



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

DISPOSICIÓN Nº — **13629**

BUENOS AIRES, **15 DIC 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-417-14-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto XULTHOPY/ INSULINA DEGLUDEC-LIRAGLUTIDA, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 3397/12.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

DISPOSICIÓN Nº **13629**

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto XULTHOPY para la indicación solicitada.

Que asimismo, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo presentado y aprobado mediante expediente Nº 1-47-10006-14-3 a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento; 3) se considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto; 5) deberá proporcionarse a todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento, una guía que contenga la información



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

DISPOSICIÓN N° - **13629**

importante sobre como usar el medicamento a fin de reducir el riesgo de errores de medicación.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo que asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° -13629

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto XULTHOPY/INSULINA DEGLUDEC-LIRAGLUTIDA dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN Nº = **13629**

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial XULTHOPY y nombre genérico INSULINA DEGLUDEC- LIRAGLUTIDA, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº BIOL 1.2, será importada a la República Argentina por NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los rótulos prospectos e información para el paciente que obran a fojas 3105, 3147 y 3189 para rótulos; 3128 a 3145. 3170 a 3187 y 3213 a 3230 para prospectos y 3106 a 3126, 3148 a 3168 y 3190 a 3210 para información para el paciente; desglosándose las fojas 3105 para rótulos, 3128 a 3145 para prospectos y 3106 a 3126 para información para el paciente.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos e información para el paciente autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT*

DISPOSICIÓN N° = **13629**

AUTORIZADA POR EL MINISTRO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones prevista en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTÍCULO 8º.- Hácese saber a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto, deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° = 13629

ARTÍCULO 9º.- Hácese saber a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A., que deberá proporcionar material educativo a todos los profesionales sanitarios en el que se explique como utilizar el medicamento en forma segura para reducir el riesgo de errores de medicación.

ARTÍCULO 10º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente Disposición será de 5 (CINCO) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 11º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese a la Dirección de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-1110-417-14-8

DISPOSICIÓN N°

= 13629

MJRL

Dr. ROBERTO LEWIN
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO
**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N°
58213

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: NOVO NORDISK PHARMA AEGENTINA S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: XULTHOPY

Nombre Genérico (IFA/s): INSULINA DEGLUDEC-LIRAGLUTIDA

Entidad Molecular nueva: No

Concentración: Insulina Degludec 100 U/ml- Liraglutida 3.6mg/ml.

Fórmula farmacéutica: solución Inyectable

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual.

El producto terminado Xulthopy se presenta como jeringas prellenadas con cartuchos conteniendo solución de 100 U/ml de Insulina Degludec y 3.6

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

mg/ml de liraglutida.

Principio activo/ Nombre común	Cantidad por ml	Unidad de medida
Insulina deglutec	600	nmol
Liraglutida	3.6	mg
Excipientes	Cantidad por ml	Unidad de medida
Fenol	5.7	mg
Glicerol	19.7	mg
Zn (Acetato de Zinc)	55.0	µg
Acido clorhídrico	c.s.p.ajuste	
Hidróxido de sodio	c.s.p.ajuste	
Agua inyectable	c.s.p. 1.0ml	

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:

Biotechnológico.

Envase Primario: Lapiceras prellenadas flextouch de 3 ml c/u.

Contenido por envase primario: Cada lapicera prellenada contiene insulina degludec 100 U/ml y liraglutida 3.6 mg/ml.

Presentaciones: Estuches conteniendo 1, 3 y 5 lapiceras prellenadas flextouch de 3 ml c/u.

Período de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) MESES.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Forma de conservación: Antes del uso conservar en heladera entre 2° a 8° C. Estabilidad en uso (una vez abierto): 21 días a temperatura inferior a 30° C. o en heladera entre 2° a 8° C. No congelar.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA.

Vía/s de administración: Vía subcutánea.

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Está indicado en el tratamiento de adultos con Diabetes Mellitus tipo 2, para mejorar el control glucémico, en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales cuando estos, por sí solos o en combinación con un agonista del receptor de GLP-1 o insulina basal, no logran un control glucémico adecuado.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

-Novo Nordisk A/S- Hallas Allé, Kalundborg, 4400, Dinamarca. Propagación, Fermentación, recuperación y purificación del ingrediente farmacéutico activo.

Almacenamiento del banco maestro de células y del banco de células de trabajo.

-Novo Nordisk A/S- Novo Allé, Bagsvaerd, 2880, Dinamarca. Preparación y almacenamiento del banco maestro de células y del banco de células de trabajo. Formulación, llenado e inspección del producto terminado a granel. Control de calidad de cartucho de 3ml. Liberación del producto terminado.

-Novo Nordisk A/S- Brennum Park, Hillerod 3400, Dinamarca. Ensamblado, etiquetado y empaque secundario del producto terminado. Control de calidad

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

del cartucho de 3ml y de la lapicera prellenada Flex Touch.

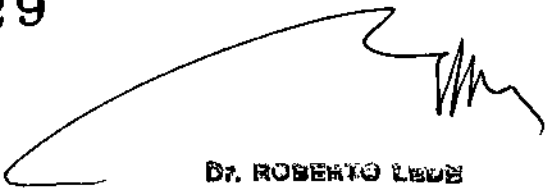
**3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE
AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA
ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ
IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.**

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.- Av. Del Libertador 2740, Olivos,
Provincia de Buenos Aires, Argentina.

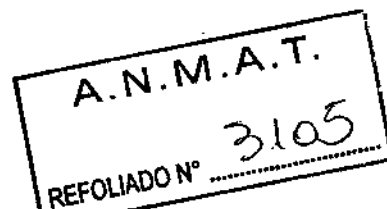
El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la
fecha de emisión del mismo.

Expediente N° 1-47-1110-417-14-8

DISPOSICIÓN N° **-13629**


Dr. ROBERTO LEUZ
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL



Proyecto de Rotulo

XULTOPHY®
INSULINA DEGLUDEC / LIRAGLUTIDA (100U/3,6mg)

13629

15 DIC 2016

Solución inyectable en lapicera pre-llenada
Uso subcutáneo

Industria Danesa

Venta Bajo Receta

Composición Cualitativa

1 mL de solución contiene 100 unidades de insulina degludec y 3,6 mg liraglutida (obtenidas por tecnología ADN recombinante).

Una lapicera pre-llenada 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 – 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 30°C o en heladera (2°C – 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 pre-llenadas 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 N°

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

Av. Del Libertador 2740, Olivos, (B1636DSU) Pcia. de Buenos Aires.

Tel: 6393-6686

Dirección Técnica: Mariana Arcaya Garralda – Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado por:


Novo Nordisk A/S

Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca.

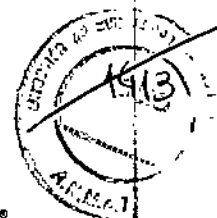
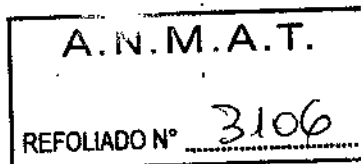
© 2016

Novo Nordisk A/S

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.


Dra. MARIANA ARCAYA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12787

ORIGINAL



Proyecto de Información para el paciente

13629

XULTOPHY®
INSULINA DEGLUDEC/LIRAGLUTIDA (100 U/3,6 mg)

Solución inyectable en lapicera pre-llenada

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. Y no debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas de la enfermedad son 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

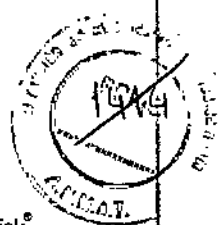
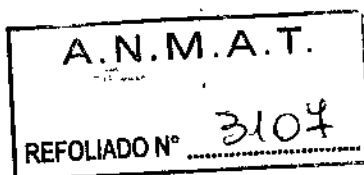
Cuando empiece a utilizar Xultophy®, debe interrumpir su tratamiento con GLP-1.

