina o femenina, a menos que esté asociada con hipotiroidismo.
- No tome SYNTHROID si tiene hipertiroidismo (tiroides hiperactiva) o es alérgico a cualquiera de sus ingredientes.
- No tome SYNTHROID si está teniendo un ataque cardíaco o tiene problemas en las glándulas suprarrenales sin corregir.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de comenzar a tomar SYNTHROID?

- Dígame a su médico si está tomando algún otro fármaco, vitamina o suplemento nutricional.
- SYNTHROID puede interactuar con otros fármacos y causar efectos secundarios. SYNTHROID puede afectar la forma en que actúan otros fármacos, y otros fármacos pueden afectar la forma en que actúa SYNTHROID.

¿Cómo debo tomar Synthroid?

- Use SYNTHROID solo como se lo indique su médico. No deje de tomar el medicamento ni cambie la cantidad que toma o la frecuencia con la que lo toma, a menos que así lo indique su médico.
- Tome SYNTHROID como una dosis única, preferentemente con el estómago vacío, entre media hora y una hora antes del

desayuno. La capacidad del cuerpo de absorber SYNTHROID mejora cuando se toma con el estómago vacío.

- Los productos como los suplementos que contienen hierro y calcio, y los antiácidos, pueden disminuir la capacidad del cuerpo para absorber SYNTHROID. Por lo tanto, SYNTHROID debe tomarse 4 horas antes o después de haber tomado estos productos.
- Algunos alimentos pueden hacer que el organismo absorba menos SYNTHROID, entre ellos, la harina de soja, la fórmula infantil de soja, la harina de semilla de algodón, las nueces y los alimentos que contienen fibras. Es posible que su dosis de SYNTHROID necesite ajustarse si consume estos alimentos.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SYNTHROID?

- Usted podría manifestar efectos secundarios si su dosis de SYNTHROID es muy alta. Estos efectos secundarios podrían incluir: cansancio, aumento del apetito, pérdida de peso, intolerancia al calor, fiebre, mayor sudoración, dolor de cabeza, hiperactividad, nerviosismo, ansiedad, irritabilidad, cambios extremos en el estado de ánimo, insomnio, temblores, debilidad muscular, latidos cardíacos rápidos o irregulares, aumento del pulso y la presión arterial, insuficiencia cardíaca, dolor en el pecho, ataque cardíaco, dificultad para recuperar el aliento, diarrea, vómitos, calambres estomacales, cambios en las pruebas de la función hepática, pérdida del cabello, rubor, disminución de la densidad ósea, cambios en los períodos menstruales, dificultad para quedar embarazada.
- Dígame a su médico si se siente confundido o desorientado mientras toma SYNTHROID o si experimenta alguno de los efectos secundarios mencionados anteriormente. Podría ser una señal de que su dosis es demasiado alta, lo que podría ocasionar una emergencia potencialmente mortal.
- En raras ocasiones, se puede producir una pérdida parcial del cabello durante los primeros meses al tomar SYNTHROID. Por lo general esto es temporal.

Informe a su médico si presenta algún efecto secundario que le moleste o que sea persistente.

Estos no son los únicos efectos secundarios posibles de SYNTHROID. Para obtener más información, consulte a su médico o a su farmacéutico. Llame a su médico para que lo asesore acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088. Mantenga SYNTHROID y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños. Información general sobre SYNTHROID A veces los medicamentos se recetan con fines distintos a los detallados en el Resumen breve. No use SYNTHROID	para una afección para la que no fue recetado. No comparta SYNTHROID con otras personas, incluso si tienen el mismo problema médico que usted. Este Resumen breve incluye la información más importante sobre SYNTHROID. Si desea obtener más información, consulte a su médico. Para obtener la información acerca de SYNTHROID dirigida a los profesionales de la salud, hable con su médico o farmacéutico. Para obtener más información o una copia de la Información de prescripción completa, llame a AbbVie Inc. al 1-800-241-1643 o visite www.synthroid.com.	Synthroid es una marca comercial registrada de AbbVie Inc. AbbVie Inc. North Chicago, IL 60064, EE. UU. Ref.: 03-A663-Revisado en septiembre de 2012 605-1321509 VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS 605-1363404 VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL 5600-1485105 abbvie
--	--	---

Insuficiencia adrenal

Lilian González de Pijem

Especialista en Pediatría y Endocrinología Pediátrica
Profesora y Jefe de Sección de Endocrinología
Pediátrica, Escuela de Medicina UPR



La insuficiencia adrenal es un desorden endocrinológico que puede ocurrir a cualquier edad y que afecta tanto a las mujeres como a los hombres.

