

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **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**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Xultophy está indicado en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no han sido controlados adecuadamente para mejorar el control glucémico, como complemento de la dieta y el ejercicio, añadido a otros medicamentos orales para el tratamiento de la diabetes. Para consultar los resultados del estudio con respecto a las combinaciones, los efectos sobre el control glucémico y las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

### **4.2 Posología 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 se olviden administrar 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 cualquier tratamiento con insulina que incluya un componente de insulina basal*

Antes de iniciar el tratamiento con Xultophy, se debe interrumpir el tratamiento con otras insulinas. Al cambiar desde el tratamiento con cualquier otra insulina que incluya un componente de 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 las secciones 4.4 y 5.1). No se debe superar la dosis inicial recomendada, pero se puede reducir en determinados casos para evitar una hipoglucemia. Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después de este.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)*

Xultophy se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis.

#### *Insuficiencia renal*

Cuando se utiliza Xultophy en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis. No se puede recomendar el uso de Xultophy en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ver secciones 5.1 y 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 solo 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 y amiloidosis cutánea (ver secciones 4.4 y 4.8). Para más instrucciones sobre la administración, ver sección 6.6.

Xultophy no se debe extraer del cartucho de la pluma precargada a una jeringa (ver sección 4.4).

Se debe instruir a los pacientes para utilizar siempre una aguja nueva. La reutilización de las agujas de las plumas de insulina incrementa el riesgo de bloqueo de las mismas, lo que puede dar lugar a infradosificación o sobredosificación. En el caso de bloqueo de las agujas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso que acompañan al prospecto (ver sección 6.6).

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a uno o a ambos principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### **4.4 Advertencias 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.

##### Hiper glucemia

La dosificación inadecuada y/o la interrupción del tratamiento antidiabético pueden ocasionar hiper glucemia 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 hiper glucemia y, por tanto, aumentar la necesidad de tratamiento antidiabético. Los primeros síntomas de hiper glucemia 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 hiper glucemia grave. Los acontecimientos hiper glucémicos no tratados pueden acabar dando lugar a un coma hiperosmolar o a una cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente mortal.

##### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección de una zona afectada a una no afectada, y podrá considerarse el ajuste de las

medicaciones antidiabéticas.

#### Combinación de pioglitazona e insulinas

Cuando pioglitazona fue utilizada en combinación con insulinas, se notificaron casos de insuficiencia cardiaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. 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 cardiaca, 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 hipoglucemias. 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

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida. 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.

#### Acontecimientos adversos tiroideos

Se han notificado acontecimientos adversos tiroideos, tales como bocio, en ensayos clínicos con agonistas del receptor de GLP-1 incluyendo liraglutida, y especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente. 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, incluyendo 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.

Los pacientes deben comprobar visualmente las unidades marcadas en el contador de dosis de la pluma. Por lo tanto, para que se puedan inyectar es imprescindible que sean capaces de leer dicho contador. Los pacientes invidentes o con visión reducida siempre deben pedir ayuda a otra persona sin problemas de visión y formada en el uso del dispositivo de administración de insulina.

Para evitar errores de dosificación y posibles sobredosis, los pacientes y los profesionales sanitarios no deben usar nunca una jeringa para extraer el medicamento del cartucho de la pluma precargada.

En el caso de bloqueo de las agujas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso que acompañan al prospecto (ver sección 6.6).

## Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda

Se han notificado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas de receptores GLP-1 sometidos a anestesia general o sedación profunda. Por consiguiente, debe considerarse el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso en el vaciado gástrico (ver sección 4.8) antes de realizar los procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

## Poblaciones no estudiadas

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

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

## Excipientes

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

## Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

## **4.5 Interacción 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 conversora 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 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 del INR (Índice Internacional Normalizado) 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  $C_{max}$  de paracetamol y un retraso en el  $t_{max}$  medio de hasta 15 minutos. No es necesario un ajuste de dosis en el uso concomitante de paracetamol.

##### *Atorvastatina*

Liraglutida no modificó la exposición 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  $C_{max}$  de atorvastatina y el  $t_{max}$  medio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

##### *Griseofulvina*

Liraglutida no modificó la exposición general de griseofulvina tras la administración de una dosis única de 500 mg de griseofulvina. Se produjo un aumento del 37% en la  $C_{max}$  de griseofulvina y el  $t_{max}$  medio permaneció inalterado. No es necesario un ajuste de dosis de griseofulvina 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  $C_{max}$  disminuyó un 31%. Se produjo un retraso en el tiempo medio requerido para alcanzar la concentración máxima ( $t_{max}$ ) de digoxina de 1 h a 1,5 h. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina en base a estos resultados.

##### *Lisinopril*

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

##### *Anticonceptivos orales*

Tras la administración de una única dosis de un medicamento anticonceptivo oral, liraglutida disminuyó la  $C_{max}$  de etinilestradiol y levonorgestrel un 12% y un 13% respectivamente. Se produjo un retraso en el  $t_{max}$  de alrededor de 1,5 h con liraglutida para ambos compuestos. No se observó ningún efecto clínicamente 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.

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 la clasificación por órganos y sistemas 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**

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Urticaria
	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipoglucemia
	Frecuentes	Disminución del apetito
	Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo
	Poco frecuentes	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, enfermedad de reflujo gastroesofágico, distensión abdominal
	Poco frecuentes	Eruptos, flatulencia
	Frecuencia no conocida	Pancreatitis (incluida pancreatitis necrotizante) Vaciamiento gástrico retardado <sup>†</sup> Obstrucción intestinal <sup>†</sup>
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Colelitiasis
	Poco frecuentes	Colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Sarpullido
	Poco frecuentes	Prurito
	Poco frecuentes	Lipodistrofia adquirida
	No conocida	Amiloidosis cutánea <sup>†</sup>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacción en la zona de inyección
	Frecuencia no conocida	Edema periférico
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de lipasa
	Frecuentes	Aumento de amilasa
	Poco frecuentes	Aumento de la frecuencia cardiaca

<sup>†</sup> RAM de fuentes poscomercialización.

## 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 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 lipohipertrrofia 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 cardiaca*

En ensayos clínicos con Xultophy se ha observado un aumento medio de la frecuencia cardiaca 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 cardiaca 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 glucagón administrado de manera intramuscular, subcutánea o intranasal 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 conciencia, 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 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 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 A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), mientras que un estudio demostró una reducción similar de HbA<sub>1c</sub> en ambos grupos 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*

