



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1092-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 23 de Octubre de 2018

Referencia: 1-0047-1110-000212-18-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-000212-18-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada XULTOPHY®/INSULINA DEGLUDEC-LIRAGLUTIDA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INFECTABLE, autorizado por el certificado N° 58.213.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de fojas 442 a 444 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°. - Autorízase a la firma NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A. los nuevos

rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada XULTOPHY®/INSULINA DEGLUDEC-LIRAGLUTIDA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INFECTABLE, autorizado por el certificado N° 58.213.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto de Rótulo que consta en el Anexo IF-2018-36601856-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptese el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-000212-18-6

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.10.23 12:14:13 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.23 12:14:19 -0300

ORIGINAL



Proyecto de Rótulo

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

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/ 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/ 0,036 mg de liraglutida.

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

Posología – Forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Usar sólo si la solución es transparente e incolora.

Para uso de una sola persona.

Conservación:

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

Una vez abierto: el producto puede almacenarse por un máximo de 21 días, a temperaturas inferiores a 30°C o en heladera (2°C a 8°C). No congelar.

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

Presentación: cartucho de 3 ml de solución en lapicera prellenada, multidosis y descartable. (Envases conteniendo 1, 3 y 5 lapiceras 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: 5198-6686

Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Elaborado por:

Novo Nordisk A/S

Novo Allé, 2880, Bagsvaerd, Dinamarca.

© 2018

Novo Nordisk A/S

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 MN:15552

ALDO A. CHIARELLI
APROBADO
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

IF-2018-36601856-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36601856-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-36601856-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 31 de Julio de 2018

Referencia: ROTULO NOVO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.31 15:37:46 -03'00'

Patricia Ines Aprea

Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.31 15:37:47 -03'00'



Proyecto de Prospecto para profesionales

XULTOPHY®

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

Solución inyectable en lapicera pre-llenada

Industria Danesa

Venta Bajo Receta

Composición

1 mL de solución contiene 100 unidades de insulina degludec*/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/10,8 mg de liraglutida.

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

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

Forma Farmacéutica

Solución inyectable.

Solución transparente, incolora e isotónica.

Acción Terapéutica

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

Indicaciones Terapéuticas

Xultophy® está indicado en el tratamiento de adultos con Diabetes Mellitus tipo 2, 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 (ver *Advertencias y precauciones de uso* y *Propiedades Farmacodinámicas* para información disponible sobre las distintas combinaciones).

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 degludec, con una baja variabilidad día a día en la acción de la insulina.

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

El 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.

Farm. Valeria Wilberger

Novo Nordisk Pharma ABC S.A.
Versión local 2.0

CO/DIRECTORA TÉCNICA
MP:20628 MN:15552

IF 2018-26100219 APN-DECBR#ANMAT
1 de 18

APROBADO

NOVO NORDISK PHARMA ABC S.A.

página 1 de 30

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT



Liraglutida es un análogo del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) con 97 % de homología de secuencia con el GLP-1 humano, que se une y activa el receptor de GLP-1 (GLP-1 R). Tras la administración subcutánea, el perfil de acción prolongado se basa en tres mecanismos: auto-asociación, que se traduce en una 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 liraglutida supuso la absorción en regiones específicas del cerebro implicadas en la regulación del apetito, donde liraglutida, a través de la activación específica de GLP-1R, aumentó las señales de saciedad básicas y redujo las señales de hambre básicas que permitieron perder peso.

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

La exposición a insulina degludec y liraglutida aumentó proporcionalmente con la dosis

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
COMERCIALIZADORA S.R.L.
EN 89553-00-014-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2017 - STF May 2017 - Safety Variation.
MP:20628 M1.15552

AIDO M. CHIARELLI

EN 89553-00-014-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2017 - STF May 2017 - Safety Variation.
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT



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 de 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 ($\leq 9\%$ y $\leq 5\%$ de la exposición a radioactividad total en plasma). Liraglutida se metaboliza de una manera similar a las proteínas de gran tamaño, sin haberse identificado un órgano específico como principal vía de eliminación.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada, 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, C_{ICr} 50-80 ml/min), moderada (C_{ICr} 30-50 ml/min) y grave (C_{ICr} < 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 e insuficiencia renal moderada (C_{ICr} 30-59 ml/min) tuvieron una exposición a liraglutida un 26 % menor 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.

