

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

INSULINA DEGLUDEC - LIRAGLUTIDA

Resumen de Propiedades

INSULINA DEGLUDEC - LIRAGLUTIDA

A ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM

A10 DRUGS USED IN DIABETES

A10A INSULINS AND ANALOGUES

A10AE Insulins and analogues for injection, long-acting

ATC code Name DDD U Adm.R Note

A10AE56 insulin degludec and liraglutide 40 U P Refers to insulin degludec

Last updated: 2026-01-20

Protección Decreto 2085:

20028798 LIRAGLUTIDA VICTOZA® 6 mg / mL NOVO NORDISK INVIMA 2013M-0014110 IMPORTAR Y VENDER 09/04/2013

09/04/2018 8.2.3.0.N10 Acta 53 de 2011 Acta 47 de 2011 Acta 7 de 2012

ANTOLOGIA FARMACOTERAPEUTICA: Ver INSULINA DEGLUDEC <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09564> y LIRAGLUTIDA

<https://www.drugbank.ca/drugs/DB06655>

Colombia: <http://www.medicamentosauclinc.gov.co/Consultas/frmBusquedas.aspx?idPpio=frmBusquedasIfrm.aspx?idPpio=2151>

liraglutida/insulina degludec Contenido en construcción 07feb21

Descripción EMA <https://rxd.eu/es/x/Xultophy/2/> © RXed.eu completado con

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114947003/FT_114947003.html

1.NOMBRE DEL MEDICAMENTO Xultophy 100 unidades/ml + 3,6 mg/ml solución inyectable.

2.COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA 1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec* y 3,6 mg de liraglutida*. *Obtenida en *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología de ADN recombinante. Una pluma precargada contiene 3 ml, equivalentes a 300 unidades de insulina degludec y 10,8 mg de liraglutida. Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0,036 mg de liraglutida. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3.FORMA FARMACÉUTICA Solución inyectable. Solución transparente, incolora e isotónica.

4.DATOS CLÍNICOS 4.1Indicaciones 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 secciones 4.4 y 5.1 para consultar los datos disponibles sobre las diferentes combinaciones). 4.2Posología y forma de administración Posología Xultophy se administra una vez al día por vía subcutánea. Xultophy se puede administrar en cualquier momento del día, preferiblemente a la misma hora. La dosificación de Xultophy varía en función de las necesidades individuales de cada paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico a través de un ajuste de la dosis basado en el nivel de glucosa en plasma 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. Se debe asegurar siempre que pasen un mínimo de 8 horas entre las inyecciones. Esta norma también es aplicable cuando no es posible la administración a la misma hora del día. Xultophy se administra en forma de unidades de dosis. Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0,036 mg de liraglutida. La pluma precargada puede proporcionar desde 1 hasta 50 unidades de dosis en una inyección, en incrementos de 1 unidad de dosis. La dosis máxima diaria de Xultophy es de 50 unidades de dosis (50 unidades de insulina degludec y 1,8 mg de liraglutida). El contador de dosis de la pluma 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 y 0,36 mg de liraglutida). Es posible añadir Xultophy a un tratamiento existente con antidiabéticos orales. Cuando se añade Xultophy a una terapia con sulfonilurea, se debe considerar la disminución de la dosis de la sulfonilurea (ver sección 4.4). Cambio desde agonista del receptor de GLP-1 Antes de iniciar el tratamiento con Xultophy, se debe interrumpir el tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1. Al cambiar desde un agonista del receptor de GLP-1, la dosis inicial recomendada de Xultophy es de 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0,6 mg de liraglutida) (ver sección 5.1). 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 las primeras semanas después de este. Cambio desde insulina basal Antes de iniciar el tratamiento con Xultophy, se debe interrumpir el tratamiento con insulina basal. Al cambiar desde el tratamiento con insulina basal, la dosis inicial recomendada de Xultophy es de 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0,6 mg de liraglutida) (ver secciones 4.4 y 5.1). No se debe superar la dosis inicial recomendada. Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después de este. Poblaciones especiales Pacientes de edad avanzada (=65 años) Xultophy se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis. La experiencia terapéutica en pacientes =75 años es limitada. Insuficiencia renal Cuando se utiliza 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 grave, incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ver sección 5.2). 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 5.2). Población pediátrica No existe una recomendación de uso específica para Xultophy en la población pediátrica. Forma de administración Xultophy sólo se debe administrar por vía subcutánea. Xultophy no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular. Xultophy se administra por vía subcutánea mediante inyección en el muslo, la zona superior del brazo o el abdomen. Siempre se debe rotar el punto de inyección dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia. Para más

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia

Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

instrucciones sobre la administración, ver sección 6.6.

4.3Contraindicaciones Hipersensibilidad a uno o a ambos principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección