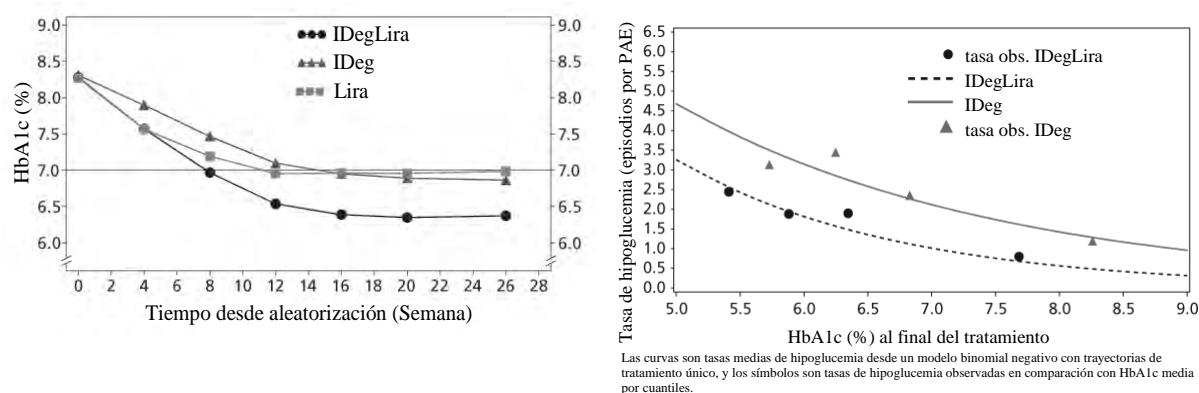
La adición de Xultophy a metformina sola o en combinación con pioglitazona en un ensayo de 26 semanas aleatorizado, controlado y abierto, resultó que un 60,4% de los pacientes tratados con Xultophy alcanzaron un objetivo de HbA<sub>1c</sub> < 7% sin episodios hipoglucémicos confirmados tras 26 semanas 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 acontecimientos 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.

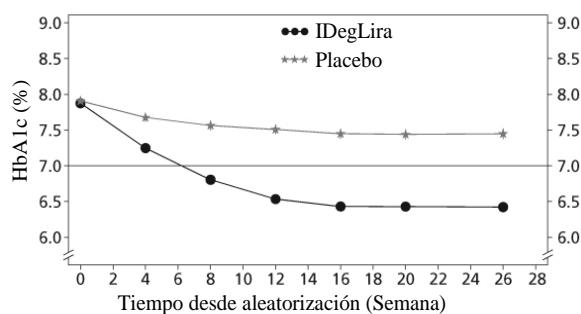
La eficacia y seguridad de Xultophy se mantuvieron durante las 52 semanas de tratamiento. La reducción en la HbA<sub>1c</sub> desde el valor inicial a las 52 semanas fue del 1,84% con Xultophy con una diferencia de tratamiento estimada de -0,65% comparado con liraglutida ( $p < 0,0001$ ) y -0,46% comparado 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.



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

**Figura 1 HbA<sub>1c</sub> media (%) por semana de tratamiento (izquierda) y tasa de hipoglucemia confirmada por paciente/año de exposición, frente a HbA<sub>1c</sub> 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.



IDegLira=Xultophy

**Figura 2 HbA<sub>1c</sub> 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**

	Añadido a metformina ± pioglitazona			Añadido a sulfonilurea±metformina	
	Xultophy	Insulina degludec	Liraglutida	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Valor inicial→Final del ensayo	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7,0	7,9→6,4	7,9→7,4
Cambio medio	-1,91	-1,44	-1,28	-1,45	-0,46
Diferencia estimada		-0,47 <sup>AB</sup> [-0,58; -0,36]	-0,64 <sup>AB</sup> [-0,75; -0,53]		-1,02 <sup>AB</sup> [-1,18; -0,87]
<b>Pacientes (%) que lograron una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>					
Todos los pacientes	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8
Índice de probabilidad (Odds ratio) estimado		2,38 <sup>B</sup> [1,78; 3,18]	3,26 <sup>B</sup> [2,45; 4,33]		11,95 <sup>B</sup> [7,22; 19,77]
<b>Pacientes (%) que lograron una HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%</b>					
Todos los pacientes	69,7	47,5	41,1	64,0	12,3
Índice de probabilidad (Odds ratio) estimado		2,82 <sup>B</sup> [2,17; 3,67]	3,98 <sup>B</sup> [3,05; 5,18]		16,36 <sup>B</sup> [9,05; 29,56]
<b>Tasa de hipoglucemia confirmada* por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes)</b>					
Índice estimado	1,80 (31,9%)	2,57 (38,6%) 0,68 <sup>AC</sup> [0,53; 0,87]	0,22 (6,8%) 7,61 <sup>B</sup> [5,17; 11,21]	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1%) 3,74 <sup>B</sup> [2,28; 6,13]
<b>Peso corporal (kg)</b>					
Valor inicial→Final del ensayo	87,2→86,7	87,4→89,0	87,4→84,4	87,2→87,7	89,3→88,3
Cambio medio	-0,5	1,6	-3,0	0,5	-1,0
Diferencia estimada		-2,22 <sup>AB</sup> [-2,64; -1,80]	2,44 <sup>B</sup> [2,02; 2,86]		1,48 <sup>B</sup> [0,90; 2,06]
<b>GPA (mmol/l)</b>					
Valor inicial→Final del ensayo	9,2→5,6	9,4→5,8	9,0→7,3	9,1→6,5	9,1→8,8
Cambio medio	-3,62	-3,61	-1,75	-2,60	-0,31
Diferencia estimada		-0,17 [-0,41; 0,07]	-1,76 <sup>B</sup> [-2,0; -1,53]		-2,30 <sup>B</sup> [-2,72; -1,89]
<b>Dosis al final del ensayo</b>					
Insulina degludec (unidades)	38	53	-	28	-
Liraglutida (mg)	1,4	-	1,8	1,0	-
Diferencia estimada, dosis de insulina degludec		-14,90 <sup>AB</sup> [-17,14; -12,66]			

Los valores iniciales, final del ensayo y variación se determinan mediante el uso de la última observación considerada. El intervalo de confianza del 95% se expresa entre corchetes “[ ]”.

\*La hipoglucemia confirmada se define como hipoglucemia grave (episodio que precisa la ayuda de otra persona) y/o hipoglucemia leve (glucosa plasmática < 3,1 mmol/l, independientemente de los síntomas)

<sup>A</sup> Criterios de valoración con superioridad confirmada de Xultophy frente al comparador

<sup>B</sup> p<0,0001

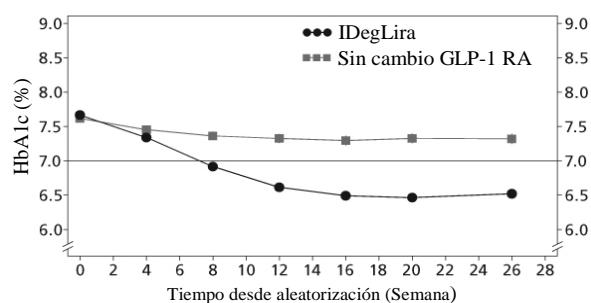
<sup>C</sup> p<0,05

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 HbA<sub>1c</sub> 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 inicial, 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.



