

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xultophy 100 unidades/ml + 3,6 mg/ml solução injetável.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 100 unidades de insulina degludec* e 3,6 mg de liraglutido*.

*Produzida em *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de ADN recombinante.

Uma caneta pré-cheia contém 3 ml, equivalentes a 300 unidades de insulina degludec e 10,8 mg de liraglutido.

Uma unidade de dose contém 1 unidade de insulina degludec e 0,036 mg de liraglutido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida, incolor, isotónica.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Xultophy é indicado no tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada, para melhorar o controlo glicémico como complemento à dieta e ao exercício, em associação com outros medicamentos orais para o tratamento da diabetes. Para informação sobre os resultados do estudo relativamente às associações, efeitos sobre o controlo glicémico e as populações estudadas, ver as secções 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Xultophy é administrado uma vez ao dia por via subcutânea. Xultophy pode ser administrado a qualquer hora do dia, preferencialmente à mesma hora todos os dias.

A administração da dose de Xultophy deve ser efetuada de acordo com as necessidades individuais do doente. É recomendado otimizar o controlo glicémico através do ajuste das doses com base na glicose plasmática em jejum.

Pode ser necessário um ajuste da dose se os doentes aumentarem a atividade física, alterarem a sua dieta habitual ou durante uma doença concomitante.

Os doentes que se esqueçam de administrar uma dose são aconselhados a tomá-la logo que se apercebam de tal e a retomarem, posteriormente, a sua posologia habitual de uma vez ao dia. É necessário garantir sempre um mínimo de 8 horas entre injeções. Tal também se aplica quando não é possível efetuar a administração à mesma hora do dia.

Xultophy é administrado em unidades de dose. Uma unidade de dose contém 1 unidade de insulina degludec e 0,036 mg de liraglutido. A caneta pré-cheia pode fornecer de 1 até 50 unidades de dose

numa injeção em aumentos de uma unidade de dose. A dose máxima diária de Xultophy é de 50 unidades de dose (50 unidades de insulina degludec e 1,8 mg de liraglutido). O marcador de doses na caneta mostra o número de unidades de dose.

Complemento aos medicamentos orais de diminuição da glicose

A dose inicial recomendada de Xultophy é de 10 unidades de dose (10 unidades de insulina degludec e 0,36 mg de liraglutido).

Xultophy pode ser adicionado ao tratamento antidiabético oral existente. Quando Xultophy é adicionado à terapêutica com sulfonilureia, deve ser tida em consideração uma redução da dose de sulfonilureia (ver secção 4.4).

Transferência de um agonista dos recetores GLP-1

A terapêutica com agonistas dos recetores GLP-1 deve ser interrompida antes do início do tratamento com Xultophy. Ao fazer a transferência da terapêutica com um agonista dos recetores GLP-1, a dose inicial recomendada de Xultophy é de 16 unidades de dose (16 unidades de insulina degludec e 0,6 mg de liraglutido) (ver secção 5.1). A dose inicial recomendada não deve ser excedida. Se for feita a transferência de um agonista dos recetores GLP-1 de ação lenta (por exemplo, com a posologia de uma vez por semana), a ação prolongada deverá ser tida em conta. O tratamento com Xultophy deve ser iniciado no momento em que seria administrada a dose seguinte do agonista dos recetores GLP-1 de ação lenta. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa da glicose durante a transferência e nas semanas seguintes de utilização.

Transferência de qualquer regime de insulina que inclua um componente de insulina basal

A terapêutica com outros regimes de insulina deve ser interrompida antes do início do tratamento com Xultophy. Ao fazer a transferência de qualquer outra terapêutica com insulina que inclua um componente de insulina basal, a dose inicial recomendada de Xultophy é de 16 unidades de dose (16 unidades de insulina degludec e 0,6 mg de liraglutido) (ver secções 4.4 e 5.1). A dose inicial recomendada não deve ser excedida, mas pode ser reduzida de modo a evitar uma hipoglicemia em casos seleccionados. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa da glicose durante a transferência e nas semanas seguintes de utilização.

Populações especiais

Doentes idosos (≥ 65 anos de idade)

Xultophy pode ser usado nos doentes idosos. Deverá intensificar-se a monitorização da glicose e ajustar-se a dose a nível individual.

Compromisso renal

Quando Xultophy é utilizado em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave, deverá intensificar-se a monitorização da glicose e ajustar-se a dose a nível individual. Xultophy não pode ser recomendado para utilização em doentes com doença renal em estado terminal (ver secções 5.1 e 5.2).

Compromisso hepático

Xultophy pode ser utilizado em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado. A monitorização da glicose tem de ser intensificada e a dose ajustada a nível individual. Devido ao componente liraglutido, a utilização de Xultophy não é recomendada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Xultophy na população pediátrica.

Modo de administração

Xultophy destina-se a ser administrado somente por via subcutânea. Xultophy não pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

Xultophy é administrado por via subcutânea através de injeção na coxa, na parte superior do braço ou no abdómen. Os locais de injeção deverão ser sempre alternados dentro da mesma região a fim de reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea (ver secções 4.4 e 4.8). Para obter mais instruções sobre a administração, ver secção 6.6.

Xultophy não pode ser retirado do cartucho da caneta pré-cheia para uma seringa (ver secção 4.4).

Os doentes devem ser instruídos no sentido de utilizarem sempre uma agulha nova. A reutilização de agulhas nas canetas de administração de insulina aumenta o risco de entupimento das agulhas, o que pode causar uma subdosagem ou uma sobredosagem. Na eventualidade de entupimento das agulhas, os doentes devem seguir as instruções descritas nas instruções de utilização que acompanham o folheto informativo (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade a uma ou ambas as substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Xultophy não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética.

Hipoglicemia

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de Xultophy for superior à necessária. A omissão de uma refeição ou a realização de exercício físico vigoroso não planeado podem conduzir a hipoglicemia. Em associação com sulfonilureia, o risco de hipoglicemia pode ser diminuído com uma redução da dose de sulfonilureia. As doenças concomitantes do rim, fígado ou que afetem as glândulas suprarrenal, pituitária ou tiroideia, podem requerer alterações da dose de Xultophy. Os doentes que registam uma melhoria significativa no controlo da glicemia (por exemplo, pela terapêutica intensiva) podem sentir uma mudança nos sintomas habituais de aviso de hipoglicemia, pelo que têm de ser devidamente prevenidos. Os sintomas habituais de aviso (ver secção 4.8) de hipoglicemia podem desaparecer em doentes com diabetes de longa duração. O efeito prolongado de Xultophy poderá retardar a recuperação de um episódio de hipoglicemia.

Hiperglicemia

Uma dose inadequada e/ou a descontinuação do tratamento antidiabético pode conduzir a hiperglicemia e, potencialmente, a coma hiperosmolar. No caso de Xultophy ser descontinuado é necessário garantir que são seguidas as instruções para iniciar tratamento antidiabético alternativo. Além disso, as doenças concomitantes, especialmente as infeções, podem conduzir a hiperglicemia e, conseqüentemente, aumentar as necessidades do tratamento antidiabético. Habitualmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia surgem de forma gradual, ao longo de um período de horas ou dias. Incluem sede, aumento da frequência urinária, náuseas, vômitos, sonolência, pele seca com vermelhidão, boca seca, perda de apetite, bem como hálito cetónico. Deve ser tida em consideração a administração de insulina de ação rápida em episódios de hiperglicemia grave. Os episódios hiperglicémicos não tratados podem conduzir, eventualmente, a coma hiperosmolar/cetoacidose diabética, que é potencialmente letal.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Os doentes devem ser instruídos a realizar a troca constante do local de injeção para reduzir o risco de desenvolvimento de lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um potencial risco de atraso na absorção de insulina e de agravamento do controlo glicémico após a administração de injeções de insulina em locais com estas reações. Foi notificado que uma alteração súbita no local de injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. Recomenda-se a monitorização da glicemia após a

alteração do local da injeção de uma área afetada para uma área não afetada, podendo ser considerado o ajuste da dose dos medicamentos antidiabéticos.

Associação de pioglitazona com insulinas

Foram comunicados casos de insuficiência cardíaca quando a pioglitazona foi utilizada em associação com insulinas, especialmente em doentes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Esta situação deverá ser tida em conta quando o tratamento com a associação de pioglitazona com Xultophy for considerado. Se esta associação for usada, os doentes devem ser vigiados relativamente a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso e edema. A pioglitazona deve ser descontinuada caso ocorra qualquer deterioração dos sintomas cardíacos.

Distúrbios oculares

A intensificação da terapêutica com insulina, um componente de Xultophy, com uma melhoria súbita do controlo glicémico pode estar associada a um agravamento temporário da retinopatia diabética, ao passo que o bom controlo glicémico prolongado diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

Formação de anticorpos

A administração de Xultophy pode causar a formação de anticorpos contra a insulina degludec e/ou liraglutido. Em casos raros, a presença destes anticorpos pode originar a necessidade de um ajuste da dose de Xultophy, de forma a corrigir a tendência para hiper ou hipoglicemia. Muito poucos doentes desenvolveram anticorpos específicos contra a insulina degludec, anticorpos de reação cruzada à insulina humana ou anticorpos contra o liraglutido após o tratamento com Xultophy. A formação de anticorpos não foi associada a uma redução da eficácia de Xultophy.

Pancreatite aguda

Observou-se pancreatite aguda com a utilização de agonistas dos recetores GLP-1, incluindo liraglutido. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, o tratamento com Xultophy deverá ser interrompido; se for confirmada a existência de pancreatite aguda, o tratamento com Xultophy não deve ser reiniciado.

Acontecimentos adversos da tiroide

Foram comunicados acontecimentos adversos, tais como bócio, em ensaios clínicos com agonistas dos recetores GLP-1, incluindo liraglutido, e especialmente em doentes com doença pré-existente da tiroide. Xultophy deve, assim, ser utilizado com precaução nestes doentes.

Doença inflamatória do intestino e gastroparesia diabética

Não existe qualquer experiência com Xultophy em doentes com doença inflamatória do intestino e gastroparesia diabética. Portanto, Xultophy não é recomendado nestes doentes.

Desidratação

Foram comunicados sinais e sintomas de desidratação, incluindo compromisso renal e insuficiência renal aguda, em ensaios clínicos com agonistas dos recetores GLP-1, incluindo liraglutido, um componente de Xultophy. Os doentes tratados com Xultophy devem ser avisados do potencial risco de desidratação relacionado com efeitos indesejáveis gastrointestinais e tomar precauções de modo a evitar a depleção de fluidos.

