República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-1440-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Marzo de 2020

Referencia: EX-2019-105833957-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-105833957-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos, información para el paciente e instrucciones de uso para la especialidad medicinal denominada XULTOPHY® / INSULINA DEGLUDEC-LIRAGLUTIDA, forma farmacéutica: Solución inyectable en lapicera prellenada, autorizada por Certificado Nº 58.213.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos Nº 16.463, Decreto Nº 150/92.

Que en IF-2019-111793919-APN-DECBR#ANMAT y en PV-2020-02572707- APN-DECBR#ANMAT obran los Informes Técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízanse a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. los nuevos rótulos, prospectos, información para el paciente e instrucciones de uso presentados para la especialidad medicinal denominada XULTOPHY® / INSULINA DEGLUDEC-LIRAGLUTIDA, forma farmacéutica: Solución inyectable en lapicera prellenada, autorizada por Certificado Nº 58.213.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de rótulos que consta en el Anexo IF-2020-04939254-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2020-04939301-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2020-04939198-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Acéptase el texto de instrucciones de uso que consta en el Anexo IF-2020-04939166-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexos; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-105833957-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.03.18 14:28:29 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.18 14:29:10 -03:00

ORIGINAL

Proyecto de Rótulo

XULTOPHY®
INSULINA DEGLUDEC / LIRAGLUTIDA (100 unidades/ml - 3,6mg/ml)

Solución inyectable en lapicera prellenada
Uso subcutáneo

Industria Danesa **Venta Bajo Receta**

Composición cuali-cuantitativa
1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec y 3,6 mg liraglutida (obtenidas por tecnología ADN recombinante).
Una lapicera prellenada contiene 3 ml equivalentes a 300 unidades de insulina degludec y 10,8 mg de liraglutida. Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0,036 mg de liraglutida.

Excipientes: Glicerol, Fenol, Acetato de zinc, Ácido clorhídrico e Hidróxido de sodio (para ajuste de pH), Agua para inyectables.

Posología – Forma de administración: Ver prospecto adjunto.
Usar sólo si la solución es transparente e incolora.
Para uso de una sola persona.

Conservación:
Antes del uso: Conservar en heladera (2°C a 8°C). Mantener alejado del congelador. No congelar.
Una vez abierto: el producto puede almacenarse por un máximo de 21 días, a temperaturas inferiores a 30ºC o en heladera (2°C a 8°C). No congelar.

Mantener el capuchón en la lapicera para proteger de la luz.

Presentación: cartucho de 3 ml de solución en lapicera prellenada, multidosis y descartable. (envases conteniendo 1, 3 y 5 lapiceras prellenadas x 3 ml)

La lapicera está diseñada para utilizarse con las agujas NovoFine®/NovoTwist® de hasta 8 mm de longitud. Las agujas no están incluidas.
Descartar las agujas después de cada inyección.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Disposición N° .....
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 58.213

Importado por:
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.
Domingo de Acassuso 3780/90,
1° Piso "A" (Noreste), Olivos, Pcia. de Buenos Aires
Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.
Servicio de Atención al Cliente: 0800-345-NOVO (6686)

Elaborado por:
Novo Nordisk A/S
Novo Allé, 2880, Bagsvaerd, Dinamarca.
© 2019
Novo Nordisk A/S

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-04939254-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 22 de Enero de 2020

Referencia: ROTULO XULTOPHY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.22 19:25:45 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.22 19:25:24 -03:00

Proyecto de Prospecto para profesionales

XULTOPHY®

INSULINA DEGLUDEC/LIRAGLUTIDA (100 unidades/ml - 3,6 mg/ml)

Solución inyectable en lapicera prellenada

Industria Danesa **Venta Bajo Receta**

Composición
1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec* y 3,6 mg de liraglutida*.

*Producidas por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

Una lapicera prellenada contiene 3 ml, equivalentes a 300 unidades de insulina degludec y 10,8 mg de liraglutida.

Cada unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0,036 mg de liraglutida.

Excipientes: Glicerol, Fenol, Acetato de zinc, Ácido clorhídrico e Hidróxido de sodio (para ajuste de pH), Agua para inyectables.

Forma Farmacéutica
Solución inyectable.
Solución transparente, incolora e isotónica.

Acción Terapéutica
Grupo farmacoterapéutico: Fármacos utilizados en diabetes. Insulinas y análogos de acción prolongada para inyección. Código ATC: A10AE56

Indicaciones Terapéuticas
Xultophy® está indicado en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 con control inadecuado para mejorar el control glucémico, como complemento de la dieta y el ejercicio, en combinación con otros medicamentos orales para el tratamiento de la diabetes. Para consultar los resultados del estudio con respecto a las combinaciones, los efectos sobre el control glucémico y las poblaciones estudiadas ver *Advertencias y Precauciones especiales de uso*, *Interacción con otras especialidades medicinales y otras formas de interacción y Propiedades farmacodinámicas.*

Propiedades farmacodinámicas
Mecanismo de acción
Xultophy® es un medicamento combinado que consiste en insulina degludec y liraglutida que tienen mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico.

Insulina degludec es una insulina basal que forma multihexámeros solubles cuando se la administra por vía subcutánea, dando lugar a la formación de un depósito desde el cual la insulina degludec se absorbe lenta y continuamente hacia la circulación conduciendo a un efecto hipoglucemiante plano y estable de la insulina degludec con una baja variabilidad día a día en la acción de la insulina.

La insulina degludec se une específicamente al receptor de la insulina humana y produce los mismos efectos farmacológicos que la insulina humana.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El efecto hipoglucemiante de la insulina degludec se debe a que facilita la absorción de la glucosa al unirse a los receptores de insulina en las células musculares y del tejido graso, y a que inhibe al mismo tiempo la producción hepática de glucosa.

Liraglutida es un análogo del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) con 97 % de homología de secuencia con el GLP-1 humano que se une y activa el receptor de GLP-1 (GLP-1 R). Tras la administración subcutánea, el perfil de acción prolongado se basa en tres mecanismos: auto asociación, que se traduce en una absorción lenta ; unión a la albúmina y una estabilidad enzimática superior con respecto a las enzimas dipeptidil peptidasa IV (DPP- IV) y endopeptidasa neutra (EPN), cuyo resultado es una vida media plasmática prolongada.

La acción de liraglutida es mediada a través de una interacción específica con los receptores de GLP-1 y mejora el control glucémico al reducir la glucosa en sangre postprandial y en ayunas. Liraglutida estimula la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón inadecuadamente elevada, de una manera glucosa-dependiente. Por lo tanto, cuando el nivel de glucosa en sangre es elevado, se estimula la secreción de insulina y se inhibe la secreción de glucagón. En cambio, durante hipoglucemia, liraglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta a la secreción de glucagón. El mecanismo hipoglucemiante también implica un leve retraso en el vaciado gástrico.

Liraglutida reduce el peso corporal y la masa grasa corporal a través de mecanismos que implican la reducción del apetito y de la ingesta calórica.

El GLP-1 es un regulador fisiológico del apetito y de la ingesta de alimentos, pero el mecanismo exacto de acción no está completamente claro. En estudios llevados a cabo con animales, la administración periférica de liraglutida supuso la absorción en regiones específicas del cerebro implicadas en la regulación del apetito, donde liraglutida, a través de la activación específica de GLP-1R, aumentó las señales de saciedad básicas y redujo las señales de hambre básicas que permitieron perder peso.

Los receptores del GLP-1 también se expresan en localizaciones específicas en el corazón, el sistema vascular, el sistema inmunitario y los riñones. En los modelos murinos de aterosclerosis, liraglutida previno la progresión de la placa aórtica y redujo la inflamación en la placa. Además, liraglutida tuvo un efecto beneficioso sobre los lípidos plasmáticos. Liraglutida no redujo el tamaño de las placas ya establecidas.

Efectos farmacodinámicos

Xultophy® tiene un perfil de acción farmacodinámico estable con una duración de acción que refleja la combinación de los perfiles de acción individuales de insulina degludec y liraglutida, que permite la administración de Xultophy® una vez al día, a cualquier hora del día, con o sin alimentos. Xultophy® mejora el control glucémico mediante una disminución prolongada de los niveles de glucosa en plasma en ayunas y los niveles de glucosa postprandial después de todas las comidas.

La reducción de la glucosa postprandial se ha confirmado en un subestudio consistente en una prueba estandarizada con comida, de 4 horas de duración, en pacientes no controlados en tratamiento con metformina sola o en combinación con pioglitazona. *Xultophy®* redujo la fluctuación postprandial de la glucosa plasmática (media durante 4 horas) significativamente más que insulina degludec. Los resultados fueron similares en el caso de *Xultophy®* y liraglutida.

Propiedades farmacocinéticas

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En general, las propiedades farmacocinéticas de insulina degludec y liraglutida no se vieron afectadas de manera clínicamente relevante cuando se las administra como Xultophy®, en comparación con inyecciones independientes de insulina degludec y liraglutida.

A continuación se indican las propiedades farmacocinéticas de Xultophy®, a menos que se especifique que los datos presentados se refieren a la administración de insulina degludec o liraglutida solas.

Absorción
La exposición total de insulina degludec fue equivalente tras la administración de Xultophy® en comparación con insulina degludec sola, mientras que la C_{max} fue superior en un 12%. La exposición total de liraglutida fue equivalente tras la administración de Xultophy® en comparación con liraglutida sola, mientras que la C_{max} fue inferior en un 23%. Las diferencias no se consideraron de relevancia clínica ya que el tratamiento con Xultophy® se inicia y se ajusta de acuerdo con los objetivos de glucosa en sangre de cada paciente.

La exposición a insulina degludec y liraglutida aumentó proporcionalmente con la dosis de Xultophy® dentro de todo el rango de dosis, según un análisis farmacocinético de la población.

El perfil farmacocinético de Xultophy® es consistente con la administración una vez al día y la concentración en estado estacionario de insulina degludec y liraglutida se alcanza después de 2-3 días de la administración diaria.

Distribución
Insulina degludec y liraglutida se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas (>99% y >98%, respectivamente).

Biotransformación
Insulina degludec
La degradación de la insulina degludec es similar a la de la insulina humana; todos los metabolitos formados son inactivos.

Liraglutida
Durante las 24 horas después de la administración de una sola dosis radiomarcada de [^{3}H]-liraglutida a sujetos sanos, el componente principal en el plasma fue liraglutida intacta. Se detectaron dos metabolitos menores en plasma (≤9% y ≤5% de la exposición a radioactividad total en plasma). Liraglutida se metaboliza de una manera similar a las proteínas de gran tamaño, sin haberse identificado un órgano específico como principal vía de eliminación.

Eliminación
La vida media de la insulina degludec es de aproximadamente 25 horas y la vida media de liraglutida es de aproximadamente 13 horas.

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
La edad no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de *Xultophy®* según los resultados de un análisis farmacocinético sobre una población compuesta por pacientes adultos de hasta 83 años tratados con *Xultophy®*.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Sexo
El sexo no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de *Xultophy*® según los resultados de un análisis farmacocinético poblacional.

Origen étnico
El origen étnico no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de *Xultophy*® según los resultados de un análisis farmacocinético poblacional incluyendo grupos de población blanca, negra, india, asiática e hispanoamericana.

Insuficiencia renal
Insulina degludec
No hay diferencias en la farmacocinética de la insulina degludec entre sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal.

Liraglutida
La exposición a liraglutida disminuyó en pacientes con insuficiencia renal en comparación con los individuos con una función renal normal. La exposición a liraglutida disminuyó un 33%, un 14%, un 27% y un 26% en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina, ClCr 50-80 ml/min), moderada (ClCr 30-50 ml/min) y grave (ClCr < 30 ml/min) y con enfermedad renal en etapa terminal con necesidad de diálisis, respectivamente.
Del mismo modo, en un estudio clínico de 26 semanas, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal moderada (ClCrl 30-59 ml/min) tuvieron una exposición a liraglutida un 26 % menor cuando se comparó con un estudio separado que incluyó pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con función renal normal o insuficiencia renal leve.

Insuficiencia hepática
Insulina degludec
No hay diferencias en la farmacocinética de la insulina degludec entre sujetos sanos y pacientes con insuficiencia hepática.

Liraglutida
Se evaluó la farmacocinética de liraglutida en pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática en un ensayo de dosis única. La exposición a liraglutida disminuyó un 13-23% en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada en comparación con los sujetos sanos. La exposición fue significativamente menor (44%) en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación Child Pugh > 9).

Población pediátrica
No se han realizado estudios con Xultophy® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Posología y Modo de administración
Modo de administración
Xultophy® sólo debe administrarse por vía subcutánea.
Xultophy® no se debe administrar por vía intravenosa o por vía intramuscular.