Farm. Valeria Wilberger
IdegLira - EN 8-9553-00-014-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2017 - STF Feb 2018
NOVO NORDISK ARGENTINA S.A.
CO DIRECTORA TÉCNICA
MP.20628 MN:15552

ALDO A. CHIARELLI

PRODERADO

STF 2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT

STF 2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT

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® en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Posología y Modo de administraciónModo 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*.

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

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

Posología

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

Xultophy® debe ser dosificado de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico a través de ajustes de dosis basados 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/0,036 mg de liraglutida. La lapicera prellenada 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 de insulina degludec/1,8 mg de liraglutida). El contador de dosis de la lapicera muestra el número de unidades de dosis.

Añadido a medicamentos hipoglucemiantes orales

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

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

CO DIRECTORA TECNICA

MP 20628 MN.15552

IdegLira - EN 8-9553-00-014-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2017 - STF May 2019 - Safety variation. 4 de 18

Versión local 2.0

ALDO A. CHIARELLI

APROBADO

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

ITF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT

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

Cambio desde 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/0,6 mg de liraglutida) (ver *Propiedades farmacodinámicas, 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 Propiedades farmacodinámicas, 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 cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia

Puede producirse hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la necesaria. La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no planificado, pueden producir hipoglucemia. En combinación con sulfonilurea, es posible disminuir el riesgo de hipoglucemia reduciendo la dosis de sulfonilurea. Enfermedades concomitantes renales, hepáticas o enfermedades que afectan a 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 (ver reacciones adversas) de hipoglucemia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración. El efecto prolongado de Xultophy® podría retrasar la recuperación de episodios hipoglucémicos.

Hiperoglucemia

La dosificación inadecuada y/o suspensión del tratamiento antidiabético, puede ocasionar hiperoglucemia y, potencialmente, coma hiperosmolar. En el caso de que se interrumpa el

Fam. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP.2062899-13552
Versión local 2.0

AIDOA CHIARELLI

FE-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT

FE-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT



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 hiperglucemia y, por tanto, aumentar la necesidad del tratamiento antidiabético. Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de manera gradual a lo largo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia miccional, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, y la pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. Se debe considerar la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia grave. Los acontecimientos hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética la cual es potencialmente letal.

Combinación de pioglitazona e insulina

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

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 de Xultophy[®] para corregir una tendencia a la hiperglucemia o hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollaron anticuerpos específicos anti-insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada a la insulina humana o anticuerpos anti-liraglutida tras el tratamiento con Xultophy[®]. La formación de anticuerpos no se ha asociado con la reducción de la eficacia de Xultophy[®].

Pancreatitis Aguda

El uso de agonistas del receptor GLP-1, como liraglutida, un componente de Xultophy[®] se han asociado con el riesgo de pancreatitis aguda. Se han reportado 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

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 20628 M.N. 15552
Ideg Lira - EN 8-9553-00-014-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2017 - STF May 2017 - Safety Variation. 8/2018

ALDO A. CHIARELLI
PODERADO
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
STF May 2017 - Safety Variation. 8/2018

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT



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

El paciente debe verificar visualmente las unidades de dosis seleccionadas en el contador de dosis de la lapicera. Por lo tanto es requisito que los pacientes que se inyectan a sí mismos puedan leer el contador de dosis en la lapicera. Se debe indicar a los pacientes no videntes o con visión reducida que busquen ayuda/asistencia de una persona que vea bien y esté entrenada en el uso de dispositivos de insulina.

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

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

Poblaciones no estudiadas

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

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

Interacciones farmacodinámicas

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®:

Farm. Valera Wm. S.A.
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20828 MN:15552
IdegLira - EN 8-9553-00-014-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2017
Versión local 2.0

ALDO A. CHIARELLI
PODERADO
MAY 2019
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
36602248-APN-DECBR#ANMAT
STF May 2019 - Safety Variation. 7 de 18

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT



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

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 periodo 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

Farm. Valeria Wilherger
NOVONORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO DIRECTORA TECNICA
MP:206281494552

EN 8-9553-00-014-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2019

ALDO CHIRIBIBO-36602248-APN-DECBR#ANMAT
MP:206281494552-2019-Safety variation. 8 de 18

NOVONORDISK PHARMA ARG. S.A.