Evitar erros na utilização do medicamento

Os doentes devem receber instruções no sentido de verificar sempre o rótulo da caneta antes de cada injeção, de modo a evitar trocas acidentais entre Xultophy e outros medicamentos antidiabéticos injetáveis.

Os doentes devem verificar visualmente as unidades marcadas no marcador de doses na caneta. Portanto, o requisito necessário para os doentes poderem autoinjetar-se é que possam ler o marcador de doses na caneta. Os doentes invisuais ou com alterações da visão devem ser instruídos para obterem sempre ajuda/assistência de uma pessoa com boa visão e com formação para utilizar o dispositivo de administração de insulina.

Para evitar erros de dose e uma potencial sobredosagem, os doentes e os profissionais de saúde nunca devem utilizar uma seringa para retirar o medicamento do cartucho da caneta pré-cheia.

Na eventualidade de entupimento das agulhas, os doentes devem seguir as instruções descritas nas instruções de utilização que acompanham o folheto informativo (ver secção 6.6).

Populações não estudadas

A transferência para Xultophy de doses de insulina basal < 20 e > 50 unidades não foi estudada.

Não existe experiência terapêutica em doentes com insuficiência cardíaca congestiva classe IV da *New York Heart Association* (NYHA), pelo que a utilização de Xultophy não é recomendada nestes doentes.

Excipientes

Xultophy contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, pelo que o medicamento é, basicamente, “isento de sódio”.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Não foram realizados estudos de interação com Xultophy.

Algumas substâncias afetam o metabolismo da glicose, pelo que poderá ser necessário o ajuste da dose de Xultophy.

As seguintes substâncias podem reduzir as necessidades de Xultophy:

Antidiabéticos, inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), beta-bloqueadores, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), salicilatos, esteroides anabolizantes e sulfonamidas.

As seguintes substâncias podem aumentar as necessidades de Xultophy:

Contracetivos orais, tiazidas, glucocorticoides, hormonas da tiroide, simpaticomiméticos, hormonas do crescimento e danazol.

Os beta-bloqueadores podem ocultar os sintomas de hipoglicemia.

O octreótido/lanreótido pode aumentar ou reduzir as necessidades de Xultophy.

O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicémico de Xultophy.

Interações farmacocinéticas

Os dados *in vitro* sugerem que o potencial para as interações medicamentosas farmacocinéticas relacionadas com a interação de CYP e a ligação às proteínas é reduzido para o liraglutido e a insulina degludec.

O pequeno atraso do esvaziamento gástrico com liraglutido poderá influenciar a absorção de medicamentos administrados concomitantemente por via oral. Os estudos de interação não mostraram qualquer atraso clinicamente relevante da absorção.

Varfarina e outros derivados da cumarina

Não foi realizado qualquer estudo de interação. Não é de excluir uma interação clinicamente relevante com substâncias ativas com baixa solubilidade ou com um índice terapêutico estreito como, por exemplo, a varfarina. Após o início do tratamento com Xultophy em doentes a tomarem varfarina ou outros derivados da cumarina, é recomendada a monitorização mais frequente da RNI (Razão Normalizada Internacional).

Paracetamol

O liraglutido não alterou a exposição geral ao paracetamol na sequência de uma dose única de 1000 mg. A C_{max} do paracetamol foi reduzida em 31% e o t_{max} médio foi atrasado até 15 min. Não é necessário um ajuste da dose para a utilização concomitante do paracetamol.

Atorvastatina

O liraglutido não alterou a exposição geral de atorvastatina para um grau clinicamente relevante na sequência da administração de uma dose única de atorvastatina de 40 mg. Deste modo, não é necessário qualquer ajuste da dose quando é administrada com liraglutido. A C_{max} da atorvastatina foi reduzida em 38% e o t_{max} médio foi atrasado de 1 h para 3 h com liraglutido.

Griseofulvina

O liraglutido não alterou a exposição geral de griseofulvina na sequência da administração de uma dose única de griseofulvina de 500 mg. A C_{max} de griseofulvina foi aumentada em 37% enquanto o t_{max} médio não foi alterado. Não são necessários ajustes de dose de griseofulvina e outros componentes com baixa solubilidade e alta permeabilidade.

Digoxina

A administração de uma dose única de 1 mg de digoxina com liraglutido resultou numa redução da AUC da digoxina de 16%; a C_{max} diminuiu em 31%. O tempo médio para a concentração máxima (t_{max}) da digoxina foi atrasado de 1 h para 1,5 h. Com base nestes resultados, não é necessário qualquer ajuste da dose de digoxina.

Lisinopril

A administração de uma dose única de 20 mg de lisinopril com liraglutido resultou numa redução da AUC de lisinopril de 15%; a C_{max} diminuiu em 27%. O t_{max} médio do lisinopril foi atrasado de 6 h para 8 h com liraglutido. Com base nestes resultados, não é necessário qualquer ajuste da dose de lisinopril.

Contraceptivos orais

O liraglutido reduziu a C_{max} de etinilestradiol e levonorgestrel em 12 e 13%, respetivamente, após a administração de uma dose única de um contraceptivo oral. O t_{max} foi atrasado em 1,5 h com liraglutido para ambos os componentes. Não se observou um efeito clinicamente relevante na exposição geral do etinilestradiol ou do levonorgestrel. Assim, o efeito contraceptivo não é afetado quando co-administrados com o liraglutido.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existe experiência clínica com a utilização de Xultophy, insulina degludec ou liraglutido em mulheres grávidas. Se uma doente pretender ficar grávida ou se ocorrer uma gravidez, o tratamento com Xultophy deverá ser interrompido.

Os estudos de reprodução em animais com insulina degludec não revelaram quaisquer diferenças entre a insulina degludec e a insulina humana no que se refere à embriotoxicidade e à teratogenicidade. Os estudos em animais com liraglutido mostraram toxicidade reprodutiva, ver secção 5.3. Desconhece-se o risco potencial para o ser humano.

Amamentação

Não existe experiência clínica com a utilização de Xultophy durante a amamentação. Desconhece-se se a insulina degludec ou o liraglutido é excretado no leite humano. Devido à falta de experiência, Xultophy não deve ser utilizado durante a amamentação.

Em ratos, a insulina degludec foi excretada no leite; a concentração no leite foi inferior à concentração no plasma. Estudos em animais mostraram que foi baixa a transferência para o leite de liraglutido e de metabolitos com uma relação estrutural próxima. Estudos não clínicos com liraglutido mostraram uma redução relacionada com o tratamento do crescimento neonatal em ratinhos lactentes (ver secção 5.3).

Fertilidade

Não existe experiência clínica com Xultophy relativamente à fertilidade.

Os estudos de reprodução em animais com insulina degludec não revelaram quaisquer efeitos nefastos no que respeita à fertilidade. Além de uma ligeira diminuição do número de implantes vivos, os estudos em animais com liraglutido não indicaram efeitos nefastos no que respeita à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A capacidade de concentração e de reação do doente pode diminuir como resultado da hipoglicemia. Este facto pode constituir um fator de risco em situações nas quais estas capacidades sejam de especial importância (por exemplo, condução de automóveis ou utilização de máquinas).

É necessário aconselhar os doentes a tomarem precauções, de modo a evitarem a hipoglicemia durante a condução. Este facto é particularmente importante nos doentes que têm uma perceção reduzida ou inexistente dos sinais de aviso de hipoglicemia, ou que sofrem de hipoglicemias frequentes. Nestas circunstâncias, deverá refletir-se se é aconselhável a condução.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O programa de desenvolvimento clínico de Xultophy incluiu aproximadamente 1.900 doentes tratados com Xultophy.

As reações adversas notificadas mais frequentemente durante o tratamento com Xultophy foram a hipoglicemia e as reações adversas gastrointestinais (ver secção “Descrição de reações adversas selecionadas” abaixo).

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas associadas a Xultophy apresentadas abaixo estão classificadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As categorias de frequência são definidas como: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a

< 1/1000); muito raras (< 1/10 000) e desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Quadro 1 Reações adversas notificadas em estudos controlados de fase 3

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Frequência	Reação adversa
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes	Urticária
	Pouco frequentes	Hipersensibilidade
	Desconhecida	Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hipoglicemia
	Frequentes	Diminuição do apetite
	Pouco frequentes	Desidratação
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas
	Pouco frequentes	Disgeusia
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas, diarreia, vômitos, obstipação, dispepsia, gastrite, dor abdominal, refluxo gastroesofágico, distensão abdominal
	Pouco frequentes	Eructação, flatulência
	Desconhecida	Pancreatite (incluindo pancreatite necrosante) Esvaziamento gástrico retardado
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Colelitíase
	Pouco frequentes	Colecistite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Erupção cutânea
	Pouco frequentes	Prurido
	Pouco frequentes	Lipodistrofia adquirida
	Desconhecida	Amiloidose cutânea [†]
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Reação no local da injeção
	Desconhecida	Edema periférico
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Lipase aumentada
	Frequentes	Amilase aumentada
	Pouco frequentes	Aumento da frequência cardíaca

[†] RAM proveniente da pós-comercialização.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipoglicemia

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de Xultophy for superior à necessária. A hipoglicemia grave pode conduzir a inconsciência e/ou convulsões, podendo resultar em lesões temporárias ou permanentes da função cerebral ou mesmo morte. Normalmente, os sintomas de hipoglicemia ocorrem subitamente. Podem incluir suores frios, pele pálida e fria, fadiga, nervosismo ou tremores, ansiedade, sensação involuntária de cansaço ou fraqueza, confusão mental, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaleias, náuseas e palpitações. Para informação sobre as frequências de hipoglicemia, ver secção 5.1.

Reações alérgicas

Foram comunicados casos de reações alérgicas (manifestadas através de sinais e sintomas, como urticária (0,3% dos doentes tratados com Xultophy), erupção cutânea (0,7%), prurido (0,5%) e/ou edema da face (0,2%)) durante o tratamento com Xultophy. Durante a utilização de liraglutido na pós-comercialização, foram notificados alguns casos de reações anafiláticas com sintomas adicionais, tais como hipotensão, palpitações, dispneia e edema. As reações anafiláticas são potencialmente fatais.

Reações adversas gastrointestinais

As reações adversas gastrointestinais podem ocorrer mais frequentemente no início da terapêutica com Xultophy e diminuem, normalmente, ao fim de alguns dias ou semanas com a continuação do

tratamento. Foram comunicadas náuseas em 7,8% dos doentes, sendo as mesmas de carácter temporário na maioria dos doentes. A proporção de doentes com náuseas por semana, em qualquer momento durante o tratamento, foi inferior a 4%. Foram notificadas ocorrências de diarreia e vômitos em 7,5% e 3,9% dos doentes, respetivamente. As náuseas e a diarreia foram classificadas como “Frequentes” com Xultophy e “Muito frequentes” com liraglutido. Além disso, foram notificados casos de obstipação, dispepsia, gastrite, dor abdominal, refluxo gastroesofágico, distensão abdominal, eructação, flatulência e diminuição do apetite em até 3,6% dos doentes tratados com Xultophy.