Xultophy® se administra por vía subcutánea en el muslo, parte superior del brazo o en el abdomen. Siempre se debe rotar el punto de inyección dentro de la misma región con el fin de reducir el riesgo de lipodistrofia. Para más instrucciones sobre la administración, ver *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Xultophy® no debe extraerse con jeringa desde el cartucho de la lapicera prellenada (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Se debe instruir al paciente para utilizar siempre una aguja nueva. La reutilización de agujas aumenta el riesgo de bloqueo de la aguja, lo que puede causar una dosificación insuficiente o sobredosis. En caso de que la aguja se bloquee, el paciente debe seguir las instrucciones detalladas en las instrucciones de uso que acompañan al prospecto (ver *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).*

Posología
Xultophy® se administra una vez al día por vía subcutánea. Xultophy® se puede administrar en cualquier momento del día, preferiblemente a la misma hora.

La dosificación de Xultophy® varía en función de las necesidades individuales de cada paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico a través de un ajuste de la dosis basado en el nivel de glucosa plasmática en ayunas.

Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante.

Para los pacientes que olviden administrarse una dosis es aconsejable que, cuando se den cuenta de ello, se la administren y, a continuación, reanuden su esquema de dosificación habitual de una vez al día. Siempre debe garantizarse un mínimo de 8 horas entre las inyecciones. Esta norma también es aplicable cuando no es posible la administración a la misma hora del día.

Xultophy® se administra en forma de unidades de dosis. Una unidad de dosis de Xultophy® contiene 1 unidad de insulina degludec y 0,036 mg de liraglutida. La lapicera prellenada puede proporcionar desde 1 hasta 50 unidades de dosis en una inyección, en incrementos de a una unidad de dosis. La dosis diaria máxima de Xultophy® es de 50 unidades de dosis (50 unidades de insulina degludec y 1,8 mg de liraglutida). El contador de dosis de la lapicera muestra el número de unidades de dosis.

En combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales
La dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 10 unidades de dosis (10 unidades de insulina degludec y 0,36 mg liraglutida).

Es posible añadir Xultophy® a un tratamiento existente con antidiabéticos orales. Cuando se añade Xultophy® a una terapia con sulfonilurea, se debe considerar la disminución de la dosis de sulfonilurea (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

Cambio desde un agonista del receptor de GLP-1
Antes de iniciar el tratamiento con Xultophy®, se debe interrumpir el tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1. Al cambiar desde un agonista del receptor de GLP-1, la dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0,6 mg de liraglutida) (ver *Propiedades farmacodinámicas*). No se debe superar la dosis inicial recomendada. Se debe tener en cuenta su tiempo de acción prolongado. Si se cambia desde un agonista del receptor de GLP-1 de acción prolongada (por ejemplo, de administración una vez a la semana). Se debe iniciar el tratamiento con Xultophy® en el momento en el que se debería recibir la siguiente dosis del agonista del receptor de GLP-1 de acción prolongada. Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y en las primeras semanas después de éste.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cambio desde insulina basal
El tratamiento con insulina basal debe interrumpirse antes de iniciar el tratamiento con Xultophy®. Al cambiar desde el tratamiento con insulina basal, la dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 16 unidades de dosis (16 unidades insulina degludec y 0,6 mg liraglutida) (Ver *Advertencias y Precauciones especiales de uso* y *Propiedades farmacodinámicas).* No se debe superar la dosis inicial recomendada. Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y en las primeras semanas después de éste.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad a alguno o a ambos principios activos, o a alguno de los excipientes (ver *Composición)*.

Advertencias y precauciones especiales de uso
Xultophy® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia
Puede producirse hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la necesaria. La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no planificado, pueden producir hipoglucemia. En combinación con sulfonilurea, es posible disminuir el riesgo de hipoglucemia reduciendo la dosis de sulfonilurea. Enfermedades concomitantes renales, hepáticas o enfermedades que afectan a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de Xultophy®. Los pacientes cuyo control glucémico ha mejorado notablemente (por ejemplo, mediante la intensificación de la terapia) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y deberán ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia (ver *Reacciones adversas*) pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración. El efecto prolongado de Xultophy® podría retrasar la recuperación de una hipoglucemia.

Hiperglucemia
La dosificación inadecuada y/o interrupción del tratamiento antidiabético, pueden ocasionar hiperglucemia y potencialmente coma hiperosmolar. En el caso de que se interrumpa el tratamiento con Xultophy®, asegúrese de que se sigan las instrucciones de inicio de un tratamiento antidiabético alternativo.
Asimismo, enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden provocar hiperglucemia y, por lo tanto, aumentar la necesidad del tratamiento antidiabético. Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de manera gradual a lo largo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia miccional, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, y la pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. Se debe considerar la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia grave. Los acontecimientos hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética la cual es potencialmente letal.

Combinación de pioglitazona e insulina
Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulinas, se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de la insuficiencia cardíaca. Esto se debe tener en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y Xultophy®. Si se utiliza tal combinación, se deben controlar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Trastornos oculares
La intensificación del tratamiento con insulina, un componente de Xultophy®, con una mejoría brusca del control glucémico, puede asociarse a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que la mejora del control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Formación de anticuerpos
La administración de Xultophy® puede provocar la formación de anticuerpos anti insulina degludec y/o liraglutida. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos puede hacer necesario un ajuste de la dosis de Xultophy® para corregir una tendencia a la hiperglucemia o hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollaron anticuerpos específicos anti insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada a la insulina humana o anticuerpos anti liraglutida tras el tratamiento con Xultophy®. La formación de anticuerpos no se ha asociado con una reducción en la eficacia de Xultophy®.

Pancreatitis aguda
Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Xultophy®, y este no se debe reanudar si se confirma el diagnóstico.

Eventos adversos tiroideos
Se han reportado eventos adversos tiroideos, tales como bocio, en estudios clínicos con agonistas del receptor GLP-1 incluyendo liraglutida y especialmente en pacientes con enfermedad de la tiroides preexistente. Por lo tanto, Xultophy® se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética
No existe experiencia clínica con Xultophy® en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xultophy® en estos pacientes.

Deshidratación
Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda, en estudios clínicos con agonistas del receptor GLP-1, incluyendo liraglutida, un componente de Xultophy®. Pacientes tratados con Xultophy® deben ser advertidos acerca del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Cómo evitar errores de medicación
Se debe indicar a los pacientes que comprueben siempre la etiqueta de la lapicera antes de cada inyección para evitar confusiones entre Xultophy® y otros medicamentos inyectables para la diabetes.
El paciente debe verificar visualmente las unidades de dosis seleccionadas en el contador de dosis de la lapicera. Por lo tanto, es imprescindible que los pacientes que se inyectan a sí mismos puedan leer el contador de dosis en la lapicera. Se debe indicar a los pacientes no videntes o con visión reducida que siempre busquen ayuda/asistencia de una persona sin problemas de visión y que esté entrenada en el uso de dispositivos de administración de insulina.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Para evitar errores de dosificación y posibles sobredosis, los pacientes y los profesionales de la salud nunca deben utilizar una jeringa para extraer el medicamento desde el cartucho de la lapicera prellenada.

En caso de que la aguja se bloquee, el paciente debe seguir las instrucciones detalladas en las instrucciones de uso que acompañan al prospecto (ver *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).*

Poblaciones no estudiadas
No se ha estudiado el cambio a Xultophy® desde dosis de insulina basal <20 y >50 unidades.

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la *New York Heart Association (NYHA)* y, por lo tanto, el uso de *Xultophy®* no se recomienda en estos pacientes.

Excipientes
Xultophy® contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción
Interacciones farmacodinámicas
No se han realizado estudios de interacciones con Xultophy®.
Existen ciertas sustancias que afectan al metabolismo de la glucosa y pueden requerir un ajuste de la dosis de Xultophy®.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de Xultophy®:
Productos antidiabéticos, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden incrementar los requerimientos de Xultophy®:
Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.
Octreotida y lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de Xultophy®.
El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de Xultophy®.

Interacciones farmacocinéticas
Los datos procedentes de la investigación *in vitro* sugieren que la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacocinéticas relacionadas con la interacción de CYP y la unión a proteínas plasmáticas es baja, tanto para liraglutida como para la insulina degludec.

El leve retraso en el vaciamiento gástrico asociado a liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos que se administran por vía oral de forma concomitante.
Estudios de interacción no han demostrado retraso clínicamente significativo en la absorción.

Warfarina y otros derivados de la cumarina
No se han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir una interacción clínicamente significativa con principios activos con escasa solubilidad o índice terapéutico estrecho, tales como la warfarina. Al inicio del tratamiento con Xultophy® en pacientes

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un control más frecuente de la RIN (Relación Internacional Normalizada).

Paracetamol
Liraglutida no modificó la exposición total del paracetamol tras la administración de una dosis única de 1000 mg. Se produjo una disminución del 31% en la C_{max} de paracetamol y un retraso en el t_{max} medio de hasta 15 minutos. No es necesario un ajuste de dosis en el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina
Liraglutida no modificó la exposición total de atorvastatina en un grado clínicamente relevante tras la administración de una dosis única de 40 mg de atorvastatina. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. Se produjo una disminución del 38% en la C_{max} de atorvastatina y el t_{max} medio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

Griseofulvina
Liraglutida no modificó la exposición total de griseofulvina tras la administración de una dosis única de 500 mg de griseofulvina. Se produjo un aumento del 37% en la C_{max} de griseofulvina y el t_{max} medio permaneció inalterado. No es necesario un ajuste de dosis de griseofulvina ni de otros compuestos de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina
La administración de una única dosis de 1 mg de digoxina con liraglutida produjo una reducción en el ABC (área bajo la curva) de digoxina de un 16%; la C_{max} disminuyó un 31%. Se produjo un retraso en el tiempo medio requerido para alcanzar la concentración máxima (t_{max}) de digoxina de 1 h a 1,5 h. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina en base a estos resultados.

Lisinopril
La administración de una única dosis de 20 mg de lisinopril con liraglutida mostró una reducción en el ABC de lisinopril de un 15%; la C_{max} disminuyó un 27%. Se produjo un retraso en el t_{max} medio del lisinopril que pasó de 6 h a 8 h con liraglutida. No es necesario un ajuste de dosis de lisinopril en base a estos resultados.

Anticonceptivos orales
Tras la administración de una única dosis de un medicamento anticonceptivo oral, liraglutida disminuyó la C_{max} de etinilestradiol y levonorgestrel un 12% y un 13% respectivamente. Se produjo un retraso en el t_{max} de alrededor de 1,5 h con liraglutida para ambos compuestos. No se observó ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición general al etinilestradiol ni al levonorgestrel. Se prevé por lo tanto que el efecto anticonceptivo permanezca inalterado cuando se administran de forma conjunta con liraglutida.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
No hay experiencia clínica con el uso de Xultophy®, insulina degludec o liraglutida en mujeres embarazadas.
Se debe interrumpir el tratamiento con Xultophy® en caso de que una paciente desee quedar embarazada o si se produce un embarazo.
Los estudios sobre reproducción en animales con insulina degludec no han revelado diferencias entre la insulina degludec y la insulina humana con relación a embriotoxicidad y a teratogenicidad. Los estudios en animales con liraglutida han mostrado toxicidad

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

reproductiva (ver *Datos preclínicos de seguridad*). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Lactancia
No hay experiencia clínica con el uso de Xultophy® durante la lactancia. Se desconoce si la insulina degludec o liraglutida se excretan en la leche materna. Dada la falta de experiencia, no se debe usar Xultophy® durante el período de lactancia.
En ratas, la insulina degludec se secreta en la leche, la concentración en la leche fue menor a la concentración en plasma. Estudios realizados en animales han demostrado que la transferencia a la leche de liraglutida y metabolitos de estrecha relación estructural es baja. Estudios preclínicos con liraglutida han mostrado una reducción en el crecimiento neonatal relacionada con el tratamiento en crías de rata lactantes (ver *Datos preclínicos de seguridad*)

Fertilidad
No existe experiencia clínica con Xultophy® en relación con la fertilidad.
Los estudios sobre reproducción animal con insulina degludec no han revelado efectos adversos sobre la fertilidad. Los estudios en animales con liraglutida no han revelado efectos nocivos relacionados con la fertilidad, aparte de una ligera disminución en el número de implantes vivos.

Poblaciones especiales
***Pacientes de edad avanzada* (≥65 años)**
Xultophy® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis.

Insuficiencia renal
Cuando se administra Xultophy® en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis.
No se puede recomendar el uso de Xultophy® en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal. (Ver *Propiedades farmacodinámicas* y *Propiedades farmacocinéticas*)

Insuficiencia hepática
Xultophy® Se puede utilizar en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se debe intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de forma individualizada. Debido al componente liraglutida, no se recomienda usar Xultophy® en pacientes con insuficiencia hepática grave (Ver *Propiedades farmacocinéticas*).

Población pediátrica
No existe una recomendación de uso específica para Xultophy® en la población pediátrica.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias
La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes con diabetes puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede suponer un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de especial importancia (por ejemplo, conducir u operar maquinarias).
Se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El programa de desarrollo clínico de Xultophy® incluyó aproximadamente 1.900 pacientes tratados con Xultophy®.

La hipoglucemia y las reacciones adversas gastrointestinales fueron las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con Xultophy® (ver debajo *"Descripción de reacciones adversas seleccionadas"*).