6.1. 4.4Advertencias y precauciones especiales de empleo No se debe utilizar Xultophy en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Hipoglucemia Se puede producir hipoglucemia si la dosis de Xultophy es superior a la necesaria. La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia. En combinación con sulfonilurea, es posible disminuir el riesgo de hipoglucemia reduciendo la dosis de sulfonilurea. Las enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden requerir un cambio en la dosis de Xultophy. Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida (por ejemplo, por medio de terapia intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales de hipoglucemia (ver sección 4.8) pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración. El efecto prolongado de Xultophy puede retrasar la recuperación de una hipoglucemia. Hiperglucemia La dosificación inadecuada y/o la interrupción del tratamiento antidiabético pueden ocasionar hiperglucemia y potencialmente coma hiperosmolar. En caso de que se interrumpa el tratamiento con Xultophy, asegúrese de que se sigan las instrucciones de inicio de un tratamiento antidiabético alternativo. Asimismo, enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden provocar hiperglucemia y, por tanto, aumentar la necesidad de tratamiento antidiabético. Los primeros síntomas de hiperglucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, 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 acabar dando lugar a una coma hiperosmolar o a una cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente mortal. Combinación de pioglitazona e insulinas Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulinas, se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto se debe tener en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y Xultophy. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardíacos. Trastornos oculares La intensificación del tratamiento con insulina, un componente de Xultophy, con una mejora brusca del control glucémico, se puede asociar a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un control glucémico mejorado a largo plazo reduce el riesgo del avance de dicha enfermedad. Formación de anticuerpos La administración de Xultophy puede provocar la formación de anticuerpos contra la insulina degludec y/o liraglutida. En casos raros, la presencia de estos anticuerpos puede hacer necesario el ajuste de la dosis de Xultophy para corregir una tendencia a la hiper o hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollaron anticuerpos específicos contra la insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada a la insulina humana o anticuerpos contra liraglutida tras el tratamiento con Xultophy. La formación de anticuerpos no se ha asociado con una reducción en la eficacia de Xultophy. Pancreatitis aguda El uso de agonistas del receptor de GLP-1 como liraglutida, un componente de Xultophy, se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han notificado pocos casos de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes 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. Acontecimientos adversos tiroideos Se han notificado acontecimientos adversos tiroideos, que incluyen aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea, en ensayos clínicos con agonistas del receptor de GLP-1 (como liraglutida, un componente de Xultophy), especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente y, por lo tanto, Xultophy se debe utilizar con precaución en estos pacientes. Enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética No existe experiencia clínica con Xultophy en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xultophy en estos pacientes. Deshidratación Se han notificado signos y síntomas de deshidratación, que incluyen insuficiencia renal y fallo renal agudo, en ensayos clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, como liraglutida, un componente de Xultophy. Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con Xultophy de que existe un riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos. Cómo evitar errores de medicación Se debe indicar a los pacientes que comprueben siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección para evitar confusiones entre Xultophy y otros medicamentos inyectables para la diabetes. Poblaciones no estudiadas No se ha estudiado el cambio a Xultophy desde dosis de insulina basal <20 y >50 unidades. No se ha estudiado Xultophy en combinación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), glinidas o insulina prandial. La experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase I y II según la New York Heart Association (NYHA) es limitada y, por lo tanto, Xultophy se debe utilizar con precaución en estos pacientes. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase III y IV según la NYHA y, por lo tanto, Xultophy no se recomienda en estos pacientes. Excipientes Xultophy contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio". 4.5Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción Interacciones farmacodinámicas No se han realizado estudios de interacciones con Xultophy. Hay 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: Antidiabéticos, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas. Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de Xultophy: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormonas de crecimiento y danazol. Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. Octreotida y lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de Xultophy. El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de Xultophy. Interacciones farmacocinéticas Los datos procedentes de la investigación in vitro sugieren que la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacocinéticas relacionadas con la interacción de CYP y la unión a proteínas plasmáticas es baja, tanto para liraglutida como para la insulina degludec. El leve retraso en el vaciamiento gástrico asociado a liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Los estudios de interacción no han demostrado ningún retraso clínicamente significativo en la absorción. Warfarina y otros derivados de la

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

cumarina No se han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir una interacción clínicamente significativa con principios activos con escasa solubilidad o índice terapéutico estrecho, tales como la warfarina. Al inicio del tratamiento con Xultophy en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un control de la INR (Razón Internacional Normalizada) más frecuente. Paracetamol Liraglutida no modificó la exposición general del paracetamol tras la administración de una dosis única de 1.000 mg. Se produjo una disminución del 31% en la Cmax de paracetamol y un retraso en el tmax medio de hasta 15 minutos. No es necesario un ajuste de dosis en el uso concomitante de paracetamol. Atorvastatina Liraglutida no modificó la exposición general de atorvastatina hasta un grado clínicamente significativo tras la administración de una dosis única de 40 mg de atorvastatina. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. Se produjo una disminución del 38% en la Cmax de atorvastatina y el tmax medio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida. Griseofulvina Liraglutida no modificó la exposición general de griseofulvina tras la administración de una dosis única de 500 mg de griseofulvina. Se produjo un aumento del 37% en la Cmax de griseofulvina y el tmax medio permaneció inalterado. No es necesario un ajuste de dosis de griseofulvina y otros componentes de baja solubilidad y alta permeabilidad. Digoxina La administración de una única dosis de 1 mg de digoxina con liraglutida produjo una reducción en la AUC de digoxina de un 16%; la Cmax disminuyó un 31%. Se produjo un retraso en el tiempo medio requerido para alcanzar la concentración máxima (tmax) de digoxina de 1 h a 1,5 h. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina en base a estos resultados. Lisinopril La administración de una única dosis de 20 mg de lisinopril con liraglutida mostró una reducción en la AUC de lisinopril de un 15%; la Cmax disminuyó un 27%. Se produjo un retraso en el tmax medio del lisinopril que pasó de 6 h a 8 h con liraglutida. No es necesario un ajuste de dosis de lisinopril en base a estos resultados. Anticonceptivos orales Tras la administración de una única dosis de un medicamento anticonceptivo oral, liraglutida disminuyó la Cmax de etinilestradiol y levonorgestrel un 12% y un 13% respectivamente. Se produjo un retraso en el tmax de alrededor de 1,5 h con liraglutida para ambos compuestos. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición general ni al etinilestradiol ni al levonorgestrel. Se prevé por lo tanto que el efecto anticonceptivo permanezca inalterado cuando se administran de forma conjunta con liraglutida. 4.6 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 quedarse embarazada o si se produce un embarazo. Los estudios sobre reproducción animal con insulina degludec no han revelado diferencia alguna entre la insulina degludec y la insulina humana por lo que respecta a la embriotoxicidad y la teratogenicidad. Los estudios en animales con liraglutida han mostrado toxicidad reproductiva, ver sección 5.3. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Lactancia No hay experiencia clínica con el uso de Xultophy durante la lactancia. Se desconoce si la insulina degludec o liraglutida se excretan en la leche materna. Dada la falta de experiencia, no se debe usar Xultophy durante el periodo de lactancia. En ratas, la insulina degludec se excretó en la leche; la concentración en leche fue inferior a la concentración en plasma. Estudios realizados en animales han mostrado que la transferencia a la leche de liraglutida y metabolitos de estrecha relación estructural es baja. Estudios no clínicos con liraglutida han mostrado una reducción en el crecimiento neonatal relacionada con el tratamiento en crías de rata en periodo de lactancia (ver sección 5.3). Fertilidad No hay experiencia clínica con Xultophy en relación con la fertilidad. Medicamentos con receta enumerados en la lista. Fabricante: "Novo Nordisk A/S/Victoza - Novo Nordisk A/S/Ryzodeg - Novo Nordisk A/S/Insulatard - Novo Nordisk A/S/Novoeight - Novo Nordisk A/S/Novonorm - Novo Nordisk A/S/Refixia - Novo Nordisk A/S Los estudios sobre reproducción animal con insulina degludec no han revelado efectos adversos sobre la fertilidad. Los estudios en animales con liraglutida no han revelado efectos nocivos relacionados con la fertilidad, aparte de una ligera disminución en el número de implantes vivos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos se puede ver afectada por una hipoglucemia. Esto puede suponer un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de especial importancia (por ejemplo, conducir o utilizar máquinas). 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.