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

**Figura 3 HbA<sub>1c</sub> 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**

	Cambio desde agonista del receptor de GLP-1	
N	Xultophy	Agonista del receptor de GLP-1
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valor inicial→Final del ensayo	7,8→6,4	7,7→7,4
Cambio medio	-1,3	-0,3
<i>Diferencia estimada</i>		-0,94 <sup>AB</sup> [-1,11; -0,78]
<b>Pacientes (%) que lograron una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>		
Todos los pacientes	75,3	35,6
<i>Índice de probabilidad (Odds ratio) estimado</i>		6,84 <sup>B</sup> [4,28; 10,94]
<b>Pacientes (%) que lograron una HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%</b>		
Todos los pacientes	63,0	22,6
<i>Índice de probabilidad (Odds ratio) estimado</i>		7,53 <sup>B</sup> [4,58; 12,38]
<b>Tasa de hipoglucemia confirmada* por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes)</b>		
	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%)
<i>Índice estimado</i>		25,36 <sup>B</sup> [10,63; 60,51]
<b>Peso corporal (kg)</b>		
Valor inicial→Final del ensayo	95,6→97,5	95,5→94,7
Cambio medio	2,0	-0,8
<i>Diferencia estimada</i>		2,89 <sup>B</sup> [2,17; 3,62]
<b>GPA (mmol/l)</b>		
Valor inicial→Final del ensayo	9,0→6,0	9,4→8,8

	Cambio desde agonista del receptor de GLP-1		
	Xultophy	Agonista del receptor de GLP-1	
Cambio medio	-2,98	-0,60	
Diferencia estimada		-2,64 <sup>B</sup> [-3,03; -2,25]	
Dosis al final del ensayo			
Insulina degludec (unidades)	43	<i>La dosis del agonista del receptor de GLP-1 se mantuvo sin cambios desde el valor inicial</i>	
Liraglutida (mg)	1,6		
Diferencia estimada, dosis de insulina degludec			

Los valores iniciales, final del ensayo y variación se determinan mediante el uso de la última observación considerada. El intervalo de confianza del 95% se expresa entre corchetes “[]”

\*La hipoglucemia confirmada se define como hipoglucemia grave (episodio que precisa la ayuda de otra persona) y/o hipoglucemia leve (glucosa plasmática < 3,1 mmol/l, independientemente de los síntomas)

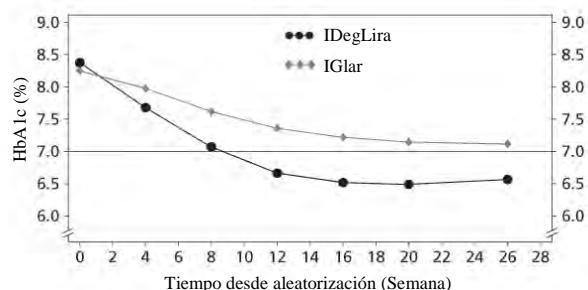
<sup>A</sup> Criterios de valoración con superioridad confirmada de Xultophy frente al comparador

<sup>B</sup> p< 0,001

#### Cambio desde tratamientos con insulina basal

El cambio de los pacientes desde insulina glargina (100 unidades/ml) a Xultophy o la intensificación de insulina glargina en pacientes no controlados adecuadamente con insulina glargina (20-50 unidades) y metformina se 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 HbA<sub>1c</sub> < 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.

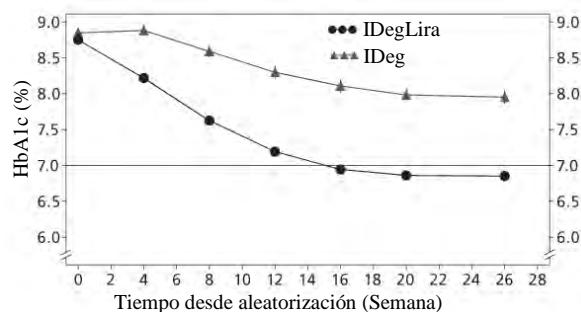


IDegLira=Xultophy, IGlar=insulina glargina

**Figura 4 HbA<sub>1c</sub> 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 HbA<sub>1c</sub> < 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.



IDegLira=Xultophy, IDeg=insulina degludec

**Figura 5 HbA<sub>1c</sub> 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**

	Cambio desde insulina glargina (100 unidades/ml)		Cambio desde insulina basal (NPH, insulina detemir, insulina glargina)	
	Xultophy	Insulina glargina, ninguna limitación de dosis	Xultophy	Insulina degludec, máximo de 50 unidades permitidas
<b>N</b>	278	279	199	199
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Valor inicial→Final del ensayo	8,4→6,6	8,2→7,1	8,7→6,9	8,8→8,0
Cambio medio	-1,81	-1,13	-1,90	-0,89
Diferencia estimada		-0,59 <sup>AB</sup> [-0,74; -0,45]		-1,05 <sup>AB</sup> [-1,25; -0,84]
<b>Pacientes (%) que lograron una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>				
Todos los pacientes	71,6	47,0 3,45 <sup>B</sup> [2,36; 5,05]	60,3	23,1 5,44 <sup>B</sup> [3,42; 8,66]
Índice de probabilidad (Odds ratio) estimado				
<b>Pacientes (%) que lograron una HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%</b>				
Todos los pacientes	55,4	30,8 3,29 <sup>B</sup> [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66 <sup>B</sup> [3,37; 9,51]
Índice de probabilidad (Odds ratio) estimado				
<b>Tasa de hipoglucemia confirmada* por paciente/año de exposición (porcentaje de pacientes)</b>				
Índice estimado	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%) 0,43 <sup>AB</sup> [0,30; 0,61]	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%) 0,66 [0,39; 1,13]
<b>Peso corporal (kg)</b>				
Valor inicial→Final del ensayo	88,3→86,9	87,3→89,1	95,4→92,7	93,5→93,5
Cambio medio	-1,4	1,8	-2,7	0,0
Diferencia estimada		-3,20 <sup>AB</sup> [-3,77; -2,64]		-2,51 <sup>B</sup> [-3,21; -1,82]
<b>GPA (mmol/l)</b>				
Valor inicial→Final del ensayo	8,9→6,1	8,9→6,1	9,7→6,2	9,6→7,0
Cambio medio	-2,83	-2,77	-3,46	-2,58
Diferencia estimada		-0,01 [-0,35; 0,33]		-0,73 <sup>C</sup> [-1,19; -0,27]
<b>Dosis al final del ensayo</b>				
Insulina (unidades)	41	66 <sup>D</sup>	45	45
Liraglutida (mg)	1,5	-	1,7	-
Diferencia estimada, dosis de insulina basal		-25,47 <sup>B</sup> [-28,90; -22,05]		-0,02 [-1,88; 1,84]

Los valores iniciales, final del ensayo y variación se determinan mediante el uso de la última observación considerada. El intervalo de confianza del 95% se expresa entre corchetes “[]”.

<sup>a</sup>La hipoglucemia confirmada se define como hipoglucemia grave (episodio que precisa la ayuda de otra persona) y/o hipoglucemia leve (glucosa plasmática <3,1 mmol/l, independientemente de los síntomas)

<sup>b</sup>Criterios de valoración con superioridad confirmada de Xultophy frente al comparador

<sup>c</sup>p< 0,0001

<sup>d</sup>p< 0,05

<sup>e</sup>La dosis media pre-ensayo de insulina glargina fue de 32 unidades

El tratamiento con Xultophy en comparación con un régimen de insulina bolo-basal que 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 HbA<sub>1c</sub> en los dos grupos (valor medio desde 8,2% a 6,7% en ambos grupos). En ambos grupos el 66%-67% logró una HbA<sub>1c</sub> < 7%. En comparación con los valores iniciales, 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.