Lista de reacciones adversas tabulada

A continuación se indican las reacciones adversas asociadas a Xultophy® , listadas según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. Las categorías de frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 – Reacciones adversas notificadas en estudios controlados de fase 3

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Urticaria
	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipoglucemia
	Frecuentes	Disminución del apetito
	Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Nauseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distensión abdominal
	Poco frecuentes	Eructos, flatulencia
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis (incluida pancreatitis necrotizante)
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Colelitiasis
	Poco frecuentes	Colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Sarpullido
	Poco frecuentes	Prurito
	Poco frecuentes	Lipodistrofia adquirida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacción en la zona de inyección
	Frecuencia no conocida	Edema periférico
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de lipasa
	Frecuentes	Aumento de amilasa
	Poco frecuentes	Aumento de la frecuencia cardíaca

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Puede producirse hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la necesaria. Una hipoglucemia severa puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a un deterioro de la función cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia en general se producen en forma repentina. Estos pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad en la concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones. Para consultar la frecuencia de hipoglucemias, ver *Propiedades farmacodinámicas*.

Reacciones alérgicas
Se han reportado reacciones alérgicas (que se manifiestan con signos y síntomas tales como urticaria (0,3% de los pacientes tratados con Xultophy®), sarpullido (0,7%), prurito (0,5%) y/o hinchazón facial (0,2%)) asociadas al uso de Xultophy®. Durante la comercialización de liraglutida, se han reportado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales, tales como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente mortales.

Reacciones adversas gastrointestinales
Las reacciones adversas gastrointestinales pueden ocurrir con mayor frecuencia al comienzo del tratamiento con Xultophy® y suelen disminuir al cabo de pocos días o semanas de tratamiento continuado. Se reportaron náuseas en el 7,8% de los pacientes, de carácter transitorio en la mayoría de los casos. La proporción de pacientes que reportaron náuseas por semana en cualquier momento del tratamiento fue inferior al 4%. Se reportaron diarrea y vómitos en el 7,5% y 3,9% de los pacientes, respectivamente. La frecuencia de las náuseas y diarrea fue "frecuente" en el caso de Xultophy® y "muy frecuente" en el de liraglutida. Además, se ha reportado estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, eructos, flatulencia y disminución del apetito en hasta el 3,6% de los pacientes tratados con Xultophy®.

Reacciones en el sitio de inyección
Se han reportado reacciones en el sitio de inyección (incluyendo hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, hinchazón, cambios de color, prurito, calor e hinchazón en el sitio de inyección) en el 2,6% de los pacientes tratados con Xultophy®. Estas reacciones usualmente son leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuado.

Lipodistrofia
La lipodistrofia (incluyendo la lipohipertrofia y lipoatrofia) se pueden producir en el sitio de inyección. La rotación continua del sitio de inyección dentro de la zona de inyección puede contribuir con la reducción del riesgo de desarrollar estas reacciones.

Aumento de la frecuencia cardíaca
En estudios clínicos con Xultophy® se ha observado un aumento medio de la frecuencia cardíaca desde el nivel basal, de hasta 2 o 3 latidos más por minuto. En el estudio clínico LEADER, no se observó impacto clínico a largo plazo del aumento de la frecuencia cardíaca en el riesgo de eventos cardiovasculares con liraglutida (un componente de Xultophy®). (Ver *Propiedades farmacodinámicas*).

Eficacia clínica y seguridad
La eficacia y seguridad de Xultophy® fueron evaluadas en siete estudios clínicos aleatorizados, controlados, con grupos paralelos de fase 3 en diferentes poblaciones de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

sujetos con diabetes mellitus tipo 2 definidas por los tratamientos antidiabéticos previos. Los tratamientos comparadores constaban de insulina basal, terapia con AR GLP-1, placebo y un régimen bolo-basal. Los estudios tuvieron una duración de 26 semanas y aleatorizaron entre 199 y 833 pacientes a Xultophy®. Uno de los estudios se extendió a 52 semanas. En todos los estudios, se administró una dosis de inicio de acuerdo a las indicaciones y se utilizó un régimen de titulación de dos veces por semana para Xultophy® (ver Tabla 2). El mismo algoritmo de titulación se aplicó para los comparadores de insulinas basales. En seis estudios, Xultophy® produjo mejorías clínica y estadísticamente significativas en el control glucémico frente a los comparadores según las medida de hemoglobina glicada A1c (HbA1c), mientras que un estudio demostró una reducción similar de HbA1c en ambos brazos de tratamiento.

Tabla 2 – Titulación de Xultophy®

Glucosa plasmática previa al desayuno*		**Ajuste de dosis (dos veces a la semana)**
mmol/l	**mg/dl**	**Xultophy® (unidades de dosis)**
<4.0	**<72**	**-2**
4.0–5.0	**72–90**	**0**
>5.0	**>90**	**+2**

*Glucosa plasmática medida por el paciente. En el ensayo que investigaba Xultophy® añadido a la sulfonilurea, el objetivo fue 4,0-6,0 mmol/l.

Control glucémico

Añadido a medicamentos hipoglucemiantes orales

La adición de Xultophy® a metformina sola o en combinación con pioglitazona en un estudio de 26 semanas aleatorizado, controlado y abierto, resultó en que un 60,4% de los pacientes tratados con Xultophy® alcanzaron un objetivo de HbA1c <7% sin episodios hipoglucémicos confirmados tras 26 semanas de tratamiento. La proporción fue significativamente superior a la observada con insulina degludec (40,9%, odds ratio 2,28, p<0,0001) y similar a la observada con liraglutida (57,7%, odds ratio 1,13, p=0,3184). Los resultados principales del estudio se observan en la Figura 1 y en la Tabla 3.

Las tasas de hipoglucemia confirmada fueron inferiores con Xultophy® que con insulina degludec, independientemente del control glucémico, ver Figura 1. La tasa por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes) con hipoglucemia grave, definida como un episodio que requirió asistencia de otra persona, fue del 0,01 (2 pacientes de un total de 825) para Xultophy®, de 0,01 (2 pacientes de un total de 412) para insulina degludec y de 0,00 (0 pacientes de un total de 412) para liraglutida. La tasa de eventos hipoglucémicos nocturnos fue similar con los tratamientos de Xultophy® e insulina degludec.

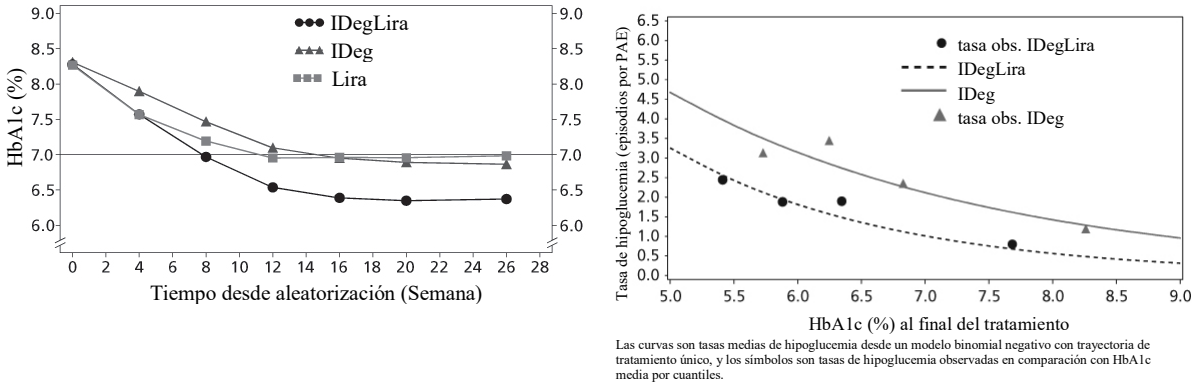
En general, los pacientes tratados con Xultophy® experimentaron menos efectos adversos gastrointestinales que los pacientes tratados con liraglutida. Esto se puede deber al aumento más lento en la dosis del componente liraglutida al inicio del tratamiento con Xultophy® en comparación con el uso de liraglutida solo.

La eficacia y seguridad de Xultophy® se mantuvieron durante las 52 semanas de tratamiento. La reducción en la HbA1c desde el nivel basal a las 52 semanas fue del 1,84%

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

con Xultophy® con una diferencia de tratamiento estimada de -0,65% comparado con liraglutida (p<0,0001) y -0,46% comparado con insulina degludec (p<0,0001). El peso corporal se redujo en 0,4 kg con una diferencia de tratamiento estimada entre Xultophy® e insulina degludec de -2,80 kg (p<0,0001) y la tasa de hipoglucemia confirmada permaneció en 1,8 eventos por paciente/año de exposición manteniendo una reducción significativa en el riesgo general de hipoglucemia confirmada comparado con insulina degludec.

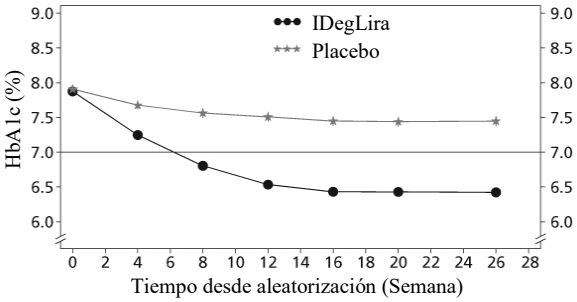
Figura 1 – HbA1c media (%) por semana de tratamiento (izquierda) y tasa de hipoglucemia confirmada por paciente/año de exposición, frente a HbA1c media (%) (derecha) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con tratamiento de metformina sola o en combinación con pioglitazona



IDeglira=Xultophy®, IDeg=insulina degludec, Lira=liraglutida, tasa obs.=tasa observada, PAE=paciente/año de exposición.

Xultophy® como complemento de la sulfonilurea, sola o combinada con metformina, se estudió en un estudio de 26 semanas, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego. Los principales resultados del estudio se indican en la Figura 2 y en la Tabla 3.

Figura 2 – HbA1c media (%) por semana de tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con tratamiento de sulfonilurea sola o en combinación con metformina



IDegLira=Xultophy®

La tasa de hipoglucemia grave por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes) fue de 0,02 (2 pacientes de un total de 288) en el caso de Xultophy® y 0,00 (0 pacientes

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

de un total de 146) en el caso de placebo.

Tabla 3 – Resultados a 26 semanas: añadido a medicamentos hipoglucemiantes orales

	Añadido a metformina ± pioglitazona			Añadido a sulfonilurea ± metformina	
	Xultophy®	Insulina degludec	Liraglutida	Xultophy®	Placebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%) Valor de referencia→Final del estudio Cambio medio *Diferencia Estimada*	8.3→6.4 -1.91	8.3→6.9 -1.44 *-0.47[AB]* *[-0.58; -0.36]*	8.3→7.0 -1.28 *-0.64[AB]* *[-0.75; -0.53]*	7.9→6.4 -1.45	7.9→7.4 -0.46 *-1.02[AB]* *[-1.18; -0.87]*
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} <7% Todos los pacientes *Índice de probabilidad (odds ratio) estimado*	80.6	65.1 *2.38[B]* *[1.78; 3.18]*	60.4 *3.26[B]* *[2.45; 4.33]*	79.2	28.8 *11.95[B]* *[7.22; 19.77]*
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c} ≤6.5% Todos los pacientes *Índice de probabilidad (odds ratio) estimado*	69.7	47.5 *2.82[B]* *[2.17; 3.67]*	41.1 *3.98[B]* *[3.05; 5.18]*	64.0	12.3 *16.36[B]* *[9.05; 29.56]*
Tasa de hipoglucemia confirmada* por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes) *Índice estimado*	1.80 (31.9%)	2.57 (38.6%) *0.68[AC]* *[0.53; 0.87]*	0.22 (6.8%) *7.61[B]* *[5.17; 11.21]*	3.52 (41.7%)	1.35 (17.1%) *3.74[B]* *[2.28; 6.13]*
Peso corporal (kg)					

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Valor de referencia→Final del estudio Cambio medio *Diferencia estimada*	87.2→86.7 -0.5	87.4→89.0 1.6 *-2.22[AB]* *[-2.64; -1.80]*	87.4→84.4 -3.0 *2.44[B]* *[2.02; 2.86]*	87.2→87.7 0.5	89.3→88.3 -1.0 *1.48[B]* *[0.90; 2.06]*
GPA (mmol/l) Valor de referencia→Final del estudio Cambio medio *Diferencia estimada*	9.2→5.6 -3.62	9.4→5.8 -3.61 *-0.17* *[-0.41; 0.07]*	9.0→7.3 -1.75 *-1.76[B]* *[-2.0; -1.53]*	9.1→6.5 -2.60	9.1→8.8 -0.31 *-2.30[B]* *[-2.72; -1.89]*
Dosis al final del estudio Insulina degludec (unidades) Liraglutida (mg) *Diferencia estimada, dosis de insulina degludec*	38 1.4	53 - *-14.90[AB]* *[-17.14; -12.66]*	- 1.8	28 1.0	- - -