4.8 Reacciones adversas Resumen del perfil de seguridad El programa de desarrollo clínico de Xultophy incluyó aproximadamente a 1.900 pacientes tratados con Xultophy. La hipoglucemia y las reacciones adversas gastrointestinales fueron las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con Xultophy (ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas" más adelante). Tabla de reacciones adversas A continuación se indican las reacciones adversas asociadas a Xultophy, según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. Las categorías de frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en estudios controlados de fase 3

Fuente: <https://rxed.eu/es/x/Xultophy/2/> © RXed.eu pasa a https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114947003/FT_114947003.html

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

Puede aparecer hipoglucemia si la dosis de Xultophy es superior a la necesaria. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio no habitual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones. Para consultar la frecuencia de hipoglucemias, ver sección 5.1.

Reacciones alérgicas

Se han notificado reacciones alérgicas (manifestadas por signos y síntomas tales como urticaria (0,3% de los pacientes tratados con Xultophy), sarpullido (0,7%), prurito (0,5%) y/o hinchazón facial (0,2%)) asociadas al uso de Xultophy. Durante la comercialización de liraglutida, se han notificado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales tales como

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

hipotensión, palpitaciones, disnea y edema. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente mortales.

Reacciones adversas gastrointestinales

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

Reacciones en la zona de inyección

Se han notificado reacciones en la zona de inyección (como hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, hinchazón, cambio de color, prurito, calor y abultamiento en el lugar de inyección) en el 2,6% de los pacientes tratados con Xultophy. Estas reacciones fueron por lo general leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuado.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede producirse lipodistrofia (incluidas lipohipertrofia y lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones (ver sección 4.4).

Aumento de la frecuencia cardíaca

En ensayos clínicos con Xultophy se ha observado un aumento medio de la frecuencia cardíaca desde el nivel de referencia de hasta 2 o 3 latidos más por minuto. En el ensayo LEADER, no se observó impacto clínico a largo plazo del aumento de la frecuencia cardíaca en el riesgo de eventos cardiovasculares con liraglutida (un componente de Xultophy) (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9. Sobredosis

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

Se puede desarrollar hipoglucemia si el paciente recibe una dosis de Xultophy superior a sus requerimientos:

Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con administración oral de glucosa o productos azucarados. Por consiguiente, se recomienda que los pacientes diabéticos lleven siempre encima productos azucarados.

Los episodios hipoglucémicos graves, en los que el paciente no se puede administrar el tratamiento a sí mismo, se pueden tratar con inyección intramuscular o subcutánea de glucagón (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional sanitario. Se debe administrar glucosa intravenosa, si el paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos. Se recomienda la administración de carbohidratos orales al paciente una vez recuperada la consciencia, a fin de prevenir una recaída.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Xultophy es un medicamento combinado que consta de insulina degludec y liraglutida, que tienen mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico.

La insulina degludec es una insulina basal que forma multihexameros solubles cuando se inyecta por vía subcutánea, dando lugar a la formación de un depósito desde el que se absorbe a la circulación de forma continuada y lenta, produciendo el efecto hipoglucemiante plano y estable de la insulina degludec con una baja variabilidad día a día en la acción insulínica.

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

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

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

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

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

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

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andia Rey STAR y Dr. Oscar Andia Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

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

Efectos farmacodinámicos

Xultophy tiene un perfil farmacodinámico estable, con una duración de acción que refleja la combinación de los perfiles de acción respectivos de la 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 gracias a una disminución prolongada de los niveles de glucosa en plasma en ayunas y los niveles de glucosa postprandial después de todas las comidas.

La reducción de la glucosa postprandial se ha confirmado en un subestudio consistente en una prueba estandarizada con comida, de 4 horas de duración, en pacientes no controlados con tratamiento de metformina sola o en combinación con pioglitazona.

Xultophy redujo la fluctuación postprandial de la glucosa plasmática (media durante 4 horas) significativamente más que la insulina degludec. Los resultados fueron similares en el caso de Xultophy y liraglutida.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de Xultophy fueron evaluadas en siete ensayos clínicos aleatorizados, controlados, con grupos paralelos de fase 3 en diferentes poblaciones de sujetos con diabetes tipo 2 definidas por los tratamientos antidiabéticos previos. Los tratamientos comparadores constaban de insulina basal, terapia AR GLP-1, placebo y un regimen bolo-basal. Los ensayos tuvieron una duración de 26 semanas y aleatorizaron entre 199 y 833 pacientes a Xultophy. Uno de los ensayos se extendió a 52 semanas. En todos los ensayos, se administró una dosis de inicio de acuerdo a las indicaciones y se utilizó un regimen de titulación de dos veces por semana para Xultophy (ver tabla 2). El mismo algoritmo de titulación se aplicó para los comparadores de insulina basales. En seis estudios, Xultophy produjo mejorías clínica y estadísticamente significativas en el control glucémico frente a los comparadores según las medidas de hemoglobina glicada A1c (HbA1c), mientras que un estudio demostró una reducción similar de HbA1c en ambos brazos de tratamiento.