Si usa insulina basal

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. MARIANA ARCAYA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

ORIGINAL



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

2. ¿Que necesita saber antes de utilizar Xultophy®?

No utilice Xultophy®

- si es alérgico a la 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 glibepirida 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 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 la 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)".

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

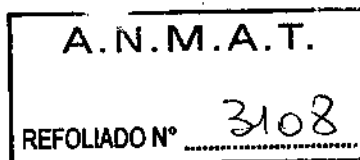
Indique a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría utilizar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos afectan el nivel de azúcar en la sangre, con la consiguiente necesidad de cambiar su dosis de Xultophy®.

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

Dra. MARIA MARTA ABDALA
XPODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. MARIANA ARCAYA GARRAYDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12797

ORIGINAL



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 similares llamados "salicilatos"), para aliviar el dolor y bajar la fiebre leve.
- Inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), para tratar la depresión.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), 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 apoplejía previa, 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

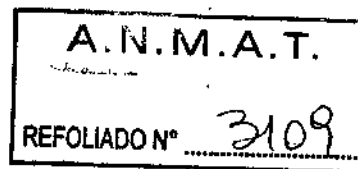
Si usted bebe alcohol, su necesidad de Xultophy® puede cambiar ya que su nivel de azúcar en sangre puede verse aumentado o disminuido. Por lo tanto, debe controlar su nivel de azúcar en sangre con más frecuencia de lo habitual.

Embarazo y lactancia

No utilice Xultophy® si usted está embarazada o planea quedar embarazada. Dígame a su médico 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.

ORIGINAL



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 sí 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®?

Siga exactamente las indicaciones de administración indicadas por su médico. Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero en caso de duda.

Su médico le dirá:

- que cantidad de Xultophy® necesitará cada día.
- cuándo debe comprobar su nivel de azúcar en sangre.
- cómo ajustar la dosis.

La dosis de Xultophy® se administran 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 de Xultophy® es de 50 unidades de dosis (50 unidades de insulina degludec y 1,8 mg de liraglutida).

Lea atentamente las instrucciones de uso y utilice la lapicera como se indica.

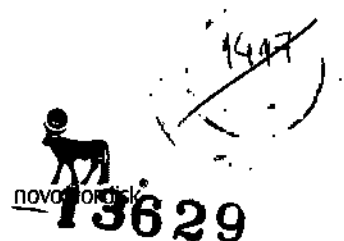
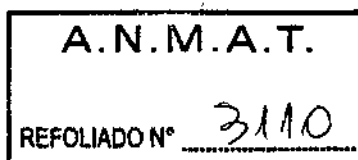
Compruebe siempre la etiqueta de la lapicera antes de inyectarse el medicamento para asegurarse de que utiliza la lapicera adecuada.

¿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, los brazos o la

ORIGINAL



parte frontal de la cintura (abdomen).

- Cambie cada día el lugar dentro de la zona donde se inyecta para evitar abultamientos y depresiones de la piel (ver sección 4 "Posibles efectos adversos").

En la otra cara de este prospecto se ofrecen instrucciones de uso detalladas sobre cómo utilizar Xultophy®.

No utilice Xultophy®:

- Si la lapicera está dañada o no se ha almacenado correctamente (ver sección 5 "Conservación de la 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 comprobar 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 ser bajo (hipoglucemia) o usted puede sentirse o estar enfermo (náuseas o vómitos). Si su azúcar en sangre es demasiado 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. Siempre debe garantizarse un mínimo de 8 horas entre las inyecciones. 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 interrumpa su tratamiento sin consultar a su médico. La interrupción podría conducir a un nivel muy alto de azúcar en la sangre, consulte en la sección 4 "Nivel de azúcar en sangre alto (hiperglucemia)".

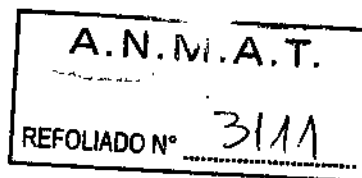
Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico, o enfermero.

4. Posibles efectos secundarios.

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 daños en el cerebro 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

ORIGINAL



componentes de Xultophy®, suspenda el tratamiento y consulte a un médico de inmediato. Los signos de una reacción alérgica severa son:

- Reacciones locales 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 de apetito, sensación de malestar (náuseas o vómitos), diarrea, estreñimiento, indigestión (dispepsia), inflamación del revestimiento del estómago (gastritis), dolor de estómago, ardor en el estómago o hinchazón, que 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, suspenda el tratamiento con Xultophy® y vea a un médico inmediatamente.

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

- Ronchas (bultos rojos en la piel, a veces con picor).
- 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 agravarse y afectar la cantidad de medicamento que su cuerpo absorbe.

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 su 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)**

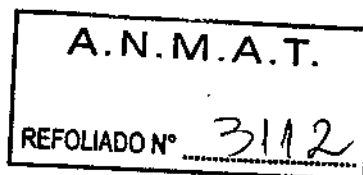
Pueden aparecer niveles demasiado bajos de azúcar en sangre si:

- Bebe alcohol.
- Realiza más ejercicio de lo habitual.
- Come muy poco o si se saltea una comida.
- Se administra demasiado Xultophy®.

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. MARIANA ARCAVA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MIN: 12767

ORIGINAL



Los **síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo pueden aparecer repentinamente** y son: Dolor de cabeza, trastornos del habla, latidos rápidos del corazón, 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 se queda inconsciente, deben hacer lo siguiente:

- Estar junto a usted
- 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 usarlo.

- Si le administran glucagón, necesitará azúcar o un producto azucarado tan pronto como recupere la consciencia.
- Si usted no responde a una inyección de glucagón, deberá ser tratado en un hospital.
- Si la hipoglucemia es grave y no es tratado 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 la sangre varias veces recientemente.

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

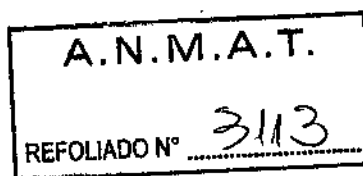
► Nivel de azúcar en la sangre alto (hiperglucemia)

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

- toma 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.

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

ORIGINAL



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 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 la palabra "VENCE". La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Antes del uso: Conservar en heladera (2°C-8°C). Mantener alejado del 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 - 8°C) durante un máximo de 21 días. El medicamento se debe descartar a los 21 días de haber sido abierto.

Conservar siempre el capuchón en la lapicera 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 liraglutida. Cada lapicera prellenada sin usar (3 ml) contiene 300 unidades de insulina degludec y 10,8 mg liraglutida.
- Los demás componentes son glicerol, fenol, acetato de zinc, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (para ajustar el pH) y agua para inyectables.

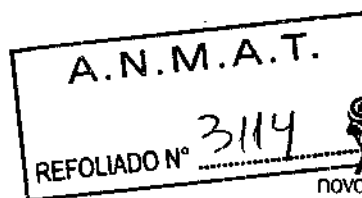
Naturaleza y contenido del envase

Xultophy® es una solución transparente e incolora. Que se presenta en:

- envases conteniendo 1 lapicera pre-llenada x 3 mL
- envases conteniendo 3 lapiceras pre-llenadas x 3 mL
- envases conteniendo 5 lapiceras pre-llenadas x 3 mL

Puede que solamente algunos envases estén comercializados.

ORIGINAL



novo nordisk®

13629

Al dorso se incluyen las instrucciones de uso de su lapicera pre-llenada.

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°
Disposición N°....

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.
Av. Del Libertador 2740
(B1636DSU) Olivos, Pcia. De Buenos Aires
Tel: (011) 6393-6686
Director Técnico: Mariana Arcaya Garralda - Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado por:

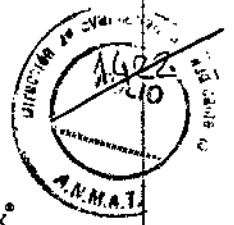
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880, Bagsvaerd, Dinamarca.

