



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR) SOLQUA®

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA:

SOLQUA®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA:

Insulina glargina y lixisenatida.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Solución.
Inyectable.

Fórmula:

Cada mL contiene:

Insulina glargina 100 U
equivalente a 3.64 mg

Lixisenatida 50 µg

Vehículo cbp 1 mL

Insulina de origen ADN recombinante expresada en *Escherichia coli*.

Una unidad de SOLQUA® contiene 1 U de insulina glargina y 0.5 µg de lixisenatida.

Fórmula:

Cada mL contiene:

Insulina glargina 100 U
equivalente a 3.64 mg

Lixisenatida 33 µg

Vehículo cbp 1 mL

Insulina de origen ADN recombinante expresada en *Escherichia coli*.

Una unidad de SOLQUA® contiene 1 U de insulina glargina y 0.33 µg de lixisenatida.

Lista de excipientes:

Glycerol 85%, metionina, metacresol, cloruro de zinc, ácido clorhídrico concentrado, hidróxido de sodio, agua.

4. INDICACIÓN TERAPÉUTICA:

SOLQUA® está indicado en combinación con metformina para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico cuando éste no ha sido proporcionado por metformina sola o metformina combinada con otro medicamento hipoglucemiante oral o con insulina basal.

Colebris DICTAMINADOR MEDICO

Comisión Federal para la Protección
contra Riesgos Sanitarios

17 ABR 2019 1 de 17

NOMBRE: _____

FIDMA: _____





INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR) SOLQUA®

5. CONTRAINDICACIONES:

SOLQUA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a lixisenatida, insulina glargina o a cualquiera de los componentes de la fórmula. SOLQUA® no se deberá utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de cetoacidosis diabética.

No administrar SOLQUA® durante el embarazo y la lactancia.

No administrar SOLQUA® en menores de 18 años *ni en pacientes con pancreatitis aguda.*

6. PRECAUCIONES GENERALES:

Hipoglucemia

La hipoglucemia fue la reacción adversa no deseable observable que se reportó con mayor frecuencia durante el tratamiento con SOLQUA® (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS). Puede ocurrir hipoglucemia si la dosis de SOLQUA® es más alta que la requerida.

Los factores que aumenten la susceptibilidad a hipoglucemia requieren de monitorización estrecha en particular y puede ser necesario el ajuste de dosis. Los factores incluyen:

- Cambio en el área de inyección
- Mejora la sensibilidad a la insulina (p. ej., eliminación de factores de estrés)
- Actividad física no acostumbrada, en exceso o prolongada
- Enfermedad intercurrente (p. ej., vómito y diarrea)
- Ingesta alimentaria inadecuada
- Comidas omitidas
- Consumo de alcohol
- Ciertos trastornos endocrinos descompensados (p. ej., en el hipotiroidismo y en la insuficiencia de la pituitaria anterior o adrenocortical)
- Tratamiento concomitante con otros medicamentos (ver sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO)
- La lixisenatida y/o la insulina en combinación con una sulfonilurea pueden aumentar el riesgo de hipoglucemia. Por lo tanto, SOLQUA® no debe administrarse en combinación con una sulfonilurea.

La dosis de SOLQUA® se debe personalizar con base en la respuesta clínica y titular con base en la necesidad de insulina del paciente (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN).

Cofepris	DICTAMINADOR
<small>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios</small>	MEDICO
17 ABR 2018	
NOMBRE:	_____
FIRMA:	<i>[Firma]</i>



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR) SOLQUA®

Pancreatitis Aguda

El uso de agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) se ha asociado con un riesgo de desarrollar pancreatitis aguda. Se han reportado pocos eventos de pancreatitis aguda con lixisenatida, aunque no se ha establecido una relación causal. Se deberá informar a los pacientes de los síntomas característicos de pancreatitis aguda: dolor abdominal persistente e intenso. Si se sospecha de pancreatitis, se deberá suspender SOLQUA®; si se confirma pancreatitis aguda, no se deberá reiniciar lixisenatida. Utilice con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Enfermedad gastrointestinal grave

El uso de agonistas del receptor de GLP-1 se puede asociar con reacciones adversas gastrointestinales. SOLQUA® no se ha estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluida la gastroparesia grave y, por lo tanto, no se recomienda el uso de SOLQUA® en estos pacientes.

Daño renal grave

No hay experiencia terapéutica en pacientes con daño renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) o enfermedad en etapa terminal. No se recomienda el uso en pacientes con daño renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Medicamentos concomitantes

El retraso en el vaciamiento gástrico con lixisenatida puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. SOLQUA® se deberá utilizar con precaución en pacientes que reciban medicamentos orales que requieran de absorción gastrointestinal rápida, que requieran de la monitorización clínica cuidadosa o que tengan una margen terapéutico estrecho (ver sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO).