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT

efectos nocivos relacionados con la fertilidad, aparte de una ligera disminución en el número de implantes vivos.

Poblaciones especiales

Población pediátrica:

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

Pacientes de edad avanzada (≥65 años):

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

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*)

Pacientes con insuficiencia hepática:

Xultophy® se puede utilizar en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Se debe intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de forma individualizada. Debido al componente liraglutida, no se recomienda utilizar Xultophy® en pacientes con insuficiencia hepática grave.. (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. Se debe considerar la conveniencia de conducir 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 (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Muy frecuente: Hipoglucemia.

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

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT

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

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 un deterioro de la función cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia en general se producen en forma repentina. Estos pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad en la concentración, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

Reacciones alérgicas

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, constipación, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, enfermedad de 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 clínica y seguridad

Se realizaron tres ensayos multinacionales de 26 o 52 semanas de duración como ensayos de tratamiento al objetivo ("treat-to-target"), aleatorizados y controlados en

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT

pacientes con diabetes mellitus tipo 2. La dosis inicial de Xultophy® e insulina degludec/placebo como complemento de antidiabéticos orales (ADO) 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)
< 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.

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 con el placebo 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 ya sea 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 previo con metformina±pioglitazona			Tratamiento previo 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

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMARCO S.A.
 CO-DIRECTORA TÉCNICA 2.0
 MP 20628 MN 15552

ALDO A. CHIARELLI

NOVO NORDISK PHARMARCO S.A.
 9553-00-014-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2017
 4018-36602248-APN-DECBR#ANMAT
 21 de 18

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT



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
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}			-

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 requiere 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 de tratamiento al objetivo ("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 grupo 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 previo 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

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARM ARG S.A.
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 MP: 20628/MN: 19952

ALTO A. DI NANELLI
 APDOERADO
 NOVO NORDISK PHARM ARG S.A.

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT



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
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		

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 requiere 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 de tratamiento al objetivo ("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, $p < 0,0001$).

Fam. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

CO. DIRECTOR GENERAL 8-9553-00-014-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2017

MP:20612018/1521/2.0

ALTO A OF 2018/26602248 APN-DECBR#ANMAT

PODERADO

NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT



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

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

Farró, Valeria Wilber
 NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.
 CO. DIRECCIÓN Y SERVICIO AL CLIENTE 2.0
 MP:20628 MN:15552

ALDA CHIARELLI
 LE 2018-36602248-APN-DECB#ANMAT
 NOVO NORDISK PHARMA ARGENTINA S.A.

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT



considerada

* La hipoglucemia confirmada se define como hipoglucemia severa (episodio que requiere 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,

^C La 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 previo con insulina basal	
	Xultophy®	Insulina degludec
N	199	199
HbA_{1c} (%)		
Valor basal	8,7	8,8
Cambio medio	-1,90	-0,89
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 requiere la ayuda de otra

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT



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

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

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

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

Insulina degludec

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

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

Liraglutida

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

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

Estudios en animales no indicaron efectos perjudiciales directos con respecto a la fertilidad, pero a dosis más altas se observó un leve aumento de las muertes embrionarias tempranas. La dosificación con liraglutida durante la etapa media de la gestación causó una reducción en el peso materno y el crecimiento fetal con efectos no claros sobre costillas en ratas y en la variación esquelética en conejos.

El crecimiento neonatal fue reducido en ratas durante la exposición a liraglutida y persistió en el período posterior al destete en el grupo de dosis altas. Se desconoce si el crecimiento reducido de las crías está relacionado con la disminución de la ingesta de leche debido a un efecto directo de GLP-1 o una producción reducida de leche materna debido a una disminución de la ingesta calórica

Sobredosis

Firm. Valeria Wilberger

ALDO A. CHIARELLI

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTOR TÉCNICO EN 8-9553-00-014-1: STF Jan 2018 - Safety Variation
MP:20628 MR:15552

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
NOVEDADES - STP OCT 2017 - STF May 2017 - Safety Variation. IE-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT 18 de 18

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT



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

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

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

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.