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. MARIANA ARCAJA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

ORIGINAL

A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 3115



-13629

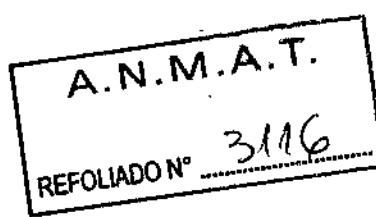
Xultophy®

Prospecto para Paciente	Vigente: n/a	Cambio: Actualización de prospecto alineado a últimos cambios aprobados en EU. Objetivo: Presentación de PGR actualizado.
Vs 0.1	ENDS novoDOCS Id: 0230238 Versión 2.0 - Recibido mail KAFU 5-Feb-2016.	
Vs 1	ENDS novoDOCS Id: 0230238 Versión 2.0 - Se agregan modificaciones editoriales solicitadas en el loop local de revisión de labelling.	

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. MARIANA ARCAYA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

ORIGINAL



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

-13629

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/3,6 mg** y después observe las ilustraciones para familiarizarse con las distintas partes de la lapicera y la aguja.

Si es usted invidente 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 producto que contiene insulina degludec y liraglutida.

Xultophy® se administra en "unidades de dosis". Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec + 0,036 mg de liraglutida.

Su lapicera es una lapicera prellenada dosificadora que contiene 3 mL de Xultophy®. Puede seleccionar desde una unidad de dosis hasta un **máximo de 50 unidades de dosis (50 unidades insulina degludec/1,8 mg liraglutida)**, en incrementos de una unidad de dosis.

No realice ninguna conversión de la dosis.

Las unidades de dosis seleccionadas son equivalentes a las unidades mostradas 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.

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. MARIANA ARCAYA GARRAYDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12707

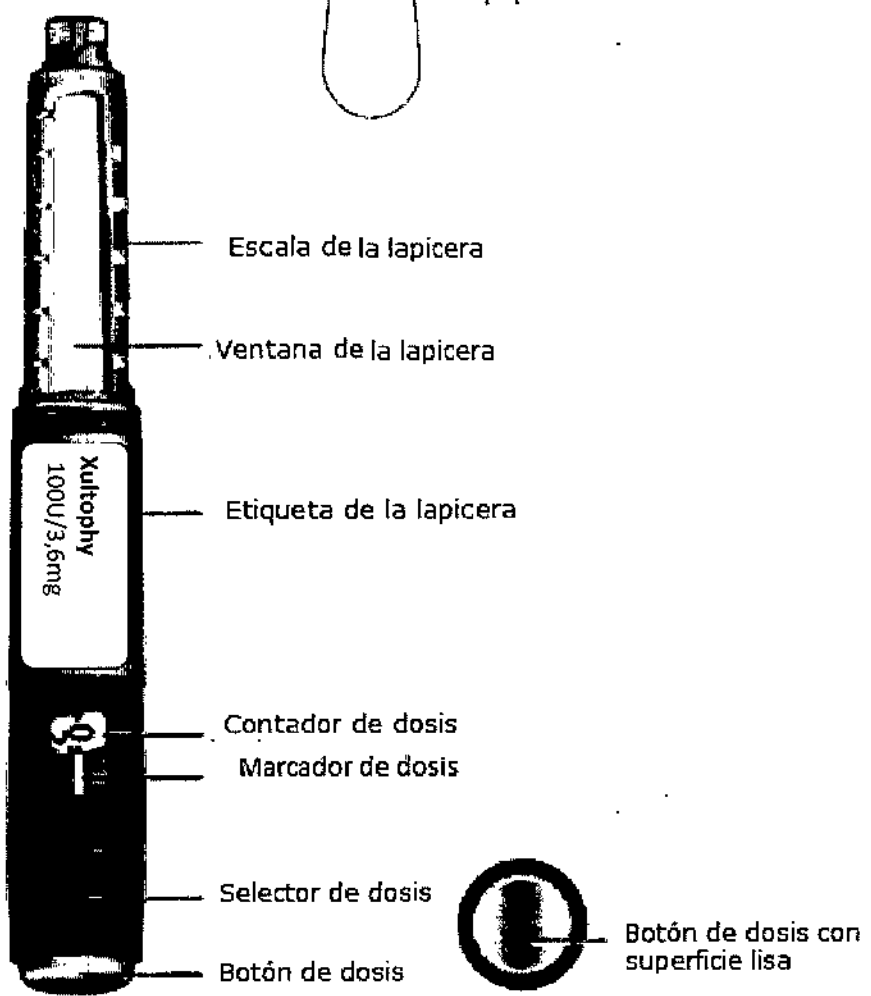
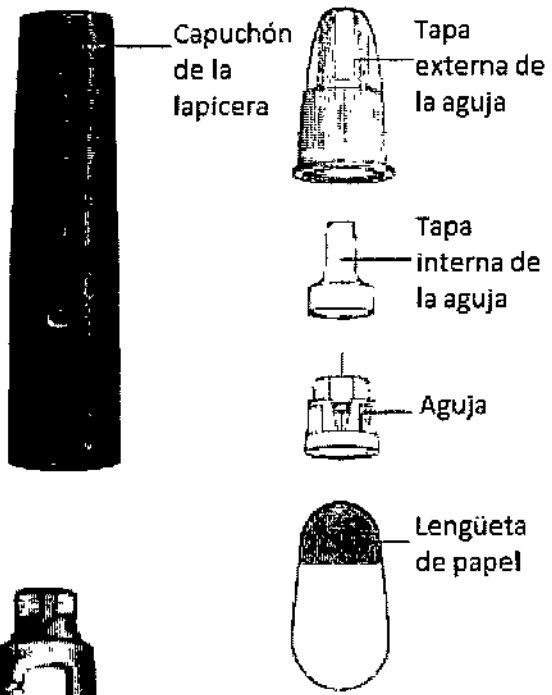
ORIGINAL

A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 3117



13629

Xultophy lapicera
prellenada y aguja
(ejemplo)



IdégLira – ENDS novoDOCS Id. 002302328 versión 2.0
Versión local 1.0

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. MARIANA ARCAVA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

ORIGINAL

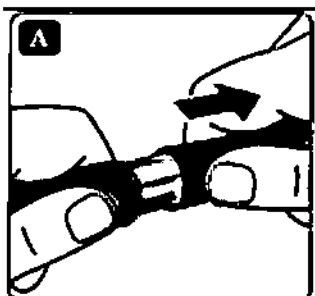
A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 3118



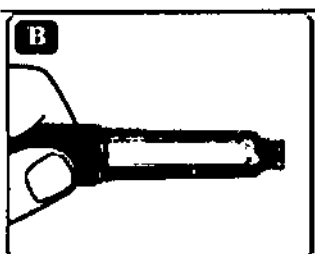
1 Preparación de la lapicera

- **Compruebe el nombre y la etiqueta** de su lapicera para asegurarse de que contiene Xultophy® 100 unidades/3,6mg. 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.**

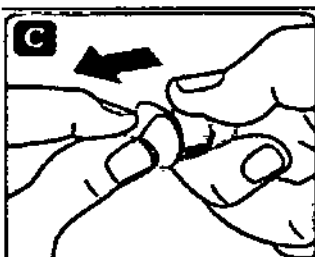
479620



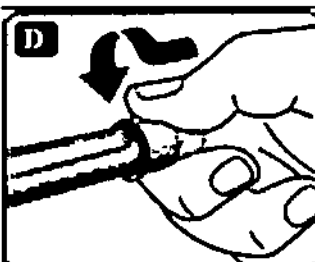
- **Compruebe que la solución de la lapicera tiene un aspecto transparente e incoloro.** Mire a través de la ventana de la lapicera. Si la solución tiene un aspecto turbio, no utilice la lapicera.