Deshidratación

Se deberá advertir a los pacientes tratados con SOLQUA® del riesgo potencial de deshidratación en relación con las reacciones gastrointestinales adversas y de que tomen precauciones para evitar la depleción de líquidos.

Formación de anticuerpos

La administración de SOLQUA® puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y/o lixisenatida. En casos raros, la presencia de tales anticuerpos puede necesitar del ajuste de la dosis de SOLQUA® a fin de corregir la tendencia de hiperglucemia o hipoglucemia.

Cofepris 	DICTAMINADOR
<small>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios</small>	MEDICO
17 ABR 2018	
NOMBRE: _____	
FIRMA: 	



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR) SOLIQUA®

Evitar errores de medicación

Los pacientes deben ser instruidos para comprobar siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección para evitar mezclas accidentales entre las dos diferentes concentraciones de SOLIQUA® y mezclas con otros medicamentos inyectables para la diabetes.

Para evitar errores de dosificación y sobredosis potencial, ni los pacientes ni los profesionales de la salud deben utilizar nunca una jeringa para extraer el medicamento del cartucho de la pluma precargada en una jeringa.

Poblaciones no estudiadas

No se ha estudiado la transferencia o cambio del tratamiento con un agonista del receptor de GLP-1 a SOLIQUA®.

SOLIQUA® no se ha estudiado en combinación con inhibidores de DPP-4, sulfonilureas, glinidas, pioglitazona, e inhibidores de SGLT-2.

Efectos en la habilidad para manejar un vehículo o el uso de maquinaria

SOLIQUA® no tiene influencia o es mínima sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria. Sin embargo, la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar se puede deteriorar como resultado de, por ejemplo, la hipoglucemia o hiperglucemia o, por ejemplo, como resultado del deterioro visual. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de importancia especial (p. ej., conducir un auto u operar maquinaria).

Se deberá advertir a los pacientes que tomen precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen / manejan o utilizan máquinas. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de aviso de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Debe considerarse si es aconsejable conducir o utilizar maquinaria en estas circunstancias.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Embarazo

No hay datos clínicos sobre embarazos expuestos de los estudios clínicos controlados con el uso de SOLIQUA®, insulina glargina o lixisenatida.

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1000 desenlaces de embarazos) con insulina glargina no indican efectos adversos específicos de insulina glargina en el embarazo ni malformaciones específicas, o toxicidad del feto o neonatal con insulina glargina. Los datos en animales no indican toxicidad reproductiva con insulina glargina.





INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR) SOLQUA®

No existen datos adecuados sobre el uso de lixisenatida en mujeres embarazadas. Estudios con lixisenatida en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

SOLQUA® no debe utilizarse durante el embarazo. Si un paciente desea quedar embarazada, o el embarazo ocurre, el tratamiento con SOLQUA® debe interrumpirse.

Lactancia

Se desconoce si la insulina glargina o lixisenatida se excretan en la leche humana. Debido a la falta de experiencia, SOLQUA® no se deberá utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales con lixisenatida o insulina glargina no indican efectos negativos directos respecto a la fertilidad.

Deben tomarse medidas anticonceptivas en pacientes en edad fértil

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas no deseables reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con SOLQUA® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales.

Lista tabulada de reacciones adversas

El siguiente índice de frecuencia CIOMS (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, siglas en inglés) se utiliza, según corresponda:

Muy común $\geq 10\%$; Común ≥ 1 y $< 10\%$; Poco común ≥ 0.1 y $< 1\%$; Raro ≥ 0.01 y $< 0.1\%$; Muy raro $< 0.01\%$; Desconocido (su frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles).





**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR)
SOLIQUA®**

Tabla 1 - Lista tabulada de reacciones adversas

Clasificación por sistemas y órganos	Frecuencia		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones			Nasofaringitis Infección de vías respiratorias superiores
Trastornos del sistema inmune			Urticaria
Trastornos metabólicos y de la nutrición	Hipoglucemia		
Trastornos del sistema nervioso		Mareo	Cefalea
Trastornos gastrointestinales		Náusea Diarrea Vómito	Dispepsia Dolor abdominal
Trastornos generales y molestias en el sitio de administración			Fatiga Reacciones en el sitio de inyección

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

La siguiente tabla describe la tasa de hipoglucemia sintomática documentada (≤ 70 mg/dL [3.9 mmol / L]) e hipoglucemia severa para ambos SOLIQUA® y el comparador.