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 a 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 a 8°C). El producto se debe descartar 21 días después de la primer apertura. No congelar. Mantener el capuchón en la lapicera para protegerla de la luz.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La lapicera prellenada está diseñada para ser utilizada con las agujas NovoFine®/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.

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

El paciente debe descartar las agujas después de cada inyección.

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

Fam. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP 20628/01/1552 EN 8-9553-00-014-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2017 hasta May 2017 - Safety Variation
Versión local 2.0

ALDO A. CHIARELLI
ENCUADERADO

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL

000028



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

Presentación

Xultophy® 100 unidades/ml - 3,6mg/ml 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/poliisopreno) contenido en una lapicera prellenada, multidosis y descartable de polipropileno, policarbonato y acrilonitrilo butadieno estireno.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Disposición N°

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.

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

Tel: 5198-6686

Dirección Técnica: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Elaborado por:

Novo Nordisk A/S

Novo Allé, 2880, Bagsvaerd, Dinamarca.

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

©2018

Novo Nordisk A/S

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A
CD DIRECTORA TECNICA
MP.20628 MN:15552

ALDO A. CHIARELLI
AUTORIZADO
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A

IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-36602248-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 31 de Julio de 2018

Referencia: PROSPECTO NOVO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2016.07.31 15:38:32 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.31 15:38:34 -03'00'



Proyecto de Información para el paciente

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

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. 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 previamente su tratamiento con GLP-1.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP:20928574/15331 3.0

ALDO A. CHARELLI
IF 2018 36602619 APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT



Si usa insulina basal

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

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

No utilice Xultophy®

- Si es alérgico a 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 mellitus tipo 1, o si usted tiene "cetoacidosis" (una condición consistente en la acumulación de ácido en sangre).
- No se recomienda el uso de Xultophy® en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o con un retraso en el vaciamiento gástrico (gastroparesia diabética).

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

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

Información importante que debe saber antes de utilizar este medicamento:

Indique a su médico si:

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

Información importante que debe conocer mientras utiliza este medicamento:

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

Niños y adolescentes

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

Uso de Xultophy® con otros medicamentos

Indique a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando 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®.

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT



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

Su nivel de azúcar en sangre puede disminuir si toma:

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

Su nivel de azúcar en sangre puede aumentar si toma:

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

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

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

Warfarina u otros anticoagulantes

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

Uso de Xultophy® con alcohol

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

Embarazo y lactancia

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

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA INC. 53-90-014-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2017 - STF May 2017 Safety Variation.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP-20029-1-15523.0

IE 2018 36602619 APN-DECBR#ANMAT

ALDO A. CHIARELLI
APODERADO

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



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

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

Capacidad de conducir y utilizar maquinarias

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

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

Información importante sobre algunos de los ingredientes de Xultophy®

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

3. ¿Cómo utilizar Xultophy®?

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

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

Su médico le dirá:

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

La dosis de Xultophy® se 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/3,6 mg de liraglutida.
- La dosis diaria máxima de Xultophy® es de 50 unidades de dosis (50 unidades de insulina degludec/1,8 mg de liraglutida).

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

CO. DIRECTORÍA TÉCNICA

REG. Nº 20628 MN: 15352

Versión local 3.0

IE 2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

ALDO A. CHIARELLI

APROBADO

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



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 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").
- Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección. La reutilización de agujas puede aumentar el riesgo de bloqueo de la aguja causando una dosificación inadecuada. Luego de cada uso descarte la aguja de modo seguro.
- Para evitar errores de dosificación y potencial sobredosis, no utilice una jeringa para remover la solución de la lapicera.