- **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

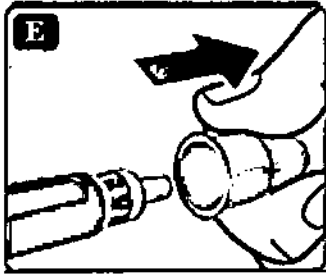
ORIGINAL

A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 3119

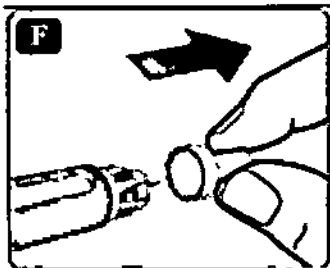


después de la inyección para retirar la aguja de la tapicera de forma segura.

- 13629



- **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 Xultophy® 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.

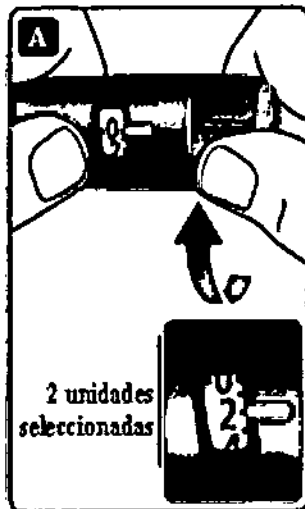


▲ Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección. De esta forma puede evitar que las agujas se bloqueen, las contaminaciones, las infecciones y las dosificaciones inexactas.

▲ 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 se han seleccionado.

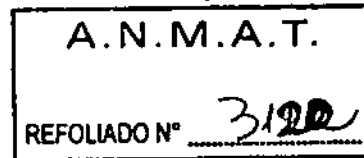


IdegLira – ENDS novoDOCS Id. 002302328 versión 2.0
Versión local 1.0

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APC GERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

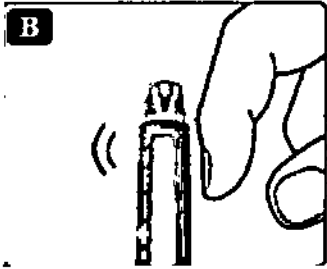
Dra. MARIANA ARCAJA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MNI: 12707

ORIGINAL

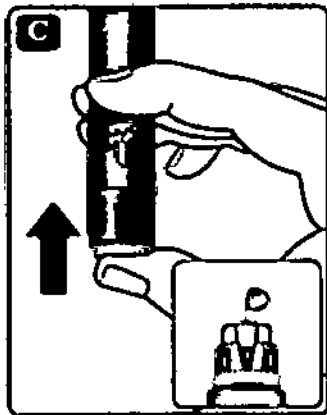


- Sujete la lapicera con la aguja hacia arriba. **Golpee suavemente la parte superior de la lapicera** unas cuantas veces para que suban las posibles burbujas de aire.

-13629



- **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.

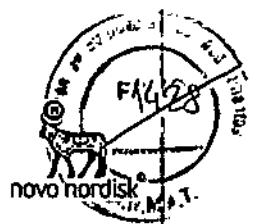


Puede que una pequeña gota se quede en la punta de la aguja, pero no se inyectará. **Si no aparece una gota**, repita los pasos del 2A al 2C hasta 6 veces. Si sigue sin aparecer una gota, cambie la aguja y repita los pasos del 2A al 2C una vez más. **Si, a pesar de todo, no aparece una gota de solución**, 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 solución**, 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, podrá recibir una cantidad de medicamento insuficiente o incluso inexistente. Esto podría conllevar un aumento del nivel de azúcar en sangre.

ORIGINAL

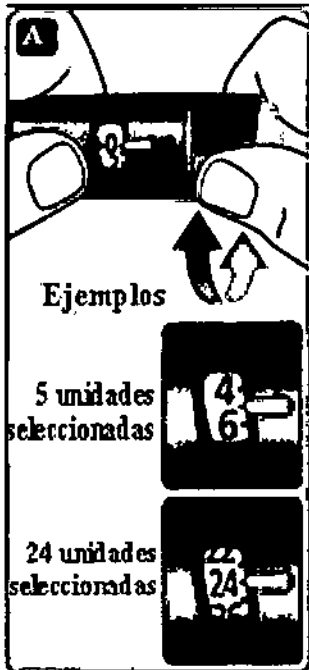
A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 3121



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 delante o hacia atrás hasta seleccionar la dosis correcta. La lapicera puede seleccionar hasta un máximo de 50 unidades de dosis.

13629



Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S -

Dra. MARIANA ARCAJA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12087

-13629

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 50 unidades de dosis en cada administración como máximo. Cuando la lapicera contiene menos de 50 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 delante, hacia atrás o se pasa del número de unidades que quedan. No cuente los clics de la lapicera.

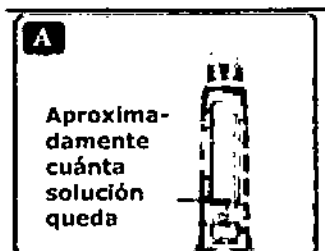
▲ Antes de inyectarse el medicamento, utilice siempre el contador de dosis y el marcador de dosis para ver cuántas unidades de dosis ha seleccionado.

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.

No utilice la escala de la lapicera, ya que sólo muestra la cantidad aproximada de Xultophy® 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 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 Xultophy® del restante en su lapicera, puede dividir la dosis entre dos lapiceras.

Dra. MARIANA ARCAJA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

[Handwritten signature]

ORIGINAL

A. N. M. A. T.
REFOLIADO N° 3123

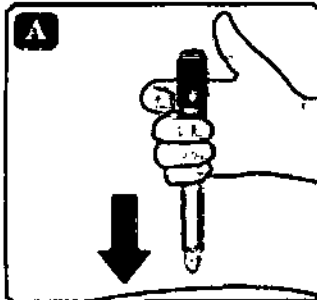


⚠ Si divide la dosis, tenga mucho cuidado de hacer el cálculo correctamente. Si no está seguro, inyéctese la dosis completa con una lapicera nueva. Si divide la dosis de forma incorrecta, se inyectará una cantidad de medicamento excesiva o insuficiente. En consecuencia, su nivel de azúcar en sangre podría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

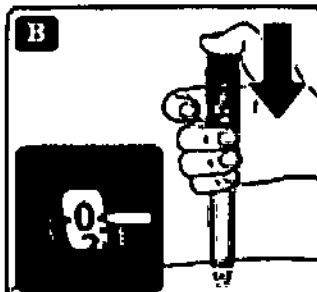
13629

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.



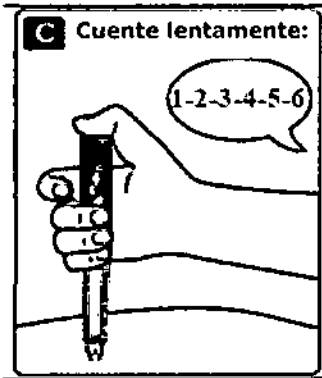
- **Mantenga la aguja bajo la piel hasta que el contador de dosis haya vuelto a 0 y cuente lentamente 6 segundos.**
- **Si la aguja es removida antes, se puede observar un flujo de solución saliendo de la punta de la aguja.** Si esto sucede, la administración de la dosis no es completa y se debe incrementar la frecuencia de las mediciones de su nivel de glucosa en sangre.

ORIGINAL

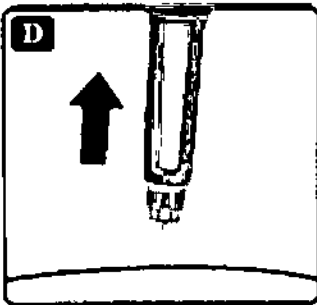
A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 3124



-13629



- **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 un aumento en el nivel de azúcar en sangre.

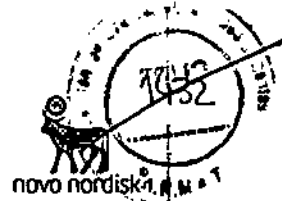
Cómo identificar si su aguja se encuentra dañada o bloqueada.

- 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 tratamiento**, aunque el contador de dosis se haya movido desde la dosis original seleccionada.