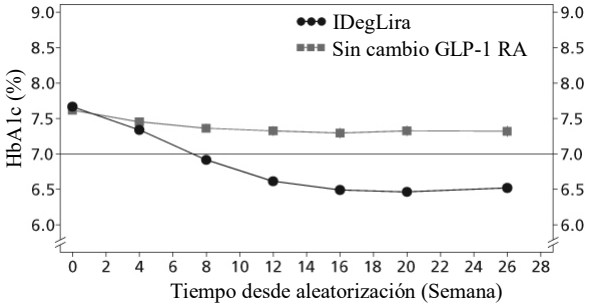
Los valores de referencia, final del ensayo y cambio se determinan mediante el uso de la última observación considerada. El intervalo de confianza del 95% se expresa entre corchetes "[]".
[*]La hipoglucemia confirmada se define como hipoglucemia severa (episodio que requiere la asistencia de otra persona) y/o hipoglucemia leve (glucosa plasmática <3,1 mmol/l, independientemente de los síntomas).
[A] Criterios de valoración con superioridad confirmada de Xultophy® frente al comparador
[B] p<0,0001
[C] p<0,05

En un estudio abierto que comparó la eficacia y seguridad de Xultophy® e insulina glargina 100 unidades/ml, ambos como complemento de SGLT2i±ADO, Xultophy® fue superior a insulina glargina en la reducción de HbA1c media después de 26 semanas en un 1,9% (de 8,2% a 6,3%) en comparación con un 1,7% (de 8,4% a 6,7%) con una diferencia de tratamiento estimada de -0,36% [-0,50; -0,21]. En comparación con el valor de referencia, Xultophy® no presentó cambios en cuanto al peso corporal medio sin cambios en comparación a un aumento medio de peso de 2,0 kg en pacientes tratados con insulina glargina (diferencia de tratamiento estimada -1,92 kg [95% IC: -2,64; -1,19]). El porcentaje de pacientes que experimentaron hipoglucemia severa o hipoglucemia sintomática confirmada por glucosa en sangre fue del 12,9% en el grupo de Xultophy® y de un 19,5% en el grupo de insulina glargina (tasa de tratamiento estimado 0,42 [95% IC: 0,23; 0,75]). La dosis diaria media de insulina al final del estudio fue de 36 unidades en pacientes tratados con Xultophy® y de 54 unidades en pacientes tratados con insulina glargina.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cambio desde tratamiento con agonista del receptor de GLP-1
El cambio desde un agonista del receptor GLP-1 a Xultophy® en comparación con el tratamiento continuo con agonista del receptor de GLP-1 (dosificado según ficha técnica), se evaluó en un estudio de 26 semanas, aleatorizado y abierto, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con tratamiento de agonista del receptor de GLP-1 y metformina sola (74,2%) o en combinación con pioglitazona (2,5%), sulfonilurea (21,2%) o ambos (2,1%).
Los principales resultados del ensayo se indican en la Figura 3 y en la Tabla 4.

Figura 3 – HbA1c media (%) por semana de tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con agonistas del receptor de GLP-1



IDegLira=Xultophy®, GLP-1 RA=agonista del receptor de GLP-1

La tasa por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes) de hipoglucemia severa fue de 0,01 (1 paciente de un total de 291) para Xultophy® y 0,00 (0 pacientes de un total de 199) para los agonistas del receptor de GLP-1.

Tabla 4 – Resultados a 26 semanas: cambio desde un agonista del receptor de GLP-1

	Cambio desde agonista del receptor de GLP-1	
	Xultophy®	**Agonista del receptor de GLP-1**
N	292	146
HbA_{1c} (%) Valor de referencia→Final del estudio Cambio medio *Diferencia estimada*	7.8→6.4 -1.3	7.7→7.4 -0.3 *-0.94[AB] [-1.11; -0.78]*
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7% Todos los pacientes *Índice de probabilidad (odds ratio) estimado*	75.3	35.6 *6.84[B] [4.28; 10.94]*
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} ≤6.5% Todos los pacientes *Índice de probabilidad (odds ratio) estimado*	63.0	22.6 *7.53[B] [4.58; 12.38]*
Tasa de hipoglucemia		

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

confirmada* por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes) *Índice estimado*	2.82 (32.0%)	0.12 (2.8%) *25.36[B] [10.63; 60.51]*
Peso corporal (kg) Valor de referencia→Final del ensayo Cambio medio *Diferencia estimada*	95.6→97.5 2.0	95.5→94.7 -0.8 *2.89[B] [2.17; 3.62]*
GPA (mmol/L) Valor de referencia→Final del ensayo Cambio medio *Diferencia estimada*	9.0→6.0 -2.98	9.4→8.8 -0.60 *-2.64[B] [-3.03; -2.25]*
Dosis al final del estudio Insulina degludec (unidades) Liraglutida (mg) *Diferencia estimada, dosis de insulina degludec*	43 1.6	*La dosis del agonista del receptor de GLP-1 se mantuvo sin cambios desde el valor basal*

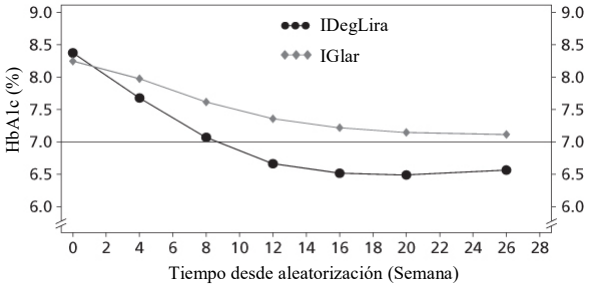
Los valores de referencia, final del ensayo y cambio se determinan mediante el uso de la última observación considerada. El intervalo de confianza del 95% se expresa entre corchetes "[]".
*La hipoglucemia confirmada se define como hipoglucemia severa (episodio que requiere la asistencia de otra persona) y/o hipoglucemia leve (glucosa plasmática <3,1 mmol/l, independientemente de los síntomas).
[A] Criterios de valoración con superioridad confirmada de Xultophy® frente al comparador
[B] p<0,001

Cambio desde tratamientos con insulina basal

El cambio de los pacientes desde insulina glargina (100 unidades/ml) a Xultophy® o la intensificación de insulina glargina en pacientes no controlados adecuadamente con insulina glargina (20-50 unidades) y metformina se evaluó en un estudio de 26 semanas. La dosis máxima permitida en el estudio fue de 50 unidades de dosis de Xultophy®, mientras que no hubo dosis máxima para insulina glargina. El 54,3% de los pacientes tratados con Xultophy® alcanzó el objetivo de HbA1c<7% sin episodios hipoglucémicos confirmados en comparación con el 29,4% de los pacientes tratados con insulina glargina (odds ratio 3,24, p<0,001).

Los principales resultados del estudio se indican en la Figura 4 y en la Tabla 5.

Figura 4 – HbA1c media (%) por semana de tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con insulina glargina



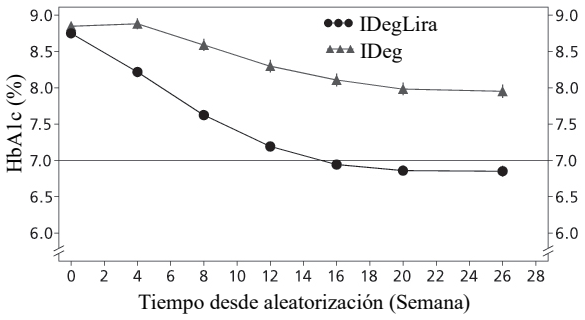
IDegLira=Xultophy®, IGlar=insulina glargina

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La tasa por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes) de hipoglucemia severa fue 0,00 (0 pacientes de un total de 278) para Xultophy® y 0,01 (1 paciente de un total de 279) para insulina glargina. La tasa de acontecimientos hipoglucémicos nocturnos fue significativamente inferior con Xultophy® en comparación con insulina glargina (tasa de tratamiento estimado 0,17, p<0,0001).

En un segundo estudio de 26 semanas, aleatorizado, doble ciego se investigó el cambio desde insulina basal a Xultophy® o insulina degludec en pacientes no controlados adecuadamente con insulina basal (20-40 unidades) y metformina sola o en combinación con sulfonilurea/glinidas. Se discontinuaron la insulina basal y la sulfonilurea/glinidas en la aleatorización. La dosis máxima permitida fue de 50 unidades de dosis en el caso de Xultophy® y 50 unidades en el de insulina degludec. El 48,7% de los pacientes tratados con Xultophy® alcanzaron un objetivo de HbA1c<7% sin episodios hipoglucémicos confirmados. Esto supuso una proporción significativamente superior a la observada con insulina degludec (15,6%, odds ratio, p<0,0001). Los principales resultados del estudio se indican en la Figura 5 y en la Tabla 5.

Figura 5 – HbA1c media (%) por semana de tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con insulina basal



IDegLira=Xultophy®, IDeg=insulina degludec

La tasa de hipoglucemia severa por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes) fue de 0,01 (1 paciente de un total de 199) en el caso de Xultophy® y 0,00 (0 pacientes de un total de 199) en el caso de insulina degludec. La tasa de episodios de hipoglucemia nocturnos fue similar en los casos de tratamiento con Xultophy® e insulina degludec.

Tabla 5 – Resultados a 26 semanas: cambio desde insulina basal

	Cambio desde insulina glargina (100 unidades/ml)		**Cambio desde insulina basal (NPH, insulina detemir, insulina glargina)**	
	Xultophy®	**Insulina glargina, ninguna limitación de dosis**	**Xultophy®**	**Insulina degludec, máximo de 50 unidades permitidas**
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%) Valor de referencia→Final del ensayo Cambio medio	8.4→6.6 -1.81	8.2→7.1 -1.13	8.7→6.9 -1.90	8.8→8.0 -0.89

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Diferencia estimada		*-0.59[AB]* *[-0.74; -0.45]*		*-1.05[AB]* *[-1.25; -0.84]*
Pacientes (%) que lograron HbA_{1c}<7% Todos los pacientes *Índice de probabilidad (odds ratio) estimado*	71.6	47.0 *3.45[B]* *[2.36; 5.05]*	60.3	23.1 *5.44[B]* *[3.42; 8.66]*
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} ≤6.5% Todos los pacientes *Índice de probabilidad (odds ratio) estimado*	55.4	30.8 *3.29[B]* *[2.27; 4.75]*	45.2	13.1 *5.66[B]* *[3.37; 9.51]*
Tasa de hipoglucemia confirmada* por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes) *Índice estimado*	2.23 (28.4%)	5.05 (49.1%) *0.43[AB]* *[0.30; 0.61]*	1.53 (24.1%)	2.63 (24.6%) *0.66* *[0.39; 1.13]*
Peso corporal (kg) Valor de referencia→Final del estudio Cambio medio *Diferencia estimada*	88.3→86.9 -1.4	87.3→89.1 1.8 *-3.20[AB]* *[-3.77; -2.64]*	95.4→92.7 -2.7	93.5→93.5 0.0 *-2.51[B]* *[-3.21; -1.82]*
GPA (mmol/l) Valor de referencia→Final del estudio Cambio medio *Diferencia estimada*	8.9→6.1 -2.83	8.9→6.1 -2.77 *-0.01* *[-0.35; 0.33]*	9.7→6.2 -3.46	9.6→7.0 -2.58 *-0.73[C]* *[-1.19; -0.27]*
Dosis al final del estudio Insulina (unidades) Liraglutida (mg) *Diferencia*	41 1.5	66[D] - *-25.47[B]*	45 1.7	45 - *-0.02* *[-1.88; 1.84]*

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

estimada, dosis de insulina basal		*[-28.90; -22.05]*			

Los valores basales, final del ensayo y cambio se determinan mediante el uso de la última observación considerada. El intervalo de confianza del 95% se expresa entre corchetes "[]".
*La hipoglucemia confirmada se define como hipoglucemia severa (episodio que precisa la ayuda de otra persona) y/o hipoglucemia leve (glucosa plasmática <3,1 mmol/l, independientemente de los síntomas).
A Criterios de valoración con superioridad confirmada de Xultophy® frente al comparador
B p<0,0001
C p<0,05
D La dosis media pre-ensayo de insulina glargina fue de 32 unidades

El tratamiento con Xultophy® en comparación con un régimen de insulina bolo-basal que consiste en insulina basal (insulina glargina 100 unidades/ml) en combinación con bolo de insulina (insulina aspártica) se evaluó en un estudio de 26 semanas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con insulina glargina y metformina y demostró una reducción similar de HbA1c en los dos grupos (valor medio desde 8,2% a 6,7% en ambos grupos). En ambos grupos el 66%-67% logró una HbA1c<7%. En comparación con los valores basales, hubo una reducción media del peso corporal de 0,9 kg con Xultophy® y un aumento medio de 2,6 kg para los pacientes tratados con un régimen bolo-basal y la diferencia de tratamiento estimada fue -3,57 kg [IC 95%: -4,19; -2,95]. El porcentaje de pacientes que experimentaron hipoglucemia severa o hipoglucemia sintomática confirmada por glucosa en sangre fue del 19,8% en el grupo de Xultophy® y del 52,6% en el grupo de insulina bolo-basal, y el cociente tasas estimado fue del 0,11 [IC 95%: 0,08-0,17]. La dosis de insulina total diaria al final del estudio fue de 40 unidades para pacientes tratados con Xultophy® y 84 unidades (52 unidades de insulina basal y 32 unidades de insulina en bolo) para pacientes tratados con un régimen de insulina bolo-basal.