Síntomas

La insuficiencia adrenal se caracteriza por pérdida de peso, astenia, debilidad muscular, pérdida de apetito, hipoglucemia, hipotensión y oscurecimiento de la piel, especialmente en las cicatrices y los pliegues de las manos. Estos síntomas comienzan gradualmente hasta que, debido a un evento estresante como una cirugía, un accidente o una enfermedad infecciosa severa, la glándula deja de producir los glucocorticoides y/o los mineralocorticoides y vemos el cuadro completo, produciendo lo que se llama una crisis adrenal que puede ser fatal.

Causas

La causa básica de una insuficiencia adrenal ocurre cuando la glándula adrenal no produce suficiente cortisol y/o aldosterona. Este puede ser un problema primario debido al fallo de la glándula en sí, ya sea por un proceso autoinmune, por una granulomatosis, por infiltración neoplásica, por factores genéticos, congénitos o por resistencia a ACTH.

Las causas secundarias se pueden trazar a falta de ACTH, lo que ocasiona un descenso en la producción de la aldosterona. La forma clásica de esta patología la vemos cuando un paciente que está en glucocorticoides crónicos deja de tomarlos súbitamente. También se ve en personas a las que se les remueve un tumor (benigno o maligno) de la pituitaria, lo que puede producir un exceso de ACTH (síndrome de Cushing). Con menor frecuencia, la insuficiencia adrenal también puede ser secundaria a infecciones, a tumores, a fallo en la irrigación de la pituitaria, a irradiación de la pituitaria debido al tratamiento de tumores pituitarios o a la remoción quirúrgica de parte de la pituitaria o del hipotálamo.

Diagnóstico

El diagnóstico en los estadios iniciales puede ser bastante difícil. Un historial médico cuidadoso que descubra los síntomas apropiados y un buen examen físico pueden revelar el oscurecimiento de la piel, lo que lleva a hacer las pruebas que puedan conducir a un diagnóstico certero.

El diagnóstico de la insuficiencia adrenal se hace con pruebas de laboratorio. Entre estas, se pueden realizar como pruebas de cernimiento las siguientes: cortisol, ACTH y niveles de renina antes de las 8 am. La estimulación con ACTH, midiendo la respuesta de cortisol tanto en la sangre como en la orina, es una prueba más específica. Los pacientes con cualquiera de los dos tipos de insuficiencia adrenal no responden adecuadamente. Hay otras pruebas que se pueden realizar, pero las mencionadas son las más frecuentes y se pueden efectuar en cualquier laboratorio. También se pueden realizar radiografías del abdomen buscando calcificaciones adrenales y CT de cabeza para visualizar el tamaño y la forma de la pituitaria.

Tratamiento

El tratamiento crónico consiste en el reemplazo de las hormonas adrenales que se presentan en cantidad deficiente. Los glucocorticoides se pueden reemplazar con tabletas de hidrocortisona, una o dos veces al día. Los mineralocorticoides se reemplazan con acetato de fludrocortisona.

Cuando se sospecha una crisis adrenal, se debe tratar en forma inmediata administrando sal, líquidos intravenosos con glucosa y glucocorticoides, aunque todavía no haya un diagnóstico permanente. Para tener un diagnóstico certero, se debe medir ACTH y cortisol antes de administrar los glucocorticoides.

Comentario

Un diagnóstico adecuado permite tratar rápido los casos de insuficiencia adrenal, ya sea primaria o secundaria. **G**

Januvia® actúa cuando mis niveles de azúcar en sangre están ELEVADOS...

...y tiene un efecto menor cuando mis niveles de azúcar en sangre son BAJOS.