Reações no local da injeção

Foram comunicadas reações no local da injeção (incluindo hematoma no local da injeção, dor, hemorragia, eritema, nódulos, tumefação, descoloração, prurido, ardor e massa no local de injeção) em 2,6% dos doentes tratados com Xultophy. Estas reações foram habitualmente ligeiras e transitórias e, normalmente, desaparecem com a continuação do tratamento.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Podem desenvolver-se lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia, lipoatrofia) e amiloidose cutânea no local da injeção, atrasando a absorção local de insulina. A troca constante do local de injeção na respetiva área de aplicação pode contribuir para atenuar ou prevenir estas reações (ver secção 4.4).

Aumento da frequência cardíaca

Foi observado um aumento médio na frequência cardíaca desde o início do estudo de 2 para 3 batimentos por minuto, em ensaios clínicos com Xultophy. No ensaio LEADER, não foi observado qualquer impacto clínico a longo prazo do aumento da frequência cardíaca no risco de acontecimentos cardiovasculares com liraglutido (um componente de Xultophy) (ver secção 5.1).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Estão disponíveis dados limitados relativamente à sobredosagem de Xultophy.

Pode desenvolver-se uma hipoglicemia se forem administradas ao doente doses de Xultophy superiores às necessárias:

- Episódios ligeiros de hipoglicemia podem ser tratados por administração oral de glicose ou outros produtos que contenham açúcar. Assim, recomenda-se que o doente tenha sempre consigo produtos que contenham açúcar.
- Episódios graves de hipoglicemia, em que o doente não consegue tratar de si próprio, podem ser tratados com glucagom administrado por via intramuscular, subcutânea ou intranasal por uma pessoa com experiência, ou com glicose administrada por via intravenosa por um profissional de saúde. Deve ser administrada glicose por via intravenosa se o doente não responder ao glucagom dentro de 10 a 15 minutos. Depois de o doente ter recuperado a consciência, recomenda-se a administração oral de hidratos de carbono como forma de prevenção de recaídas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos usados na diabetes. Insulinas e análogos injetáveis, ação lenta. Código ATC: A10AE56

Mecanismo de ação

Xultophy é um medicamento combinado composto por insulina degludec e liraglutido, com mecanismos de ação complementares para melhorar o controle da glicemia.

A insulina degludec é uma insulina basal que forma multi-hexâmeros solúveis após injeção subcutânea, resultando num depósito a partir do qual a insulina degludec é absorvida contínua e lentamente pela circulação, originando um efeito uniforme e estável de diminuição da glicose pela insulina degludec com uma baixa variabilidade dia a dia na ação da insulina.

A insulina degludec liga-se especificamente ao recetor de insulina humana e tem os mesmos efeitos farmacológicos da insulina humana.

O efeito de diminuição da glicose sanguínea provocado pela insulina degludec deve-se à fácil assimilação da glicose após a ligação da insulina aos recetores das células adiposas e musculares e à inibição simultânea da libertação de glicose pelo fígado.

O liraglutido é um análogo ao glucagon-1 (GLP-1) com uma sequência 97% semelhante à do GLP-1 humano, que liga e ativa o recetor de GLP-1 (rGLP-1). Após a administração subcutânea, o perfil de ação prolongada baseia-se em três mecanismos: autoassociação, que resulta numa absorção lenta; ligação à albumina e maior estabilidade enzimática relativamente às enzimas dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) e endopeptidase neutra (NEP), resultando numa longa semivida plasmática.

A ação do liraglutido é mediada por uma interação específica com recetores do GLP-1 e melhora o controlo glicémico, reduzindo a glicose sanguínea em jejum e pós-prandial. O liraglutido estimula a secreção da insulina e diminui a secreção elevada inadequada de glucagon, de uma forma dependente da glicose. Deste modo, quando a glicose sanguínea é elevada, a secreção de insulina é estimulada e a secreção de glucagon inibida. Inversamente, durante uma hipoglicemia o liraglutido diminui a secreção de insulina e não inviabiliza a secreção de glucagon. O mecanismo de redução da glicose sanguínea também envolve um ligeiro atraso do esvaziamento gástrico.

O liraglutido reduz o peso corporal e a massa da gordura corporal através de mecanismos que envolvem a redução da sensação de fome e a diminuição da necessidade de aporte de energia.

O GLP-1 é um regulador fisiológico do apetite e da ingestão de comida, mas o mecanismo exato de ação não é completamente conhecido. Nos estudos em animais, a administração periférica de liraglutido levou um aporte a áreas específicas do cérebro envolvidas na regulação do apetite, nas quais o liraglutido, através da ativação específica do rGLP-1, aumentou os sinais chave de saciedade e diminuiu os da fome, conduzindo, assim, a um peso corporal mais baixo.

Os recetores GLP-1 são também expressos em locais específicos no coração, na vasculatura, no sistema imunitário e nos rins. Em modelos de aterosclerose em ratos, o liraglutido preveniu a progressão de placas na aorta e reduziu a inflamação das placas. Adicionalmente, o liraglutido tem um efeito favorável nos lípidos plasmáticos. O liraglutido não reduziu a dimensão das placas já formadas.

Efeitos farmacodinâmicos

Xultophy apresenta um perfil farmacodinâmico estável com uma duração de ação que reflete a combinação dos perfis de ação individuais da insulina degludec e de liraglutido, que permite a administração de Xultophy uma vez ao dia, a qualquer hora do dia, com ou sem refeições. Xultophy melhora o controlo glicémico através da diminuição consistente dos níveis de glicose plasmática em jejum e pós-prandial após todas as refeições.

A redução da glicose pós-prandial foi confirmada num subestudo teste de 4 horas com refeições padronizadas em doentes não controlados apenas com metformina ou em associação com pioglitazona. Xultophy diminuiu a excursão de glicose plasmática pós-prandial (média ao longo de 4 horas) mais significativamente do que a insulina degludec. Os resultados foram semelhantes no caso de Xultophy e liraglutido.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia de Xultophy foi avaliada em sete ensaios de fase 3, aleatorizados, controlados, em grupos paralelos e em diferentes populações de indivíduos com diabetes tipo 2, tratados previamente com antidiabéticos. O tratamento com comparadores incluiu a insulina basal, a terapêutica com agonistas dos recetores GLP-1, placebo e um regime de basal bolus. Os ensaios tiveram a duração de 26 semanas, tendo aleatorizado entre 199 a 833 doentes para Xultophy. Um estudo foi prolongado até às 52 semanas. Em todos os ensaios, a dose inicial foi dada de acordo com a prescrição aprovada e duas vezes por semana foi usado um regime de titulação para Xultophy (ver Quadro 2). O mesmo algoritmo de titulação foi aplicado aos comparadores com insulina basal. Em seis ensaios, Xultophy produziu melhorias clínica e estatisticamente significativas no controlo glicémico em relação aos comparadores, conforme avaliação feita através da hemoglobina glicada A_{1c} (HbA_{1c}), enquanto um estudo demonstrou uma redução semelhante da HbA_{1c} em ambos os braços de tratamento.

Quadro 2 Titulação de Xultophy

Glicose plasmática antes do pequeno-almoço*		Ajuste da dose (duas vezes por semana)
mmol/l	mg/dl	Xultophy (unidades de dose)
< 4,0	< 72	-2
4,0-5,0	72-90	0
> 5,0	> 90	+2

*Glicose plasmática medida pelo doente. No ensaio que avaliou Xultophy como complemento à sulfonilureia, o objetivo alvo foi de 4,0-6,0 mmol/l

- Controlo glicémico

Complemento aos medicamentos orais de diminuição da glicose

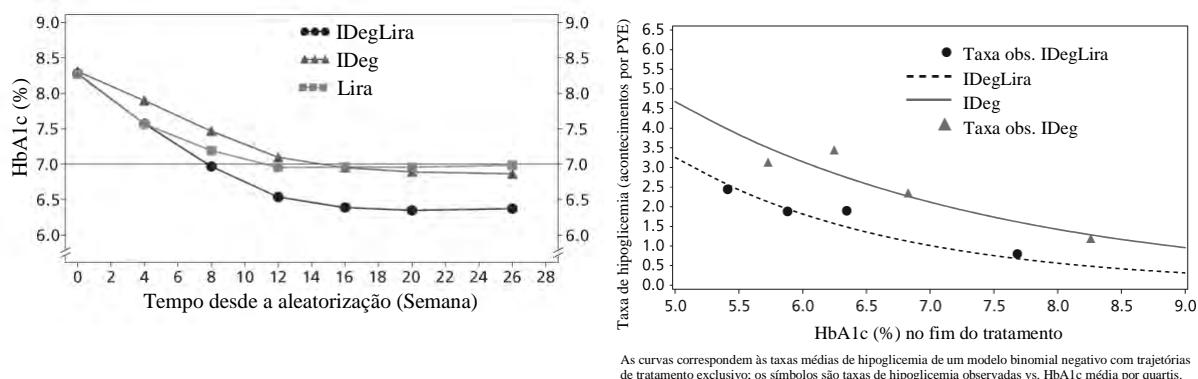
A adição de Xultophy a metformina em monoterapia ou em associação com pioglitazona num ensaio de 26 semanas, aleatorizado, controlado e aberto, resultou em 60,4% dos doentes tratados com Xultophy a alcançarem a meta de HbA_{1c} < 7% sem episódios hipoglicémicos confirmados após 26 semanas de tratamento. A proporção foi significativamente maior à observada com a insulina degludec (40,9%, razão de probabilidade de 2,28, p< 0,0001) e semelhante à observada com liraglutido (57,7%, razão de probabilidade de 1,13, p=0,3184). Os principais resultados do ensaio são indicados na Figura 1 e no Quadro 3.

As taxas de hipoglicemia confirmada foram inferiores com Xultophy do que com a insulina degludec, independentemente do controlo glicémico, ver Figura 1. A taxa por doente-ano de exposição (percentagem de doentes) de hipoglicemia grave, definida como um episódio que exige assistência de outra pessoa, foi de 0,01 (2 doentes em 825) com Xultophy, 0,01 (2 doentes em 412) com insulina degludec e 0,00 (0 doentes em 412) com liraglutido. A taxa de acontecimentos hipoglicémicos noturnos foi semelhante com Xultophy e insulina degludec.