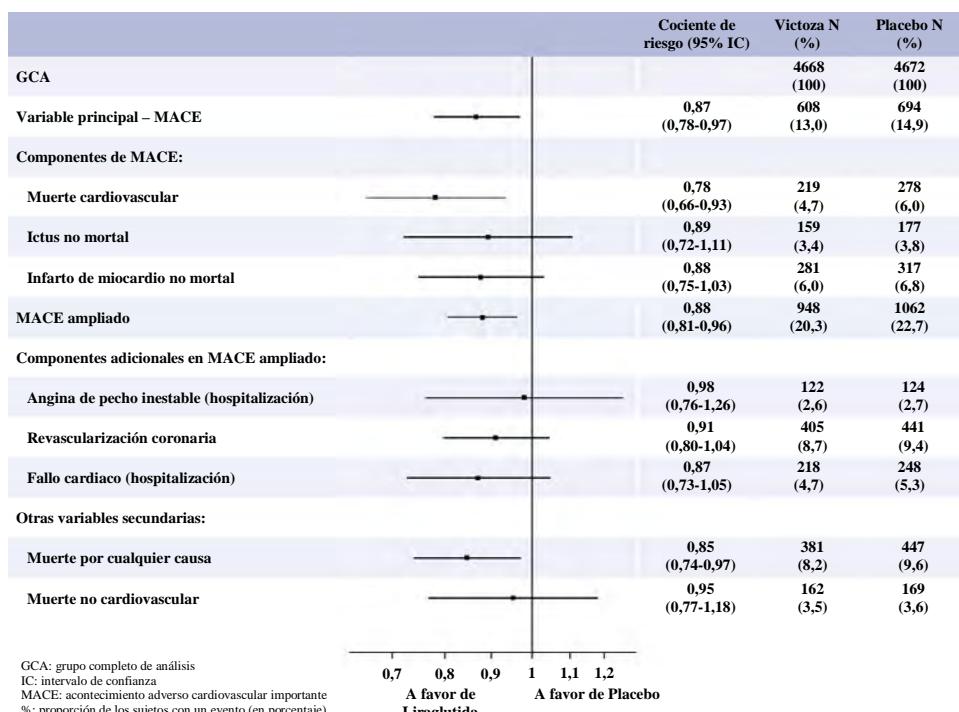
- Seguridad cardiovascular

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 HbA<sub>1c</sub> y los factores de riesgo cardiovascular (CV). El resultado primario o estado vital al final del ensayo estuvo disponible para el 99,7% y el 99,6% de los participantes asignados aleatoriamente a liraglutida y placebo respectivamente. La duración de la observación fue de un mínimo de 3,5 años y hasta un máximo de 5 años. La población de estudio incluyó pacientes con ≥ 65 años (n = 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 kg/m<sup>2</sup>. 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**

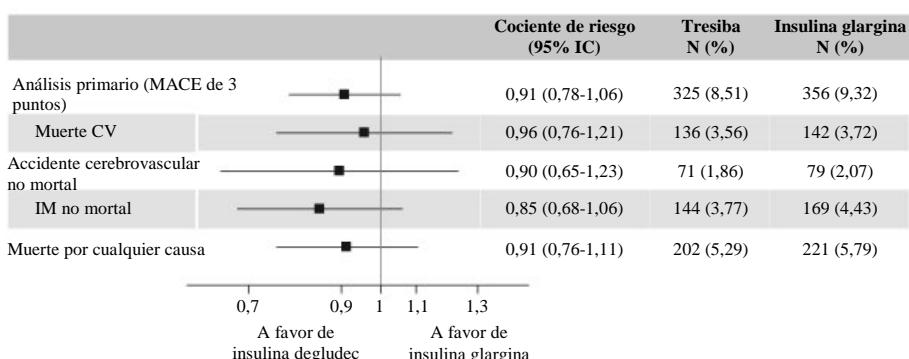
Se observó una reducción de la HbA<sub>1c</sub> desde el inicio hasta el mes 36 con liraglutida frente a placebo, además del tratamiento estándar (-1,16% frente a -0,77%, diferencia de tratamiento estimada [DTE] -0,40% [-0,45; -0,34]).

#### *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 HbA<sub>1c</sub> fue del 8,4% en ambos grupos de tratamiento y después de 2 años la HbA<sub>1c</sub> fue de 7,5%, tanto con insulina degludec como con insulina glargina.



N: Número de sujetos con un primer evento confirmado por CAE durante el ensayo. %: Porcentaje de sujetos con un primer evento confirmado por CAE en relación con el número de sujetos asignados al azar. CAE: Comité de adjudicación de eventos. CV: Cardiovascular. IM: Infarto de miocardio. IC: intervalo de confianza del 95%.

### **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- $\beta$ ). 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 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 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 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).

### **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 [<sup>3</sup>H]-liraglutida a sujetos sanos, el componente mayoritario en plasma fue liraglutida intacta. Se detectaron dos metabolitos minoritarios en el plasma ( $\leq 9\%$  y  $\leq 5\%$  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*

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 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 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**

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. NÚMEROS 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>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante de los principios activos biológicos

Novo Nordisk A/S  
Hallas Allé, Kalundborg, 4400, Dinamarca

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé, Bagsværd, 2880, Dinamarca

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé, Bagsværd, 2880, Dinamarca

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC deberá distribuir materiales informativos, antes del lanzamiento, a todos los médicos y enfermeros que se prevé puedan estar involucrados en el tratamiento y cuidado de pacientes con diabetes y a todos los farmacéuticos que se prevé vayan a dispensar Xultophy.

El TAC acordará el contenido final y la forma de distribución de los materiales informativos, junto con un plan de comunicación, con las Autoridades Competentes Nacionales en cada Estado Miembro antes de la distribución de los materiales informativos en el Estado Miembro.

El objetivo de los materiales informativos es aumentar la concienciación sobre el hecho de que Xultophy contiene una combinación fija de insulina degludec y liraglutida (un análogo de GLP-1) y disminuir el riesgo de un error de medicación con Xultophy.

El TAC se asegurará de que los profesionales sanitarios sean informados de que todos los pacientes en tratamiento con Xultophy deben ser entrenados en el uso correcto de la pluma precargada antes de que se les prescriba o dispense Xultophy.

Los materiales informativos deben contener:

- Ficha Técnica y prospecto;
- Manual para el profesional sanitario que debe incluir los siguientes elementos clave:

- este producto contiene una combinación fija de insulina degludec más liraglutida (un análogo de GLP-1) y constituye un nuevo tipo de tratamiento para pacientes con diabetes tipo 2. En este contexto, se deben enfatizar las precauciones correspondientes, tal y como se reflejan en la Ficha Técnica.
- una explicación clara de la posología del producto y el significado de “unidades de dosis” – haciendo referencia a la dosis de cada componente que contiene cada unidad de dosis.
- un recordatorio de la necesidad de notificar todos los errores de medicación, independientemente de que resulten o no en un acontecimiento adverso.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

**A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****CARTONAJE****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xultophy 100 unidades/ml + 3,6 mg/ml solución inyectable  
insulina degludec + liraglutida

**2. PRINCIPIOS ACTIVOS**

Una pluma precargada contiene 300 unidades de insulina degludec y 10,8 mg de liraglutida en 3 ml de solución  
1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec y 3,6 mg de liraglutida  
Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0,036 mg de liraglutida

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Glicerol, fenol, acetato de zinc, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

1x3 ml  
3x3 ml  
5x3 ml

**5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Se recomienda su uso con agujas desechables NovoTwist o NovoFine  
Las agujas no están incluidas  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía subcutánea