Tabla 2 Titulación de Xultophy

Glucosa plasmática previa al desayuno* Ajuste de la dosis (dos veces a la semana)

mmol/l	mg/dl	Xultophy (unidades de dosis)
<4,0	<72	-2
4,0–5,0	72–90	0
>5,0	>90	+2

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

Control glucémico

Añadido a medicamentos hipoglucemiantes orales

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

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

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

La eficacia y seguridad de Xultophy se mantuvieron durante las 52 semanas de tratamiento. La reducción en la HbA1c desde el nivel basal a las 52 semanas fue del 1,84% con Xultophy con una diferencia de tratamiento estimada de -0,65% comparado con liraglutida (p<0,0001) y -0,46% comparado con insulina degludec (p<0,0001). El peso corporal se redujo en 0,4 kg con una diferencia de tratamiento estimada entre Xultophy e insulina degludec de -2,80 kg (p<0,0001) y la tasa de hipoglucemia confirmada permaneció en 1,8 eventos por paciente año de exposición manteniendo una reducción significativa en el riesgo general de hipoglucemia confirmada comparado con insulina degludec.

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114947003/FT_114947003.html

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

Xultophy como complemento de la sulfonilurea, sola o combinada con metformina, se estudió en un ensayo de 26 semanas, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego. Los principales resultados del ensayo se indican en la figura 2 y en la tabla 3. Figura 2 HbA1c media (%) por semana de tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con tratamiento de sulfonilurea sola o en combinación con metformina

La tasa de hipoglucemia grave por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes) fue de 0,02 (2 pacientes de un total de 288) en el caso de Xultophy y 0,00 (0 pacientes de un total de 146) en el caso de placebo.

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

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114947003/FT_114947003.html

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

En un ensayo abierto que comparó la eficacia y seguridad de Xultophy e insulina glargina 100 unidades/ml, ambos como complemento de SGLT2i±ADO, Xultophy fue superior a insulina glargina en la reducción de HbA1c media después de 26 semanas en un 1,9% (de 8,2% a 6,3%) en comparación con un 1,7% (de 8,4% a 6,7%) con una diferencia de tratamiento estimada de -0,36% [-0,50; -0,21]. En comparación con el valor de referencia, Xultophy dio como resultado un peso corporal medio sin cambios en comparación a un aumento medio de peso de 2,0 kg en pacientes tratados con insulina glargina (diferencia de tratamiento estimada -1,92 kg [95% IC: -2,64; -1,19]). El porcentaje de pacientes que experimentaron hipoglucemia sintomática confirmada grave o glucosa en sangre fue del 12,9% en el grupo de Xultophy y de un 19,5% en el grupo de insulina glargina (tasa de tratamiento estimado 0,42 [95% IC: 0,23; 0,75]). La dosis diaria media de insulina al final del ensayo fue de 36 unidades en pacientes tratados con Xultophy y 54 unidades en pacientes tratados con insulina glargina.

Cambio desde tratamiento con agonista del receptor de GLP-1

El cambio desde un agonista del receptor GLP-1 a Xultophy en comparación con el tratamiento con agonista del receptor de GLP-1 sin cambios (dosificado según ficha técnica), se estudió en un ensayo de 26 semanas, aleatorizado y abierto, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlados adecuadamente con tratamiento de agonista del receptor de GLP-1 y metformina sola (74,2%) o en combinación con pioglitazona (2,5%), sulfonilurea (21,2%) o ambos (2,1%).

Los principales resultados del ensayo se indican en la figura 3 y en la tabla 4.

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114947003/FT_114947003.html

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

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

Tabla 4 Resultados a 26-semanas: cambio desde agonistas del receptor de GLP-1

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114947003/FT_114947003.html

Cambio desde tratamientos con insulina basal

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

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

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

La tasa por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes) de hipoglucemia grave fue 0,00 (0 pacientes de un total de 278) para Xultophy y 0,01 (1 paciente de un total de 279) para insulina glargina. La tasa de acontecimientos hipoglucémicos nocturnos fue significativamente inferior con Xultophy en comparación con insulina glargina (tasa de tratamiento estimado 0,17, p < 0,001).

En un segundo ensayo de 26 semanas, aleatorizado, doble ciego se investigó el cambio desde insulina basal a Xultophy o insulina degludec en pacientes no controlados adecuadamente con insulina basal (20-40 unidades) y metformina en monoterapia o en combinación con sulfonilurea/glinidas. Se discontinuaron la insulina basal y la sulfonilurea/glinidas en la aleatorización. La dosis máxima permitida fue de 50 unidades de dosis en el caso de Xultophy y 50 unidades en el de insulina degludec. El 48,7% de los pacientes tratados con Xultophy alcanzaron un objetivo de HbA1c < 7% sin episodios hipoglucémicos confirmados. Esto supuso una proporción significativamente superior a la observada con insulina degludec (15,6%, odds ratio 5,57, p < 0,0001). Los principales resultados del ensayo se indican en la figura 5 y la tabla 5.

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

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

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

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

Seguridad cardiovascular

No se han realizado ensayos de resultados cardiovasculares con Xultophy.

Liraglutida (Victoza)

El ensayo Efecto y acción de la liraglutida en la diabetes: evaluación de los resultados de criterios de valoración cardiovasculares (LEADER) fue un ensayo clínico multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego. 9.340 pacientes fueron asignados aleatoriamente a liraglutida (4.668) o placebo (4.672), ambos además al tratamiento estándar para la HbA1c y los factores de

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

riesgo cardiovascular (CV). El resultado primario o estado vital al final del ensayo estuvo disponible para el 99,7% y el 99,6% de los participantes asignados aleatoriamente a liraglutida y placebo respectivamente. La duración de la observación fue de un mínimo de 3,5 años y hasta un máximo de 5 años. La población de estudio incluyó pacientes con ≥ 65 años ($n = 4.329$) y ≤ 75 años ($n = 836$) y pacientes con insuficiencia renal leve ($n = 3.907$), moderada ($n = 1.934$) o grave ($n = 224$). La edad media fue de 64 años y el IMC medio fue de $32,5 \text{ kg/m}^2$. La duración media de la diabetes fue de 12,8 años.

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

Figura 6: Diagrama de bosque de los análisis de los tipos de acontecimientos cardiovasculares individuales – Población GCA
Se observó una reducción de la HbA1c desde el inicio hasta el mes 36 con liraglutida frente a placebo, además del tratamiento estándar ($-1,16\%$ frente a $-0,77\%$, diferencia de tratamiento estimada [DTE] $-0,40\%$ [$-0,45$; $-0,34$]).