Os doentes tratados com Xultophy sentiram, em geral, menos efeitos indesejáveis gastrointestinais do que os doentes tratados com liraglutido. Esta situação poderá dever-se ao aumento mais lento da dose do componente liraglutido durante o início do tratamento com Xultophy, em comparação com a utilização de apenas liraglutido.

A eficácia e a segurança de Xultophy mantiveram-se até às 52 semanas de tratamento. A redução da HbA_{1c}, desde o início do estudo até às 52 semanas foi de 1,84% com Xultophy, com uma diferença de tratamento estimada de -0,65% comparativamente a liraglutido (p< 0,0001) e -0,46%

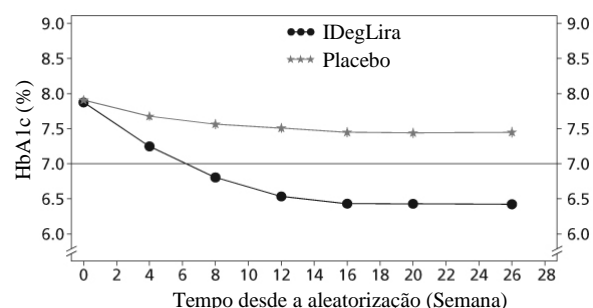
comparativamente à insulina degludec ($p < 0,0001$). O peso corporal foi reduzido em 0,4 kg, com uma diferença de tratamento estimada entre Xultophy e insulina degludec de -2,80 kg ($p < 0,0001$), e a taxa de hipoglicemia confirmada permaneceu em 1,8 acontecimentos por doente-ano de exposição, mantendo-se uma redução significativa do risco global de hipoglicemia confirmada em comparação com a insulina degludec.



IDegLira=Xultophy, IDeg=insulina degludec, Lira=liraglutido, Taxa obs.=taxa observada, PYE=doente-ano de exposição

Figura 1 HbA_{1c} média (%) por semana de tratamento (esquerda) e taxa de hipoglicemia confirmada por doente-ano de exposição vs. HbA_{1c} média (%) (direita) em doentes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados apenas com metformina ou em associação com pioglitazona

Xultophy como complemento à sulfonilureia isoladamente ou em associação com metformina foi estudado num ensaio aleatorizado com a duração de 26 semanas, controlado com placebo e com dupla ocultação. Os principais resultados do ensaio são indicados na Figura 2 e no Quadro 3.



IDegLira=Xultophy

Figura 2 HbA_{1c} média (%) por semana de tratamento em doentes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados apenas com sulfonilureia ou em associação com metformina

A taxa por doente-ano de exposição (percentagem de doentes) de hipoglicemia grave foi de 0,02 (2 doentes em 288) com Xultophy e 0,00 (0 doentes em 146) com placebo.

Quadro 3 Resultados às 26 semanas – Como complemento aos medicamentos orais para a redução da glicose sanguínea

	Como complemento à metformina±pioglitazona			Como complemento à sulfonilureia ± metformina	
	Xultophy	Insulina degludec	Liraglutido	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%)					
Início do estudo→Fim do ensaio	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7,0	7,9→6,4	7,9→7,4
Varição média	-1,91	-1,44	-1,28	-1,45	-0,46
Diferença estimada		-0,47 ^{AB} [-0,58; -0,36]	-0,64 ^{AB} [-0,75; -0,53]		-1,02 ^{AB} [-1,18; -0,87]

	Como complemento à metformina±pioglitazona			Como complemento à sulfonilureia ± metformina	
	Xultophy	Insulina degludec	Liraglutido	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7% Todos os doentes <i>Razão de probabilidade estimada</i>	80,6	65,1 2,38 ^B [1,78; 3,18]	60,4 3,26 ^B [2,45; 4,33]	79,2	28,8 11,95 ^B [7,22; 19,77]
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c} ≤6,5% Todos os doentes <i>Razão de probabilidade estimada</i>	69,7	47,5 2,82 ^B [2,17; 3,67]	41,1 3,98 ^B [3,05; 5,18]	64,0	12,3 16,36 ^B [9,05; 29,56]
Taxa de hipoglicemia confirmada* por doente-ano de exposição (percentagem de doentes) <i>Razão estimada</i>	1,80 (31,9%)	2,57 (38,6%) 0,68 ^{AC} [0,53; 0,87]	0,22 (6,8%) 7,61 ^B [5,17; 11,21]	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1%) 3,74 ^B [2,28; 6,13]
Peso corporal (kg) Início do estudo→Fim do ensaio Variação média <i>Diferença estimada</i>	87,2→86,7 -0,5	87,4→89,0 1,6 -2,22 ^{AB} [-2,64; -1,80]	87,4→84,4 -3,0 2,44 ^B [2,02; 2,86]	87,2→87,7 0,5	89,3→88,3 -1,0 1,48 ^B [0,90; 2,06]
GPJ (mmol/l) Início do estudo→Fim do ensaio Variação média <i>Diferença estimada</i>	9,2→5,6 -3,62	9,4→5,8 -3,61 -0,17 [-0,41; 0,07]	9,0→7,3 -1,75 -1,76 ^B [2,0; -1,53]	9,1→6,5 -2,60	9,1→8,8 -0,31 -2,30 ^B [-2,72; -1,89]
Dose Fim do ensaio Insulina degludec (unidades) Liraglutido (mg) <i>Diferença estimada, dose de insulina degludec</i>	38 1,4	53 - -14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]	- 1,8	28 1,0	- - -

Os valores no Início do estudo, no Fim do ensaio e da Variação são observados 'Última observação realizada'. O intervalo de confiança de 95% está indicado em '[]'

*Hipoglicemia confirmada definida como hipoglicemia grave (episódio que exige a assistência de outra pessoa) e/ou hipoglicemia ligeira (glicose plasmática <3,1 mmol/l, independentemente dos sintomas)

^A Parâmetros com superioridade confirmada de Xultophy vs. comparador

^B p< 0,0001

^C p< 0,05

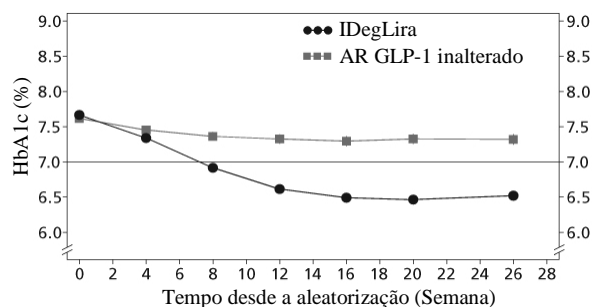
Num ensaio aberto que comparou a eficácia e a segurança de Xultophy e de insulina glargina 100 unidades/ml, ambos como complemento do SGLT2i ± ADO, o Xultophy foi superior à insulina glargina na redução da HbA_{1c} média após 26 semanas de tratamento, com uma redução de 1,9% (de 8,2% para 6,3%) em comparação com 1,7% (de 8,4% para 6,7%), com uma diferença entre tratamentos estimada em -0,36% [-0,50; -0,21]. Em comparação com o início do estudo, o tratamento com Xultophy resultou num peso corporal médio inalterado, comparativamente a um aumento de 2 kg no peso médio em doentes tratados com insulina glargina (diferença entre tratamentos estimada em -1,92 kg [IC 95%: -2,64; -1,19]). A percentagem de doentes que teve hipoglicemia sintomática grave ou confirmada através da glicose sanguínea foi de 12,9% no grupo tratado com Xultophy e de 19,5% no grupo tratado com insulina glargina (razão entre tratamentos estimada em 0,42 [IC 95%: 0,23; 0,75]). A dose diária média de insulina no fim do ensaio foi de 36 unidades em doentes tratados com Xultophy e de 54 unidades em doentes tratados com insulina glargina.

Transferência da terapêutica com agonistas dos recetores GLP-1

A transferência da terapêutica com agonistas dos recetores GLP-1 para Xultophy, comparativamente à terapêutica inalterada com um agonista dos recetores GLP-1 (em doses de acordo com a prescrição

aprovada), foram estudadas num ensaio aleatorizado, aberto, com a duração de 26 semanas, em doentes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados com um agonista dos recetores GLP-1 e metformina isoladamente (74,2%) ou em associação com pioglitazona (2,5%), sulfonilureia (21,2%) ou ambas (2,1%).

Os principais resultados do ensaio são indicados na Figura 3 e no Quadro 4.



IDegLira=Xultophy, AR GLP-1 = Agonista dos recetores GLP-1

Figura 3 HbA_{1c} média (%) por semana de tratamento em doentes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados com agonistas dos recetores GLP-1

A taxa por doente-ano de exposição (percentagem de doentes) de hipoglicemia grave foi de 0,01 (1 doente em 291) com Xultophy e 0,00 (0 doentes em 199) com os agonistas dos recetores GLP-1 .

Quadro 4 Resultados às 26 semanas – Transferência da terapêutica com agonistas dos recetores GLP-1

	Transferência da terapêutica com agonistas dos recetores GLP-1	
	Xultophy	Agonista dos recetores GLP-1
N	292	146
HbA_{1c} (%)		
Início do estudo→Fim do ensaio	7,8→6,4	7,7→7,4
Varição média	-1,3	-0,3
<i>Diferença estimada</i>		-0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7%		
Todos os doentes	75,3	35,6
<i>Razão de probabilidade estimada</i>		6,84 ^B [4,28; 10,94]
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c} ≤6,5%		
Todos os doentes	63,0	22,6
<i>Razão de probabilidade estimada</i>		7,53 ^B [4,58; 12,38]
Taxa de hipoglicemia* confirmada por doente-ano de exposição (percentagem de doentes)		
	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%)
<i>Razão estimada</i>		25,36 ^B [10,63; 60,51]
Peso Corporal (kg)		
Início do estudo→Fim do ensaio	95,6→97,5	95,5→94,7
Varição média	2,0	-0,8
<i>Diferença estimada</i>		2,89 ^B [2,17; 3,62]
GPJ (mmol/l)		
Início do estudo→Fim do ensaio	9,0→6,0	9,4→8,8
Varição média	-2,98	-0,60
<i>Diferença estimada</i>		-2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Dose Fim do ensaio		
Insulina degludec (unidades)	43	A dose do agonista dos recetores GLP-1 continuou sem alterações desde o início do estudo
Liraglutido (mg)	1,6	
<i>Diferença estimada, dose de insulina degludec</i>		