Representación con actores.

JANUVIA es una píldora recetada que se toma una vez al día y que, junto con la dieta y el ejercicio, ayuda a reducir los niveles de azúcar en sangre en adultos con diabetes tipo 2.

JANUVIA (jah-NEW-vee-ah) no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni con cetoacidosis diabética (aumento de cetonas en sangre u orina). Se desconoce si tiene mayores probabilidades de tener pancreatitis (inflamación del páncreas) mientras toma JANUVIA, si anteriormente ha sufrido esta enfermedad.

Selección de información sobre los riesgos relacionados con JANUVIA

Las personas que toman JANUVIA pueden presentar efectos secundarios graves, incluida la pancreatitis, que puede ser grave y ocasionar la muerte. Antes de comenzar a tomar JANUVIA, informe a su médico si ha tenido pancreatitis. Si tiene dolores en el área del estómago (abdomen) que son graves y que no desaparecen, interrumpa el uso de JANUVIA y llame inmediatamente a su médico. Es posible que sienta que el dolor se extiende desde el abdomen hasta la espalda. Es posible que el dolor se presente con o sin vómitos. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

JANUVIA funciona mejorando la capacidad propia del organismo de reducir el nivel de azúcar en sangre.

- JANUVIA es una píldora recetada que se toma **una vez al día**.
- JANUVIA, junto con dieta y ejercicio, ayuda a disminuir los niveles de azúcar en sangre en adultos con diabetes tipo 2.
- JANUVIA, por sí sola, probablemente no haga que los niveles de azúcar en sangre disminuyan demasiado (hipoglucemia), ya que actúa menos cuando el nivel de azúcar en sangre es bajo.
- JANUVIA, por sí sola, probablemente no provoque aumento de peso.

Selección de información sobre los riesgos relacionados con JANUVIA (continuación)

No tome JANUVIA si es alérgico a cualquiera de sus ingredientes, incluida la sitagliptina. Pueden presentarse síntomas de reacciones alérgicas graves a JANUVIA, que incluyen erupciones cutáneas, sarpullido e inflamación en rostro, labios, lengua y garganta que pueden causar problemas para respirar o tragar. Si presenta alguno de los síntomas de una reacción alérgica grave, interrumpa el uso de JANUVIA y llame inmediatamente a su médico.

Se han informado problemas renales que en ocasiones requirieron diálisis.

Si toma JANUVIA junto con otros medicamentos que pueden causar niveles bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia), como sulfonilurea o insulina, corre un mayor riesgo de tener niveles bajos de azúcar en sangre. Es posible que deba reducirse su dosis de sulfonilurea o insulina mientras toma JANUVIA. Los signos y síntomas de niveles bajos de azúcar en sangre pueden incluir dolor de cabeza, somnolencia, debilidad, mareos, confusión, irritabilidad, hambre, incremento de la frecuencia cardíaca, sudoración y nerviosismo.

Es posible que su médico le realice análisis de sangre antes y durante su tratamiento con JANUVIA para controlar el funcionamiento de los riñones. Según estos resultados, es posible que su médico le cambie la dosis de JANUVIA. Los efectos secundarios más comunes de JANUVIA son infección de las vías respiratorias superiores, nariz tapada o congestionada y dolor de garganta, y dolor de cabeza.

Se le recomienda que informe a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) acerca de los efectos secundarios negativos de los fármacos recetados. Visite www.fda.gov/medwatch o llame al 1-800-FDA-1088.

Lea la Guía del medicamento en la próxima página para obtener información más detallada.

Para obtener más información, visite espanol.januvia.com.

Hable con su médico sobre JANUVIA hoy mismo.

Januvia®
(sitagliptin)
25 mg, 50 mg, 100 mg tablets

Merck Helps™ | ¿Tiene problemas para pagar su medicamento de Merck? Merck puede ayudarle: www.merckhelps.com



Guía del medicamento

JANUVIA® (jah-NEW-vee-ah) (sitagliptin) Tablets

Lea esta Guía del medicamento detenidamente antes de comenzar a tomar JANUVIA y cada vez que renueve su receta. Podría haber nueva información. Esta información no reemplaza las conversaciones con su médico acerca de su afección médica o su tratamiento. Si tiene alguna pregunta sobre JANUVIA, consulte con su médico o farmacéutico.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre JANUVIA?