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Utilizar solo si la solución es transparente e incolora  
Para ser utilizado por una sola persona  
No extraer solución de la pluma

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD/

Una vez abierto: Utilizar en 21 días

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera

No congelar

Una vez abierto: Conservar a un máximo de 30 °C o conservar en nevera

Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Desechar la aguja después de cada inyección

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/947/001 1 pluma precargada

EU/1/14/947/002 3 plumas precargadas

EU/1/14/947/003 5 plumas precargadas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Xultophy

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC

SN

NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DE LA PLUMA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Xultophy 100 unidades/ml + 3,6 mg/ml solución inyectable  
insulina degludec + liraglutida  
Vía SC

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD/

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

3 ml

**6. OTROS**

Novo Nordisk A/S

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR****ETIQUETA DEL ENVASE MÚLTIPLE (con blue box)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xultophy 100 unidades/ml + 3,6 mg/ml solución inyectable  
insulina degludec + liraglutida

**2. PRINCIPIOS ACTIVOS**

Una pluma precargada contiene 300 unidades de insulina degludec y 10,8 mg de liraglutida en 3 ml de solución  
1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec y 3,6 mg de liraglutida  
Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0,036 mg de liraglutida

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Glicerol, fenol, acetato de zinc, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

Envase múltiple: 10 plumas precargadas de 3 ml (2 envases de 5)

**5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Se recomienda su uso con agujas desechables NovoTwist o NovoFine  
Las agujas no están incluidas  
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento  
Vía subcutánea

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Utilizar solo si la solución es transparente e incolora  
Para ser utilizado por una sola persona  
No extraer solución de la pluma

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD/

Una vez abierto: Utilizar en 21 días

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera

No congelar

Una vez abierto: Conservar a un máximo de 30 °C o conservar en nevera

Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Desechar la aguja después de cada inyección

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/947/004 10 (2x5) plumas precargadas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Xultophy

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERIOR****CARTONAJE DEL ENVASE MÚLTIPLE (sin blue box)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Xultophy 100 unidades/ml + 3,6 mg/ml solución inyectable  
insulina degludec + liraglutida

**2. PRINCIPIOS ACTIVOS**

Una pluma precargada contiene 300 unidades de insulina degludec y 10,8 mg de liraglutida en 3 ml de solución

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

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

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Glicerol, fenol, acetato de zinc, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución inyectable

5 plumas precargadas de 3 ml. Subunidad de un envase múltiple, no puede venderse por separado

**5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Se recomienda su uso con agujas desechables NovoTwist o NovoFine

Las agujas no están incluidas

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

Vía subcutánea

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

**7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Utilizar solo si la solución es transparente e incolora

Para ser utilizado por una sola persona

No extraer solución de la pluma

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD/

Una vez abierto: Utilizar en 21 días

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera

No congelar

Una vez abierto: Conservar a un máximo de 30 °C o conservar en nevera

Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

Desechar la aguja después de cada inyección

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/14/947/004 10 (2x5) plumas precargadas

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Xultophy

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## **Prospecto: información para el paciente**

### **Xultophy 100 unidades/ml + 3,6 mg/ml solución inyectable insulina degludec + liraglutida**

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Xultophy y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Xultophy
3. Cómo usar Xultophy
4. Posibles efectos adversos
5. 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 sangre o
- no es capaz de usar la insulina adecuadamente.

#### **Cómo funciona Xultophy**

Xultophy contiene dos principios activos que ayudan a su cuerpo a controlar su nivel de 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 producido 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 con insulina basal) no son suficientes para controlar sus niveles de azúcar en sangre.

#### **Si usa tratamiento con GLP-1**

Antes de empezar a utilizar Xultophy, debe interrumpir su tratamiento con GLP-1.

#### **Si usa insulina**

Antes de empezar a utilizar Xultophy, debe interrumpir su tratamiento con insulina.

### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Xultophy**

#### **No use Xultophy**

- si es alérgico a la insulina degludec, a liraglutida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

## **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Xultophy:

- Si también está tomando una sulfonilurea (como glimepirida o glibenclamida), su médico puede indicarle que reduzca la dosis de sulfonilurea, según sus niveles de azúcar en sangre.
- No use Xultophy si tiene diabetes mellitus tipo 1 o si tiene “cetoacidosis” (una enfermedad consistente en la acumulación de ácido en la sangre).
- No se recomienda el uso de Xultophy en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o un retraso en el vaciamiento gástrico (gastroparesia diabética).
- Si sabe que va a someterse a una intervención quirúrgica en la que se someterá a anestesia (estado de sueño), informe a su médico de que está tomando Xultophy.

Es importante que conozca la siguiente información cuando use Xultophy:

- Nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia) - si su nivel de azúcar en sangre es bajo, siga las recomendaciones en la sección 4 “Nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia)”.
- Nivel de azúcar en sangre alto (hiperglucemia) - si su nivel de azúcar en sangre es alto, siga las recomendaciones en la sección 4 “Nivel de azúcar en sangre alto (hiperglucemia)”.
- Asegúrese de utilizar el medicamento correcto - Compruebe siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre Xultophy y otros productos.

## **Información importante que debe conocer antes de usar este medicamento:**

Indique a su médico si:

- tiene problemas de visión. Una mejora brusca del control del nivel de azúcar en sangre puede provocar 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 de visión;
- padece o ha padecido una enfermedad tiroidea.

## **Información importante que debe conocer mientras usa este medicamento:**

- si tiene un dolor de estómago intenso que no desaparece, comuníquese a su médico, ya que podría ser un síntoma 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.

## **Cambios en la piel en el punto de inyección**

Se debe rotar el punto de inyección para ayudar a evitar cambios en el tejido adiposo, como engrosamiento de la piel, encogimiento de la piel o bultos bajo la piel. La insulina puede no funcionar muy bien si se inyecta en una zona abultada, encogida o engrosada (ver sección 3 ‘Cómo usar Xultophy’). Informe a su médico si detecta cualquier cambio en la zona de inyección. Informe a su médico si actualmente está inyectándose en estas zonas afectadas, antes de comenzar a inyectarse en una zona distinta. Su médico puede indicarle que compruebe sus niveles de azúcar en sangre más de cerca, y que ajuste la insulina o la dosis de sus otras medicaciones antidiabéticas.

## **Niños y adolescentes**

No administre este medicamento ni a niños ni a adolescentes. No hay experiencia en el uso de Xultophy en niños y adolescentes menores de 18 años.

## **Otros medicamentos y Xultophy**

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos afectan al nivel de azúcar en sangre, con la consiguiente necesidad de cambiar su dosis de Xultophy.

A continuación se indican los principales medicamentos 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
- betabloqueantes, para tratar la tensión arterial alta. Estos pueden dificultar el reconocimiento de los signos de aviso de un nivel de azúcar en sangre bajo (ver en la sección 4 “Síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre bajo, que pueden aparecer repentinamente”)
- ácido acetilsalicílico (y medicamentos llamados “salicilatos”), para aliviar el dolor y bajar la fiebre leve
- inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), para tratar la depresión
- inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (ECA), para tratar ciertos problemas cardiacos o la tensión arterial alta.