Os valores no Início do estudo, no Fim do ensaio e da Varição são observados “Última observação realizada”. O intervalo de confiança de 95% está indicado em ‘[]’

*Hipoglicemia confirmada definida como hipoglicemia grave (episódio que exige a assistência de outra pessoa) e/ou hipoglicemia ligeira (glicose plasmática < 3,1 mmol/l, independentemente dos sintomas)

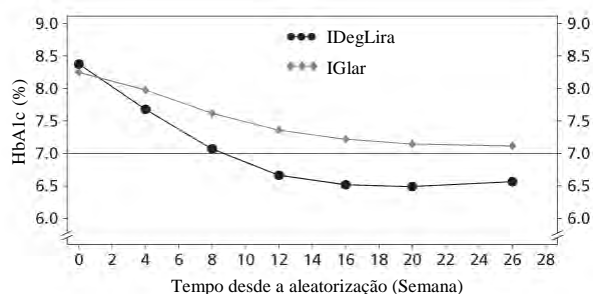
^A Parâmetros com superioridade confirmada de Xultophy vs o comparador

^B p < 0,001

Transferência de terapêuticas com insulina basal

A transferência de doentes de insulina glargina (100 unidades/ml) para Xultophy ou a intensificação de insulina glargina em doentes inadequadamente controlados com insulina glargina (20-50 unidades) e metformina, foram estudadas num ensaio de 26 semanas. A dose máxima permitida no estudo foi de 50 unidades de dose para Xultophy, enquanto para a insulina glargina não houve dose máxima. 54,3% dos doentes tratados com Xultophy alcançaram uma HbA_{1c} alvo < 7% sem episódios hipoglicémicos confirmados, comparativamente a 29,4% de doentes tratados com insulina glargina (razão de probabilidade de 3,24, p< 0,001).

Os principais resultados do estudo estão indicados na Figura 4 e no Quadro 5.

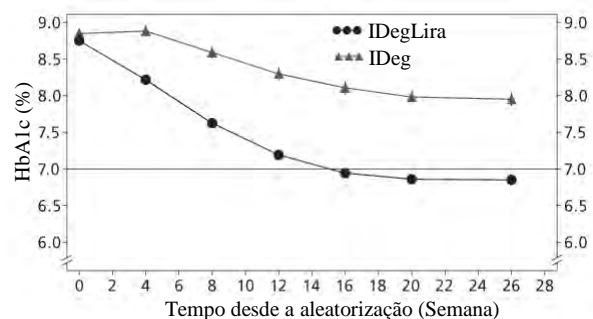


IDegLira=Xultophy, IGlar=insulina glargina

Figura 4 HbA_{1c} média (%) por semana de tratamento em doentes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados com insulina glargina

A taxa por doente-ano de exposição (percentagem de doentes) de hipoglicemia grave foi de 0,00 (0 doentes em 278) para Xultophy e 0,01 (1 doente em 279) para a insulina glargina. A taxa de ocorrências hipoglicémicas noturnas foi significativamente inferior com Xultophy comparativamente à insulina glargina (razão de tratamento estimada 0,17, p< 0,001).

Num segundo ensaio, a transferência da insulina basal para Xultophy ou insulina degludec foi investigada num estudo de 26 semanas, aleatorizado, com dupla ocultação, em doentes inadequadamente controlados com insulina basal (20-40 unidades) e metformina isoladamente ou em associação com sulfonilureias/glinidas. A insulina basal e as sulfonilureias/glinidas foram descontinuadas na randomização. A dose máxima permitida foi de 50 unidades de dose para Xultophy e de 50 unidades para a insulina degludec. 48,7% dos doentes tratados com Xultophy alcançaram a meta de HbA_{1c} < 7% sem episódios hipoglicémicos confirmados. Esta foi uma proporção significativamente superior à observada com a insulina degludec (15,6%, razão de probabilidade 5,57, p< 0,0001). Os resultados do estudo são indicados na Figura 5 e no Quadro 5.



IDegLira=Xultophy, IDeg=insulina degludec

Figura 5 HbA_{1c} média (%) por semana de tratamento em doentes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados com insulina basal

A taxa por doente-ano de exposição (percentagem de doentes) de hipoglicemia grave foi de 0,01 (1 doente em 199) para Xultophy e 0,00 (0 doentes em 199) para a insulina degludec. A taxa de ocorrências hipoglicémicas noturnas foi semelhante durante o tratamento com Xultophy e insulina degludec.

Quadro 5 Resultados às 26 semanas – Transferência da terapêutica com insulina basal

	Transferência da terapêutica com insulina glargina (100 unidades/ml)		Transferência da terapêutica com insulina basal (NPH, insulina detemir, insulina glargina)	
	Xultophy	Insulina glargina, sem limitação de dose	Xultophy	Insulina degludec, dose máxima permitida de 50 unidades
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%) Início do estudo→Fim do ensaio Variação média <i>Diferença estimada</i>	8,4→6,6 -1,81	8,2→7,1 -1,13 -0,59 ^{AB} [-0,74; -0,45]	8,7→6,9 -1,90	8,8→8,0 -0,89 -1,05 ^{AB} [-1,25; -0,84]
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7% Todos os doentes <i>Razão de probabilidade estimada</i>	71,6	47,0 3,45 ^B [2,36; 5,05]	60,3	23,1 5,44 ^B [3,42; 8,66]
Doentes (%) que alcançaram HbA_{1c} ≤6,5% Todos os doentes <i>Razão de probabilidade estimada</i>	55,4	30,8 3,29 ^B [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66 ^B [3,37; 9,51]
Taxa de hipoglicemia confirmada* por doente-ano de exposição (percentagem de doentes) <i>Razão estimada</i>	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%) 0,43 ^{AB} [0,30; 0,61]	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%) 0,66 [0,39; 1,13]
Peso corporal (kg) Início do estudo→Fim do ensaio Variação média <i>Diferença estimada</i>	88,3→86,9 -1,4	87,3→89,1 1,8 -3,30 ^{AB} [-3,77; -2,64]	95,4→92,7 -2,7	93,5→93,5 0,0 -2,51 ^B [-3,21; -1,82]
GPJ (mmol/l) Início do estudo→Fim do ensaio Variação média <i>Diferença estimada</i>	8,9→6,1 -2,83	8,9→6,1 -2,77 -0,01 [-0,35; -0,33]	9,7→6,2 -3,46	9,6→7,0 -2,58 -0,73 ^C [-1,19; -0,27]
Dose Fim do ensaio Insulina degludec (unidades) Liraglutido (mg) <i>Diferença estimada, dose de insulina degludec</i>	41 1,5	66 ^D - -25,47 ^B [-28,90; -22,05]	45 1,7	45 - -0,02 [-1,88; 1,84]

Os valores no Início do estudo, no Fim do ensaio e da Variação são observados 'Última observação realizada'. O intervalo de confiança de 95% está indicado em '[]'

*Hipoglicemia confirmada definida como hipoglicemia grave (episódio que exige a assistência de outra pessoa) e/ou hipoglicemia ligeira (glicose plasmática < 3,1 mmol/l, independentemente dos sintomas)

^A Parâmetros com superioridade confirmada de Xultophy vs. comparador

^B p < 0,0001

^C p < 0,05

^D A dose média de insulina glargina antes do ensaio foi de 32 unidades

O tratamento com Xultophy comparativamente a um regime de insulina basal/bólus, que consistiu em insulina basal (insulina glargina 100 unidades/ml) associada a insulina em bólus (insulina aspártico), que foi estudado num ensaio de 26 semanas em doentes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados com insulina glargina e metformina, demonstrou uma redução da HbA_{1c} semelhante nos dois grupos (valor médio de 8,2% para 6,7% em ambos os grupos). Em ambos os grupos, 66%-67%

alcançaram uma $HbA_{1c} < 7\%$. Em comparação com o início do estudo, houve uma redução média do peso corporal de 0,9 kg para Xultophy e um aumento médio de 2,6 kg para os doentes tratados com o regime basal bólus, e a diferença estimada entre tratamentos foi de -3,57 kg [IC 95%: -4,19; -2,95]. A percentagem de doentes que tiveram uma hipoglicemia grave ou uma hipoglicemia sintomática confirmada foi de 19,8% no grupo de Xultophy e 52,6% no grupo de insulina basal/bólus, e a razão estimada da taxa foi de 0,11 [IC 95%: 0,08 -0,17]. A dose diária total de insulina no final do ensaio foi de 40 unidades para os doentes tratados com Xultophy e 84 unidades (52 unidades de insulina basal e 32 unidades de insulina em bólus) para os doentes tratados com um regime de insulina basal/bólus.

- Segurança Cardiovascular

Não foram realizados ensaios para a obtenção de resultados cardiovasculares com Xultophy.

Liraglutido (Victoza)

O ensaio *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)*, foi um ensaio clínico multicêntrico, em dupla ocultação, controlado com placebo. 9340 doentes foram distribuídos de forma aleatorizada para liraglutido (4668) ou para placebo (4672), ambos em adição à terapêutica padrão para a HbA_{1c} e para os fatores de risco cardiovascular (CV). O resultado principal ou estado vital no fim do ensaio esteve disponível para 99,7% e 99,6% dos participantes aleatorizados para liraglutido e placebo, respetivamente. A duração da observação foi de um mínimo de 3,5 anos e até um máximo de 5 anos. A população do estudo incluiu doentes com ≥ 65 anos (n=4329) e ≥ 75 anos (n=836), e doentes com compromisso renal ligeiro (n=3907), moderado (n= 1934) ou grave (n=224). A idade média foi de 64 anos e o IMC médio foi de $32,5 \text{ kg/m}^2$. A duração média da diabetes era de 12,8 anos.

O *endpoint* primário foi o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de quaisquer acontecimentos cardiovasculares *major* (MACE): morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. O liraglutido foi superior na prevenção de MACE vs placebo (Figura 6).