Las personas que toman JANUVIA pueden presentar efectos secundarios graves, incluida la inflamación del páncreas (pancreatitis), la cual puede ser grave y ocasionar la muerte.

Ciertos problemas médicos hacen que sea más susceptible de sufrir pancreatitis.

Antes de comenzar a tomar JANUVIA:

Informe a su médico si alguna vez ha tenido

- pancreatitis
- cálculos en la vesícula biliar (cálculos biliares)
- antecedentes de alcoholismo
- niveles altos de triglicéridos en sangre
- problemas renales

Si tiene dolores en el área del estómago (abdomen) que son graves y que no desaparecen, interrumpa el uso de JANUVIA y llame inmediatamente a su médico. Es posible que sienta que el dolor se extiende desde el abdomen hasta la espalda. Es posible que el dolor se presente con o sin vómitos. Estos pueden ser síntomas de pancreatitis.

¿Qué es JANUVIA?

- JANUVIA es un medicamento recetado que se combina con dieta y ejercicio para disminuir los niveles de azúcar en sangre en adultos con diabetes tipo 2.
- No se recomienda JANUVIA para personas con diabetes tipo 1.
- No se recomienda JANUVIA para personas con cetoacidosis diabética (aumento de cetonas en sangre u orina).
- Se desconoce si tiene mayores probabilidades de tener pancreatitis (inflamación del páncreas) mientras toma JANUVIA, si anteriormente ha sufrido pancreatitis.
- Se desconoce si JANUVIA es seguro y eficaz en niños menores de 18 años.

¿Quiénes no deberían tomar JANUVIA?

No tome JANUVIA si:

- es alérgico a cualquiera de los ingredientes de JANUVIA. Consulte el final de esta Guía del medicamento para obtener una lista completa de todos los ingredientes de JANUVIA.

Los síntomas de una reacción alérgica grave a JANUVIA pueden incluir:

- sarpullido
- ronchas rojas con relieve en la piel (urticaria)
- hinchazón de la cara, los labios, la lengua y la garganta que pueden dificultar la respiración o la deglución

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar JANUVIA?

Antes de tomar JANUVIA, informe a su médico si:

- tiene o ha tenido inflamación del páncreas (pancreatitis).
- tiene problemas renales.
- tiene otras afecciones médicas.
- está embarazada o tiene intenciones de quedar embarazada. Se desconoce si JANUVIA perjudicará al feto. Si está embarazada, hable con su médico sobre la mejor manera de controlar su nivel de azúcar en sangre durante el embarazo.
- Registro de embarazos:** si toma JANUVIA en cualquier momento durante su embarazo, hable con su médico sobre cómo participar en el registro de embarazos de JANUVIA. El propósito de este registro es recopilar información sobre su salud y la de su bebé. Puede inscribirse en este registro llamando al 1-800-986-8999.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si JANUVIA se excreta en la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si está tomando JANUVIA.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas, y los suplementos a base de hierbas.

Conozca los medicamentos que toma. Haga una lista de ellos y muéstresela a su médico y farmacéutico cuando le den un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar JANUVIA?

- Tome JANUVIA 1 vez por día exactamente como se lo indique su médico.
- Puede tomar JANUVIA con o sin alimentos.
- Es posible que su médico le realice análisis de sangre periódicamente para controlar el funcionamiento de los riñones. Es posible que su médico le cambie la dosis de JANUVIA según los resultados de sus análisis de sangre.
- Es posible que su médico le diga que tome JANUVIA junto con otros medicamentos para la diabetes. Los niveles bajos de azúcar en sangre pueden presentarse con más frecuencia cuando se toma JANUVIA con ciertos medicamentos para la diabetes. Consulte “**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de JANUVIA?**”.
- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se dé cuenta. Si no se da cuenta hasta que es momento de tomar su próxima dosis, omita la dosis que olvidó y vuelva a seguir su cronograma habitual. No tome dos dosis de JANUVIA al mismo tiempo.
- En caso de haber tomado una cantidad excesiva de JANUVIA, comuníquese de inmediato con su médico o con el Servicio de Toxicología local.
- Cuando el cuerpo experimenta ciertos tipos de estrés, como fiebre, traumatismos (por ejemplo, un accidente automovilístico), infección o cirugía, es posible que cambie la cantidad de medicamento para la diabetes que necesita. Informe a su médico de inmediato si tiene alguna de esas afecciones y siga las instrucciones de su médico.
- Controle su nivel de azúcar en sangre según se lo indique su médico.
- Mientras toma JANUVIA, siga la dieta y el programa de ejercicios que le recetaron.
- Hable con su médico sobre cómo prevenir, reconocer y controlar los niveles bajos de azúcar