Cómo manejar una aguja bloqueada.

ORIGINAL

A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 3125



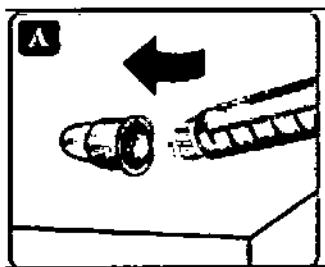
Cambie la aguja según instructivo sección 5 y repita todos los pasos comenzando desde la sección 1: Preparación de la lapicera. Asegúrese de seleccionar la dosis necesaria.

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

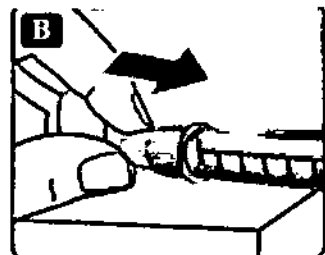
- 13629

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.



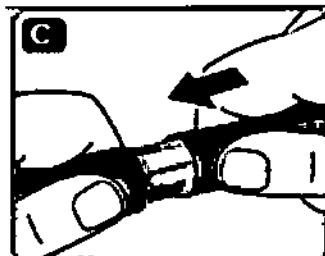
- Cuando la aguja esté cubierta, presione completamente y con cuidado la tapa externa.
- Desenrosque la aguja y deséchela con cuidado.



- 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 que las inyecciones se administren correctamente y evitar que se bloqueen las agujas. Si la aguja está bloqueada, no se inyectará solución.

Cuando la lapicera esté vacía, tírela **sin la aguja puesta**, siguiendo las instrucciones de su médico, el enfermero, el farmacéutico o de las autoridades locales.



ORIGINAL

A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 3126



- ⚠ **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 y las dosificaciones inexactas.

- 13629

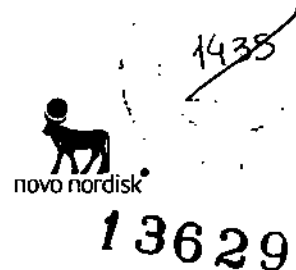
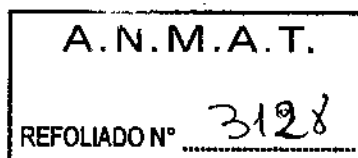
⚠ **Más información importante**

- **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.
- Las personas que asisten a los pacientes deben **tener mucho cuidado cuando manejen agujas usadas** para evitar pinchazos accidentales e infecciones

Cuidados de la lapicera

- **No deje la lapicera en el coche** ni en otro lugar donde pueda calentarse o enfriarse en exceso.
- **No conserve su lapicera a temperaturas superiores a 30°C.**
- **No esponga la lapicera al polvo, la suciedad o líquidos.**
- **No lave, ponga a 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 pueda tener un problema, coloque una aguja nueva y compruebe el flujo de insulina antes de inyectarse.
- **No intente rellenar la lapicera.** Una vez vacía, debe desecharse.
- **No intente reparar la lapicera** ni desmontarla.

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto para profesionales

**XULTOPHY®
INSULINA DEGLUDEC/LIRAGLUTIDA (100 U/3,6 mg)**

Solución inyectable en lapicera pre-llenada

Industria Danesa

Venta Bajo Receta

Composición

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

*Producida por tecnología ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

Una lapicera pre-llenada 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

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

Indicaciones Terapéuticas

Xultophy® está indicado en el tratamiento de adultos con Diabetes Mellitus tipo 2, para mejorar el control glucémico, en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales cuando estos, por sí solos o en combinación con un agonista del receptor de GLP-1 o insulina basal, no logran un control glucémico adecuado.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Xultophy® es un producto combinado que consiste en insulina degludec y liraglutida que cuentan con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico.

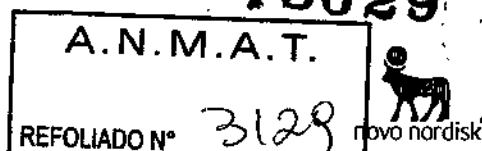
Insulina degludec es una insulina basal que forma multi-hexámeros solubles cuando se administra por vía subcutánea, dando lugar a la formación de un depósito desde el cual la insulina degludec se absorbe lenta y continuamente hacia la circulación. Conduciendo a un efecto hipoglucemiante, plano y estable de la insulina degudec, 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 efecto hipoglucemiante de 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

ORIGINAL



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 prolongada se basa en tres mecanismos: auto-asociación, que se traduce en una lenta absorción; 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 mediante la reducción de glucosa en sangre tanto en ayunas como post-prandial. 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 alto, se estimula la secreción de insulina y se inhibe la secreción de glucagón. Inversamente, durante la hipoglucemia, liraglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta 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 menor consumo de 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 liraglutidasupuso 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.

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 post-prandial después de todas las comidas.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética global 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.

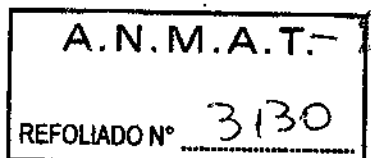
A continuación se indican las propiedades farmacocinéticas de Xultophy®, a menos que se especifique que los datos presentados se refieren a la administración de insulina degludec o liraglutida solas.

Absorción

La exposición total de insulina degludec fue equivalente tras la administración de Xultophy® en comparación con insulina degludec sola, mientras 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

ORIGINAL



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 insulina degludec es similar a la insulina humana; todos los metabolitos formados son inactivos.

Liraglutida

Durante las 24 horas después de la administración de una sola dosis radiomarcada [³H]-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.

Pacientes de edad avanzada, sexo y origen étnico

La edad, el sexo y el origen étnico no tuvieron ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Xultophy® según los resultados de un análisis farmacocinético poblacional.

Insuficiencia renal

Insulina degludec

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

Liraglutida

La exposición a liraglutida disminuyó en sujetos 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 28% respectivamente, en sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina, CrCl 50-80 ml/min), moderada (CrCl 30-50 ml/min) y grave (CrCl < 30 ml/min) y con enfermedad renal en etapa terminal con necesidad de diálisis.

De manera similar, en un ensayo clínico de 26 semanas, los pacientes con diabetes tipo 2 o insuficiencia renal moderada (CrCl 30-59 ml/min) tuvieron una disminución del 26% en la exposición a liraglutida cuando se comparó con un ensayo por separado que incluyó pacientes con diabetes tipo 2 con función renal normal o insuficiencia renal leve.

Insuficiencia hepática

Insulina degludec

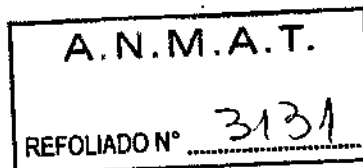
No hay diferencia en la farmacocinética de la insulina degludec entre sujetos sanos y pacientes con insuficiencia hepática.

Dra. MARIANA ARCAVA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA

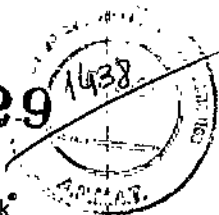
MP: 15478 MIN: 12763 de 18

Dra. MARIA MARTA ABCALA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

ORIGINAL



13629 1438



Liraglutida

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

Población pediátrica

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

Posología y Modo de administración

Modo de administración

Xultophy® sólo puede administrarse en forma subcutánea.

Xultophy® no se debe administrar por vía intravenosa o por vía intramuscular.

Xultophy® se administra mediante inyección subcutánea en el muslo, parte superior del brazo o en el abdomen.

Siempre se deben rotar los puntos 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*.

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.

Xultophy® debe ser dosificado de acuerdo con las necesidades del paciente individual. Se recomienda optimizar el control glucémico a través de ajustes de dosis basados principalmente 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. Esto también se aplica cuando la administración en el mismo momento del día no es posible.