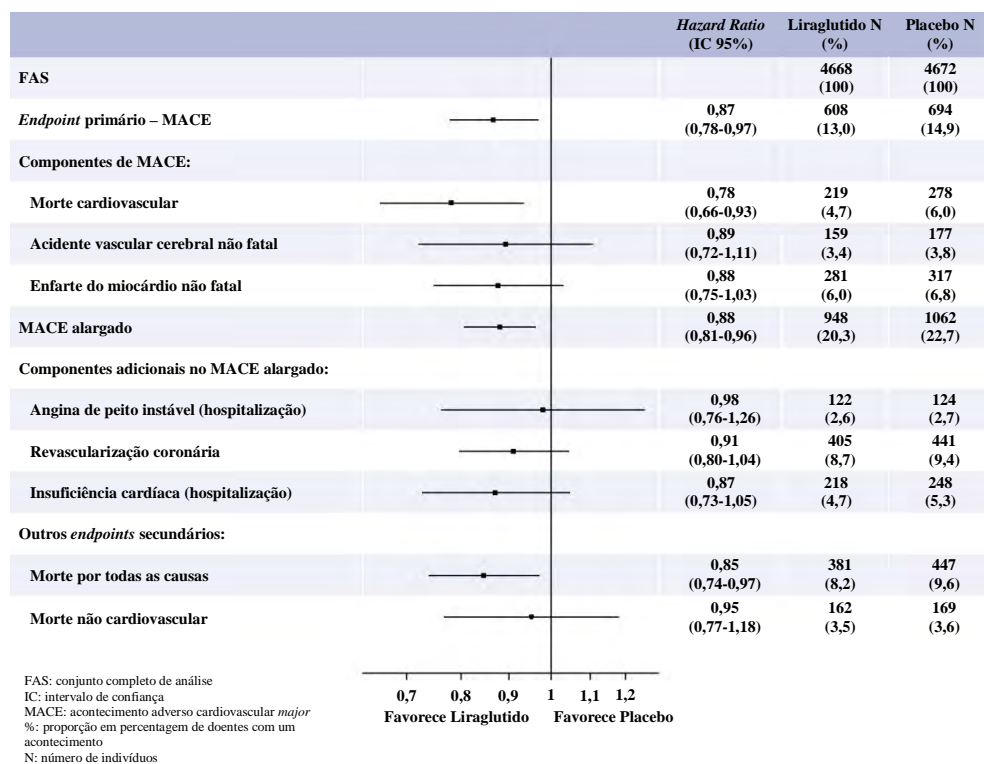


Figura 6: Gráfico de Forest, referente à análise dos tipos de acontecimentos cardiovasculares individuais – população FAS

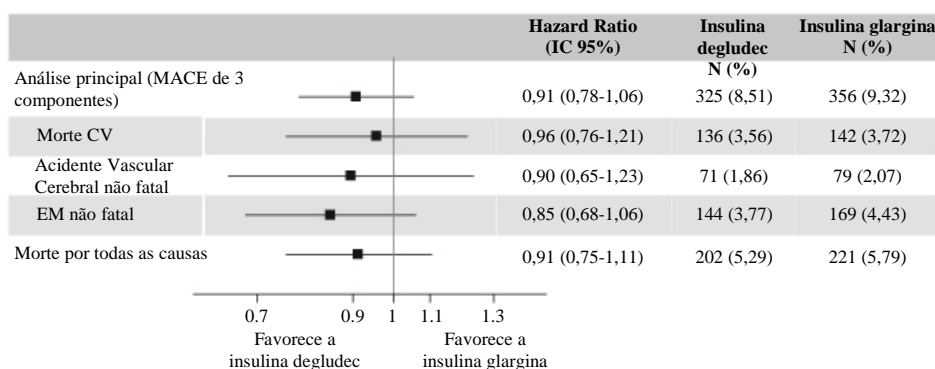
Foi observada uma redução da HbA_{1c} desde o início do estudo até ao mês 36 com liraglutido vs placebo em adição à terapêutica padrão (-1,16% vs -0,77%; diferença entre tratamentos estimada (DTE) em -0,40% [-0,45; -0,34]).

Insulina degludec (Tresiba)

O DEVOTE foi um ensaio clínico aleatorizado, com dupla ocultação e orientado por eventos, que teve uma duração média de 2 anos e que comparou a segurança cardiovascular da insulina degludec versus a insulina glargina (100 unidades/ml) em 7637 doentes com diabetes mellitus tipo 2 com elevado risco de eventos cardiovasculares.

A principal análise foi o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de 3 componentes de acontecimentos cardiovasculares *major* (MACE), definidos como morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal. O ensaio foi desenhado como um ensaio de não inferioridade para excluir uma margem de risco pré-especificada de 1,3 para o *hazard ratio* dos MACE na comparação da insulina degludec com a insulina glargina. A segurança cardiovascular da insulina degludec em comparação com a insulina glargina foi confirmada (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Figura 7).

No início do estudo, a HbA_{1c} foi de 8,4% em ambos os grupos de tratamento e 2 anos depois a HbA_{1c} foi de 7,5% em ambos os tratamentos com insulina degludec e insulina glargina.



N: Número de indivíduos com um primeiro acontecimento confirmado pelo CAA durante o ensaio. %: Percentagem de indivíduos com um primeiro acontecimento confirmado pelo CAA relativamente ao número de indivíduos aleatorizados. CAA: Comité de Adjucação de Acontecimentos. CV: Cardiovascular. EM: Enfarte do Miocárdio. IC: intervalo de confiança de 95%.

Figura 7: Gráfico de Forest referente à análise do composto dos 3 componentes de MACE e endpoints cardiovasculares individuais no DEVOTE

- **Secreção de insulina/função das células beta**

Xultophy melhora a função das células beta em comparação com a insulina degludec, com base em medições como a avaliação do modelo de homeostase para a função das células beta (HOMA-β). Uma secreção melhorada da insulina, comparativamente à insulina degludec, em resposta a um teste com refeições padronizadas foi demonstrada em 260 doentes com diabetes tipo 2 após 52 semanas de tratamento. Não existem dados disponíveis além das 52 semanas de tratamento.

- **Pressão arterial**

Em doentes inadequadamente controlados apenas com metformina ou em associação com pioglitazona, Xultophy reduziu a pressão arterial sistólica média em 1,8 mmHg comparativamente a uma redução de 0,7 mmHg com a insulina degludec e 2,7 mmHg com liraglutido. Nos doentes inadequadamente controlados apenas com sulfonilureia ou em associação com metformina, a redução foi de 3,5 mmHg com Xultophy e 3,2 mmHg com placebo. As diferenças não foram estatisticamente significativas. Em três ensaios com doentes inadequadamente controlados com insulina basal, a pressão arterial sistólica foi reduzida em 5,4 mmHg com Xultophy e 1,7 mmHg com insulina degludec, com uma diferença estimada entre tratamentos estatisticamente significativa de -3,71 mmHg (p=0,0028), em 3,7 mmHg com Xultophy vs. 0,2 mmHg com insulina glargina, com uma diferença estimada entre tratamentos estatisticamente significativa de -3,57 mmHg (p< 0,001) e em 4,5 mmHg com Xultophy vs. 1,16 mmHg com insulina glargina 100U mais insulina aspártico, com uma diferença estimada entre tratamentos estatisticamente significativa de -3,70 mmHg (p=0,0003) .

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Xultophy em todos os subgrupos da população pediátrica para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em termos gerais, a farmacocinética da insulina degludec e do liraglutido não foi afetada de forma clinicamente relevante quando administrados como Xultophy em comparação com injeções independentes de insulina degludec e liraglutido.

A informação seguinte reflete as propriedades farmacocinéticas de Xultophy, a menos que seja indicado que os dados apresentados dizem respeito à administração apenas de insulina degludec ou liraglutido.

Absorção

A exposição global de insulina degludec foi equivalente após a administração de Xultophy em oposição a apenas insulina degludec, enquanto a C_{max} foi superior em 12%. A exposição global de liraglutido foi equivalente após a administração de Xultophy em oposição a apenas liraglutido, enquanto a C_{max} foi inferior em 23%. As diferenças não possuem relevância clínica, dado que Xultophy é iniciado e titulado de acordo com as metas individuais de glicose sanguínea do doente.

A exposição de insulina degludec e liraglutido aumentou proporcionalmente com a dose de Xultophy dentro dos limites da dose completa com base numa análise farmacocinética da população.

O perfil farmacocinético de Xultophy é consistente com a posologia de uma vez ao dia e a concentração de insulina degludec e liraglutido no estado estacionário é alcançada após 2 a 3 dias de administração diária.

Distribuição

A insulina degludec e o liraglutido ligam-se extensamente às proteínas plasmáticas (> 99% e > 98%, respetivamente).

Biotransformação

Insulina degludec

A degradação da insulina degludec é semelhante à da insulina humana; todos os metabolitos formados são inativos.

Liraglutido

Nas 24 horas após a administração de uma dose única de liraglutido marcada radioativamente [^3H] a indivíduos saudáveis, o principal componente no plasma foi o liraglutido intacto. Foram detetados dois metabolitos plasmáticos menores ($\leq 9\%$ e $\leq 5\%$ da exposição total do plasma à radioatividade). O liraglutido é metabolizado de forma semelhante à das proteínas de grandes dimensões sem que um órgão específico tenha sido identificado como a principal via de eliminação.

Eliminação

A semivida da insulina degludec é de aproximadamente 25 horas e a semivida do liraglutido é de aproximadamente 13 horas.

Populações especiais

Doentes idosos

A idade não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética de Xultophy, com base nos resultados de uma análise dos dados farmacocinéticos na população, incluindo doentes adultos até 83 anos de idade tratados com Xultophy.

Género

O género não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética de Xultophy, com base nos resultados de uma análise dos dados farmacocinéticos na população.

Origem étnica

A origem étnica não teve qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética de Xultophy, com base nos resultados de uma análise dos dados farmacocinéticos na população, incluindo grupos de doentes de etnia Branca, Africana, Indiana, Asiática e Hispânica.

Compromisso renal

Insulina degludec

Não existe qualquer diferença na farmacocinética da insulina degludec entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso renal.

Liraglutido

A exposição ao liraglutido foi reduzida em doentes com compromisso renal, quando comparados com indivíduos com uma função renal normal. A exposição ao liraglutido foi reduzida em 33%, 14%, 27% e 26% em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina, CrCl 50-80 ml/min), moderado (CrCl 30-50 ml/min) e grave (CrCl < 30 ml/min) e com doença renal terminal que necessite de diálise, respetivamente.

De igual forma, num ensaio clínico de 26 semanas, os doentes com diabetes tipo 2 e com um compromisso renal moderado (CrCl 30-59 ml/min) tiveram uma exposição ao liraglutido 26% inferior, comparativamente a um ensaio clínico separado que incluiu doentes com diabetes tipo 2 com uma função renal normal ou com um compromisso renal ligeiro.

Compromisso hepático

Insulina degludec

Não existe qualquer diferença na farmacocinética da insulina degludec entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso hepático.

Liraglutido

A farmacocinética do liraglutido foi avaliada em doentes com graus variáveis de compromisso hepático, num ensaio de dose única. A exposição ao liraglutido foi reduzida em 13-23% em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado quando comparados com indivíduos saudáveis. A exposição foi significativamente mais baixa (44%) em doentes com compromisso hepático grave (classificação de Child Pugh > 9).