Tabla 2 - Reacciones adversas sintomáticas o graves documentadas de hipoglucemia

	Pacientes sin tratamiento previo con insulina			Cambio de insulina basal	
	SOLIQUA®	Insulina glargina	Lixisenatida	SOLIQUA®	Insulina glargina
N	469	467	233	365	365
Hipoglucemia sintomática documentada*					
Pacientes con evento, n (%)	120 (25.6%)	110 (23.6%)	15 (6.4%)	146 (40.0)	155 (42.5)
Eventos por paciente - año, n	1.44	1.22	0.34	3.03	4.22
Hipoglucemia grave**					
Eventos por paciente - año, n	0	<0.01	0	0.02	<0.01

*La hipoglucemia sintomática documentada fue un evento en el que los síntomas típicos de hipoglucemia estuvieron acompañados de una concentración medida de glucosa en plasma ≤ 70 mg/dL (3.9 mmol/L).

**La hipoglucemia sintomática grave fue un evento que requirió de la ayuda de otra persona para administrar de forma activa carbohidratos, glucagón, u otras acciones de resucitación.

17 ABR 2018

 NOMBRE: _____

 FIRMA: _____



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR) SOLIQUA®

Trastornos gastrointestinales

Las reacciones gastrointestinales adversas (náusea, vómito y diarrea) fueron reacciones adversas reportadas con frecuencia durante el período de tratamiento. En pacientes tratados con SOLIQUA®, la incidencia de náusea, diarrea y vómito relacionados fue del 8.4%, 2.2% y 2.2%, respectivamente. Las reacciones gastrointestinales adversas fueron en su mayoría de naturaleza leve y transitoria..

Trastornos del sistema inmune

Se han reportado reacciones alérgicas (urticaria) posiblemente relacionadas con SOLIQUA® en el 0.3% de los pacientes. Se han reportado casos de reacción alérgica generalizada, incluida reacción anafiláctica y angioedema durante el uso de insulina glargina y lixisenatida comercializadas.

Inmunogenicidad

La administración de SOLIQUA® puede causar la formación de anticuerpos contra insulina glargina y/o lixisenatida.

Después de 30 semanas de tratamiento con SOLIQUA® en 2 ensayos fase 3, la incidencia de formación de anticuerpos anti-insulina glargina fue de 21.0% y 26.2%. En aproximadamente el 93% de los pacientes, los anticuerpos anti-insulina glargina mostraron reactividad cruzada a la insulina humana. La incidencia de formación de anticuerpos anti-lixisenatida fue de aproximadamente de 43%. Ni el estado de los anticuerpos anti-insulina glargina ni los anticuerpos anti-lixisenatida tuvieron un impacto clínicamente relevante sobre la seguridad o la eficacia.

Reacciones en el sitio de inyección

Algunos pacientes (1.7%) con terapia de insulina, incluyendo SOLIQUA®, han experimentado eritema, edema local y prurito en el lugar de aplicación de la inyección. Estas condiciones normalmente fueron auto-limitadas.

Ritmo cardíaco

Se ha reportado aumento de la frecuencia cardíaca con el uso de GLP1RA y también se observó un aumento transitorio en algunos estudios con lixisenatida. No se observó ningún aumento en la frecuencia cardíaca media en todos los estudios de Fase 3 con SOLIQUA®.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

No se han realizado estudios de interacción con SOLIQUA®. La información presentada a continuación se basa en estudios con los monocomponentes.

Cofepris 		COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS	DICTAMINADOR
		MEDICO	
		17 ABR 2018	
NOMBRE: _____		FIRMA: 	



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR) SOLIQUA®

Interacciones Farmacodinámicas

Varias sustancias afectan el metabolismo de glucosa y pueden requerir del ajuste de dosis de SOLIQUA®.

Las sustancias que pueden aumentar el efecto hipoglucemiante en sangre e incrementar la susceptibilidad a la hipoglucemia incluyen medicamentos anti-hiperglucémicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina ECA, disopiramida, fibratos, fluoxetina, inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), pentoxifilina, propoxifeno, salicilatos y antibióticos sulfonamidas.

Las sustancias que pueden reducir el efecto hipoglucemiante en sangre incluyen corticosteroides, danazol, diazóxido, diuréticos, glucagón, isoniazida, estrógenos, progestágenos, derivados de fenotiazina, somatropina, agentes simpaticomiméticos (tales como epinefrina [adrenalina], salbutamol, y terbutalina), hormonas tiroideas, medicamentos antipsicóticos atípicos (p. ej., olanzapina y clozapina) e inhibidores de la proteasa.

Los beta-bloqueadores, clonidina, sales de litio y alcohol pueden potenciar o debilitar el efecto hipoglucemiante de la insulina. Pentamidina puede provocar hipoglucemia, que en ocasiones puede ser seguida por hiperglucemia.