Xultophy® se administra en forma de unidades de dosis. Cada unidad de dosis de Xultophy® contiene 1 unidad de insulina degludec y 0,036 mg de liraglutida. La lapicera pre-llenada proporciona desde 1 hasta 50 unidades en una sola inyección, en incrementos de una unidad.

La dosis diaria máxima de Xultophy® es 50 unidades (50 unidades insulina degludec/1.8 mg liraglutida).

El contador de dosis de la lapicera muestra el número de unidades de dosis.

Añadido a medicamentos hipoglucemiantes orales

La dosis inicial diaria recomendada de Xultophy® es de 10 unidades de dosis (10 unidades insulina degludec/0,36 mg liraglutida).

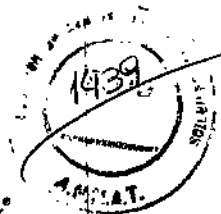
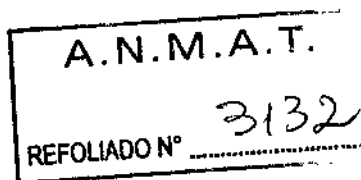
Es posible añadir Xultophy® a un tratamiento existente con antidiabéticos orales. Cuando se añade Xultophy® a una terapia con sulfonilurea, se debe considerar la

Dra. MARIANA ARCAVA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA

MP. 15478 MN: 12767

4 de 18

ORIGINAL



disminución de la dosis de sulfonilurea (ver *Advertencias y precauciones especiales de uso.*)

-13629

Cambio desde agonistas 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 *Eficacia clínica y seguridad*). No se debe superar la dosis inicial recomendada. Se debe considerar la acción prolongada 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 siguientes semanas.

Cambio desde insulina basal

El tratamiento con insulina basal debe interrumpirse antes de iniciar la terapia de 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/0,6 mg liraglutida). (ver *Advertencias y Precauciones especiales de uso y; Eficacia clínica y seguridad*)

No se debe superar la dosis inicial recomendada. Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y en las semanas siguientes.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos, a ambos o a alguno de los excipientes (ver sección *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 ceto-acidosis 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 la glándula suprarrenal, 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 usuales de advertencia de hipoglucemia y deberán ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración. El efecto prolongado de Xultophy® podría retrasar la recuperación de episodios hipoglucémicos.

Hiper glucemia

La dosificación inadecuada y/o suspensión del tratamiento, puede ocasionar hiper glucemia 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 producir hiper glucemia y, por tanto, aumentar la necesidad del tratamiento antidiabético. Por lo general, los primeros síntomas de la hiper glucemia aparecen de manera gradual a lo largo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia miccional, náuseas,

ORIGINAL

A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 3133

13629



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.

Trastornos visuales

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

Pancreatitis Aguda

Los agonistas del receptor GLP-1, como liraglutida, un componente de Xultophy® se han asociado con el riesgo de pancreatitis aguda. Se han notificado pocos casos de pancreatitis aguda. 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 la pancreatitis aguda. Se debe extremar la precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Eventos adversos de la tiroides

Se han reportado eventos adversos de la tiroides, incluyendo aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea en estudios clínicos con agonistas del receptor GLP-1 (como liraglutida, un componente de Xultophy®), en particular en pacientes con enfermedad de la tiroides pre-existente, y por lo tanto, Xultophy® se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

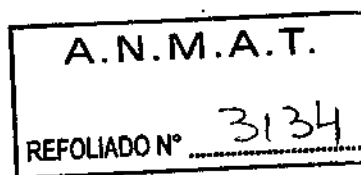
Enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética

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, (como liraglutida, un componente de Xultophy®). Pacientes tratados con Xultophy® deben ser informados

ORIGINAL



acerca del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y acerca de las 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.

Poblaciones no estudiadas

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

Xultophy® no se ha estudiado en combinación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), glinidas o insulina prandial.

La experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase I-II según la Asociación Cardíaca de New York (NYHA) es limitada, y por lo tanto, Xultophy® se debe utilizar con precaución. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III-IV (NYHA), y por lo tanto, Xultophy® no se recomienda en estos pacientes.

Interacción con otras especialidades medicinales y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción 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 monoaminoxidasa (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 la 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.

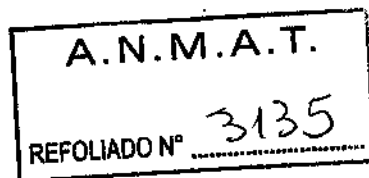
El leve retraso en el vaciamiento gástrico asociado a liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos que se administran por vía oral de forma concomitante.

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 interacción. 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 liraglutida en pacientes tratados con warfarina u otros derivados cumarínicos se recomienda un monitoreo más frecuente de RNI (Relación Normalizada Internacional).

ORIGINAL



No es necesario un ajuste de dosis de liraglutida con el uso concomitante de paracetamol, atorvastatina, griseofulvina, digoxina, lisinopril y anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

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

Lactancia

No hay experiencia clínica con el uso de Xultophy[®] durante la lactancia. No se sabe si la insulina degludec o liraglutida se excretan en la leche humana. Dada la falta de experiencia, no se debe usar Xultophy[®] durante el periodo de lactancia.

En ratas, 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 en período de lactancia (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

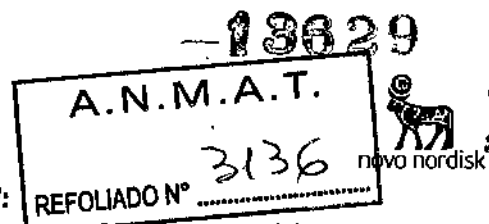
Empleo en niños y adolescentes:

No existen datos relevantes de uso para Xultophy[®] en la población pediátrica.

Empleo en Ancianos (≥65 años):

Xultophy[®] se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis. La experiencia terapéutica en pacientes ≥75 años es limitada.

ORIGINAL



Empleo en pacientes con insuficiencia renal:

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

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática:

Actualmente la experiencia terapéutica con Xultophy® en pacientes con insuficiencia hepática es demasiado limitada para recomendar su uso en estos pacientes. (Ver sección *Propiedades Farmacocinéticas*)

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. La conveniencia de conducir debe ser considerada en estas circunstancias.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Reacciones adversas

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

Muy frecuente: Hipoglucemia.

Frecuente: Disminución del apetito, náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, reacción en la zona de inyección.

Poco frecuente: Urticaria, hipersensibilidad, deshidratación, eructos, flatulencia, sarpullido, prurito, lipodistrofia adquirida, aumento de la frecuencia cardíaca.

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica, pancreatitis (incluida pancreatitis necrotizante), edema periférico (inducido por insulina).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

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 una insuficiencia 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

ORIGINAL

A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 3137



debilidad no habitual, confusión, dificultad en la concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

Reacciones alérgicas

13624

Se han reportado reacciones alérgicas (que se manifiestan con signos y síntomas tales como urticaria, sarpullido, prurito y/o hinchazón facial) 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. Las reacciones adversas incluyeron diarrea, vómitos, estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, eructos, flatulencia y disminución del apetito en pacientes tratados con Xultophy®. La proporción de pacientes que notificaron náuseas por semana en cualquier momento del tratamiento fue inferior al 4%.

Reacciones en el sitio de inyección

Se han notificado 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 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 ensayos 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. No se han establecido los efectos clínicos a largo plazo del aumento de la frecuencia cardíaca.

Eficacia y seguridad clínica

Se realizaron tres ensayos multinacionales de 26 o 52 semanas de duración como ensayos "treat-to-target", aleatorizados y controlados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La dosis inicial de Xultophy® e insulina degludec/placebo como complemento de antidiabéticos orales (OAD) fue de 10 unidades de dosis y 10 unidades; y de 16 unidades de dosis y 16 unidades, respectivamente, cuando se cambia desde insulina basal. La dosis se ajustó dos veces a la semana según la Tabla 1 a continuación. Liraglutida se ajustó a 1,8 mg.