População pediátrica

Não foram realizados estudos com Xultophy em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O programa de desenvolvimento não clínico para a insulina degludec e liraglutido incluiu estudos essenciais de toxicidade combinada com uma duração de até 90 dias numa única espécie relevante (ratos Wistar) para apoiar o programa de desenvolvimento clínico. A tolerância local foi avaliada em coelhos e porcos.

Os dados de segurança não clínicos não revelaram preocupações relativas à segurança para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida.

As reações do tecido local nos dois estudos em coelhos e porcos, respetivamente, foram limitadas a reações inflamatórias ligeiras.

Não foram realizados estudos com a associação insulina degludec/liraglutido para avaliar a carcinogénese, a mutagénese ou a redução da fertilidade. Os dados seguintes baseiam-se em estudos com insulina degludec e liraglutido individualmente.

Insulina degludec

Os dados não clínicos não revelam qualquer preocupação relativa à segurança para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

A taxa de mitogenicidade em relação ao potencial metabólico da insulina degludec permanece inalterada em comparação com a da insulina humana.

Liraglutido

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade. Foram observados tumores não mortais das células C da tiroide em estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ratos e ratinhos. Nos ratos, não se observou um nível de acontecimentos adversos não observados (NOAEL). Estes tumores não foram observados em macacos tratados durante 20 meses. Estes dados verificados em roedores são causados por um mecanismo mediado pelo recetor GLP-1 específico e não genotóxico ao qual os roedores são particularmente sensíveis. A importância para o ser humano é provavelmente baixa, mas não pode ser completamente excluída. Não foram identificados quaisquer outros tumores relacionados com o tratamento.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos no que respeita à fertilidade, mas indicaram um aumento ligeiro das mortes precoces de embriões com a dose mais elevada. O tratamento com liraglutido a meio da gestação causou uma redução do peso materno e do crescimento fetal, com efeitos ambíguos nas costelas dos ratos e variações no esqueleto em coelhos. O crescimento neonatal foi reduzido em ratas enquanto foram expostas a liraglutido e esta tendência persistiu no período pós-desmame no grupo de dose elevada. Desconhece-se se o crescimento reduzido das crias é causado pela reduzida ingestão de leite, devido a um efeito direto do GLP-1, ou a uma reduzida produção de leite materno, devido a diminuição da ingestão de calorías.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Glicerol

Fenol

Acetato de zinco

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

A adição de substâncias a Xultophy pode causar degradação das substâncias ativas.

Xultophy não deve ser adicionado a líquidos para perfusão.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após a abertura inicial, o medicamento pode ser conservado durante 21 dias a uma temperatura máxima de 30 °C. O medicamento deve ser eliminado 21 dias após a abertura inicial.

6.4 Precauções especiais de conservação

Antes da abertura inicial: Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Manter afastado do gerador de frio. Não congelar. Manter a tampa colocada na caneta pré-cheia para proteger da luz.

Após a abertura inicial: Conservar até uma temperatura máxima de 30 °C ou conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Manter a tampa colocada na caneta pré-cheia para proteger da luz.

Para informação sobre as condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

3 ml de solução num cartucho (vidro tipo 1) com um êmbolo (halobutil) e uma rolha (halobutil/polisopreno) contido numa caneta pré-cheia, multidose, descartável de polipropileno, policarbonato e acrilonitrilo butadieno estireno.

Embalagens de 1, 3, 5 e embalagem múltipla com 10 (2 embalagens de 5) canetas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A caneta pré-cheia foi concebida para ser utilizada com as agulhas para injeção NovoTwist ou NovoFine até um comprimento de 8 mm e uma espessura de 32G.

A caneta pré-cheia destina-se exclusivamente a utilização individual.

Xultophy não pode ser utilizado se a solução não tiver um aspeto límpido e incolor.

Se Xultophy tiver sido congelado, não pode ser utilizado.

Antes de cada utilização deve ser sempre colocada uma agulha nova. As agulhas não devem ser reutilizadas. O doente deverá eliminar a agulha após cada injeção.

Na eventualidade de entupimento das agulhas, os doentes devem seguir as instruções descritas nas instruções de utilização que acompanham o folheto informativo.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Para instruções detalhadas de utilização, ver o folheto informativo.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/947/001
EU/1/14/947/002
EU/1/14/947/003
EU/1/14/947/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de setembro de 2014
Data da última renovação: 08 de julho de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DAS SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante das substâncias ativas de origem biológica

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

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento, o Titular da AIM deverá fornecer um conjunto educacional dirigido a todos os médicos e enfermeiros que se espera que venham a estar envolvidos no tratamento e controlo de doentes diabéticos e a todos os farmacêuticos que se espera que venham a dispensar Xultophy.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá acordar o conteúdo final e a modalidade de distribuição dos materiais educacionais, juntamente com um plano de comunicação, com a

Autoridade Competente em cada Estado Membro, antes da distribuição dos materiais educacionais no Estado Membro.

Os materiais educacionais visam aumentar a consciência para o facto de Xultophy conter uma associação fixa de insulina degludec e liraglutido (um medicamento baseado no GLP-1) e a minimizar o risco de erros de medicação com Xultophy.

O Titular da AIM deverá assegurar que, antes de prescreverem ou dispensarem Xultophy, os profissionais de saúde são informados de que todos os doentes a quem seja prescrito Xultophy devem receber formação sobre a utilização correta da caneta pré-cheia.

Os materiais educacionais deverão conter:

- Resumo das características do medicamento e folheto informativo;
- Brochura para os profissionais de saúde, que deverá conter os seguintes elementos-chave:
 - Este medicamento contém uma associação fixa de insulina degludec e liraglutido (um medicamento baseado no GLP-1), constituindo um novo tratamento paradigma no tratamento de doentes com diabetes tipo 2. Neste contexto, devem ser realçadas as precauções relevantes que se encontram refletidas no RCM.
 - uma explicação clara da posologia do medicamento e do significado de ‘unidades de dose’ - com referência à dose de cada componente para cada unidade de dose.
 - um recordatório da necessidade de comunicar todos os erros de medicação, independentemente de os mesmos terem resultado ou não num acontecimento adverso.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xultophy 100 unidades/ml + 3,6 mg/ml solução injetável
insulina degludec + liraglutido

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Uma caneta pré-cheia contém 300 unidades de insulina degludec e 10,8 mg de liraglutido em 3 ml de solução
1 ml de solução contém 100 unidades de insulina degludec e 3,6 mg de liraglutido
Uma unidade de dose contém 1 unidade de insulina degludec e 0,036 mg de liraglutido

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicerol, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

1x3 ml
3x3 ml
5x3 ml

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Recomendado para utilização com as agulhas descartáveis NovoTwist ou NovoFine
As agulhas não estão incluídas
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente se a solução tiver um aspeto límpido e incolor
Destina-se exclusivamente a utilização individual
Não retirar a solução da caneta

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Após a abertura inicial: Utilizar no prazo de 21 dias

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Após a abertura inicial: Conservar até uma temperatura máxima de 30 °C ou no frigorífico

Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar a agulha após cada injeção

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/947/001 1 caneta pré-cheia

EU/1/14/947/002 3 canetas pré-cheias

EU/1/14/947/003 5 canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xultophy

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Xultophy 100 unidades/ml + 3,6 mg/ml solução injetável
insulina degludec + liraglutido
Via SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

3 ml

6. OUTRAS

Novo Nordisk A/S

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**RÓTULO DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (com *blue box*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Xultophy 100 unidades/ml + 3,6 mg/ml solução injetável
insulina degludec + liraglutido

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Uma caneta pré-cheia contém 300 unidades de insulina degludec e 10,8 mg de liraglutido em 3 ml de solução
1 ml de solução contém 100 unidades de insulina degludec e 3,6 mg de liraglutido
Uma unidade de dose contém 1 unidade de insulina degludec e 0,036 mg de liraglutido

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicerol, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

Embalagem múltipla: 10 (2 embalagens de 5) canetas pré-cheias de 3 ml

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Recomendado para utilização com as agulhas descartáveis NovoTwist ou NovoFine
As agulhas não estão incluídas
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente se a solução tiver um aspeto límpido e incolor
Destina-se exclusivamente a utilização individual
Não retirar a solução da caneta

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Após a abertura inicial: Utilizar no prazo de 21 dias

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Após a abertura inicial: Conservar até uma temperatura máxima de 30 °C ou no frigorífico

Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar a agulha após cada injeção

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/947/004 10 (2x5) canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xultophy

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (sem blue box)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Xultophy 100 unidades/ml + 3,6 mg/ml solução injetável
insulina degludec + liraglutido

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Uma caneta pré-cheia contém 300 unidades de insulina degludec e 10,8 mg de liraglutido em 3 ml de solução
1 ml de solução contém 100 unidades de insulina degludec e 3,6 mg de liraglutido
Uma unidade de dose contém 1 unidade de insulina degludec e 0,036 mg de liraglutido

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Glicerol, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável

5 canetas pré-cheias de 3 ml. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Recomendado para utilização com as agulhas descartáveis NovoTwist ou NovoFine
As agulhas não estão incluídas
Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via subcutânea

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente se a solução tiver um aspeto límpido e incolor
Destina-se exclusivamente a utilização individual
Não retirar a solução da caneta

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

Após a abertura inicial: Utilizar no prazo de 21 dias

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico

Não congelar

Após a abertura inicial: Conservar até uma temperatura máxima de 30 °C ou no frigorífico

Manter a tampa colocada na caneta para proteger da luz

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Eliminar a agulha após cada injeção

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/947/004 10 (2x5) canetas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Xultophy

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Xultophy 100 unidades/ml + 3,6 mg/ml solução injetável insulina degludec + liraglutido

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Xultophy e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Xultophy
3. Como utilizar Xultophy
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Xultophy
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Xultophy e para que é utilizado

Para que é utilizado Xultophy

Xultophy é utilizado para melhorar os níveis de glicose sanguínea (açúcar) em doentes adultos com diabetes mellitus tipo 2. Tem diabetes, porque o seu organismo:

- não produz insulina suficiente para controlar o nível de açúcar no sangue ou
- não consegue utilizar a insulina adequadamente.

Como funciona Xultophy

Xultophy contém duas substâncias ativas que ajudam o seu organismo a controlar o açúcar no sangue:

- insulina degludec – uma insulina basal de ação prolongada, que diminui os seus níveis de açúcar no sangue.
- liraglutido – um “análogo do GLP-1” que ajuda o seu organismo a produzir mais insulina durante as refeições e diminui a quantidade de açúcar produzida pelo organismo.