Además, bajo la influencia de medicamentos simpaticolíticos tales como bloqueadores beta, clonidina, guanetidina y reserpina, los signos de la contra-regulación adrenérgica se pueden reducir o estar ausentes.

Interacciones farmacocinéticas

Lixisenatida es un péptido y no lo metaboliza el citocromo P450. En los estudios *in vitro*, lixisenatida no afectó la capacidad de las isoenzimas del citocromo P450 ni de los transportadores analizados.

No se conocen interacciones farmacocinéticas para insulina glargina

Efecto del retraso en el vaciado gástrico en los medicamentos orales

El retraso en el vaciado gástrico puede reducir la tasa de absorción de los medicamentos administrados por vía oral. Los pacientes que reciben medicamentos de estrecha relación terapéutica o medicamentos que requieren un seguimiento clínico cuidadoso deben ser seguidos de cerca, especialmente en el momento del inicio del tratamiento con lixisenatida. Estos medicamentos deben tomarse de forma estandarizada en relación con lixisenatida. Si estos medicamentos se administran con alimentos, se debe recomendar a los pacientes que, si es posible, los tomen con una comida cuando no se administre lixisenatida.

Para los medicamentos orales que son particularmente dependientes de concentraciones umbrales para eficacia, tales como antibióticos, se debe aconsejar a los pacientes que tomen esos medicamentos al menos 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida.

margen terapéutico estrecho

Cofepriis DICTAMINADOR MEDICO	
17 ABR 2018	
NOMBRE:	
FIRMA:	



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR) SOLQUA®

Las formulaciones gastro-resistentes que contienen sustancias sensibles a la degradación del estómago, deben administrarse 1 hora antes o 4 horas después de la inyección de lixisenatida.

Paracetamol

El paracetamol se utilizó como modelo para evaluar el efecto de la lixisenatida del retraso en el vaciado gástrico. Tras la administración de una dosis única de paracetamol 1000 mg, el ABC y el $t_{1/2}$ del paracetamol permanecieron sin cambios cualquiera que fuera el momento de su administración (antes o después de la inyección de lixisenatida). Cuando se administró 1 o 4 horas después de 10 μg de lixisenatida, la $C_{\text{máx}}$ de paracetamol disminuyó en un 29% y un 31% respectivamente y la $t_{\text{máx}}$ media se retrasó en 2.0 y 1.75 horas, respectivamente. Se ha predicho una demora adicional en el $t_{\text{máx}}$ y una $C_{\text{máx}}$ reducida del paracetamol con la dosis de mantenimiento de 20 μg .

No se observaron efectos sobre la $C_{\text{máx}}$ y el $t_{\text{máx}}$ del paracetamol cuando se administró paracetamol 1 hora antes de la lixisenatida.

Basándose en estos resultados, no se requiere ajuste de dosis para paracetamol, pero el $t_{\text{máx}}$ retrasado observado cuando se administra paracetamol 1-4 horas después de lixisenatida debe tenerse en cuenta cuando se requiere un inicio rápido de acción para la eficacia.

Anticonceptivos orales

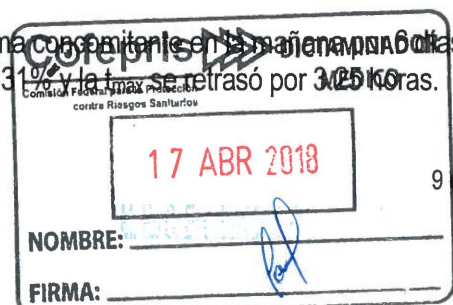
Después de la administración de una dosis única de algún producto anticonceptivo oral (etinilestradiol 0.03 mg/levonorgestrel 0.15 mg) 1 hora antes u 11 horas después de 10 μg de lixisenatida, la $C_{\text{máx}}$, ABC, $t_{1/2}$ y $t_{\text{máx}}$ de etinilestradiol y levonorgestrel no cambiaron.

La administración del anticonceptivo oral 1 o 4 horas después de lixisenatida no afectó el ABC ni la $t_{1/2}$ de etinilestradiol y levonorgestrel, mientras que la $C_{\text{máx}}$ de etinilestradiol disminuyó en 52% y 39%, respectivamente, y la $C_{\text{máx}}$ de levonorgestrel disminuyó en 46% y 20%, respectivamente, y la mediana de la $t_{\text{máx}}$ se retrasó en 1 a 3 horas.

La reducción de la $C_{\text{máx}}$ es de relevancia clínica limitada y no se requiere un ajuste de dosis para los anticonceptivos orales.

Atorvastatina

Cuando lixisenatida 20 μg y atorvastatina 40 mg se administraron de forma concurrente en la mañana y noche, no se afectó la exposición de atorvastatina, aunque la $C_{\text{máx}}$ se disminuyó en 31% y la $t_{\text{máx}}$ se retrasó por 3.25 horas.





INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR) SOLIQUA®

No se observó tal incremento para la $t_{m\acute{a}x}$ cuando se administró atorvastatina en la noche y lixisenatida en la mañana, pero el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de atorvastatina aumentaron en 27% y 66%, respectivamente.

Estos cambios no son clínicamente relevantes y, por lo tanto, no se requiere del ajuste de la dosis para atorvastatina cuando se administra de forma concomitante con lixisenatida.

Warfarina y otros derivados de cumarina

Después de la administración concomitante de warfarina 25 mg con la administración repetida de lixisenatida 20 μ g, no hubo efectos en el ABC ni en la proporción normalizado internacional (INR), aunque la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en 19% y la $t_{m\acute{a}x}$ se retrasó 7 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis para warfarina cuando se co-administra con lixisenatida; sin embargo, se recomienda la monitorización frecuente del INR en pacientes con warfarina y/o derivados cumarínicos en el momento del inicio o fin del tratamiento con lixisenatida.

Digoxina

Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 μ g y de digoxina 0.25 mg en estado de equilibrio, el ABC de digoxina no fue afectada. La $t_{m\acute{a}x}$ de digoxina se retrasó 1.5 horas y la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en 26%. Con base en estos resultados, no se requiere de ajuste de dosis para digoxina cuando se administra de forma concomitante con lixisenatida.


Ramipril

Después de la administración concomitante de lixisenatida 20 μ g y ramipril 5 mg durante 6 días, el ABC de ramipril incrementó en 21%, mientras que la $C_{m\acute{a}x}$ se redujo en 63%. El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito activo (ramiprilat) no fueron afectados. La $t_{m\acute{a}x}$ de ramipril y de ramiprilat se retrasó en aproximadamente 2.5 horas.

Con base en estos resultados, no se requiere del ajuste de dosis de ramipril cuando se administre de forma concomitante con lixisenatida.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

No se han conducido estudios en animales con la combinación de insulina glargina y lixisenatida para evaluar la toxicidad de dosis repetidas, la carcinogénesis, genotoxicidad o toxicidad de la reproducción.

Cofepris 	DICTAMINADOR MEDICO
<small>Comité Federal para la Protección de los Consumidores</small>	
17 ABR 2018	
10 de 17	
NOMBRE: _____	
FIRMA: _____	



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR) SOLQUA®

Insulina glargina

Los datos preclínicos de insulina glargina no revelan peligro especial para humanos con base en los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

Lixisenatida

En los estudios de carcinogenicidad subcutánea de 2 años, se observaron tumores de células T de tiroides no letales en ratas y ratones y se considera que pueden ser provocados por un mecanismo mediado por el receptor no genotóxico de GLP-1 al que los roedores son particularmente sensibles. Se observó hiperplasia de las células C y adenoma en todas las dosis en ratas y no se pudo definir un nivel sin efecto adverso observado (NOAEL). En ratones, estos efectos ocurrieron en una proporción de exposición por arriba de 9.3 veces cuando se compara con la exposición humana a la dosis terapéutica. No se observó carcinoma de células C en ratones y no ocurrió carcinoma de células C en ratas con una proporción de exposición relativa a la exposición a una dosis terapéutica humana de aproximadamente 900 veces.

En un estudio de 2 años de carcinogenicidad subcutánea en ratones, se observaron 3 casos de adenocarcinoma en el endometrio en el grupo de dosis media con un aumento estadísticamente significativo, correspondiente a una razón de exposición de 97 veces. No se demostró ningún efecto relacionado con el tratamiento.

Los estudios en animales no indicaron efectos nocivos directos respecto a la fertilidad de machos y hembras en ratas. Se observaron lesiones reversibles testiculares y del epidídimo en perros tratados con lixisenatida. No se observó efecto relacionado a espermatogénesis en machos sanos.

En los estudios de desarrollo embrionario fetal, se observaron malformaciones, retardo en el crecimiento, retardo en la osificación y efectos esqueléticos en ratas a todas las dosis (proporción de 5 veces la exposición en comparación con la exposición humana) y en conejos con dosis elevadas (proporción de 32 veces la exposición en comparación con la exposición humana) de lixisenatida. En ambas especies, hubo una toxicidad materna ligera que consistió del consumo bajo de alimentos y que redujo el peso corporal. El crecimiento neonatal se redujo en ratas machos expuestas a dosis de lixisenatida durante la gestación y la lactancia, observándose un ligero aumento en la mortalidad de las crías.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

SOLQUA® se encuentra disponible en dos plumas precargadas, que brindan diferentes opciones de dosificación. La diferenciación entre las concentraciones de las plumas precargadas se basa en el rango de dosis de la pluma precargada:

Corepris 		DICTAMINADOR
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios		MEDICO
17 ABR 2018		11 de 17
NOMBRE:	_____	
FIRMA:	_____ 	



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR) SOLIQUA®

- SOLIQUA® 100 unidades/mL y 50 µg/mL: pluma precargada 10-40
 - 1 unidad de SOLIQUA® contiene 1 unidad de insulina glargina y 0.5 µg de lixisenatida
 - Permite dosis diarias entre 10 y 40 unidades de SOLIQUA® (10 a 40 unidades de insulina glargina en combinación con 5 a 20 µg de lixisenatida)
- SOLIQUA® 100 unidades/mL y 33 µg/mL: pluma precargada 30-60
 - 1 unidad de SOLIQUA® contiene 1 unidad de insulina glargina y 0.33 µg de lixisenatida
 - Permite dosis diarias entre 30 y 60 unidades de SOLIQUA® (30 a 60 unidades de insulina glargina en combinación con 10 a 20 µg de lixisenatida)

Para evitar errores en la medicación, debe asegurarse de que la concentración sea correcta y que el número de unidades se indique en la receta (ver PRECAUCIONES GENERALES)

Posología

La dosis de SOLIQUA® se debe individualizar con base en la respuesta clínica y se titula con base en la necesidad de insulina del paciente. La dosis de lixisenatida se incrementa o se reduce junto con la dosis de insulina glargina y también depende de qué pluma precargada se utilice.

Dosis inicial

El tratamiento con insulina basal o con un medicamento hipoglucemiante oral que no sea la metformina debe interrumpirse antes del inicio de SOLIQUA®.

La dosis de inicio de SOLIQUA® se selecciona con base en el tratamiento previo contra la diabetes y a fin de no exceder la dosis de inicio recomendada de lixisenatida de 10 µg:

Tabla 5 - Dosis de inicio de SOLIQUA®

		Tratamiento previo		
		Medicamentos orales antidiabéticos (pacientes sin tratamiento previo con insulina)	Insulina glargina (100 U/mL)** ≥ 20 to < 30 Unidades	Insulina glargina (100 U/mL)** ≥ 30 to ≤ 60 Unidades
Dosis de inicio y pluma precargada	SOLIQUA® Pluma precargada (10-40)	10 Unidades (10 U/5 µg)*	20 Unidades (20 U/10 µg)*	
	SOLIQUA® Pluma precargada (30-60)			30 Unidades (30 U/10 µg)*

* Unidades de insulina glargina (100 unidades/mL)/µg de lixisenatida

** Si se usó una insulina basal diferente:

Cofepris **DICTAMINADOR MEDICO**

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

17 ABR 2018

NOMBRE: _____

FIRMA: _____



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR) SOLIQUA®

- Para la insulina basal dos veces al día o insulina glargina (300 U/mL), la dosis total diaria que previamente se usó se deberá reducir en 20% para elegir la dosis de inicio de SOLIQUA®
- Para cualquier otra insulina basal, se deberá aplicar la misma regla que para la insulina glargina (100 U/mL)

La dosis diaria máxima es de 60 unidades de insulina glargina y 20 µg de lixisenatida correspondiente a 60 dosis.

SOLIQUA® se deberá inyectar por vía subcutánea una vez al día durante la hora previa a cualquier comida. Es preferible que la inyección prandial de SOLIQUA® se realice antes de la misma comida diario, cuando se haya elegido la comida más conveniente.

Titulación de la dosis

SOLIQUA® se administrará en conformidad con las necesidades particulares del paciente para insulina. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante el ajuste de dosis basado en la monitorización de la glucosa en plasma en ayunas (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

Se recomienda la monitorización estrecha de glucosa durante la transferencia y en las siguientes semanas.

- Si el paciente comienza con la pluma precargada de SOLIQUA® (10-40), la dosis se puede titular hasta a 40 unidades con esta pluma precargada
- Para dosis totales diarias > 40 unidades/día la titulación debe continuar con plumas (30-60) de SOLIQUA®.
- Si el paciente comienza con la pluma SOLIQUA® (30-60), la dosis se puede titular hasta 60 unidades con esta pluma
- Para las dosis totales diarias > 60 unidades/día, no utilice SOLIQUA®

Los pacientes que ajusten la cantidad o el horario de la administración de la dosis de SOLIQUA® solo lo deberán hacer bajo orientación médica con la monitorización adecuada de la glucosa (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Poblaciones especiales

Uso geriátrico (≥ 65 años de edad)

SOLIQUA® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. La dosis se deberá ajustar de forma individual, con base en la monitorización de glucosa. En los ancianos, el deterioro progresivo de la función renal puede conducir a una disminución constante de los requerimientos de insulina. Para lixisenatida no se requiere ajuste de la dosis basándose en la edad. La experiencia terapéutica de SOLIQUA® en pacientes ≥ 75 años de edad es limitada.