**Su nivel de azúcar en sangre puede aumentar si toma:**

- danazol, un medicamento que afecta a la ovulación
- anticonceptivos orales (píldora anticonceptiva)
- hormonas tiroideas, para tratar enfermedades de la glándula tiroidea
- hormona de crecimiento, para tratar niveles bajos de dicha hormona
- medicamentos llamados “glucocorticoides”, como cortisona, para tratar la inflamación
- medicamentos llamados “simpaticomiméticos”, como epinefrina (adrenalina), salbutamol o terbutalina, para tratar el asma
- diuréticos llamados “tiazidas”, para tratar la tensión arterial alta o si su cuerpo retiene demasiado líquido (retención de líquidos).

**Octreotida y lanreotida** - utilizados para el tratamiento de la acromegalia (un trastorno raro caracterizado por una producción excesiva de hormona de crecimiento). Pueden aumentar o disminuir sus niveles 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 cardiaca o ictus previo que fueron tratados con pioglitazona e insulina, desarrollaron insuficiencia cardiaca. Informe a su médico de inmediato si tiene signos de insuficiencia cardiaca tales como una inusual falta de aire, aumento rápido de peso o inflamación 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 pruebas de “Índice Internacional Normalizado” o INR).

**Uso de Xultophy con alcohol**

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

**Embarazo y lactancia**

No utilice Xultophy si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Se desconoce si Xultophy puede afectar a su bebé.

No utilice Xultophy durante el periodo de lactancia. Se desconoce si Xultophy pasa a la leche materna.

## **Conducción y uso de máquinas**

Un nivel de azúcar en sangre bajo o alto puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas. Si su nivel de azúcar en sangre es bajo o alto, su capacidad de concentración y reacción puede verse afectada. Esto podría poner en peligro su vida o la de otras personas. Pregunte a su médico si puede conducir si:

- sufre episodios de hipoglucemia frecuentes;
- le resulta difícil reconocer los signos de hipoglucemia.

## **Información importante sobre alguno de los componentes de Xultophy**

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

### **3. Cómo usar Xultophy**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si es invidente o tiene visión reducida y no puede leer el contador de dosis de la pluma, no utilice esta pluma sin ayuda. Pida ayuda a una persona sin problemas de visión y formada en el uso de la pluma precargada Xultophy.

#### **Su médico le indicará:**

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

La dosis de Xultophy se administra en forma de “unidades de dosis”. El contador de dosis de la pluma muestra el número de unidades de dosis.

#### **Hora de dosificación**

- Use Xultophy una vez al día, preferiblemente a la misma hora todos los días. Elija una hora del día que le venga bien.
- Si no puede usar Xultophy a la misma hora todos los días, puede usarlo a una hora distinta del día. Asegúrese de que pasen un mínimo de 8 horas entre las dosis.
- No es necesario que use Xultophy con una comida.
- Siga siempre las recomendaciones de su médico en cuanto a la dosis y al ajuste de la dosis.
- Si desea modificar su dieta habitual, consulte antes a su médico, farmacéutico o enfermero, ya que un cambio en la dieta puede alterar su necesidad de Xultophy.

#### **Cómo manejar Xultophy**

Xultophy es una pluma precargada dosificadora.

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

Lea atentamente las “Instrucciones de uso” que figuran en la otra cara de este prospecto y utilice la pluma como se indica.

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

## Cómo inyectarse

Antes de utilizar Xultophy por primera vez, su médico o enfermero le mostrará cómo inyectarse.

- Xultophy se inyecta bajo la piel (inyección subcutánea). No lo inyecte en una vena o músculo.
- Las mejores zonas para la inyección son la parte frontal del muslo, la parte superior del brazo y la parte frontal de la cintura (abdomen).
- Cambie cada día el lugar dentro de la zona donde se inyecta para reducir el riesgo de desarrollar abultamientos y depresiones en la piel (ver sección 4).
- Utilice siempre una aguja nueva en cada inyección. Reutilizar las agujas puede incrementar el riesgo de bloqueo de las mismas, dando lugar a una dosificación inexacta. Deseche la aguja de manera segura después de cada uso.
- No utilice una jeringa para extraer la solución de la pluma para evitar errores de dosificación y posibles sobredosis.

En la otra cara de este prospecto se ofrecen instrucciones de uso detalladas.

## No use Xultophy:

- Si la pluma se ha dañado o no se ha conservado correctamente (ver sección 5).
- Si el líquido que se ve por la ventana de la pluma no es transparente e incoloro.

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

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

## Si tiene problemas renales o hepáticos

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

## Si usa más Xultophy del que debe

Si usa más Xultophy del que debe, su nivel de azúcar en sangre puede bajar (hipoglucemia) o puede tener náuseas o vómitos. Si su nivel de azúcar en sangre baja, ver los consejos de la sección 4 “Nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia)”.

## Si olvidó usar Xultophy

Si olvidó administrarse una dosis, inyecte la dosis olvidada cuando descubra el error, asegurando un mínimo de 8 horas entre dosis. Si descubre que ha olvidado la dosis previa en el momento de inyectarse la siguiente dosis, no se inyecte una dosis doble.

## Si interrumpe el tratamiento con Xultophy

No interrumpa el tratamiento con Xultophy sin consultar a su médico. La interrupción de la administración de Xultophy podría producir un nivel de azúcar en sangre muy alto; ver los consejos de la sección 4 “Nivel de azúcar en sangre alto (hiperglucemia)”.

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

## 4. Posibles efectos adversos

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

- 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, se puede desmayar (perder el conocimiento). Una hipoglucemia grave puede producir daños en el cerebro y ser potencialmente mortal. Si tiene signos de bajo nivel de azúcar en sangre, tome medidas de inmediato para aumentar su nivel de azúcar en sangre. Ver consejos en “Nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia)” más adelante

en esta misma sección.

- Reacción alérgica grave (reacción anafiláctica) (frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Si sufre una reacción alérgica grave a cualquiera de los componentes de Xultophy, suspenda el tratamiento con Xultophy y consulte a su médico de inmediato. Los signos de una reacción alérgica grave son:

- las reacciones locales se extienden a otras partes del cuerpo
- se siente enfermo de repente con sudoración
- tiene dificultad para respirar
- tiene palpitaciones o se siente mareado.

#### **Cambios en la piel en el punto de inyección:**

Si se inyecta insulina en el mismo lugar, el tejido graso se puede encoger (lipoatrofia) o hacerse más grueso (lipohipertrofia) (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas). Los bultos bajo la piel también pueden producirse por la acumulación de una proteína denominada amiloide (amiloidosis cutánea; no se sabe con qué frecuencia se produce esto). La insulina puede no funcionar muy bien si se inyecta en una zona abultada, encogida o engrosada. Cambie el punto de inyección para ayudar a evitar estos cambios en la piel.

Otros efectos adversos incluyen:

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

- Mareo.
- Disminución del apetito, náuseas o vómitos, diarrea, estreñimiento, indigestión (dispepsia), inflamación del revestimiento del estómago (gastritis), dolor de estómago, ardor de estómago o hinchazón - suelen desaparecer tras pocos días o semanas.
- Reacciones en el lugar de la inyección. Los signos pueden incluir hematomas (moratones), sangrado, dolor, enrojecimiento, ronchas, hinchazón o picor - suelen desaparecer tras pocos días. Si los síntomas no desaparecen transcurridas unas semanas, consulte a su médico. Si las reacciones se agravan, suspenda el tratamiento con Xultophy y consulte a su médico de inmediatoAumento de las enzimas pancreáticas, como lipasa y amilasa.