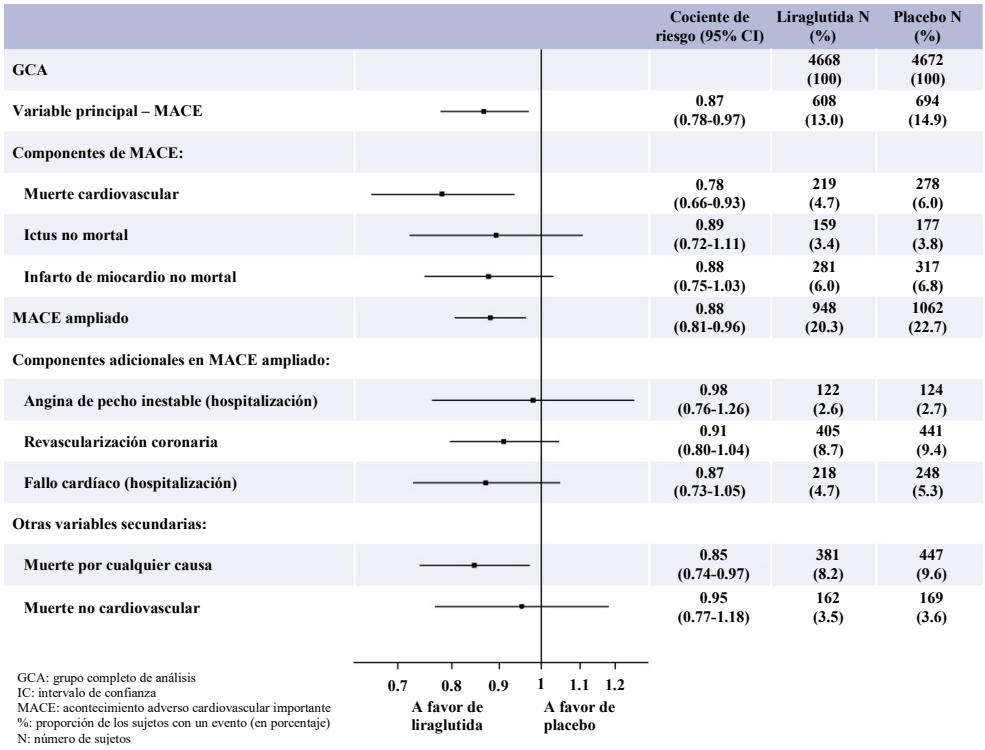
Seguridad cardiovascular
No se han realizado estudios de resultados cardiovasculares con Xultophy®.

Liraglutida (Victoza®)
El estudio "Efecto y Acción de Liraglutida en Diabetes: Evaluación de los Resultados de Criterios de Valoración Cardiovasculares (LEADER)" fue un estudio clínico multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego. 9340 pacientes fueron asignados aleatoriamente a liraglutida (4668) o placebo (4672), ambos añadidos al tratamiento estándar para el control de la HbA1c y los factores de riesgo cardiovascular (CV). El resultado primario o estado vital al final del ensayo estuvo disponible para el 99,7% y el 99,6% de los participantes asignados aleatoriamente a liraglutida y placebo respectivamente. La duración de la observación fue de un mínimo de 3,5 años y hasta un máximo de 5 años. La población de estudio incluyó pacientes con ≥65 años (n=4329) y ≥75 años (n=836) y pacientes con insuficiencia renal leve (n=3907), moderada (n=1934) o grave (n=224). La edad media fue de 64 años y el IMC medio fue de 32,5 kg/m^2. La duración media de la diabetes fue de 12,8 años.

El criterio de valoración primario fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquier evento adverso cardiovascular mayor (MACE por sus siglas en inglés): muerte CV, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal. Liraglutida fue superior en la prevención de MACE frente a placebo (Figura 6).

Figura 6 – Diagrama de Forest de los análisis de los tipos de acontecimientos cardiovasculares individuales – Población GCA

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



Se observó una reducción de la HbA1c desde el inicio hasta el mes 36 con liraglutida frente a placebo, añadido del tratamiento estándar (-1,16% frente a -0,77%, diferencia de tratamiento estimada [DTE] -0,40% [-0,45;-0,34]).

Insulina degludec (Tresiba®)

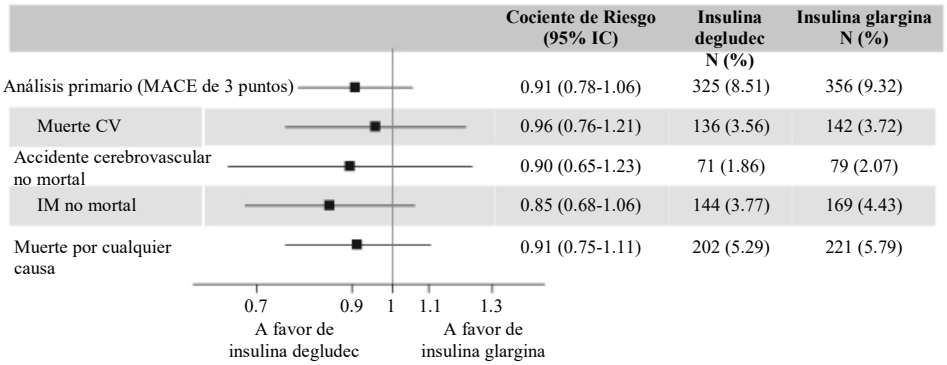
DEVOTE fue un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por eventos, con una duración media de 2 años que comparaba la seguridad cardiovascular de insulina degludec versus insulina glargina (100 unidades/ml) en 7.637 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo de eventos cardiovasculares.

El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición del primer evento adverso cardiovascular mayor (MACE, por sus siglas en inglés) de tres componentes definido como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal. Se diseñó el estudio como un estudio de no inferioridad para excluir un margen de riesgo preespecificado de 1,3 para el cociente de riesgo instantáneo (Hazard Ratio HR) de MACE que comparaba insulina degludec con insulina glargina (HR 0,91 [0,78;1,06]) (Figura 7).

Al inicio, la HbA1c fue del 8,4% en ambos grupos de tratamiento y después de 2 años la HbA1c fue de 7,5%, tanto con insulina degludec como con insulina glargina.

Figura 7 – Diagrama de Forest del análisis de MACE combinado de 3 puntos y de los criterios de valoración individuales cardiovasculares en DEVOTE

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-



N: número de sujetos con un primer evento confirmado por CAE durante el ensayo. %: porcentaje de sujetos con un primer evento confirmado por CAE en relación con el número de sujetos aleatorizados. CAE: Comité de Adjudicación de Eventos. CV: cardiovascular. IM: infarto de miocardio. IC: intervalo de confianza del 95%

Secreción de insulina/función de las células beta

Xultophy® mejora la función de las células beta en comparación con insulina degludec, de acuerdo con el modelo de evaluación de la homeostasia para la función de la célula beta (HOMA-β). Se demostró una secreción mejorada de insulina en comparación con insulina degludec, como respuesta a una prueba estandarizada con comida, en 260 pacientes con diabetes tipo 2 tras 52 semanas de tratamiento. No se dispone de datos posteriores a las 52 semanas de tratamiento.

Presión arterial

En pacientes no controlados adecuadamente con metformina en monoterapia o en combinación con pioglitazona, Xultophy® redujo la presión arterial sistólica media en 1,8 mmHg en comparación con una reducción de 0,7 mmHg con insulina degludec y de 2,7 mmHg con liraglutida. En pacientes no controlados adecuadamente con sulfonilurea en monoterapia o en combinación con metformina, la reducción fue de 3,5 mmHg con Xultophy® y 3,2 mmHg con placebo. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En tres estudios con pacientes no controlados adecuadamente con insulina basal, la presión arterial sistólica se redujo en 5,4 mmHg con Xultophy® y 1,7 mmHg con insulina degludec, con una diferencia de tratamiento estimada estadísticamente significativa de -3,71 mmHg (p=0,0028), se redujo 3,7 mmHg con Xultophy® frente a 0,2 mmHg con insulina glargina, con una diferencia de tratamiento estimada estadísticamente significativa de -3,57 mmHg (p<0,001) y se redujo en 4,5 mmHg con Xultophy® frente a 1,16 mmHg con insulina glargina 100U más insulina aspártica, con una diferencia de tratamiento estimada estadísticamente significativa de -3,70 mmHg (p=0,0003).

Datos preclínicos de seguridad

El programa de desarrollo preclínico de insulina degludec/liraglutida incluyó estudios pivotales de combinación de toxicidad, de hasta 90 días de duración en una sola especie relevante (ratas Wistar), para sustentar el programa de desarrollo clínico. La tolerancia local se evaluó en conejos y cerdos.

Los datos preclínicos de seguridad no mostraron riesgos de seguridad para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas.

Las reacciones del tejido local en los dos estudios con conejos y cerdos, respectivamente, se limitaron a reacciones inflamatorias leves.

No se han llevado a cabo estudios con la combinación de insulina degludec/liraglutida para evaluar la carcinogénesis, mutagénesis o disminución de la fertilidad. Los siguientes datos

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

se basan en estudios con insulina degludec y liraglutida por separado.

Insulina degludec
Los datos de estudios preclínicos no revelan riesgos de seguridad para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.
La relación entre la potencia mitogénica y la potencia metabólica para insulina degludec es comparable con la de la insulina humana.

Liraglutida
Los datos de estudios preclínicos no revelan riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad.

Se han observado tumores no letales en células C de tiroides en ratas y ratones en estudios de carcinogenicidad de 2 años. En ratas, no se observó un "Nivel de efecto adverso no observado (NOAEL)". Estos tumores no se observaron en estudios en monos tratados durante 20 meses. Estos hallazgos en roedores son causados por un mecanismo no genotóxico mediado por receptor GLP-1 específico, para el cual los roedores son particularmente sensibles. La relevancia en humanos es probablemente baja pero no puede ser completamente descartada. No fueron encontrados otros tumores relacionados al tratamiento.

Estudios en animales no indicaron efectos perjudiciales directos con respecto a la fertilidad, pero a dosis más altas se observó un leve aumento de las muertes embrionarias tempranas. La dosificación con liraglutida durante la etapa media de la gestación causó una reducción en el peso materno y el crecimiento fetal con efectos no claros sobre costillas en ratas y en la variación esquelética en conejos.
El crecimiento neonatal fue reducido en ratas durante la exposición a liraglutida y persistió en el período posterior al destete en el grupo de dosis altas. Se desconoce si el crecimiento reducido de las crías está relacionado con la disminución de la ingesta de leche debido a un efecto directo de GLP-1 o una producción reducida de leche materna debido a una disminución de la ingesta calórica

Sobredosis
Los datos disponibles relativos a la sobredosis de Xultophy® son limitados.

Se puede desarrollar hipoglucemia si se administran dosis superiores a la requerida:

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con administración oral de glucosa o productos que contengan azúcar. Por lo tanto, se recomienda que el paciente lleve siempre consigo productos azucarados.

- Los episodios hipoglucémicos severos, donde el paciente no es capaz de administrarse el tratamiento a sí mismo, se pueden tratar con inyección intramuscular o subcutánea de glucagón (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien con glucosa administrada por vía intravenosa por un profesional de la salud. Se debe administrar glucosa por vía intravenosa si el paciente no responde al glucagón dentro de 10 a 15 minutos. Cuando el paciente recupere la consciencia, se recomienda administrarle hidratos de carbono por vía oral para evitar una recaída.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

Incompatibilidades
Las sustancias que se agreguen a Xultophy® pueden provocar la degradación de los principios activos.
Xultophy® no debe agregarse a fluidos de infusión.
Este medicamento no debe mezclarse con otros productos medicinales.

Precauciones especiales de almacenamiento
Antes del uso: Conservar en heladera (2°C a 8°C). Mantener alejado del congelador. No congelar. Mantener el capuchón en la lapicera para protegerla de la luz.
Una vez abierto: El producto puede almacenarse por 21 días a temperaturas inferiores a 30ºC o en heladera (2°C a 8°C). El producto se debe descartar 21 días después de la primera apertura. No congelar. Mantener el capuchón en la lapicera para protegerla de la luz.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La lapicera prellenada está diseñada para ser utilizada con las agujas NovoFine® o NovoTwist® de hasta 8 mm de longitud y un grosor de 32G.

La lapicera prellenada debe ser utilizada por una sola persona.

Xultophy® no debe utilizarse si la solución no tiene aspecto transparente e incoloro.

Si Xultophy® se ha congelado, no debe utilizarse.

Siempre se debe utilizar una aguja nueva antes de cada uso. Las agujas no deben reutilizarse.

El paciente debe descartar la aguja después de cada inyección.

En caso de que la aguja se bloquee, el paciente debe seguir las instrucciones detalladas en las instrucciones de uso que acompañan al prospecto.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales de descarte, se realizará de acuerdo a la normativa local.

Para ver instrucciones de uso detalladas, consulte las instrucciones de uso que acompañan al prospecto.