Daño renal

SOLIQUA® no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal, ya que no hay suficiente experiencia terapéutica con el uso de lixisenatida.

Cofepris 	DICTAMINADOR
17 ABR 2018	
NOMBRE:	
FIRMA:	



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR) SOLIQUA®

No se requiere ajuste de dosis para lixisenatida en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

En pacientes con insuficiencia renal, los requerimientos de insulina pueden disminuir debido a la reducción del metabolismo de la insulina.

En pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada utilizando SOLIQUA®, puede ser necesario un control frecuente de la glucosa y un ajuste de dosis puede ser necesario

Daño hepático

No es necesario ajustar la dosis de lixisenatida en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA). En pacientes con daño hepático, los requerimientos de insulina pueden disminuir debido a la capacidad reducida de gluconeogénesis y la disminución en el metabolismo de insulina. Puede ser necesaria la monitorización frecuente de glucosa y el ajuste de dosis para SOLIQUA® en pacientes con daño hepático.

Uso pediátrico

No se ha establecido el uso de SOLIQUA® en población pediátrica.

Modo de administración

SOLIQUA® se inyecta subcutáneamente en el abdomen, deltoides o muslo.

Los sitios de inyección deben ser rotados dentro de la misma región (abdomen, deltoides o muslo) de una inyección a la siguiente para reducir el riesgo de lipodistrofia. (ver sección REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS)

Los pacientes deben ser instruidos para usar siempre una aguja nueva. La reutilización de las agujas de la pluma de insulina aumenta el riesgo de agujas bloqueadas, que pueden causar baja dosificación o dosificación excesiva. En caso de agujas bloqueadas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las "Instrucciones de uso" que se expresan en el instructivo.

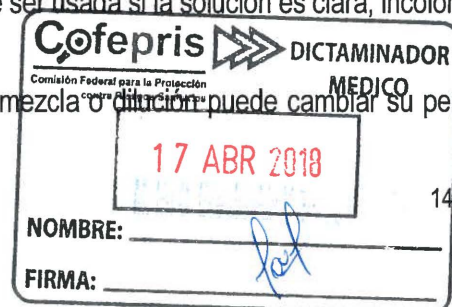
SOLIQUA® no debe extraerse del cartucho de la pluma precargada en una jeringa para evitar errores de dosificación y sobredosis potencial (vea la sección PRECAUCIONES GENERALES).

Preparación y manejo

Antes del primer uso, la pluma se debe sacar del refrigerador y almacenarla por debajo de 30 °C durante 1 a 2 horas.

SOLIQUA® debe ser revisada antes de cada uso. SOLIQUA® solo debe ser usada si la solución es clara, incolora, sin partículas visibles, y si tiene consistencia acuosa.

SOLIQUA® no se debe mezclar ni diluir con ninguna otra insulina. La mezcla o dilución puede cambiar su perfil de tiempo y acción, y la mezcla puede provocar la precipitación.





INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR) SOLQUA®

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

En el caso de agujas bloqueadas, los pacientes deben seguir las indicaciones descritas en las "Instrucciones de uso", instructivo que se encuentra dentro de la caja.

Nunca se deben reutilizar las plumas precargadas vacías y se deben desechar de forma adecuada.

Para evitar la posible transmisión de enfermedades, cada pluma precargada debe ser utilizada únicamente por un paciente.

La etiqueta siempre se debe verificar antes de cada inyección para evitar errores en la medicación entre SOLQUA® y otros medicamentos hipoglucemiantes inyectables, incluidas las 2 diferentes plumas precargadas de SOLQUA® (ver sección PRECAUCIONES GENERALES).

Una vez transcurrido el periodo de vida útil, SOLQUA® deberá desecharse.

Soliqua® en pluma precargada SoloStar® debe usarse con las siguientes agujas:

Agujas para pluma, marca BD:

- BD Micro-Fine^{MR+}, BD Micro-Fine^{MR} Plus, BD Ultra-Fine^{MR}, BD Micro-Fine^{MR} Ultra and BD^{MR}. Tamaños: 0.23 mm (32G) x 4 mm, 0.25 mm (31G) x 5 mm, 0.25 (31G) x 8 mm, 0.30 (30G) x 8 mm, 0.33 mm (29G) x 12.7 mm
- BD AUTOSHIELD^{MR} DUO Safety pen needle with Dual Automatic Protective Shields. Tamaños: 0.30 mm (30G) x 5 mm, 0.30 mm (30G) x 8 mm
- BD AUTOSHIELD^{MR} Pen needles with Automatic Protective Shield. Tamaños: 0.33 mm (29G) x 5 mm, 0.33 mm (29G) x 8 mm