Tabla 1: Titulación de Xultophy® e insulina basal

Glucosa plasmática previa al desayuno*		Ajuste de dosis	
mmol/L	mg/dL	Xultophy® (unidades de dosis)	Insulina basal (unidades)

Dra. MARIA MARTA BEDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

Dra. MARIANA ARCAYA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

ORIGINAL

A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 3138



novo nordisk

< 4.0	< 72	-2	-2
4.0-5.0**	72-90	0	0
> 5.0	> 90	+2	+2

* Glucosa plasmática medida por el paciente.

** Para la adición a sulfonilureas (SU), el objetivo de titulación fue de 4-6mmol/L.

13629

Añadido a medicamentos hipoglucemiantes orales

La eficacia y seguridad de Xultophy® como complemento de la metformina, sola o combinada con pioglitazona, se comparó con insulina degludec y liraglutida en un ensayo abierto. La eficacia y seguridad de Xultophy® como complemento de la sulfonilurea, sola o combinada con metformina, se comparó en un ensayo doble ciego. La dosis máxima de Xultophy® fue de 50 unidades de dosis, mientras que no hubo dosis máxima en el grupo de insulina degludec. Los principales resultados del ensayo se indican en la **Tabla 2**. Además, cuando se combina con metformina±pioglitazona, el 60,4% de los pacientes tratados con Xultophy® alcanzaron un objetivo de HbA_{1c} < 7% sin episodios hipoglucémicos confirmados tras 26 semanas de tratamiento. La proporción fue significativamente superior a la observada con insulina degludec (40,9%, índice de probabilidad 2,28, p < 0,0001) y similar a la observada con liraglutida (57,7%, índice de probabilidad 1,13, p=0,3184). Las tasas de hipoglucemia confirmada fueron inferiores con Xultophy® que con insulina degludec, independientemente del control glucémico. La eficacia y seguridad de Xultophy® se mantuvieron hasta las 52 semanas de tratamiento.

Tabla 2: Resultados de los estudios de 26 semanas con Xultophy® en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 inadecuadamente controlados con tratamiento de Metformina sola o en combinación con pioglitazona (izquierda), o inadecuadamente controlados con tratamiento de sulfonilurea sola o en combinación con metformina (derecha).

	Tratamiento anterior con metformina±pioglitazona			Tratamiento anterior con sulfonilurea±metformina	
	Xultophy®	Insulina degludec	Liraglutida	Xultophy®	Placebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%)					
Valor basal	8,3	8,3	8,3	7,9	7,9
Cambio medio	-1,91	-1,44	-1,28	1,45	-0,46
Diferencia estimada		-0,47 ^{AB}	-0,64 ^{AB}		-1,02 ^{AB}
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7%					
Todos los pacientes	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8
Índice de probabilidad (Odds ratio) estimado		2,38 ^B	3,26 ^B		11,95 ^B
Tasa de hipoglucemia confirmada* por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes)					
	1,80 (31,9%)	2,57 (38,6%)	0,22 (6,8%)	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1%)
Índice estimado		0,68 ^{AC}	7,61 ^B		3,74 ^B
Peso corporal (kg)					
Valor basal	87,2	87,4	87,4	87,2	89,3
Cambio medio	-0,5	1,6	-3,0	0,5	-1,0
Diferencia estimada		-2,22 ^{AB}	2,44 ^B		1,48 ^B
Glucosa Plasmática en ayunas (mmol/l)					
Valor basal	9,2	9,4	9,0	9,1	9,1

ORIGINAL

A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 3139



1446

Cambio medio	-3,62	-3,61	-1,75	-2,60	-0,31
Diferencia estimada		-0,17	-1,76 ^B		-2,30 ^B
Dosis al final del ensayo					
Insulina degludec (unidades)	38	53	-	28	-
Liraglutida (mg)	1,4	-	1,8	1,0	-
Diferencia estimada, dosis de insulina degludec		-14,90 ^{AB}			

13029

Los valores de referencia, final del ensayo y valores de cambio se observan mediante el uso de la última observación considerada.

*La hipoglucemia confirmada se define como hipoglucemia severa (episodio que necesita 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.

Cambio desde tratamiento con agonista del receptor de GLP-1

La eficacia y seguridad de Xultophy® (una vez al día) en comparación con el tratamiento con agonista del receptor de GLP-1 sin cambios (dosificado según prospecto), se estudió en un ensayo "treat-to-target" 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%).

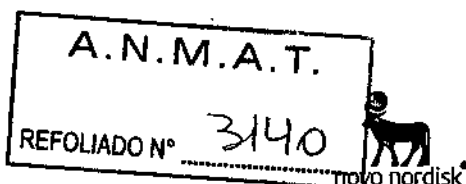
La dosis inicial de Xultophy® fue de 16 unidades de dosis y la dosis se ajustó dos veces por semana de acuerdo con la Tabla 1. Los pacientes del brazo del agonista del receptor de GLP-1 continuaron con el tratamiento de agonista del receptor de GLP-1 pre-ensayo.

Los principales resultados del ensayo se indican en la Tabla 3.

Tabla 3: Resultados de un ensayo de 26 semanas con Xultophy® en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con tratamiento de agonistas del receptor de GLP-1

	Tratamiento anterior con agonista del receptor de GLP-1	
	Xultophy®	Agonista del receptor de GLP-1
N	292	146
HbA_{1c} (%)		
Valor basal	7,8	7,7
Cambio medio	-1,3	-0,3
Diferencia estimada		-0,94 ^{AB}
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} < 7%		
Todos los pacientes	75,3	35,6
Índice de probabilidad (Odds ratio) estimado		6,84 ^B
Tasa de hipoglucemia confirmada* por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes)		
	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%)
Índice estimado		25,36 ^B
Peso corporal (kg)		
Valor basal	95,6	95,5
Cambio medio	2,0	-0,8
Diferencia estimada		2,89 ^B
Glucosa Plasmática en ayunas (mmol/l)		
Valor basal	9,0	9,4

ORIGINAL



1447

Cambio medio	-2,98	-0,60
Diferencia estimada		-2,64 ^B
Dosis al final del ensayo		
Insulina degludec (unidades)	43	La dosis del agonista del receptor de GLP-1 se mantuvo sin cambios desde el valor basal
Liraglutida (mg)	1,6	
Diferencia estimada, dosis de insulina degludec		

-13629

Los valores basales, final del ensayo y valores de cambio se observan mediante el uso de la última observación considerada.

*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<0.001

Cambio desde tratamiento con insulina basal

La eficacia y seguridad de Xultophy® en comparación con insulina glargina, ambos una vez al día, se estudió en un ensayo "treat-to-target" de 26 semanas, aleatorizado y abierto, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con tratamiento de insulina glargina (20- 50 unidades) y metformina. La eficacia y seguridad de Xultophy® en comparación con insulina degludec se estudió en un ensayo doble ciego, en pacientes no controlados adecuadamente con tratamiento de insulina basal (20-40 unidades) y metformina sola o en combinación con sulfonilurea/glinidas. Se interrumpió la administración de insulina basal y sulfonilurea/glinidas en la aleatorización.

En ambos ensayos, la dosis inicial de Xultophy® fue de 16 unidades de dosis. La dosis inicial de insulina glargina fue igual a la dosis diaria previa al ensayo mientras que la insulina degludec se inició en 16 unidades. La dosis de ambos ensayos se ajustó dos veces por semana de acuerdo con la Tabla 1. La dosis máxima permitida fue de 50 unidades de dosis en el caso de Xultophy y 50 unidades en el de insulina degludec mientras que no hubo una dosis máxima para insulina glargina.

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

Además, cuando se compara con insulina glargina, el 54,3% de los pacientes tratados con Xultophy® alcanzaron un objetivo de HbA_{1c} < 7% sin episodios hipoglucémicos en comparación con el 29,4% de los pacientes tratados con insulina glargina (índice de probabilidad 3,24, p < 0,001). Cuando se comparó con insulina degludec, el 48,7% de los pacientes alcanzó el objetivo de HbA_{1c} < 7% sin episodios hipoglucémicos confirmados, lo que supuso una proporción significativamente superior a la observada con insulina degludec (15,6%, índice de probabilidad 5,57, p<0,0001).