Insulina degludec (Tresiba)

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

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

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

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114947003/FT_114947003.html

Figura 7 Diagrama de bosque del análisis de MACE combinados de 3 puntos y de los criterios de valoración individuales cardiovasculares en DEVOTE

- Secreción de insulina/función de las células beta

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

- Tensión arterial

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Xultophy en los diferentes grupos de la población pediátrica para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

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

Mecanismo de acción

Xultophy es un medicamento combinado que consta de insulina degludec y liraglutida, que tienen mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico.

La insulina degludec es una insulina basal que forma multihexámeros solubles cuando se inyecta por vía subcutánea, dando lugar a la formación de un depósito desde el que se absorbe a la circulación de forma continuada y lenta, produciendo el efecto hipoglucemiante plano y estable de la insulina degludec con una baja variabilidad día a día en la acción insulínica.

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

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

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

La acción de liraglutida es mediada a través de una interacción específica con los receptores de GLP-1 y mejora el control glucémico al disminuir la glucosa en sangre postprandial y en ayunas. Liraglutida estimula la secreción de insulina y disminuye la

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

secreción de glucagón inadecuadamente elevada, de un modo dependiente de la glucosa. De manera que cuando la glucosa en sangre es elevada, se estimula la secreción de insulina y se inhibe la de glucagón. En cambio, durante la hipoglucemia, liraglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta a la secreción de glucagón. El mecanismo hipoglucemiante también implica un retraso leve en el vaciamiento gástrico.

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

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

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

Efectos farmacodinámicos

Xultophy tiene un perfil farmacodinámico estable, con una duración de acción que refleja la combinación de los perfiles de acción respectivos de la 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 gracias a una disminución prolongada de los niveles de glucosa en plasma en ayunas y los niveles de glucosa postprandial después de todas las comidas.

La reducción de la glucosa postprandial se ha confirmado en un subestudio consistente en una prueba estandarizada con comida, de 4 horas de duración, en pacientes no controlados con tratamiento de metformina sola o en combinación con pioglitazona.

Xultophy redujo la fluctuación postprandial de la glucosa plasmática (media durante 4 horas) significativamente más que la insulina degludec. Los resultados fueron similares en el caso de Xultophy y liraglutida.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de Xultophy fueron evaluadas en siete ensayos clínicos aleatorizados, controlados, con grupos paralelos de fase 3 en diferentes poblaciones de sujetos con diabetes tipo 2 definidas por los tratamientos antidiabéticos previos.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

En general, las propiedades farmacocinéticas de la insulina degludec y liraglutida no se vieron afectadas de un modo clínicamente relevante al administrarse 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 un 12% superior. La exposición total de liraglutida fue equivalente tras la administración de Xultophy en comparación con liraglutida sola, mientras que la C_{max} fue un 23% inferior. Las diferencias se consideran carentes de relevancia clínica, ya que el tratamiento con Xultophy se inicia y ajusta de acuerdo con los objetivos de glucosa en sangre de cada paciente.

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

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

Distribución

La insulina degludec y liraglutida se encuentran ampliamente ligadas a proteínas plasmáticas (>99% y >98%, respectivamente).

Biotransformación

Insulina degludec

La degradación de la insulina degludec es similar a la de la insulina humana. Todos los metabolitos formados son inactivos.

Liraglutida

Durante 24 horas tras la administración de una única dosis radiomarcada de [3H]-liraglutida a sujetos sanos, el componente mayoritario en plasma fue liraglutida intacta. Se detectaron dos metabolitos minoritarios en el plasma (=9% y =5% de la exposición a radioactividad plasmática total). Liraglutida se metaboliza de un modo similar al de las grandes proteínas sin que se haya identificado un órgano específico como ruta principal de eliminación.

Eliminación

La semivida de la insulina degludec es aproximadamente de 25 horas y la de liraglutida, de aproximadamente 13 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Sexo

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Observamed STAR

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

Origen étnico

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

Insuficiencia renal

Insulina degludec

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

Liraglutida

La exposición a liraglutida disminuyó en pacientes con insuficiencia renal en comparación con los individuos con una función renal normal. La exposición a liraglutida disminuyó un 33%, un 14%, un 27% y un 26% en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina, CrCl 50-80 ml/min), moderada (CrCl 30-50 ml/min) y grave (CrCl <30 ml/min) y con enfermedad renal en etapa terminal con necesidad de diálisis, respectivamente.

Del mismo modo, en un ensayo clínico de 26 semanas, los pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal moderada (CrCl 30-59 ml/min) tuvieron una exposición a liraglutida un 26% menor en comparación con un ensayo separado que incluyó pacientes con diabetes tipo 2 con una función renal normal o insuficiencia renal leve.

Insuficiencia hepática

Insulina degludec

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

Liraglutida

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

Población pediátrica

No se han llevado a cabo estudios con Xultophy en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El programa de desarrollo no clínico de insulina degludec/liraglutida incluyó estudios pivotaes 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 de los estudios no clínicos 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 los estudios no clínicos no muestran 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 mitógena y la potencia metabólica de la insulina degludec es igual a la de la insulina humana.

Liraglutida

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad. Se observaron tumores no letales en células C de tiroides en estudios de carcinogenicidad de dos años en ratas y ratones. En ratas no se ha observado el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL). Estos tumores no se observaron en monos tratados durante 20 meses. Estos hallazgos en roedores están provocados por un mecanismo específico no genotóxico mediado por el receptor GLP-1 al que los roedores son especialmente sensibles. La relevancia en humanos es probablemente baja pero no se puede excluir completamente. No se ha detectado ningún otro tumor relacionado con el tratamiento.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos en términos de fertilidad, pero sí un leve aumento de las muertes embrionarias tempranas a la dosis más alta. La administración de liraglutida durante el periodo intermedio de gestación provocó una reducción en el peso de la madre y en el crecimiento del feto con efectos no claros sobre las costillas en ratas y en la variación esquelética en el conejo. El crecimiento neonatal se redujo en el caso de las ratas durante su exposición a liraglutida y continuó durante el periodo de destete en el grupo de dosis elevada. Se desconoce si la disminución en el crecimiento de las crías se debe a una reducción en la ingesta de leche debido a un efecto directo del GLP-1 o a una reducción de la producción de leche materna a causa de una disminución de la ingesta calórica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glicerol

Fenol

Acetato de zinc

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

Las sustancias añadidas a Xultophy pueden provocar la degradación de los principios activos.