Agujas para pluma, marca Owen Mumford:

- Unifine® Pentips®. Tamaños: 0.23 mm (32G) x 4 mm, 0.25 mm (31G) x 5 mm, 0.25 mm (31G) x 6 mm, 0.25 mm (31G) x 8 mm and 0.33 mm (29G) x 12 mm.
- Unifine® Pentips® Plus. Tamaños: 0.25 mm (31G) x 5 mm, 0.25 mm (31G) x 6 mm, 0.25 mm (31G) x 8 mm and 0.33 mm (29G) x 12 mm.

Agujas para pluma, marca YPSOMED:

- Penfine®. Tamaños: 0.25 mm (31G) x 6 mm, 0.25 mm (31G) x 8 mm, 0.33 mm (29G) x 10 mm, 0.33 mm (29G) x 12 mm.
- Optifine®. Tamaños: 0.25 mm (31G) x 6 mm, 0.25 mm (31G) x 8 mm, 0.33mm (29G) x 10 mm, 0.33mm (29G) x 12mm
- Clickfine® AutoProtect™. Tamaños: 0.33 mm (29G) x 8 mm
- Penfine® Classic. Tamaños: 0.23 mm (32G) x 4 mm, 0.23 mm (32G) x 6 mm and 0.25 mm (31G) x 8 mm,

Cofepris	DICTAMINADOR
<small>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios</small>	MEDICO
17 ABR 2018	
NOMBRE:	_____
FIRMA:	_____



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR) SOLQUA®

- Clickfine®. Tamaños: 0.23 mm (32G) x 4 mm, 0.25 mm (31G) x 4.5 mm, 0.25 mm (31G) x 6 mm, 0.25 mm (31G) x 8 mm, 0.33 mm (29G) x 10 mm, 0.33 mm (29G) x 12 mm

Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección. La reutilización de agujas aumenta el riesgo de que las agujas se bloqueen, lo que puede resultar en dosis inferiores o una sobredosis. Deseche la aguja de forma segura después de cada uso.

Antes de usar SOLQUA®, se deben leer cuidadosamente las instrucciones para su uso incluidas en el instructivo dentro de la caja.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

Se pueden desarrollar hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales si un paciente recibe más SOLQUA® del requerido.

Los episodios leves de hipoglucemia usualmente pueden ser tratados con carbohidratos orales. Los ajustes en la dosis del medicamento, régimen de comidas, o ejercicio pudieran ser necesarios.

Los episodios más graves de hipoglucemia con coma, convulsiones, o deterioro neurológico pueden ser tratados con glucagón intramuscular o subcutáneo, o con glucosa intravenosa concentrada. Puede ser necesaria la ingesta sostenida de carbohidratos y la observación ya que la hipoglucemia pudiera recurrir después de la recuperación clínica aparente.

En caso de reacciones adversas gastrointestinales, el tratamiento de apoyo adecuado se deberá iniciar según los signos y síntomas clínicos del paciente, y la dosis de SOLQUA® se deberá reducir a la dosis prescrita.

13. PRESENTACIONES:

Caja con 1, 3 ó 5 pluma (s) precargada (s) SoloStar® con 3 mL de SOLQUA® 100 U, 50 µg/mL e instructivo anexo.

Caja con 1, 3 ó 5 pluma (s) precargada (s) SoloStar® con 3 mL de SOLQUA® 100 U, 33 µg/mL e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No debe ser diluido ni mezclada con ningún otro medicamento.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado.

Este medicamento contiene metacresol, que puede producir reacciones de hipersensibilidad.

**Comisión Federal para la Protección
contra Riesgos Sanitarios**

COPIA DE LA RECETA DEL MEDICAMENTO

COMISIONADO MEDICO

17 ABR 2018

NOMBRE: _____

FIRMA: _____

16 de 17



**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPPR)
SOLQUA®**

No administrar durante el embarazo y la lactancia.

No administrar en menores de 18 años

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Titular del Registro Sanitario:

SANOFI-AVENTIS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.

Acueducto del Alto Lerma No. 2,

Zona Industrial Ocoyoacac,

C.P. 52740, Ocoyoacac, México, México

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA:

Reg. No. XXXXXX SSA IV

Clave interna del documento: MX_IPPA_Soliqua-Insulina_glargina&Lixisenatida-CCDSv1

Cofepris 	DICTAMINADOR
<small>Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios</small>	MEDICO
17 ABR 2018	
NOMBRE: _____	
FIRMA: _____	