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

No utilice Xultophy®:

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

Uso en pacientes de edad avanzada (65 años o más)

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

Si tiene problemas renales o hepáticos

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

Si usa más Xultophy® del que debe

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

Si olvidó usar Xultophy®

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

Si interrumpe el tratamiento de Xultophy®

No deje de utilizar Xultophy® sin consultar a su médico. Si usted deja de utilizar Xultophy®, esto podría conducir a un nivel muy alto de azúcar en 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.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG S A
CO-DIRECTOR TECNICO
MP 20023, MN 15552
Version local 3.0

IF 2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT



4. Posibles efectos adversos.

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

- Nivel de azúcar en sangre bajo (muy frecuente: puede afectar a más de 1 de cada 10 personas).
Si su nivel de azúcar en sangre disminuye, usted puede desmayarse (perder el conocimiento). Una hipoglucemia severa puede provocar daño cerebral y puede poner en riesgo su vida. Si usted tiene síntomas de hipoglucemia, tome medidas para aumentar su nivel de azúcar en sangre inmediatamente. Ver advertencia en el "Nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia)".
- Reacción alérgica severa (reacción anafiláctica) (Frecuencia no conocida: no se sabe con qué frecuencia sucede).
Si usted tiene una reacción alérgica severa a cualquiera de los componentes de Xultophy®, deje de utilizar Xultophy® y consulte a 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, constipación, 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, deje de utilizar Xultophy® y vea a un médico inmediatamente.
- Aumento de las enzimas pancreáticas, lipasa y amilasa

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

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

Cálculos biliares.

Farm. Valeria Wilberger

NOVONORDISK PHARMA ARG. S.A.

CO. DIRECCIÓN TÉCNICA

MR.20028 771.0552

Versión local 3.0

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT



- Inflamación de la vesícula biliar.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Hinchazón de brazos y piernas (edema periférico). Cuando usted empieza a usar 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®.

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

¿Qué hacer si su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo?

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

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

Informe que tiene diabetes a las personas con las que pasa tiempo. Dígalas 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:

- Colocarlos de costado.
- Buscar atención médica de inmediato.
- **No** darle ningún alimento o bebida ya que puede ahogarse.

Puede recuperar la consciencia más rápidamente con una inyección de glucagón, el cuál sólo puede ser administrado por alguien que sepa cómo 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 severa y no es tratado con el tiempo, puede causar daño cerebral, de corta o larga duración. Puede incluso causar la muerte.

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA S.A. EN 8-9553-90-014-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2017 - STF May 2017 - Safety Verification
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP.2020 versión 1020E 3.0

ALDO A. CIBARELLI
IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

NOVO NORDISK PHARMA S.A.
de 20

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT



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:

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

Los **síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado alto pueden aparecer gradualmente** y son: Piel seca y enrojecida, somnolencia o cansancio, sensación de sequedad de boca, aliento con olor afrutado (acetona), aumento de la necesidad de orinar, sed, pérdida de apetito, sensación de malestar (náuseas o vómitos).

Estos pueden ser signos de una condición muy severa llamada "cetoacidosis". Se trata de una acumulación de ácido en la sangre porque el organismo metaboliza las grasas en lugar del azúcar. Si no se trata, podría producir un coma diabético y eventualmente la muerte.

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

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

Comunicación de efectos adversos

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

5. Modo de conservación de Xultophy®

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

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

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

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

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

Farm. Valeria Wilberger

NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO DIRECTORA TÉCNICA
MP: 20628 ANX 16552
Versión local 3.0

Idoq. N° 8-9553-90-014-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2017 - STF May 2017 - Safety Validation

IF-2018-36602610-APN-DECBR#ANMAT

AIDO A. CHIARLI

APROBADO

10/12/2017

10/12/2017

10/12/2017

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



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/3,6 mg liraglutida. Cada lapicera prellenada sin usar (3 ml) contiene 300 unidades de insulina degludec/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.

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° 58.213 Disposición N°....

Importado por:

Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.
Av. Del Libertador 2740
(B1636DSU) Olivos, Pcia. De Buenos Aires
Tel: (011) 5198-6686
Director Técnico: Aldo A. Chiarelli – Farmacéutico.

Elaborado por:

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

©2018

Novo Nordisk A/S

ALDO A. CHIARELLI
DIRECTOR TÉCNICO
NOVO NORDISK PHARMA ARG S.A.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CG-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 20628 MN 15552
IdegLira - EN 8-9553-90-014-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2017 - STF May 2017 - Safety variation.

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

Versión local 3.0

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



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

Por favor lea atentamente estas instrucciones antes de utilizar su lapicera prellenada Xultophy®.