Presentación
Xultophy® 100 unidades/ml - 3,6 mg/ml en:
- envases conteniendo 1 lapicera prellenada x 3 ml
- envases conteniendo 3 lapiceras prellenadas x 3 ml
- envases conteniendo 5 lapiceras prellenadas x 3 ml

Naturaleza y contenido del envase

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

3 ml de solución en cartucho (vidrio tipo 1), con un émbolo (halobutilo) y un tapón (halobutilo/poliisopreno) contenido en una lapicera prellenada, multidosis y descartable de polipropileno, policarbonato y acrilonitrilo butadieno estireno.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Disposición N° .....
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 58.213

Importado por:
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.
Domingo de Acassuso 3780/90,
1° Piso "A" (Noreste),
Olivos, Pcia. de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.
Servicio de Atención al Cliente: 0800-345-NOVO (6686)

Elaborado por:
Novo Nordisk A/S
Novo Allé, 2880, Bagsvaerd, Dinamarca.

Xultophy®, Tresiba®, Victoza®, *NovoFine® y NovoTwist® son marcas registradas propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca*

©2019
Novo Nordisk A/S

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-04939301-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 22 de Enero de 2020

Referencia: PROSPECTO XULTOPHY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.22 19:25:43 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.22 19:25:44 -03:00

ORIGINAL

Proyecto de Información para el paciente

XULTOPHY®
INSULINA DEGLUDEC/LIRAGLUTIDA (100 unidades/ml - 3,6 mg/ml)

Solución inyectable en lapicera prellenada

Industria Danesa **Venta Bajo Receta**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas de la enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es Xultophy® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de utilizar Xultophy®?
3. ¿Cómo utilizar Xultophy®?
4. Posibles efectos adversos
5. Modo de conservación de Xultophy®
6. Contenido del envase e información adicional

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

¿Para qué se utiliza Xultophy®?
Xultophy® se utiliza para mejorar los niveles de glucosa (azúcar) en sangre en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Usted tiene diabetes porque su cuerpo:

- No produce suficiente insulina para controlar el nivel de azúcar en su sangre o;
- Su cuerpo no es capaz de utilizar la insulina adecuadamente.

¿Cómo funciona Xultophy®?
Xultophy® contiene dos ingredientes activos que ayudan a su cuerpo a controlar el azúcar en sangre:

- Insulina degludec - una insulina basal de acción prolongada que reduce sus niveles de azúcar en sangre.
- Liraglutida un "análogo de GLP-1" que ayuda a su cuerpo a producir más insulina durante las comidas y reduce la cantidad de azúcar producida por su cuerpo.

Xultophy® y medicamentos orales para la diabetes
Xultophy® se usa junto con medicamentos orales para la diabetes (como metformina, pioglitazona y sulfonilurea). Se receta cuando estos medicamentos (utilizados solos o con tratamiento con GLP-1 o insulina basal) no son suficientes para controlar sus niveles de azúcar en sangre.

Si usa tratamiento con GLP-1
Cuando empiece a utilizar Xultophy®, debe interrumpir previamente su tratamiento con GLP-1.

Si usa insulina basal

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cuando empiece a utilizar Xultophy®, debe interrumpir previamente su tratamiento con insulina basal.

2. ¿Qué necesita saber antes de utilizar Xultophy®?
No utilice Xultophy®:

- Si es alérgico a insulina degludec o liraglutida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 "*Contenido del envase e información adicional*").

Advertencias y precauciones
Hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar Xultophy®.

- Si también está tomando una sulfonilurea (como glimepirida o glibenclamida), su médico puede indicarle que reduzca la dosis de sulfonilurea, según sus niveles de azúcar en sangre.
- No utilice Xultophy® si usted tiene diabetes mellitus tipo 1, o si usted tiene "cetoacidosis" (una condición consistente en la acumulación de ácido en sangre).
- No se recomienda el uso de Xultophy® en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o con un retraso en el vaciamiento gástrico (gastroparesia diabética).

Es importante que conozca la siguiente información cuando use Xultophy®:

- Nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia) - si el nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo, siga las recomendaciones en la sección 4 "*Nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia)*".
- Nivel de azúcar en sangre alto (hiperglucemia) - si su nivel de azúcar en sangre es demasiado alto, siga las recomendaciones en la sección 4 "*Nivel de azúcar en sangre alto (hiperglucemia)*".
- Uso de la insulina correcta. Compruebe siempre la etiqueta de su insulina antes de cada inyección para evitar confundir accidentalmente Xultophy® con otros productos.

Información importante que debe saber antes de utilizar este medicamento:
Indique a su médico si:

- Tiene problemas de visión. Una mejora rápida en el control del nivel de azúcar en sangre puede ocasionar un empeoramiento temporal de los problemas de visión debidos a la diabetes. Las mejoras a largo plazo del control del nivel de azúcar en sangre pueden reducir los problemas en la visión.
- Padece o ha padecido enfermedad tiroidea.

Información importante que debe conocer mientras utiliza este medicamento:
- Si tiene dolor de estómago severo que no desaparece, informe a su médico. Esto podría ser un signo de inflamación del páncreas (pancreatitis aguda).
- Se puede producir deshidratación (pérdida de líquidos del cuerpo) en caso de náuseas o vómitos o si tiene diarrea; es importante que beba mucho líquido para detener la deshidratación.

Niños y adolescentes
No administre este medicamento a niños o adolescentes. No hay experiencia con Xultophy® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de Xultophy® con otros medicamentos
Indique a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando ha utilizado recientemente o

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

podría utilizar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos afectan el nivel de azúcar en la sangre, con la consiguiente necesidad de cambiar su dosis de Xultophy®.

A continuación se enumeran los medicamentos que más comúnmente pueden afectar a su tratamiento con Xultophy®.

Su nivel de azúcar en sangre puede disminuir si toma:

- Otros medicamentos para la diabetes (comprimidos o inyectables).
- Sulfonamidas, para tratar infecciones.
- Esteroides anabólicos, como la testosterona.
- Beta-bloqueantes, para tratar la presión arterial alta. Estos pueden dificultar el reconocimiento de los signos de advertencia de niveles de azúcar en sangre bajos (ver sección 4 "*Signos de advertencia de niveles de azúcar en sangre bajos, estos pueden aparecer de repente*").
- Ácido acetilsalicílico (y medicamentos llamados "salicilatos"'), para aliviar el dolor y bajar la fiebre leve.
- Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), para tratar la depresión.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), para tratar ciertos problemas del corazón o presión arterial alta.

Su nivel de azúcar en sangre puede aumentar si toma:

- Danazol, un medicamento que afecta la ovulación.
- Anticonceptivos orales (píldoras anticonceptivas).
- Hormonas tiroideas, para tratar enfermedades de la glándula tiroidea.
- Hormona de crecimiento, para tratar niveles bajos de dicha hormona.
- Medicamentos llamados "glucocorticoides", como la cortisona, para tratar la inflamación.
- Medicamentos llamados "simpaticomiméticos" como la epinefrina (adrenalina), salbutamol o terbutalina, para tratar el asma.
- Diuréticos llamados "tiazidas", para tratar la presión arterial alta o si su cuerpo retiene demasiado líquido (retención de agua).

Octreotida y lanreotida, utilizados para el tratamiento de la acromegalia (un trastorno poco frecuente, caracterizado por un exceso de hormona de crecimiento). Estos medicamentos pueden aumentar o disminuir su nivel de azúcar en sangre.

Pioglitazona, comprimidos utilizados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración y enfermedad cardíaca o accidente cerebrovascular previo, que fueron tratados con pioglitazona e insulina, desarrollaron insuficiencia cardíaca. Informe a su médico de inmediato si experimenta signos de insuficiencia cardíaca tales como una inusual falta de aire, aumento rápido de peso o hinchazón localizada (edema).

Warfarina u otros anticoagulantes, medicamentos utilizados para prevenir la coagulación de la sangre. Informe a su médico si está usando warfarina u otros anticoagulantes, ya que puede necesitar realizarse análisis de sangre con más frecuencia para medir la densidad de su sangre (lo que se conoce como prueba de "Relación Internacional Normalizada" o RIN)

Uso de Xultophy® con alcohol, si usted bebe alcohol, su necesidad de Xultophy® puede cambiar. Su nivel de azúcar en sangre puede verse aumentado o disminuido.
Por lo tanto, debe controlar su nivel de azúcar en sangre con más frecuencia de lo habitual.

Embarazo y lactancia
No utilice Xultophy® si usted está embarazada o planea quedar embarazada. Dígale a su médico

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

si usted está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada. No se sabe si Xultophy® afecta al bebé.

No utilice Xultophy® si usted está amamantando. No se sabe si Xultophy® pasa a la leche materna.

Capacidad de conducir y utilizar maquinarias
Un nivel de azúcar en sangre demasiado alto o demasiado bajo puede afectar su capacidad para conducir o utilizar herramientas o maquinarias. Si su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo o alto, su capacidad de concentración o de reacción puede verse afectada. Esto podría ser peligroso para usted mismo o los demás. Pregúntele a su médico si puede conducir si:

- Sufre episodios de hipoglucemia frecuentes.
- Le resulta difícil reconocer los signos de hipoglucemia.

Información importante sobre algunos de los ingredientes de Xultophy®
Xultophy® contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis. Esto significa que el medicamento es "esencialmente libre de sodio".

3. ¿Cómo utilizar Xultophy®?

Siempre utilice este medicamente exactamente como su médico le ha indicado. Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero en caso de duda.

Si usted es no vidente o tiene visión reducida y no puede leer el contador de dosis de la lapicera, no utilice esta lapicera sin ayuda. Busque la ayuda de una persona que vea bien y esté entrenada en el uso de la lapicera prellenada Xultophy®.

Su médico le dirá:

- Qué cantidad de Xultophy® necesitará cada día.
- Cuándo debe comprobar su nivel de azúcar en sangre.
- Cómo ajustar la dosis.

La dosis de Xultophy® se administra en forma de "unidades de dosis". El contador de dosis de la lapicera muestra el número de unidades de dosis.

Horario de administración

- Utilice Xultophy® una vez al día, preferentemente a la misma hora todos los días. Elija un momento del día que sea conveniente para usted.
- Si no es posible utilizar Xultophy® a la misma hora cada día, puede ser utilizado en un momento diferente del día. Asegúrese de tener un mínimo de 8 horas entre las dosis.
- No es necesario que use Xultophy® con una comida.
- Siempre siga las recomendaciones de su médico para la dosis y el ajuste de la dosis.
- Si usted desea modificar su dieta habitual, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero dado que un cambio en la dieta puede alterar su necesidad de Xultophy®.

¿Cómo manejar Xultophy®?

Xultophy® es una lapicera prellenada dosificadora.

- Xultophy® se administra en forma de "unidades de dosis". El contador de dosis de la lapicera muestra el número de unidades de dosis.
- Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0,036 mg de liraglutida.
- La dosis máxima diaria de Xultophy® es de 50 unidades de dosis (50 unidades de insulina degludec y 1,8 mg de liraglutida).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Lea atentamente las "*Instrucciones uso de Xultophy®" que figuran al dorso y* utilice la lapicera como se indica.

Compruebe siempre la etiqueta de la lapicera antes de inyectarse el medicamento para asegurarse de que utiliza la lapicera adecuada.

¿Cómo inyectarse?
Antes de utilizar Xultophy® por primera vez, su médico o enfermero le enseñará cómo hacerlo.

- Xultophy® se administra mediante una inyección bajo la piel (vía subcutánea). No lo administre en una vena o músculo.
- Las mejores zonas para la inyección son la parte frontal de los muslos, la parte superior de los brazos o la parte frontal de la cintura (abdomen).
- Cambie cada día el lugar dentro de la zona donde se inyecta para evitar el desarrollo de abultamientos y depresiones de la piel (ver sección 4 "*Posibles efectos adversos*").
- Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección. La reutilización de agujas puede aumentar el riesgo de bloqueo de la aguja causando una dosificación inadecuada. Luego de cada uso descarte la aguja de modo seguro.
- Para evitar errores de dosificación y potencial sobredosis, no utilice una jeringa para extraer la solución de la lapicera.

Las instrucciones detalladas para el uso se ofrecen en "*Instrucciones de uso de Xultophy®".*

No utilice Xultophy®:
- Si la lapicera está dañada o no se ha almacenado correctamente (ver sección 5 "*Conservación de Xultophy®").*
- Si la solución que puede ver a través de la ventana de la lapicera no se ve clara e incolora.

Uso en pacientes de edad avanzada (65 años o más)
Xultophy® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada, pero si usted tiene edad avanzada, es posible que tenga que controlar su nivel de azúcar en sangre con más frecuencia. Hable con su médico acerca de los posibles cambios en su dosis.

Si tiene problemas renales o hepáticos
Si tiene problemas renales o hepáticos, es posible que necesite controlar su nivel de azúcar en sangre con más frecuencia. Hable con su médico acerca de los posibles cambios en su dosis.