Xultophy no se debe añadir a los fluidos de perfusión.

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Una vez abierto, el medicamento se puede conservar durante 21 días a una temperatura máxima de 30°C. El medicamento se debe desechar a los 21 días después de la primera apertura.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Antes de la primera apertura: Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No guardar cerca del congelador.

No congelar. Conservar la pluma precargada con el capuchón puesto para protegerla de la luz.

Una vez abierto: Conservar a un máximo de 30°C o conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar la pluma precargada con el capuchón puesto para protegerla de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

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

Tamaños de envase de 1, 3, 5 y envase múltiple con 10 plumas precargadas (2 envases de 5).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La pluma precargada está diseñada para ser utilizada con agujas NovoTwist o NovoFine de hasta 8 mm de longitud y un grosor de 32 G.

La pluma precargada está destinada para ser utilizada por una sola persona.

Xultophy no se debe utilizar si la solución no tiene un aspecto transparente e incoloro.

Si Xultophy se ha congelado, no se debe utilizar.

Se debe colocar siempre una aguja nueva antes de cada uso. Las agujas no se deben reutilizar. El paciente debe desechar la aguja después de cada inyección.

En el caso de bloqueo de las agujas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso que acompañan al prospecto.

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

Para ver instrucciones de uso detalladas, consulte el prospecto.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novo Nordisk A/S Novo Allé DK-2880 Bagsværd Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/947/001

EU/1/14/947/002

EU/1/14/947/003

EU/1/14/947/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/septiembre/2014

Fecha de la última renovación: 08/julio/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos

<http://www.ema.europa.eu>.

Ver https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114947003/FT_114947003.html

Actas relevantes de Comisión Revisora de Medicamentos del INVIMA sobre este Principio Activo. Notas Farmacovigilantes

Detalle de Registro sanitario: http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/15462069_2017031212.pdf RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al PRODUCTO: XULTOPHY®

SOLUCION PARA INYECCIÓN

MARCA: XULTOPHY®

REGISTRO SANITARIO No.: INVIMA 2017M-0017779

TIPO DE REGISTRO: IMPORTAR Y VENDER

TITULAR(ES): NOVO NORDISK A/S ubicado en DINAMARCA..

FABRICANTE(S): Fabricante Producto Terminado, MCB y WCB: NOVO NORDISK A/S ubicado en Novo Allé, Bagsværd, 2880, DINAMARCA

Fabricante de la Sustancia Activa: NOVO NORDISK A/S ubicado Hallas Alle, Kalundborg, 4400 DINAMARCA.

IMPORTADOR(ES): NOVO NORDISK COLOMBIA S.A.S ubicado en la Calle 125 No. 19-24 Piso 6 en BOGOTÁ D.C.

ACONDICIONADOR(ES): NOVO NORDISK A/S ubicado en Brennum Park, Hillerød, 3400, DINAMARCA

OPERACIONES NACIONALES DE MERCADO LTDA - OPEN MARKET LTDA (Bodegas 1, 3 y 6) ubicado en la Carrera 69 No. 21-63 en BOGOTÁ D.C.

VENTA: CON FORMULA FACULTATIVA

FORMA FARMACEUTICA: SOLUCION INYECTABLE

VIA ADMINISTRACIÓN: SUBCUTANEA

PRINCIPIOS ACTIVOS: Cada 1 mL de SOLUCION PARA INYECCIÓN contiene INSULINA DEGLUDEC 100 U, LIRAGLUTIDE 3,6 mg

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

PRESENTACIÓN COMERCIAL: CAJA POR 1, 3 y 5 PLUMA(S) PRELLENADA(S) DESECHABLES QUE INCLUYE CARTUCHO DE VIDRIO TIPO I X 3 mL, EMBOLO DE BROMOBUTILO Y TAPÓN BROMOBUTILO / POLISOPRENO. **MUESTRA MÉDICA:** CAJA POR 1 PLUMA PRELLENADA DESECHABLES QUE INCLUYE CARTUCHO DE VIDRIO TIPO I X 3 mL, EMBOLO DE BROMOBUTILO Y TAPÓN BROMOBUTILO / POLISOPRENO.

INDICACIONES: XULTOPHY® ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2, PARA LOGRAR EL CONTROL GLUCÉMICO EN COMBINACIÓN CON MEDICAMENTOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES.

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA: LOS REPORTES E INFORMES DE FARMACOVIGILANCIA DEBEN PRESENTARSE A LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS CON LA PERIODICIDAD ESTABLECIDA EN LA RESOLUCIÓN NO. 2004009455 DEL 28 DE MAYO DE 2004.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: CONTRAINDICACIONES: HIPERSENSIBILIDAD A UNO O LOS DOS PRINCIPIOS ACTIVOS O A CUALQUIERA DE LOS EXCIPIENTES.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

NO SE DEBE UTILIZAR XULTOPHY EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 O PARA EL TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA.

HIPOGLUCEMIA:

SE PUEDE PRESENTAR HIPOGLUCEMIA SI LA DOSIS DE XULTOPHY® ES SUPERIOR A LA REQUERIDA. LA OMISIÓN DE UNA COMIDA O UN EJERCICIO FÍSICO EXTENUANTE NO PLANIFICADO PUEDE INDUCIR HIPOGLUCEMIA. COMBINADO CON SULFONILUREA, EL RIESGO DE HIPOGLUCEMIA PUEDE REDUCIRSE MEDIANTE UNA DISMINUCIÓN EN LA DOSIS DE SULFONILUREA. LAS ENFERMEDADES CONCOMITANTES DE RIÑÓN O HÍGADO Y LAS ENFERMEDADES QUE AFECTAN LAS GLÁNDULAS ADRENAL, PITUITARIA O TIROIDES PUEDEN REQUERIR CAMBIOS EN LA DOSIS DE XULTOPHY®. LOS PACIENTES CUYO CONTROL DE GLUCOSA EN SANGRE MEJORA SUSTANCIALMENTE (P.EJ. POR UNA TERAPIA INTENSIVA) PUEDEN EXPERIMENTAR UN CAMBIO EN SUS SÍNTOMAS HABITUALES DE ADVERTENCIA DE HIPOGLUCEMIA Y SE LES DEBE ADVERTIR AL RESPECTO. LOS SÍNTOMAS HABITUALES DE ADVERTENCIA PUEDEN DESAPARECER EN LOS PACIENTES CON DIABETES PROLONGADA. AL IGUAL QUE TODOS LOS PRODUCTOS CON UN COMPONENTE DE INSULINA BASAL, EL EFECTO PROLONGADO DE XULTOPHY® PUEDE RETRASAR LA RECUPERACIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA.