No utilice la lapicera sin haber recibido la formación adecuada de su médico o enfermero.

Empiece comprobando la lapicera para **asegurarse de que contiene Xultophy® 100 unidades/ml - 3,6 mg/ml** y después observe las ilustraciones para familiarizarse con las distintas partes de la lapicera y la aguja.

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

Xultophy® es un medicamento que contiene insulina degludec y liraglutida.

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

Su lapicera es una lapicera prellenada dosificadora. La misma contiene 3 mL de Xultophy® solución.

Suministra desde:

- una unidad de dosis
- hasta un **máximo de 50 unidades de dosis** (50 unidades de insulina degludec/1,8 mg de liraglutida).

La lapicera suministra la dosis en incrementos de una unidad.

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.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO/DIRECTORA TÉCNICA
MP.20628 MN:15552

ALDO A. CHIARELLI
APROBADO
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

IdegLira – EN 8-9553-90-014-1: STF Jan 2018 – STF Oct 2017 – STF May 2017 – Safety Variation. IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

Versión local 3.0

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT



Xultophy lapicera
prellenada y aguja
(ejemplo)



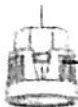
Capuchón
de la
lapicera



Tapa
externa de
la aguja



Tapa
interna de
la aguja



Aguja



Lengüeta
de papel



Escala de la lapicera

Ventana de la lapicera

Etiqueta de la lapicera

Xultophy®
100U/3,6mg

Contador de dosis

Marcados de dosis
Marcador de dosis

Selector de dosis

Botón de dosis



Botón de dosis con
superficie lisa

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Version 1.0
MP-20628/15552

ALDO A. CINARELLI
APOCRIPTA
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

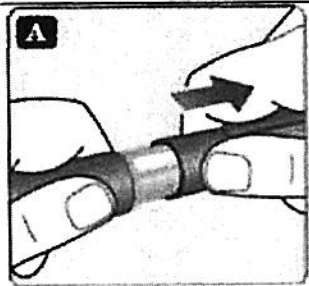
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A. - EN-8-9553-90-014-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2017 - STF May 2019 - Safety Variation 15-2018-36602610-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

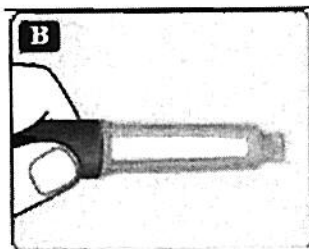


1 Preparación de la lapicera con una aguja nueva

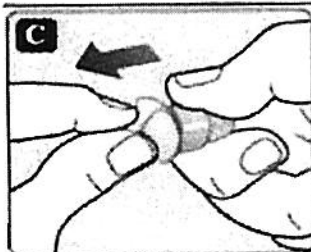
- **Compruebe el nombre y la etiqueta** de su lapicera para asegurarse de que contiene Xultophy®
Esto es especialmente importante si utiliza más de un tipo de medicación inyectable. La administración de un medicamento equivocado puede ser perjudicial para su salud.
- **Retire el capuchón de la lapicera.**



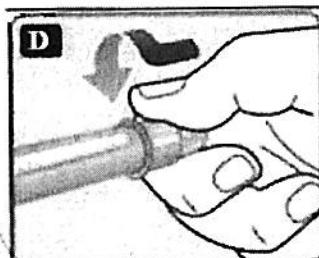
- **Compruebe que la solución de la lapicera sea transparente e incolora.** Mire a través de la ventana de la lapicera. Si la solución tiene un aspecto turbio, no utilice la lapicera.



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



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



Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO. DISTRIBUIDORA
MP. 20528 MN. 15552
Versión local 3.0

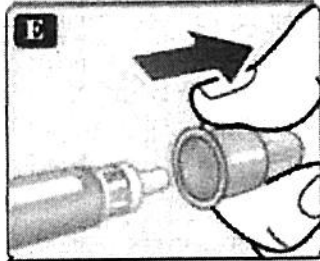
ALDO A. VIGORELLI
AUTORIZADO
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

IE 2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

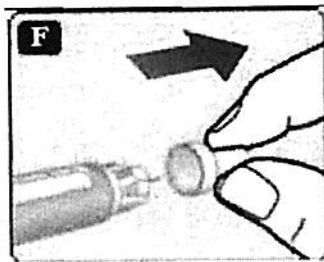
8-9553-90-014-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2017 - STF May 2017 - Safety variation.