en sangre (hipoglucemia), los niveles altos de azúcar en sangre (hiperglucemia) y los problemas que tenga debido a su diabetes.

- Su médico controlará su diabetes con análisis de sangre regulares, incluidos los niveles de azúcar en sangre y su hemoglobina A1C.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de JANUVIA® (sitagliptin) tablets?

Se presentaron efectos secundarios graves en personas que toman JANUVIA.

- Consulte “**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre JANUVIA?**”.
- **Nivel bajo de azúcar en sangre (hipoglucemia).** Si toma JANUVIA junto con otros medicamentos que pueden causar niveles bajos de azúcar en sangre, como sulfonilurea o insulina, corre un mayor riesgo de tener niveles bajos de azúcar en sangre. Es posible que deba reducirse su dosis de sulfonilurea o insulina mientras toma JANUVIA. Los signos y síntomas de niveles bajos de azúcar en sangre pueden incluir:
 - dolor de cabeza
 - somnolencia
 - debilidad
 - mareos
 - confusión
 - irritabilidad
 - hambre
 - incremento de la frecuencia cardíaca
 - sudoración
 - nerviosismo
- **Reacciones alérgicas graves.** Si presenta alguno de los síntomas de una reacción alérgica grave, interrumpa el uso de JANUVIA y llame inmediatamente a su médico. Consulte “**¿Quiénes no deberían tomar JANUVIA?**”.

- **Problemas renales** que en ocasiones requieren diálisis

Los efectos secundarios más comunes de JANUVIA incluyen:

- infección de las vías respiratorias superiores
- nariz tapada o congestionada y dolor de garganta
- dolor de cabeza

JANUVIA puede tener otros efectos secundarios, que incluyen:

- malestar estomacal y diarrea
- hinchazón de manos o piernas, cuando JANUVIA se toma junto con rosiglitazona (Avandia®). Rosiglitazona es otro tipo de medicamento para la diabetes.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de JANUVIA. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Informe a su médico si experimenta efectos secundarios que lo aquejen, que sean inusuales o que no desaparecen.

Llame a su médico para obtener consejos médicos sobre los efectos secundarios. Puede informar a la Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA) acerca de los efectos secundarios al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo se debe almacenar JANUVIA?

Almacene JANUVIA entre 68°F y 77°F (20°C a 25°C).

Mantenga JANUVIA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general acerca del uso de JANUVIA

Los medicamentos a veces se recetan con fines que no se enumeran en las guías de medicamentos. No utilice JANUVIA para tratar una afección para la que no fue recetado. No comparta JANUVIA con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Podría causarles daño.

Esta Guía del medicamento presenta un resumen de la información más importante sobre JANUVIA. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede pedirle al médico o al farmacéutico información adicional sobre JANUVIA que se ha redactado para profesionales de la salud. Para obtener más información, visite www.JANUVIA.com o llame al 1-800-622-4477.

¿Cuáles son los ingredientes de JANUVIA?

Ingrediente activo: sitagliptina

Ingredientes inactivos: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y fumarato estearil de sodio. La película que recubre el comprimido contiene los siguientes ingredientes inactivos: alcohol polivinílico, glicol de polietileno, talco, dióxido de titanio, óxido férrico rojo y óxido férrico amarillo.

¿Qué es la diabetes tipo 2?