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

- Ronchas (bultos rojos en la piel, a veces con picor).
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) como sarpullido, picor e hinchazón de la cara.
- Deshidratación (pérdida de líquidos del cuerpo) - es importante que beba mucho líquido para detener la deshidratación.
- Eruptos y gases (flatulencia).
- Sarpullido.
- Picor.
- Aumento de la frecuencia cardíaca.
- Cálculos biliares.
- Vesícula biliar inflamada.
- Cambio en el sabor de las cosas.

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

- Inflamación del páncreas (pancreatitis).
- Retraso en el vaciamiento del estómago.
- Hinchazón de brazos o piernas (edema periférico) - al empezar a utilizar el medicamento, el cuerpo puede retener más líquido del que debería. Esto causa hinchazón de los tobillos y otras articulaciones. Este efecto suele desaparecer rápidamente.
- Obstrucción intestinal. Una forma grave de estreñimiento con otros síntomas como dolor de estómago, hinchazón, vómitos etc.

## Efectos generales del tratamiento de la diabetes

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

**Pueden aparecer niveles bajos de azúcar en sangre si:**

- bebe alcohol
- hace más ejercicio de lo habitual
- come muy poco o se salta una comida
- se inyecta demasiado Xultophy.

**Síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre bajo que pueden aparecer repentinamente**

Dolor de cabeza, dificultad para hablar, palpitaciones, sudor frío, piel fría y pálida, náuseas, sensación de hambre excesiva, temblor, nerviosismo o preocupación, cansancio no habitual, debilidad y somnolencia o confusión, dificultad de concentración y cambios temporales en la visión.

**Qué hacer si su nivel de azúcar en sangre es bajo:**

- Tome comprimidos de glucosa o un producto azucarado - como caramelos, galletas o zumo de frutas (llevé siempre consigo comprimidos de glucosa o productos azucarados, por si acaso los necesita).
- Mida su nivel de azúcar en sangre si le es posible 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 pierde el conocimiento:**

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

Infórmeles de que, si se queda inconsciente, deben hacer lo siguiente:

- recostarle de lado
- buscar asistencia médica inmediatamente
- **no** darle nada de comer ni de beber, ya que podría asfixiarse.

Puede recuperar la conciencia más rápidamente si recibe glucagón. Esta debe ponérsela solamente una persona que sepa cómo hacerlo.

- Si le administran glucagón, debe tomar glucosa o un producto azucarado tan pronto como recupere la conciencia.
- Si no responde al tratamiento con glucagón, deberá ser tratado en un hospital.
- Si una hipoglucemia grave no se trata, con el tiempo puede causar una lesión cerebral. Esta puede ser transitoria o permanente. Puede llegar a provocar la muerte.

**Hable con su médico si:**

- ha tenido niveles de azúcar en sangre tan bajos que ha perdido el conocimiento
- ha usado glucagón
- ha sufrido varias bajadas del nivel de azúcar en sangre recientemente.

Quizá tenga que ajustar la dosis de Xultophy, la alimentación o el ejercicio.

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

**Pueden aparecer niveles altos de azúcar en sangre si:**

- bebe alcohol
- hace menos ejercicio de lo habitual
- come más de lo habitual
- sufre una infección o fiebre

- no se ha inyectado suficiente Xultophy, repetidamente se inyecta menos Xultophy del que necesita, olvida inyectarse Xultophy o interrumpe el tratamiento con Xultophy sin hablar con su médico.

#### **Síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre alto que suelen aparecer gradualmente**

Piel seca y enrojecida, somnolencia o cansancio, sensación de sequedad en la boca, aliento con olor afrutado (acetona), aumento en la necesidad de orinar, sed, pérdida de apetito, náuseas o vómitos. Estos pueden ser síntomas de un trastorno muy grave llamado "cetoacidosis". Se trata de una acumulación de ácido en la sangre debido a que el cuerpo metaboliza la grasa en lugar del azúcar. Si no se trata, podría producir un coma diabético y la muerte.

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

- Controle su nivel de azúcar en sangre.
- Controle su nivel de cetonas en la sangre o en la orina.
- Busque asistencia médica inmediatamente.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### **5. Conservación de Xultophy**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la pluma y en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

#### **Antes de la apertura**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Mantener alejado del congelador. No congelar.

#### **Durante el uso**

No congelar. Puede llevar Xultophy encima y conservarlo a temperatura ambiente (no superior a 30 °C) o en nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de 21 días. El medicamento se debe desechar a los 21 días de haber sido abierto.

Conservar siempre la pluma precargada con el capuchón puesto cuando no se utilice para protegerla de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

### **6. Contenido del envase e información adicional**

#### **Composición de Xultophy**

- Los principios activos son insulina degludec y liraglutida. Cada ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec y 3,6 mg de liraglutida. Cada pluma precargada sin usar (3 ml) contiene 300 unidades de insulina degludec y 10,8 mg de liraglutida.
- Los demás componentes son glicerol, fenol, acetato de zinc, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables. Ver también la sección 2 "Información importante sobre alguno de los componentes de Xultophy" para obtener información sobre el sodio.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Xultophy es una solución transparente e incolora.

Tamaños de envase de 1, 3, 5 y envase múltiple con 10 (2 envases de 5) plumas de 3 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

**Al dorso se incluyen las instrucciones de uso de su pluma precargada.**

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **Instrucciones de uso de Xultophy 100 unidades/ml + 3,6 mg/ml solución inyectable**

**Lea atentamente estas instrucciones** antes de utilizar su pluma precargada Xultophy.

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

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

**Si es invidente o tiene visión reducida y no puede leer el contador de dosis de la pluma, no utilice esta pluma sin ayuda.** Busque la ayuda de una persona que vea bien y esté formada en el uso de la pluma precargada Xultophy.

**Xultophy es un medicamento que contiene insulina degludec y liraglutida. Xultophy se administra en forma de “unidades de dosis”.** Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec + 0,036 mg de liraglutida.

Su pluma es una pluma precargada dosificadora. Contiene 3 ml de solución Xultophy. Administra dosis desde:

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

Su pluma administra dosis en incrementos de 1 unidad de dosis.

No realice ninguna conversión de su dosis. Las unidades de dosis seleccionadas equivalen al número que aparece en el contador de dosis.

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

### **⚠️ Información importante**

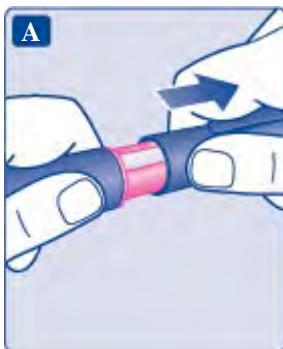
Preste especial atención a estas notas porque son importantes para el uso seguro de la pluma.

## Xultophy pluma precargada y aguja (ejemplo)



### 1 Preparación de la pluma con una aguja nueva

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



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



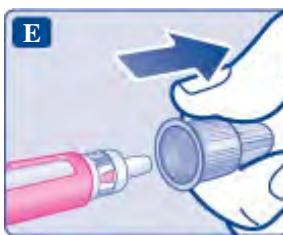
- **Coja una aguja nueva** y retire la lengüeta de papel.