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

- **Retire la tapa externa de la aguja y guárdela para más tarde.** La necesitará después de la inyección para retirar la aguja de la lapicera de forma segura.



- **Retire la tapa interna de la aguja y tírela.** Si intenta volver a colocarla, puede pincharse accidentalmente con la aguja. Puede aparecer una gota de la solución en la punta de la aguja. Esto es normal, pero a pesar de ello debe comprobar el flujo de solución.
No introduzca nuevamente una aguja si no está listo para una nueva inyección.

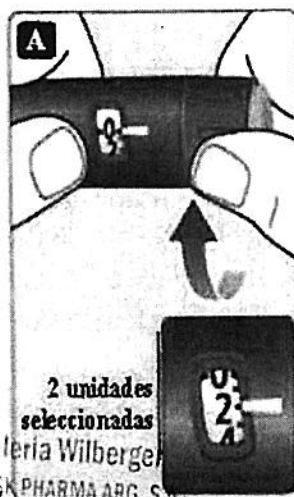


▲ Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección. De esta forma puede evitar que las agujas se bloqueen, las contaminaciones, las infecciones y las dosificaciones inexactas.

▲ Nunca utilice agujas dobladas o dañadas.

2 Comprobación del flujo

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



Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO DIRECTORA TECNICA
Versión 3.0

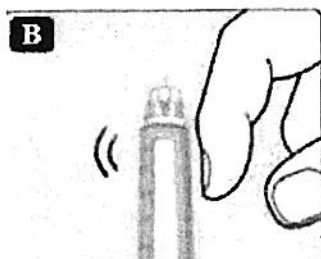
-1: STF Jan 2018 - STF Oct 2017 - STF May 2017 Safety variation.

IE 2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

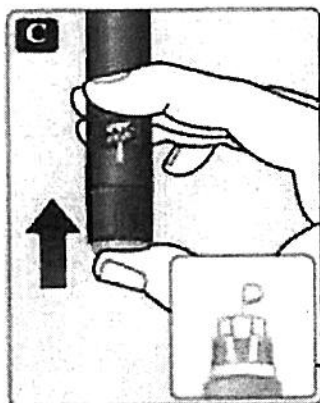
ALDO A. CHIRRE
APODERADO
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

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



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



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

Si, a pesar de todo, no aparece una gota de solución, deseche la lapicera y utilice una nueva.

▲ Asegúrese siempre de que aparezca una gota en la punta de la aguja antes de inyectarse. Esto asegura el flujo de la solución.

Si no aparece una gota, **no** se inyectará ningún medicamento, aunque el contador de dosis se mueva. **Esto puede indicar que la aguja está dañada o bloqueada.**

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

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO DIRECTORA TÉCNICA
MP 20628 MN 15552

ALDO A. CHIARELLI
ANOTADO
Nº 10000000000000000000

Ideglira – EN 8-9553-90-014-1: STF Jan 2018 – STF Oct 2017 – STF May -2017- Safety variation. IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT



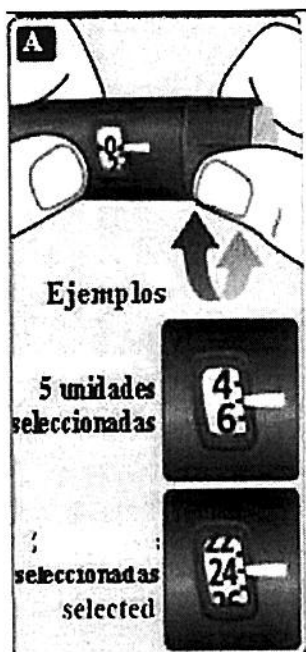
3 Selección de la dosis

- 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.