HIPERGLUCEMIA:

UNA DOSIS INADECUADA Y/O LA INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO PUEDEN INDUCIR HIPERGLUCEMIA Y POTENCIALMENTE, COMA HIPEROSMOLAR. EN CASO DE LA INTERRUPCIÓN DE XULTOPHY®, ASEGÚRESE DE SEGUIR LAS INSTRUCCIONES PARA EL INICIO DE UN TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO ALTERNATIVO. ADICIONALMENTE, LAS ENFERMEDADES CONCOMITANTES, ESPECIALMENTE LAS INFECCIONES, PUEDEN INDUCIR HIPERGLUCEMIA Y POR LO TANTO PROVOCAR UN AUMENTO EN LA NECESIDAD DE TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICO. NORMALMENTE, LOS PRIMEROS SÍNTOMAS DE HIPERGLUCEMIA SE DESARROLLAN GRADUALMENTE DURANTE UN PERÍODO DE HORAS O DÍAS. PUEDEN INCLUIR SED, AUMENTO DE LA FRECUENCIA DE MICCIÓN, Náusea, VÓMITO, SOMNOLENCIA, RESEQUEDAD, ENROJECIMIENTO DE LA PIEL, RESEQUEDAD EN LA BOCA Y PÉRDIDA DE APETITO AL IGUAL QUE OLOR A ACETONA EN EL ALIENTO. SE DEBE CONSIDERAR LA ADMINISTRACIÓN DE UNA INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA EN SITUACIONES DE HIPERGLUCEMIA SEVERA. LOS EVENTOS HIPERGLUCÉMICOS NO TRATADOS EVENTUALMENTE INDUCEN COMA HIPEROSMOLAR/CETOACIDOSIS DIABÉTICA, LAS CUALES SON POTENCIALMENTE FATALES.

COMBINACIÓN DE TIAZOLIDINEDIONAS Y PRODUCTOS INSULÍNICOS

MEDICINALES:

SE HAN REPORTADO CASOS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA CUANDO FUERON UTILIZADAS TIAZOLIDINEDIONAS CON PRODUCTOS INSULÍNICOS MEDICINALES, ESPECIALMENTE EN PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA. ESTO DEBE SER TENIDO EN CUENTA SI SE ESTÁ CONSIDERANDO TRATAMIENTO COMBINADO DE TIAZOLIDINEDIONAS Y XULTOPHY®. SI SE UTILIZA ESTA COMBINACIÓN, LOS PACIENTES DEBEN SER OBSERVADOS POR SIGNOS Y SÍNTOMAS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA, AUMENTO DE PESO Y EDEMA. SE DEBEN SUSPENDER LAS TIAZOLIDINEDIONAS SI SE PRESENTA DETERIORO DE LOS SÍNTOMAS CARDÍACOS.

TRASTORNO OCULAR:

LA INTENSIFICACIÓN DE LA TERAPIA CON INSULINA, UN COMPONENTE DE XULTOPHY®, CON UNA ABRUPTA MEJORÍA DEL CONTROL GLUCÉMICO PUEDE ESTAR ASOCIADA A UN EMPEORAMIENTO TEMPORAL DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA, MIENTRAS QUE UNA MEJORÍA A LARGO PLAZO DEL CONTROL GLUCÉMICO DISMINUYE EL RIESGO DE PROGRESIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA.

FORMACIÓN DE ANTICUERPOS:

LA ADMINISTRACIÓN DE XULTOPHY® PUEDE CAUSAR LA FORMACIÓN DE ANTICUERPOS CONTRA LA INSULINA DEGLUDEC Y/O LIRAGLUTIDA. EN RAROS CASOS, LA PRESENCIA DE TALES ANTICUERPOS PUEDE REQUERIR UN AJUSTE DE LA DOSIS DE XULTOPHY® PARA CORREGIR LA TENDENCIA A HIPERGLUCEMIA O HIPOGLUCEMIA. MUY POCOS PACIENTES DESARROLLAN ANTICUERPOS ESPECÍFICOS CONTRA LA INSULINA DEGLUDEC, ANTICUERPOS CON REACTIVIDAD CRUZADA CONTRA LA INSULINA HUMANA O ANTICUERPOS CONTRA LA LIRAGLUTIDA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON XULTOPHY®. LA FORMACIÓN DE ANTICUERPOS NO HA SIDO ASOCIADA CON UNA DISMINUCIÓN EN LA EFICACIA DE XULTOPHY®.

PANCREATITIS AGUDA:

EL USO DE AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 HA SIDO ASOCIADO CON EL RIESGO DE DESARROLLO DE PANCREATITIS AGUDA. PARA LIRAGLUTIDA, UN COMPONENTE DE XULTOPHY®, SE HA REPORTADO PANCREATITIS AGUDA DURANTE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS Y EL USO COMERCIAL. SE DEBE INFORMAR A LOS PACIENTES SOBRE LOS

Informe de Principios Activos para PDF o Impresión

Sistema Integrado de Información Farmacológica, Regulatoria y Económica - Validada y Analizada - de Medicamentos Disponibles en Colombia
Por Dra. Samay Tatiana Andía Rey STAR y Dr. Oscar Andía Salazar (Registro Nal. de Derechos de Autor: L13/T5/P098-1999 y L2/T61/P224-2003) - Fundación Oservamed STAR

SÍNTOMAS CARACTERÍSTICOS DE LA PANCREATITIS AGUDA. EN CASO DE SOSPECHA DE PANCREATITIS, SE DEBE SUSPENDER XULTOPHY®; SI SE CONFIRMA PANCREATITIS AGUDA, NO SE DEBE REANUDAR XULTOPHY®.