La diabetes tipo 2 es una afección en la cual el cuerpo no produce suficiente insulina y aquella que sí se produce no funciona como debería. Su cuerpo también puede producir demasiado azúcar. Cuando esto sucede, el azúcar (glucosa) se acumula en la sangre. Esto puede ocasionar problemas médicos graves.

Los niveles altos de azúcar en sangre pueden disminuirse con dieta y ejercicio, y con ciertos medicamentos cuando sea necesario.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos.

Distribuido por: Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de
 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Para información de patente: www.merck.com/product/patent/home.html

Las marcas comerciales mencionadas en este documento pertenecen a sus respectivas compañías.

Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., una filial de **Merck & Co., Inc.**

Todos los derechos reservados.

Revisado: 02/2014

usmg-mk0431-t-1402r013

DIAB-1037993-0032 03/15

Hirsutismo:

Algunas consideraciones para su evaluación y terapia



Lilian Gonzalez de Pijem

Especialista en Pediatría y Endocrinología Pediátrica
Profesora y Jefe de Sección de Endocrinología
Pediátrica, Escuela de Medicina UPR

El hirsutismo es la aparición de vello terminal en las mujeres, siguiendo una distribución masculina. Afecta a cerca del 5% al 10% de las mujeres. Es imperativo determinar su causa para poder establecer un tratamiento definitivo.

Etiología

Clásicamente se considera que el hirsutismo puede tener un origen a nivel adrenal u ovárico, que a su vez produce una alteración (elevación) en los niveles de andrógenos. Las causas adrenales incluyen el síndrome de Cushing, tumores que producen andrógenos e hiperplasia adrenal congénita, más comúnmente por la deficiencia de la 21-hidroxilasa.

Las causas ováricas del hiperandrogenismo incluyen el síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS) y los tumores de ovarios. Otras etiologías que hay que considerar son el síndrome hiperandrogénico-insulinoresistente-acantosis nigricans (HAIRAN), la hiperprolactinemia que aumenta el sulfato de la dehidroepiandrosterona (DHEA) y el uso de medicación androgénica.

El 20% de las pacientes que visitan a un médico debido a un hiperandrogenismo pueden presentarse con hirsutismo idiopático (IH), con niveles normales de andrógenos y función ovárica normal. Se cree que en estas jóvenes puede haber un aumento de la actividad androgénica periférica. El IH comienza gradualmente en la pubertad y progresa lentamente. El hirsutismo también puede ocurrir en mujeres premenopáusicas por una disminución de la producción de estrógenos con una producción continua de andrógenos.

Patogénesis

El hirsutismo se atribuye a la producción excesiva de andrógenos, o a un aumento en la sensibilidad de los folículos pilosos al andrógeno circulante.

Síntomas

Las jóvenes presentan un aumento del vello terminal en los lados de la cara, labio superior, barbilla, hombros, esternón y abdomen superior. Puede, o no, haber alteraciones en el ciclo menstrual. También se debe evaluar cualquier signo o síntoma de virilización como acné, amenorrea u oligomenorrea, cambios en el timbre de voz, disminución del tamaño del busto, clitoromegalia, entre otros.

Pruebas para el diagnóstico

La evaluación de laboratorio debe incluir niveles de andrógenos, testosterona, DHEA-S, niveles de 24 horas para cortisol libre en orina, estimulación con ACTH para medir la 17-OH-progesterona, LH, FSH, niveles de prolactina y TSH. Además, con un examen de ultrasonido pélvico se podrá detectar ovarios poliquísticos o una tumoración o neoplasia ovárica. MRI o CT del área adrenal también es útil en el diagnóstico.

Tratamiento

Antes de comenzar ningún medicamento se recomiendan una buena dieta y ejercicio. La obesidad en la parte superior del cuerpo se asocia a niveles bajos de la globulina que fija las hormonas sexuales, lo que aumenta la testosterona libre. También se han utilizado cremas o métodos depilatorios, láser, etc.

Entre los medicamentos más utilizados están las pastillas anticonceptivas, los bloqueadores de andrógenos como la espironolactona, el acetato de ciproterona, los inhibidores de la 5-alfa-reductasa, los glucocorticoides (cuando la causa es una hiperplasia adrenal), entre otros.