Farm Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO DIRECTORA TÉCNICA
MP 20628 MN:15552

ALDO A. CHIARELLI
APODERADO
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

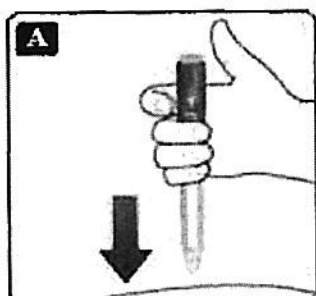
IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT



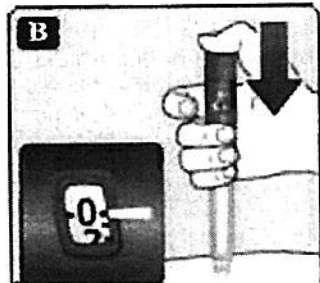
está seguro, inyéctese la dosis completa con una lapicera nueva. Si divide la dosis de forma incorrecta, se inyectará una cantidad de medicamento excesiva o insuficiente. En consecuencia, su nivel de azúcar en sangre podría disminuir o aumentar.

4 Inyección de la dosis

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



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



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

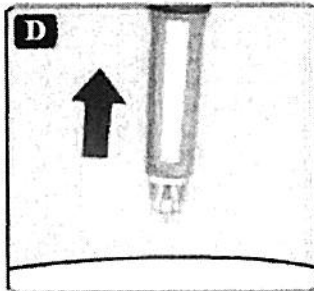
- Si la aguja es removida antes, se puede observar un flujo de solución saliendo de la punta de la aguja. Si esto sucede, la administración de la dosis no es completa y se debe incrementar la frecuencia de las mediciones de su nivel de glucosa en sangre.

Farm. Valerija Wilberger
 NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MP:20528 MN:15552

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT



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



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

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

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

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

¿Cómo manejar una aguja bloqueada?

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP.20028, MN.15552

ALDO A. CHIRRELLI
APODERADO
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.

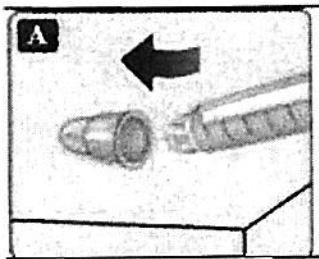
IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

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

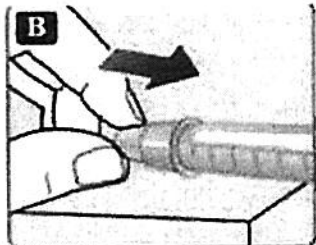
Nunca toque el contador de dosis cuando se está inyectando, esto puede interrumpir la inyección.

5 Después de la inyección

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



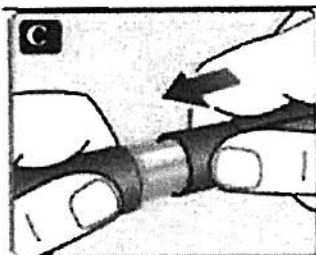
- Cuando la aguja esté cubierta, **presione completamente y con cuidado la tapa externa**.
- **Desenrosque la aguja** y deséchela con cuidado siguiendo las instrucciones de su médico o enfermero.



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

Deseche siempre la aguja después de cada inyección para asegurar el uso de una aguja afilada y evitar que se bloqueen las agujas. Si la aguja está bloqueada, **no** se inyectará medicamento.

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



IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT



- ⚠ **Nunca intente volver a colocar la tapa interior de la aguja.** Podría pincharse con ella.
- ⚠ **Retire siempre la aguja de la lapicera después de cada inyección.** De esta forma puede evitar que las agujas se bloqueen, las contaminaciones, las infecciones, la filtración de solución y las dosificaciones inexactas.

⚠ **Más información importante**

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

Cuidados de la lapicera

- **No deje la lapicera en el 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 antes de inyectarse.
- **No intente rellenar la lapicera.** Una vez vacía, debe desecharse.
- **No intente reparar la lapicera** ni desmontarla.

Farm. Valeria Wilberger
NOVO NORDISK PHARMA ARG. S.A.
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MP.20628 MN.15552

SEÑOR CHIAROLI
ENTRADO
15/05/2018

IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-36602619-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 31 de Julio de 2018

Referencia: INFO PACIENTE NOVO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 40 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.31 15:39:16 -0300

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.31 15:39:19 -0300