Si usa más Xultophy® del que debe
Si usa más Xultophy® del que debe, su nivel de azúcar en sangre puede bajar (hipoglucemia) o usted puede sentirse o estar enfermo (náuseas o vómitos). Si su azúcar en sangre es baja, consulte la sección 4 "*Nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia)*".

Si olvidó usar Xultophy®
Si olvidó administrarse una dosis, administre la dosis olvidada inmediatamente luego de advertirlo, asegurándose un mínimo de 8 horas entre las dosis. Si al momento de administrar su dosis programada, descubre que ha omitido su dosis anterior, no administre una dosis doble.

Si interrumpe el tratamiento de Xultophy®
No deje de utilizar Xultophy® sin consultar a su médico. Si usted deja de utilizar Xultophy®, esto podría conducir a un nivel muy alto de azúcar en sangre; consulte la sección 4 "*Nivel de azúcar en sangre alto (hiperglucemia)*".

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen. Este medicamento puede producir los siguientes efectos adversos:

- Nivel de azúcar en sangre bajo (muy frecuente: puede afectar a más de 1 de cada 10 personas).
  Si su nivel de azúcar en sangre disminuye, usted puede desmayarse (perder el conocimiento). Una hipoglucemia severa puede provocar daño cerebral y puede poner en riesgo su vida. Si usted tiene síntomas de hipoglucemia, tome medidas para aumentar su nivel de azúcar en sangre inmediatamente. Ver advertencia en el "*Nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia)*".
- Reacción alérgica severa (reacción anafiláctica) (Frecuencia no conocida: no se sabe con qué frecuencia sucede).
  Si usted tiene una reacción alérgica severa a cualquiera de los componentes de Xultophy®, deje de utilizar Xultophy® y consulte a su médico de inmediato. Los signos de una reacción alérgica severa son:
  - Reacciones locales que se extienden a otras partes de su cuerpo.
  - Se siente enfermo de repente con sudoración.
  - Experimenta dificultad para respirar.
  - Tiene palpitaciones o se siente mareado.

Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes *(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- Disminución del apetito, sensación de malestar (náuseas o vómitos), diarrea, constipación, indigestión (dispepsia), inflamación del revestimiento del estómago (gastritis), dolor de estómago, ardor en el estómago o hinchazón; generalmente desaparecen después de unos pocos días o semanas.
- Reacciones en el lugar de inyección: los signos pueden incluir moretones, sangrado, dolor, enrojecimiento, ronchas, hinchazón o picazón, que generalmente desaparecen después de unos días. Consulte a su médico si los síntomas no desaparecen después de algunas semanas. Si las reacciones se agravan, deje de utilizar Xultophy® y vea a un médico inmediatamente.
- Aumento de las enzimas pancreáticas, lipasa y amilasa

Poco frecuentes *(pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

- Ronchas (bultos rojos en la piel, a veces con picazón).
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad), tales como sarpullido, picazón e hinchazón de la cara.
- Deshidratación (pérdida de líquidos del cuerpo). Es importante beber mucho líquido para detener la deshidratación.
- Eructos y gases (flatulencia).
- Sarpullido.
- Picazón.
- Cambios en la piel en el lugar de la inyección ("lipodistrofia"): el tejido graso bajo la piel puede reducirse ("lipoatrofia") o hacerse más grueso ("lipohipertrofia"). Cambiando el lugar de inyección cada vez que se inyecte puede reducir el riesgo de desarrollar estos cambios en la piel. Si usted nota cualquiera de estos cambios en la piel, informe a su médico o enfermero. Si continúa inyectándose en el mismo lugar, estos cambios pueden

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

agravarse y afectar la cantidad de medicamento que su cuerpo absorbe.
- Aumento de la frecuencia cardíaca.
- Cálculos biliares.
- Inflamación de la vesícula biliar.

Frecuencia no conocida *(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)*
- Inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Hinchazón de brazos y piernas (edema periférico). Cuando usted empieza a usar el medicamento, su cuerpo puede retener más agua de lo que debería. Esto causa inflamación de los tobillos y otras articulaciones. Por lo general esto dura solamente por un corto plazo de tiempo.

Efectos generales del tratamiento de la diabetes

► ***Nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia)***

Pueden aparecer niveles demasiado bajos de azúcar en sangre si:
- Bebe alcohol.
- Realiza más ejercicio de lo habitual.
- Come muy poco o se saltea una comida.
- Se administra demasiado Xultophy®.

Los **síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo pueden aparecer repentinamente** y son: dolor de cabeza, trastornos del habla, aumento de la frecuencia cardíaca, sudor frío, piel fría y pálida, sensación de malestar (náuseas), sensación de hambre excesiva, temblor, nerviosismo o preocupación, cansancio inusual, debilidad y somnolencia, confusión, dificultad de concentración, cambios temporales en la visión.

¿Qué hacer si su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo?
- Tome comprimidos de glucosa u otro producto azucarado, como caramelos, galletas o jugo de fruta (lleve siempre consigo comprimidos de glucosa u otro producto azucarado, por si los necesita).
- Si es posible, mida su nivel de azúcar en sangre y luego descanse. Puede que necesite medir su nivel de azúcar en sangre más de una vez. Esto se debe a que la mejora de su nivel de azúcar en sangre puede que no se produzca de inmediato.
- Espere hasta que los signos de hipoglucemia hayan desaparecido o su nivel de azúcar en sangre se haya estabilizado. Continúe entonces con su tratamiento como de costumbre.

¿Qué deben hacer otras personas si usted pierde el conocimiento?

Informe que tiene diabetes a las personas con las que pasa tiempo. Dígales cuáles podrían ser las consecuencias debido a una baja del nivel de azúcar en sangre, incluido el riesgo de perder el conocimiento.

Infórmeles que, si queda inconsciente, deben hacer lo siguiente:
- Colocarlo de costado.
- Buscar atención médica de inmediato.
- **No** darle ningún alimento o bebida, ya que puede ahogarse.

Puede recuperar la consciencia más rápidamente con una inyección de glucagón, el cuál sólo puede ser administrado por alguien que sepa cómo hacerlo.
- Si le administran glucagón, necesitará azúcar o un producto azucarado tan pronto como recupere la consciencia.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Si usted no responde a una inyección de glucagón, deberá ser tratado en un hospital.
- Si la hipoglucemia es severa y no es tratada, con el tiempo puede causar daño cerebral, de corta o larga duración. Puede incluso causar la muerte.

Hable con su médico si:

- Ha tenido niveles de azúcar en sangre tan bajos que ha perdido el conocimiento.
- Ha necesitado una inyección de glucagón.
- Ha sufrido niveles bajos de azúcar en sangre varias veces recientemente.

Quizás esto sea debido a que la dosificación de Xultophy®, alimentación o ejercicio necesita ser modificado.

► ***Nivel de azúcar en la sangre alto (hiperglucemia)***

Pueden aparecer niveles demasiados altos de azúcar en sangre si usted:

- Bebe alcohol
- Hace menos ejercicio de lo habitual.
- Come más de lo habitual.
- Tiene una infección o fiebre.
- No se ha administrado suficiente Xultophy®, repetidamente se inyecta menos Xultophy® del que necesita, olvida administrarse Xultophy® o interrumpe el tratamiento sin consultar con su médico.

Los **síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado alto pueden aparecer gradualmente** y son: piel seca y enrojecida, somnolencia o cansancio, sensación de sequedad de boca, aliento con olor afrutado (acetona), aumento de la necesidad de orinar, sed, pérdida de apetito, sensación de malestar (náuseas o vómitos).
Estos pueden ser signos de una condición muy severa llamada "cetoacidosis". Se trata de una acumulación de ácido en la sangre porque el organismo metaboliza las grasas en lugar del azúcar. Si no se trata, podría producir un coma diabético y eventualmente la muerte.

Qué hacer si su nivel de azúcar en sangre es demasiado alto:

- Controle el nivel de azúcar en sangre.
- Controle el nivel de cetonas en orina.
- Busque atención médica de inmediato.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Modo de conservación de Xultophy®

Mantenga este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.

No use este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta de la lapicera y en el estuche después de "Venc.". La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Antes del uso: Conservar en heladera (2°C a 8°C). Mantener alejado del elemento congelador. No congelar.

Una vez abierto: No congelar. Puede llevar Xultophy® con usted y conservarlo a temperatura ambiente (no superior a 30°C) o en heladera (2°C a 8°C) durante un máximo de 21 días. El

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

medicamento se debe descartar a los 21 días de haber sido abierto.

Conservar siempre el capuchón en la lapicera prellenada cuando no se utilice para protegerla de la luz.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no usa. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Xultophy®

- Los principios activos son insulina degludec y liraglutida. Cada ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec y 3,6 mg de liraglutida. Cada lapicera prellenada sin usar (3 ml) contiene 300 unidades de insulina degludec y 10,8 mg de liraglutida.
- Los demás componentes son glicerol, fenol, acetato de zinc, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para inyectables.

Naturaleza y contenido del envase
Xultophy® es una solución transparente e incolora, que se presenta en:
- envases conteniendo 1 lapicera prellenada x 3 ml
- envases conteniendo 3 lapiceras prellenadas x 3 ml
- envases conteniendo 5 lapiceras prellenadas x 3 ml

Puede que solamente algunos envases estén comercializados.

Al dorso se incluyen las instrucciones de uso de su lapicera prellenada.

Xultophy®, NovoTwist® y NovoFine® son marcas registradas de propiedad de Novo Nordisk A/S, Dinamarca.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el M.S. Certificado N° 58.213
Disposición N°....

Importado por:
Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.
Domingo de Acassuso 3780/90,
1° Piso "A" (Noreste),
Olivos, Pcia. De Buenos Aires
Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.
Servicio de Atención al Cliente:
0800-345-NOVO (6686)
atencioncli@novonordisk.com

Elaborado por:
Novo Nordisk A/S
Novo Allé, 2880, Bagsvaerd, Dinamarca.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

©2019
Novo Nordisk A/S

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-04939198-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 22 de Enero de 2020

Referencia: INFO PACIENTE XULTOPHY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.22 19:25:07 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.22 19:25:08 -03:00

Instrucciones de uso de Xultophy® 100 unidades/ml - 3,6 mg/ml solución inyectable en lapicera prellenada

Por favor lea atentamente estas instrucciones antes de utilizar su lapicera prellenada Xultophy®.
No utilice la lapicera sin haber recibido la formación adecuada de su médico o enfermero.
Empiece comprobando la lapicera para **asegurarse de que contiene Xultophy® 100 unidades/ml - 3,6 mg/ml** y después observe las ilustraciones para familiarizarse con las distintas partes de la lapicera y la aguja.
Si usted es no vidente o tiene visión reducida y no puede leer el contador de dosis de la lapicera, no utilice esta lapicera sin ayuda. Busque la ayuda de una persona que vea bien y esté entrenada en el uso de la lapicera prellenada Xultophy®.

Xultophy® es un medicamento que contiene insulina degludec y liraglutida.
Xultophy® se administra en "unidades de dosis". Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0,036 mg de liraglutida.

Su lapicera es una lapicera prellenada dosificadora. La misma contiene 3 ml de Xultophy® solución.
Suministra desde:
- una unidad de dosis
- hasta un **máximo de 50 unidades de dosis** (50 unidades de insulina degludec y 1,8 mg de liraglutida).

La lapicera suministra la dosis en incrementos de una unidad de dosis.
No realice ninguna conversión de la dosis. Las unidades de dosis seleccionadas son equivalentes al número mostrado en el contador de dosis.

La lapicera está diseñada para utilizarse con agujas desechables NovoTwist® o NovoFine® de hasta 8 mm de longitud y un grosor de 32G. Las agujas no están incluidas en el estuche.

⚠
Información importante
Preste especial atención a estas notas porque son importantes para el uso seguro de la lapicera.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

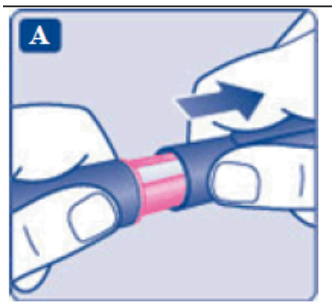
IF-2019-04639825-APN-DEGBRAANMAT
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

1 Preparación de la lapicera con una aguja nueva

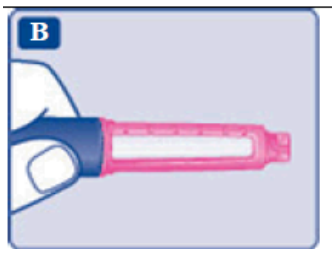
- **Compruebe el nombre y la etiqueta** de su lapicera para asegurarse de que contiene Xultophy®.

Esto es especialmente importante si utiliza más de un tipo de medicación inyectable. La administración de un medicamento equivocado puede ser perjudicial para su salud.