La tasa de episodios de hipoglucemia nocturnos fue significativamente inferior con Xultophy en comparación con insulina glargina (índice de tratamiento estimado 0,17, p<0,001) si bien fue similar en los casos de tratamiento con Xultophy® e insulina degludec.

Tabla 4: Resultados de un ensayo de 26 semanas con Xultophy® en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con tratamiento de insulina glargina

	Tratamiento anterior con insulina glargina	
	Xultophy®	Insulina glargina, sin limitación a dosis
N	278	279
HbA_{1c} (%)		
Valor basal	8,4	8,2
Cambio	-1,81	-1,13

ORIGINAL

A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 3141



- 13629

medio		
Diferencia estimada		-0,59 ^{AB}
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7%		
Todos los pacientes	71,6	47,0
Índice de probabilidad (Odds ratio) estimado		3,45 ^B
Tasa de hipoglucemia confirmada* por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes)		
	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%)
Índice estimado		0,43 ^{AB}
Peso corporal (kg)		
Valor basal	88,3	87,3
Cambio medio	-1,4	1,8
Diferencia estimada		-3,20 ^{AB}
Glucosa Plasmática en ayunas (mmol/l)		
Valor basal	8,9	8,9
Cambio medio	-2,83	-2,77
Diferencia estimada		-0,01
Dosis al final del ensayo		
Insulina degludec (unidades)	41	66 ^C
Liraglutida (mg)	1,5	
Diferencia estimada, dosis de insulina degludec		-25,47 ^B

Los valores basales, final del ensayo y valores de cambio se observan mediante el uso de la última observación considerada

* 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,

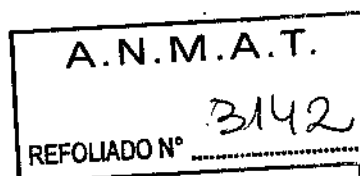
^B p<0.001,

^CLa dosis previa al ensayo promedio de insulina glargina fue 32 unidades

Tabla 5: Resultados de un ensayo de 26 semanas con Xultophy® en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con tratamiento de insulina basal

	Tratamiento anterior con insulina basal	
	Xultophy®	Insulina degludec
N	199	199
HbA_{1c} (%)		
Valor basal	8,7	8,8
Cambio medio	-1,90	-0,89

ORIGINAL



13629

Diferencia estimada		-1,05 ^{AB}
Pacientes (%) que lograron una HbA_{1c} <7%		
Todos los pacientes	60,3	23,1
Índice de probabilidad (Odds ratio) estimado		5,44 ^B
Tasa de hipoglucemia confirmada* por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes)		
	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%)
Índice estimado		0,66
Peso corporal (kg)		
Valor basal	95,4	93,5
Cambio medio	-2,7	0,0
Diferencia estimada		-2,51 ^B
Glucosa Plasmática en ayunas (mmol/l)		
Valor basal	9,7	9,6
Cambio medio	-3,46	-2,58
Diferencia estimada		-0,73 ^C
Dosis al final del ensayo		
Insulina degludec (unidades)	45	45
Liraglutida (mg)	1,7	-
Diferencia estimada, dosis de insulina degludec		-0,02

Los valores basales, final del ensayo y valores de cambio se observan mediante el uso de la última observación considerada

* 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

Datos preclínicos de seguridad

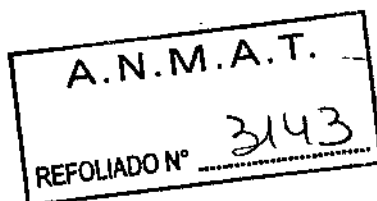
El programa de desarrollo no clínico de insulina degludec/liraglutida incluyó estudios pivotales de combinación de toxicidad, de hasta 90 días de duración en una sola especie relevante (ratas Wistar), para sustentar el programa de desarrollo clínico. La tolerancia local se evaluó en conejos y cerdos.

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.

Dra. MARIANA ARCAJA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

ORIGINAL



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

Insulina degludec

Los datos de estudios no clínicos, no revelan riesgos de seguridad para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

La relación entre la potencia mitogénica y la potencia metabólica para la insulina degludec es comparable con la de la insulina humana.

Liraglutida

Los datos de estudios no clínicos 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 mediado por receptor GLP-1 específico no-genotóxico, por el cuales 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 periodo posterior al destete en el grupo de dosis altas. Se desconoce si estos efectos están relacionados con la disminución de la ingesta calórica o con un efecto directo de GLP- 1.

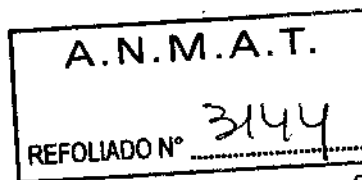
Sobredosis

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 con diabetes lleve siempre 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 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.

ORIGINAL



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

—13629

Incompatibilidades

Las sustancias que se agregan a Xultophy® pueden provocar la degradación de las sustancias activas.

Xultophy® no debe agregarse a fluidos de infusión.

Este medicamento no debe mezclarse con otro producto.

Precauciones especiales de almacenamiento

Antes del uso: Conservar en heladera (2°C – 8°C). Mantener alejado del congelador. No congelar. Mantener el capuchón en la lapicera para protegerla de la luz.

Una vez abierto o si se lleva como repuesto: Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C o en heladera (2°C – 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 está diseñada para ser utilizada con las agujas NovoFine®/NovoTwist® de hasta 8 mm de longitud y un grosor de 32G.

La lapicera pre-llenada debe ser utilizada por una sola persona.

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

Si Xultophy® se ha congelado, no debe utilizarse.

El paciente debe descartar las agujas después de cada inyección.

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

Para ver instrucciones de uso detalladas, ver al dorso.

Presentación

Xultophy® 100 U/3,6mg en:

- envases conteniendo 1 lapicera pre-llenada x 3 mL
- envases conteniendo 3 lapiceras pre-llenadas x 3 mL
- envases conteniendo 5 lapiceras pre-llenadas x 3 mL

Naturaleza y contenido del envase

3 ml de solución en cartucho (vidrio tipo 1), con un émbolo (halobutilo) y un tapón (halobutilo/polisopreno) 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 N°

IdegLirá – ENDS novoDOCS Id. 002302328 Versión 2.0
Versión local 1

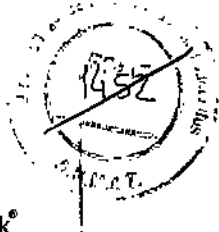
Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

Dra. MARIANA ARCAYA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MN: 12767

17 de 18

ORIGINAL

A.N.M.A.T.
REFOLIADO N° 3145



—13629

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.
Av. Del Libertador 2740, Olivos, (B1636DSU) Pcia. de Buenos Aires.
Tel: 6393-6686
Dirección Técnica: Mariana Arcaya Garralda – Farmacéutica y Bioquímica.

Elaborado por:

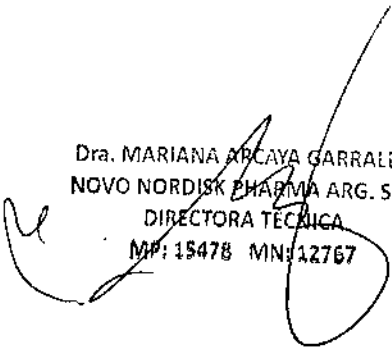
Novo Nordisk A/S
Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca.

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

©2016
Novo Nordisk A/S

IdegLira - ENDS novoDOCS Id. 002302328 versión 2.0
Versión local 1


Dra. MARIA MARTA ABDALA
APODERADA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.


Dra. MARIANA ARCAYA GARRALDA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
DIRECTORA TÉCNICA
MP: 15478 MIN: 12767

18 de 18