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



- **Retire el capuchón exterior de la aguja y guárdelo para más tarde.** Lo necesitará después de la inyección para retirar la aguja de la pluma de forma segura.



- **Retire el capuchón interior de la aguja y tírelo.** Si intenta volver a colocarlo, puede pincharse accidentalmente con la aguja.  
Puede aparecer una gota de solución en la punta de la aguja. Esto es normal, pero a pesar de ello debe comprobar el flujo.

**No coloque una aguja nueva** en la pluma hasta que esté listo para ponerse la inyección.

**! Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección.**

De esta forma puede evitar que las agujas se atasquen, 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 el marcador de dosis muestran cuántas unidades de dosis de Xultophy selecciona.



- Sujete la pluma con la aguja hacia arriba.

**Golpee suavemente la parte superior de la pluma** unas cuantas veces para que suban las posibles burbujas de aire.



- **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.  
Debe 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 pluma y utilice una nueva.

- Asegúrese siempre de que aparezca una gota en la punta de la aguja antes de inyectarse.** Así se asegura de que la solución fluye.  
Si no aparece una gota, **no** se inyectará medicamento, aunque el contador de dosis se mueva. **Esto puede indicar que la aguja está bloqueada o dañada.**
- Es importante comprobar siempre el flujo antes de inyectarse.** Si no comprueba el flujo, podría recibir una cantidad de medicamento insuficiente o incluso inexistente. Esto podría conllevar un aumento del nivel de azúcar en sangre.



### 3 Selección de la dosis

- Gire el selector de dosis para seleccionar la dosis que necesite.**  
El contador de dosis muestra la dosis en unidades de dosis.  
Si ha seleccionado una dosis incorrecta, puede girar el selector de dosis hacia adelante o hacia atrás hasta seleccionar la dosis correcta.  
La pluma puede seleccionar hasta un máximo de 50 unidades de dosis.  
El selector de dosis cambia el número de unidades de dosis.  
Solamente el contador de dosis y el marcador de dosis muestran cuántas unidades de dosis ha seleccionado en cada administración.  
Puede seleccionar 50 unidades de dosis en cada administración como máximo. Cuando la pluma contiene menos de 50 unidades de dosis, el contador de dosis se detiene cuando llega al número de unidades de dosis que quedan.  
El selector de dosis hace clic de forma diferente cuando se gira hacia delante, hacia atrás o se pasa del número de unidades de dosis que quedan. No cuente los clics de la pluma.

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



### ¿Cuánta solución queda?

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



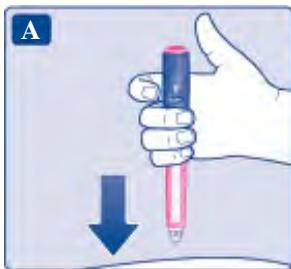
- Para saber cuánta solución queda exactamente, utilice el contador de dosis:  
Gire el selector de dosis hasta que el **contador de dosis se detenga**. Si muestra 50, significa que quedan **al menos 50** unidades de dosis en la pluma. Si muestra **menos de 50**, el número indica la cantidad de unidades de dosis que quedan en la pluma.
  - Si necesita más medicamento del que queda en la pluma, puede dividir la dosis entre dos plumas.
- ⚠ Si divide la dosis, tenga mucho cuidado de hacer el cálculo correctamente.**  
Si no está seguro, inyéctese la dosis completa con una pluma nueva. Si divide la dosis de forma incorrecta, se inyectará una cantidad de medicamento excesiva o insuficiente. En consecuencia, su nivel de azúcar en sangre podría aumentar o disminuir.



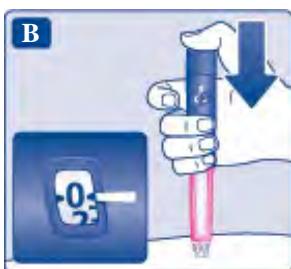
### 4 Inyección de la dosis

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

interrumpir la inyección.



- **Presione y mantenga presionado el botón de dosis hasta que el contador de dosis indique 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 después** de que el contador de dosis haya vuelto a 0 y **cuente lentamente hasta 6**.
- Si retira antes la aguja, puede que vea salir solución de la punta de la aguja. Esto significa que no se ha administrado la dosis completa, por lo que debe comprobar su nivel de azúcar en sangre con más frecuencia.



- **Retire la aguja de la piel.**

Si aparece sangre en el lugar de inyección, presione ligeramente. 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.**
- Presione y mantenga presionado el botón de dosis hasta que el contador de dosis indique 0. Si el contador de dosis no vuelve a 0, significa que no se ha administrado la dosis completa, lo que podría conllevar un aumento en el nivel de azúcar en sangre.

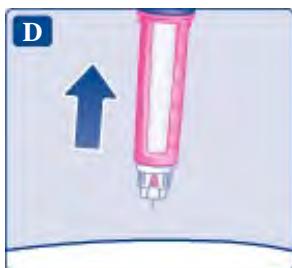
**¿Cómo detectar si la aguja está bloqueada o dañada?**

- Si no aparece el 0 en el contador de dosis después de presionar continuamente el botón de dosis, puede que haya usado una aguja bloqueada o dañada.
- En este caso, **no habrá recibido nada** de medicamento, incluso aunque el contador de dosis se haya movido de la dosis original que fijó.

**¿Qué hacer si la aguja está bloqueada?**

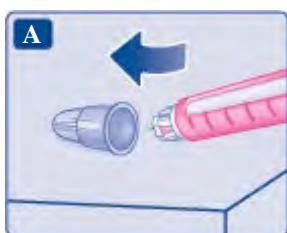
Cambie la aguja tal como se describe en la sección 5 y repita todos los pasos desde la sección 1: Preparación de la pluma con una aguja nueva. Asegúrese de seleccionar la dosis completa que necesita.

**No toque nunca el contador de dosis mientras se está inyectando.** Esto puede interrumpir la inyección.

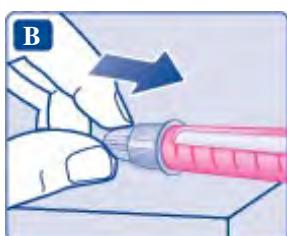


## 5 Después de la inyección

- **Introduzca la punta de la aguja en su capuchón exterior,** colocado sobre una superficie plana, sin tocar la aguja ni el capuchón exterior.



- Cuando la aguja esté cubierta, **presione completamente y con cuidado el capuchón exterior.**
- **Desenrosque la aguja** y deséchela con cuidado según le haya indicado su médico o enfermero.



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

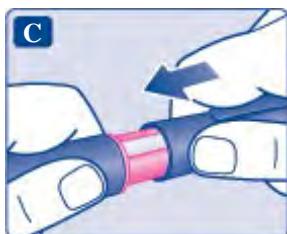
**Deseche siempre la aguja después de cada inyección,** así se asegura de que utiliza una aguja afilada y evita que se bloquee. Si la aguja está atascada, **no** se inyectará medicamento.

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

**⚠ Nunca intente volver a colocar el capuchón interior de la aguja.** Podría pincharse con ella.

**⚠ Retire siempre la aguja de la pluma después de cada inyección.**

De esta forma puede evitar que las agujas se atasquen, las contaminaciones, las infecciones, las pérdidas de solución y las dosificaciones inexactas.



### ⚠ Más información importante

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

### Cuidados de la pluma

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