Conclusión

El hirsutismo es una manifestación que requiere una evaluación profunda antes de iniciarse el tratamiento especializado. 

Bebidas endulzadas y menarquia temprana

Francisco Nieves Rivera, MD, FAAP

Catedrático UPR
Endocrinólogo Pediátrico



La evidencia científica muestra que hay una relación entre el consumo de bebidas endulzadas y la menarquia a menor edad. Hay datos, desde principios de la década de 1990, que muestran en 1 de cada 6 niñas la aparición de características sexuales (vello púbico, crecimiento mamario, entre otros) a más temprana edad de lo que se definía como normal. Incluso, hay estudios que reportan un descenso en la edad de la menarquia en hasta 4 meses.¹ Esto ha llevado a revisar la definición de la aparición de características sexuales secundarias.

Factores relacionados con la menarquia temprana

Además del origen étnico, hay otros factores que se han considerado en la menarquia a temprana edad. Estos son: el que la madre haya tenido la menarquia también temprano en la vida, haber tenido bajo peso al nacer, ser obeso, haber sido adoptado, ausencia de la figura paterna en el hogar y posible exposición a sustancias disruptoras del sistema endocrino.¹⁻²

Estudio: bebidas endulzadas y menarquia

Recientemente, se estudió en una población de niñas el impacto que el consumo de bebidas endulzadas podía tener en la edad de la menarquia. Esto se hizo sobre la base de datos de un ensayo clínico conocido como GUTS –*Growing up Today Study*–, que es un estudio prospectivo sobre 16 000 niños, iniciado en 1989 como subestudio del *Nurses' Health Study II* en 14 estados de los Estados Unidos. Se presentó un cuestionario inicial a los participantes, desde 1996, que incluyó características personales entre los 9 y los 14 años. Esto se repitió anualmente. Para el análisis final y las conclusiones del estudio se incluyó en total a 5581 niñas. A cada participante se le preguntó con qué frecuencia consumía una porción típica de bebida. Una porción correspondía a una lata o vaso de refresco, a un vaso de bebida de frutas no carbonatadas o a un vaso/lata/botella de té endulzado. El total del consumo de bebidas endulzadas

se estimó como la suma de bebidas de frutas endulzadas y a los refrescos que no son de dieta y té endulzado.³

Resultados del estudio

Los investigadores encontraron que las jóvenes entre 9 y 18,5 años que reportaron consumir más de 1,5 porciones de bebidas endulzadas al día tenían en promedio un 26% mayor de probabilidad de tener la menarquia al mes siguiente cuando se les comparaba con aquellas que consumían menos de 2 porciones de bebidas endulzadas por semana. Esto se observó también después de ajustar las variables ya conocidas que pueden influenciar la edad en que ocurre la primera menstruación. En otras palabras, en este estudio prospectivo de niñas de los Estados Unidos, con seguimiento por 5 años, se encontró que aquellas jóvenes que consumieron más de 1,5 porciones de bebidas endulzadas al día reportaban la aparición de la menarquia en promedio 2,7 meses antes que las que consumieron menos de 2 porciones por semana. (La representación de minorías fue exigua, por lo que no se pudo hacer comparaciones entre estos grupos.)

Comentario

A pesar de que tuvo ciertas limitaciones, el estudio muestra que el consumo de bebidas endulzadas se asocia a la aparición del primer periodo menstrual antes de lo esperado. Esto cobra singular importancia en vista del aumento en el riesgo de cáncer de seno estimado en un 5% por cada año cuando se adelanta la aparición de la menarquia.³⁻⁵ 

Referencias

1. Fuqua J. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2198-2207.
2. Carel J, Leger J. *N Engl J Med* 2008; 358:2366-2377.
3. Carville JL, Willett WC, Spiegelman D, Hertzmark E, Rich-Edwards J, Frazier AL, Michel KB. *Reproductive Endocrinology*. 2015; 30:675-683.
4. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, de Vivo. *Int J Cancer* 2011;126: 208-216.
5. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012;13: 1141-1151.