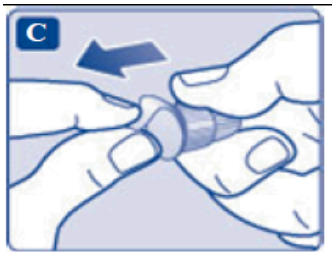
- **Retire el capuchón de la lapicera.**



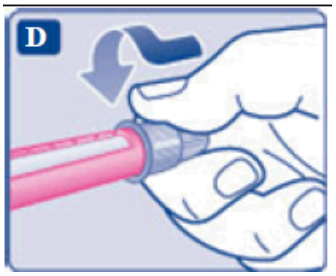
- **Compruebe que la solución de la lapicera sea transparente** e incolora. Mire a través de la ventana de la lapicera. Si la solución tiene un aspecto turbio, no utilice la lapicera.



- **Tome una aguja nueva** y retire la lengüeta de papel.



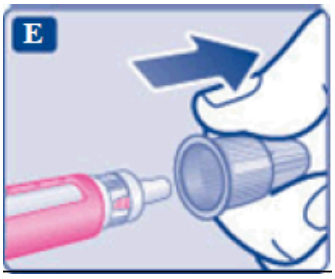
- **Coloque la aguja recta en la lapicera. Enrósquela hasta que quede apretada.**



- **Retire la tapa externa de la aguja y guárdela para más tarde.** La necesitará después

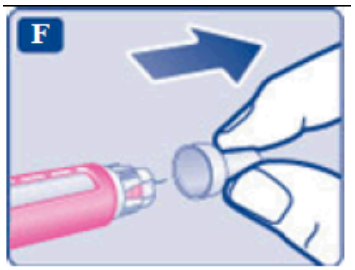
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

de la inyección para retirar la aguja de la lapicera de forma segura.



- **Retire la tapa interna de la aguja y tírela.** Si intenta volver a colocarla, puede pincharse accidentalmente con la aguja.

Puede aparecer una gota de la solución en la punta de la aguja. Esto es normal, pero a pesar de ello debe comprobar el flujo de solución.
No introduzca nuevamente una aguja si no está listo para una nueva inyección.



⚠**Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección.** De esta forma puede evitar que las agujas se bloqueen, las contaminaciones, las infecciones y las dosificaciones inexactas.

⚠ **Nunca utilice agujas dobladas o dañadas.**

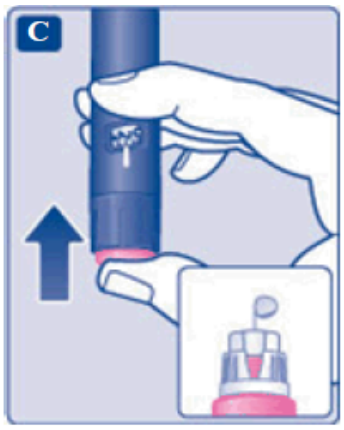
2 Comprobación del flujo

- Gire el selector de dosis hasta **seleccionar 2 unidades de dosis.** Asegúrese de que aparezca un 2 en el contador de dosis.
- El contador de dosis y marcador de dosis muestran cuantas unidades de dosis de Xultophy® se han seleccionado.

IF-2019-04639852-APN-DEGBRAANMAT
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Sujete la lapicera con la aguja hacia arriba. **Golpee suavemente la parte superior de la lapicera** unas cuantas veces para que suban las posibles burbujas de aire.

- **Presione y mantenga presionado el pulsador** hasta que el contador de dosis vuelva a 0. El 0 debe quedar alineado con el marcador de dosis.
- Debería aparecer una gota de solución en la punta de la aguja.



Puede que una pequeña gota se quede en la punta de la aguja, pero no se inyectará. **Si no aparece una gota,** repita los pasos del **2A** al **2C** hasta 6 veces. Si sigue sin aparecer una gota, cambie la aguja y repita los pasos del **2A** al **2C** una vez más.
Si, a pesar de todo, no aparece una gota de solución, deseche la lapicera y utilice una nueva.

⚠ **Asegúrese siempre de que aparezca una gota** en la punta de la aguja antes de inyectarse. Esto asegura el flujo de la solución.
Si no aparece una gota, **no** se inyectará medicamento, aunque el contador de dosis se mueva. **Esto puede indicar que la aguja está dañada o bloqueada.**

⚠ **Es importante comprobar siempre el flujo antes de inyectarse.** Si no comprueba el flujo, podría recibir una cantidad de medicamento insuficiente o incluso inexistente. Esto podría conllevar un aumento del nivel de azúcar en sangre.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

3 Selección de la dosis

Gire el selector de dosis para seleccionar la dosis que necesite.

El contador muestra la dosis en unidades de dosis.

Si ha seleccionado una dosis incorrecta, puede girar el selector de dosis hacia adelante o hacia atrás hasta seleccionar la dosis correcta.

La lapicera puede seleccionar hasta un máximo de 50 unidades de dosis.

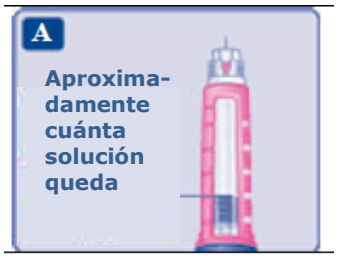
IF-2020-04639852-APN-DEGBRAANMAT
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El selector de dosis cambia el número de unidades de dosis. Solamente el contador de dosis y el marcador de dosis muestran cuántas unidades de dosis ha seleccionado en cada administración.
Puede seleccionar hasta 50 unidades de dosis en cada administración. Cuando la lapicera contiene menos de 50 unidades de dosis, el contador de dosis se detiene cuando llega al número de unidades de dosis que quedan.
El selector de dosis hace clic de forma diferente cuando se gira hacia adelante, hacia atrás o se pasa del número de unidades que quedan. No cuente los clics de la lapicera.

Antes de inyectarse el medicamento, utilice siempre el contador de dosis y el marcador de dosis para ver cuántas unidades de dosis ha seleccionado.
No cuente los clics de la lapicera para seleccionar la dosis. Si selecciona una dosis incorrecta y se la inyecta, su nivel de azúcar en sangre puede subir o bajar demasiado.
No utilice la escala de la lapicera, ya que sólo muestra la cantidad aproximada de solución que queda en la lapicera.

¿Cuánta solución queda?

- La **escala de la lapicera** muestra la cantidad **aproximada** de solución que queda en la lapicera.



- **Para saber cuánta solución queda exactamente,** utilice el contador de dosis: gire el selector de dosis hasta que el **contador de dosis se detenga**. Si muestra 50, significa que quedan **al menos 50** unidades de dosis en la lapicera. Si muestra **menos de 50,** el número indica la cantidad de unidades de dosis que quedan en la lapicera.

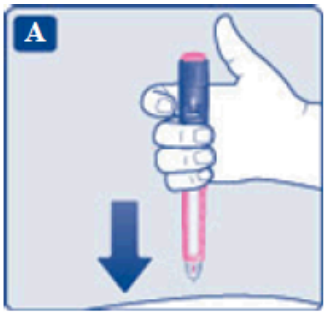
Si necesita más medicamento del restante en su lapicera, puede dividir la dosis entre dos lapiceras.

IF-2019-04639825-APN-DEGBRAN#MAT
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

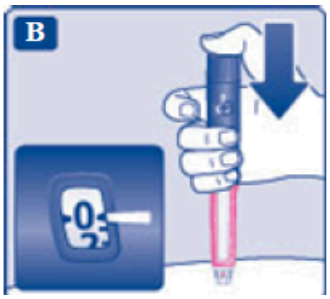
Si divide la dosis, tenga mucho cuidado de hacer el cálculo correctamente. Si no está seguro, inyéctese la dosis completa con una lapicera nueva. Si divide la dosis de forma incorrecta, se inyectará una cantidad de medicamento excesiva o insuficiente. En consecuencia, su nivel de azúcar en sangre podría disminuir o aumentar.

4 Inyección de la dosis

- **Inserte la aguja bajo la piel** tal como le ha enseñado su médico o enfermero.
- **Compruebe que puede ver el contador de dosis.** No toque el contador de dosis con los dedos. Esto podría interrumpir la inyección.



- **Presione y mantenga presionado el botón de dosis hasta que el contador de dosis vuelva a 0.** El 0 debe quedar alineado con el marcador de dosis. En ese momento puede que oiga o sienta un clic.



- **Mantenga la aguja bajo la piel** hasta que el contador de dosis haya vuelto a 0 y **cuente lentamente 6 segundos**.

- Si la aguja es retirada antes, puede observar un flujo de solución saliendo de la punta de la aguja. Si esto sucede, la administración de la dosis no es completa y se debe incrementar la frecuencia de las mediciones de su nivel de glucosa en sangre.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- **Retire la aguja de la piel.** Si aparece sangre en el lugar de inyección, presione ligeramente con un algodón. No frote la zona.

Puede aparecer una gota de solución en la punta de la aguja después de la inyección. Esto es normal y no afecta a la dosis.

Observe siempre el contador de dosis para saber cuántas unidades de dosis inyecta. Mantenga presionado el botón de dosis hasta que el contador indique 0. Si el contador de dosis no vuelve a 0, significa que no se ha administrado la dosis completa, lo que podría llevar a un aumento en el nivel de azúcar en sangre.

¿Cómo identificar si su aguja se encuentra dañada o bloqueada?

- Si el número 0 no figura en el contador de dosis luego de presionar repetidamente el botón de dosis, puede haber utilizado una aguja dañada o bloqueada.
- Si este fuera el caso, usted **no** ha recibido el **medicamento**, aunque el contador de dosis se haya movido desde la dosis original seleccionada.

¿Cómo manejar una aguja bloqueada?

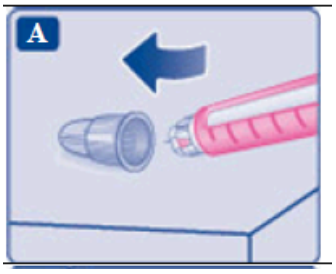
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Cambie la aguja según la sección 5 del instructivo y repita todos los pasos comenzando desde la sección 1: Preparación de la lapicera con una aguja nueva. Asegúrese de seleccionar la dosis necesaria.

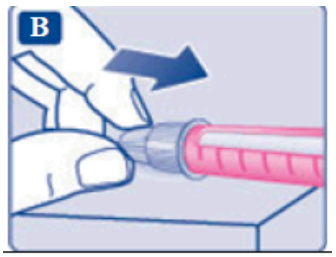
Nunca toque el contador de dosis cuando se está inyectando; esto puede interrumpir la inyección.

5 Después de la inyección

- **Introduzca la punta de la aguja en su tapa externa,** colocada sobre una superficie plana, sin tocar la aguja ni la tapa externa.

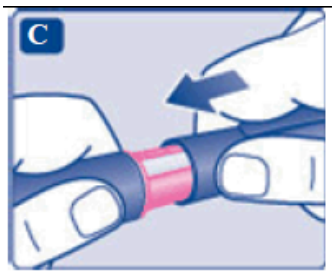


- Cuando la aguja esté cubierta, **presione completamente y con cuidado la tapa externa.**
- **Desenrosque la aguja** y deséchela con cuidado siguiendo las instrucciones de su médico o enfermero.



- **Ponga el capuchón** en la lapicera después de cada uso para proteger la solución de la luz.

Deseche siempre la aguja después de cada inyección para asegurar el uso de una aguja afilada y evitar que se bloquee.. Si la aguja está bloqueada, **no** se inyectará medicamento.
Cuando la lapicera esté vacía, tírela **sin** la aguja puesta, siguiendo las instrucciones de su médico, enfermero, farmacéutico o de las autoridades locales.



El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Nunca intente volver a colocar la tapa interior de la aguja. Podría pincharse con ella.

Retire siempre la aguja de la lapicera después de cada inyección. De esta forma puede evitar que las agujas se bloqueen, las contaminaciones, las infecciones, la filtración de solución y las dosificaciones inexactas.

Más información importante

- **Lleve siempre una lapicera de repuesto y agujas nuevas** consigo, en caso de pérdida o rotura.
- Mantenga siempre la lapicera y las agujas **fuera de la vista y del alcance de otras personas,** especialmente de los niños.
- **Nunca comparta la lapicera** con otras personas. Su medicamento puede ser perjudicial para la salud de las otras personas.
- **Nunca comparta las agujas** con otras personas. Se podrían producir infecciones cruzadas.
- Las personas que asisten a los pacientes deben **tener mucho cuidado cuando manejen agujas usadas** para evitar pinchazos accidentales e infecciones cruzadas.

Cuidados de la lapicera

- **No deje la lapicera en el auto** ni en otro lugar donde pueda calentarse o enfriarse en exceso.
- **No conserve su lapicera a temperaturas superiores a 30°C**.
- **No exponga la lapicera al polvo, la suciedad o líquidos.**
- **No lave, ponga en remojo ni lubrique la lapicera.** Si es necesario, límpiela con un paño humedecido con un detergente suave.
- **Procure que la lapicera no se caiga** ni golpee contra superficies duras. Si se le cae la lapicera o sospecha que puede tener un problema, coloque una aguja nueva y compruebe el flujo antes de inyectarse.
- **No intente rellenar la lapicera.** Una vez vacía, debe desecharse.
- **No intente reparar la lapicera** ni desmontarla.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-04939166-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 22 de Enero de 2020

Referencia: INSTRUCCIONES DE USO XULTOPHY

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.22 19:25:13 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.22 19:25:14 -03:00