SE DEBE TENER PRECAUCIÓN EN PACIENTES CON ANTECEDENTES DE PANCREATITIS.

EVENTOS TIROIDEOS ADVERSOS:

SE HA REPORTADO EVENTOS ADVERSOS TIROIDEOS, INCLUYENDO AUMENTO DE LA CALCITONINA EN SANGRE, BOCIO Y NEOPLASIA TIROIDEA EN LOS ESTUDIOS CLÍNICOS CON AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1, INCLUYENDO LIRAGLUTIDA, UN COMPONENTE DE XULTOPHY®, EN PARTICULAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TIROIDEA PREEXISTENTE; POR LO TANTO, XULTOPHY® DEBE SER UTILIZADA CON PRECAUCIÓN EN ESTOS PACIENTES.

ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA Y GASTROPARESIA DIABÉTICA:

NO EXISTE EXPERIENCIA CON XULTOPHY® EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA Y GASTROPARESIA DIABÉTICA. POR LO TANTO NO SE RECOMIENDA 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 DE GLP-1, INCLUYENDO LIRAGLUTIDA, UN COMPONENTE DE XULTOPHY®. LOS PACIENTES TRATADOS CON XULTOPHY® DEBEN SER ADVERTIDOS DE LOS RIESGOS POTENCIALES DE DESHIDRATACIÓN EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS GASTROINTESTINALES SECUNDARIOS Y DE QUE TOMEN PRECAUCIONES PARA EVITAR LA PÉRDIDA DE LÍQUIDOS.

PREVENCIÓN DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN:

SE DEBE INSTRUIR A LOS PACIENTES PARA QUE VERIFIQUEN SIEMPRE LA ETIQUETA DE LA PLUMA ANTES DE CADA INYECCIÓN A FIN DE EVITAR MEZCLAS ACCIDENTALES ENTRE XULTOPHY® Y OTROS MEDICAMENTOS INYECTABLES PARA LA DIABETES

POBLACIONES NO ESTUDIADAS:

NO SE HA ESTUDIADO LA TRANSFERENCIA A XULTOPHY® DESDE DOSIS DE INSULINA BASAL >40 UNIDADES.

NO SE HA ESTUDIADO LA TRANSFERENCIA DESDE LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1 RECEPTOR.

NO SE HA ESTUDIADO XULTOPHY® EN COMBINACIÓN CON INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 (DPP-4), GLINIDAS O INSULINA PRANDIAL. EXISTE UNA LIMITADA EXPERIENCIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA CLASE I-II DE LA ASOCIACIÓN CARDÍACA DE NEW YORK (NYHA); POR LO TANTO XULTOPHY® DEBE SER UTILIZADO CON PRECAUCIÓN. NO EXISTE EXPERIENCIA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA CLASE III-IV DE LA NYHA Y POR LO TANTO XULTOPHY® NO SE RECOMIENDA EN ESTOS PACIENTES.

OBSERVACIONES: LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN IR EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MAS LA FECHA DE VENCIMIENTO Y EL NUMERO DE LOTE. EL TITULAR Y EL FABRICANTE AUTORIZADO EN EL REGISTRO SANITARIO, ADQUIEREN LA OBLIGACION DE MANTENER LAS BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA Y ACTUALIZAR LAS ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS Y PRODUCTO TERMINADO, DE ACUERDO A LA ÚLTIMA VERSIÓN DE LAS FARMACOPEAS OFICIALES EN COLOMBIA DURANTE LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO. LO ANTERIOR SERÁ OBJETO DE

VIGILANCIA POR PARTE DE ESTE INSTITUTO.

“TODA INFORMACIÓN CIENTÍFICA, PROMOCIONAL O PUBLICITARIA SOBRE LOS MEDICAMENTOS DEBERÁ SER REALIZADA CON ARREGLO A LAS CONDICIONES DEL REGISTRO SANITARIO Y A LAS NORMAS TÉCNICAS Y LEGALES PREVISTAS EN EL ARTÍCULO 79 DEL DECRETO 677 DE 1995.”

VIDA ÚTIL: DOS (2) AÑOS A PARTIR DE LA FECHA DE FABRICACION

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: ENTRE 2°C Y 5°C EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL. VIDA ÚTIL EN USO: 21 DÍAS A UNA TEMPERATURA MÁXIMA DE 30°C O EN REFREIGERACIÓN. ALMACENAR EN SU ENVASE Y EMPAQUE ORIGINAL

EXPEDIENTE No.: 20090556

RADICACIÓN No.: 2016042469

http://web.sivicos.gov.co/registros/pdf/15462069_2017031212.pdf

Listado de Medicamentos Disponibles en Colombia - En Orden Alfabético de Nombre Comercial

Nombre del Producto Forma Concentración Presentación Laboratorio	TtVun TPlyTPC	TtVvr TPlyTPC	PPPS TPlyTPC	TtVunTFI	TtVvrTFI	PPPS TFI	PVPTFS	PPPEFI	CM
XULTOPHY 1100 UI + L3,6 mg Sol. Inyectable 1100 UI + L3,6 mg Cja.x 1 Jer. Prell. 3 mL NOVO_NORDISK	62.590	8.553.111.336	136.653	14.554	2.081.015.053	142.986	142.986	178.663	MP

Total Presentaciones:

1

Total ventas en el último trimestre reportado a SISMED:

62.590 8.553.111.336 136.653 14.554 2.081.015.053 142.986 142.986 178.663

Observaciones:

TtVunTPlyTPC = Total ventas en Unidades Transacción Primaria Institucional y Comercial	TtVvrTPlyTPC = Total ventas en Valores Transacción Primaria Institucional y Comercial
PPPS-TPlyC = Precio Promedio de la Presentación en SISMED de Transacción Primaria Institucional y Comercial	
TtVunTFI = Total ventas en Unidades Transacción Final	TtVvrTFI = Total ventas en Valores Transacción Final
PPPS TFI = Precio Promedio de la Presentación en SISMED de Transacción Final	
PVPTFS = Precio Validado de la Presentación de Transacción Final en SISMED	PPPEFI = Promedio del Precio Público Encuestado en Farmacias de Internet
CM = Clasificación Mercadotécnica: MP = Marca Pionera MC = Marca Competidora GG = Genérico Genuino	