Xultophy e medicamentos orais para o tratamento da diabetes

Xultophy é utilizado com medicamentos orais para o tratamento da diabetes (tais como metformina, pioglitazona e sulfonilureia). É receitado quando estes medicamentos (utilizados em separado ou com um tratamento com GLP-1 ou insulina basal) não são suficientes para controlar os seus níveis de açúcar no sangue.

Se utilizar o tratamento com GLP-1

Deve interromper o tratamento com GLP-1 antes de começar a utilizar Xultophy.

Se utilizar insulina

Deve interromper o tratamento com insulina antes de começar a utilizar Xultophy.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Xultophy

Não utilize Xultophy

- se tem alergia à insulina degludec ou ao liraglutido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Xultophy.

- Se também estiver a tomar sulfonilureia (como glimepirida ou glibenclamida), o seu médico poderá dizer-lhe para diminuir a dose de sulfonilureia, consoante os níveis de açúcar no sangue.
- Não utilize Xultophy se tiver diabetes mellitus tipo 1 ou se tiver “cetoacidose” (um problema que consiste na acumulação de ácido no sangue).
- A utilização de Xultophy não é recomendada em doentes com doença inflamatória do intestino ou atraso do esvaziamento gástrico (gastroparesia diabética).

Tenha especialmente em conta o seguinte quando utilizar Xultophy:

- nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia) – se o seu nível de açúcar no sangue for baixo, siga os conselhos na secção 4 “Nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia)”.
- nível alto de açúcar no sangue (hiperglicemia) – se o seu nível de açúcar no sangue for alto, siga os conselhos na secção 4 “Nível alto de açúcar no sangue (hiperglicemia)”.
- Garantia de que utiliza o medicamento certo – Verifique sempre o rótulo da caneta antes de cada injeção, para evitar confundir acidentalmente Xultophy com outros medicamentos.

Aspetos importantes que deve saber antes de utilizar este medicamento:

Fale com o seu médico se:

- tiver perturbações da visão. As melhorias rápidas do controlo do açúcar no sangue podem agravar os problemas oculares da diabetes durante um breve período. As melhorias a longo prazo do controlo do açúcar no sangue podem atenuar os problemas oculares.
- sofrer ou já sofreu de uma doença da tiroide.

Aspetos importantes que deve saber durante a utilização deste medicamento:

- se sentir uma dor de estômago grave que não desaparece, fale com o seu médico – este pode ser um sinal de pâncreas inflamado (pancreatite aguda).
- pode ocorrer desidratação (perda de líquidos do organismo), caso se sinta ou esteja doente (náuseas ou vômitos) ou se tiver diarreia – é importante que beba muitos líquidos para parar a desidratação.

Alterações da pele no local de injeção

Os locais de injeção devem ser alternados para ajudar a prevenir alterações no tecido adiposo sob a pele, tais como espessamento da pele, encolhimento da pele ou nódulos sob a pele. A insulina poderá não funcionar muito bem se for injetada numa área irregular, encolhida ou espessa (ver secção 3 ‘Como utilizar Xultophy’). Informe o seu médico se notar quaisquer alterações da pele no local de injeção. Informe o seu médico se estiver atualmente a administrar a injeção nestas áreas afetadas antes de começar a administrar a injeção numa área diferente. O seu médico poderá aconselhá-lo a verificar mais atentamente o seu nível de açúcar no sangue e a ajustar a sua dose de insulina ou de outros medicamentos antidiabéticos.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças ou adolescentes. Não existe qualquer experiência com Xultophy em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos.

Outros medicamentos e Xultophy

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Alguns medicamentos afetam o seu nível de açúcar no sangue. Tal pode implicar a alteração da sua dose de Xultophy.

Abaixo encontra-se uma lista dos medicamentos que mais frequentemente podem afetar o seu tratamento com Xultophy.

O seu nível de açúcar no sangue pode baixar, se tomar:

- outros medicamentos para o tratamento da diabetes (comprimidos ou injeções)
- sulfonamidas – para tratamento de infeções
- esteroides anabolizantes – tais como a testosterona
- beta-bloqueadores – para tratamento da tensão arterial alta. Tornam mais difícil o reconhecimento dos sinais de aviso de um nível baixo de açúcar no sangue (ver secção 4 “Sinais de aviso de nível baixo de açúcar no sangue – podem surgir rapidamente”)
- ácido acetilsalicílico (e outros medicamentos chamados de “salicilatos”) – para tratamento da dor e febre ligeira
- inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) – para tratamento da depressão
- inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) – utilizados para tratar certas doenças cardíacas ou a tensão arterial alta.

O seu nível de açúcar no sangue pode subir, se tomar:

- danazol – medicamento que afeta a ovulação
- contraceptivos orais – comprimidos para o controlo da natalidade
- hormonas da tiroide – para tratamento da doença da tiroide
- hormona do crescimento – para tratamento de baixos níveis da hormona do crescimento
- medicamentos chamados “glucocorticoides”, tais como a cortisona – para tratamento da inflamação
- medicamentos chamados “simpaticomiméticos”, tais como epinefrina (adrenalina), salbutamol ou terbutalina – para tratamento da asma
- medicamentos para aumentar a eliminação da urina chamados de “tiazidas” – para tratamento da tensão arterial alta ou se o seu corpo estiver a reter demasiada água (retenção de líquidos).

Ocreótipo e lanreótipo – utilizados para o tratamento de acromegalia (uma doença rara que envolve um excesso de hormona do crescimento). Podem aumentar ou diminuir o seu nível de açúcar no sangue.

Pioglitazona – comprimidos utilizados para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2. Alguns doentes com diabetes mellitus tipo 2 de longa duração e com doença cardíaca ou antecedente de acidente vascular cerebral, que foram tratados com pioglitazona e insulina, desenvolveram insuficiência cardíaca. Informe o seu médico imediatamente, se sentir sinais de insuficiência cardíaca, tais como falta de ar invulgar, rápido aumento de peso ou inchaço localizado (edema).

Varfarina ou outros diluidores do sangue – medicamentos utilizados para prevenir a coagulação do sangue. Fale com o seu médico se estiver a tomar varfarina ou outros diluidores do sangue, pois poderá ter de efetuar análises ao sangue mais frequentemente para medir a espessura do seu sangue (teste de “Razão Normalizada Internacional” ou RNI).

Xultophy com álcool

Se beber bebidas alcoólicas, as suas necessidades de Xultophy podem mudar. O seu nível de açúcar no sangue pode aumentar ou diminuir. Assim, é aconselhável uma vigilância do seu nível de açúcar no sangue mais frequente do que o habitual.

Gravidez e amamentação

Não utilize Xultophy se estiver grávida ou se planeia engravidar. Fale com o seu médico se estiver grávida, se pensa estar grávida ou se planeia engravidar. Desconhece-se se Xultophy afeta o bebé.

Não utilize Xultophy durante a amamentação. Desconhece-se se Xultophy é absorvido pelo leite materno.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Níveis de açúcar no sangue baixos ou altos podem afetar a sua capacidade de condução de veículos ou de utilização de ferramentas ou máquinas. Se o seu nível de açúcar no sangue for baixo ou alto, a sua capacidade de concentração ou reação pode ser afetada. Deste modo, poderá colocar-se a si próprio ou a outras pessoas em perigo. Pergunte ao seu médico se pode conduzir, caso:

- tenha frequentemente um nível baixo de açúcar no sangue
- não consiga reconhecer facilmente os sintomas de um nível baixo de açúcar no sangue.

Informações importantes sobre alguns componentes de Xultophy

Xultophy contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose. Significa, portanto, que o medicamento é, basicamente, “isento de sódio”.

3. Como utilizar Xultophy

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Se for invisual ou tiver alterações da visão e não puder ver o marcador de doses na caneta, não utilize esta caneta sem ajuda. Obtenha ajuda junto de uma pessoa com boa visão, com formação para utilizar a caneta pré-cheia de Xultophy.

O seu médico irá dizer-lhe:

- a quantidade diária de Xultophy de que necessita
- quando deve verificar o seu nível de açúcar no sangue
- como deve ajustar a dose.

A sua dose de Xultophy é administrada em “unidades de dose”. O marcador de doses na caneta mostra o número de unidades de dose.

Posologia

- Utilize Xultophy uma vez ao dia, preferencialmente todos os dias à mesma hora. Escolha uma hora do dia que seja melhor para si.
- Caso não seja possível a utilização de Xultophy à mesma hora do dia, todos os dias, o medicamento pode ser utilizado a uma hora diferente do dia. É necessário garantir sempre um mínimo de 8 horas entre as doses.
- Não é obrigatório utilizar Xultophy durante uma refeição.
- Respeite sempre as indicações relativas à dose e ao ajuste da dose dadas pelo seu médico.
- Se pretender alterar a sua dieta habitual, fale primeiro com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro, uma vez que a alteração da dieta poderá alterar as suas necessidades de Xultophy.

Como manusear Xultophy

Xultophy é uma caneta pré-cheia com um sistema de marcação de dose.

- Xultophy é administrado em “unidades de dose”. O marcador de doses na caneta mostra o número de unidades de dose.
- Uma unidade de dose contém 1 unidade de insulina degludec e 0,036 mg de liraglutido.
- A dose diária máxima de Xultophy é de 50 unidades de dose (50 unidades de insulina degludec e 1,8 mg de liraglutido).

Leia atentamente as “Instruções sobre como utilizar” no verso deste folheto e utilize a caneta de acordo com as indicações.

Verifique sempre o rótulo da caneta antes de injetar o medicamento, para assegurar que utiliza a caneta correta.

Como administrar a injeção

Antes de utilizar Xultophy pela primeira vez, o seu médico ou enfermeiro irá mostrar-lhe como deve administrar a injeção.

- Xultophy é administrado através de uma injeção sob a pele (por via subcutânea). Não injete numa veia nem num músculo.
- Os melhores pontos para se autoinjetar são as coxas, a parte superior dos braços ou a barriga ao nível da cintura (abdómen).
- Mude o local na área de administração da injeção todos os dias para reduzir o risco de desenvolver inchaços e deformações na pele (ver secção 4).
- Utilize sempre uma agulha nova em cada injeção. A reutilização de agulhas pode aumentar o risco de entupimento das agulhas, o que pode levar à administração de doses incorretas. Deite a agulha fora em segurança após cada utilização.
- Não utilize uma seringa para retirar a solução da caneta, para evitar erros de dose e uma potencial sobredosagem.

São fornecidas instruções de utilização mais pormenorizadas no verso deste folheto.

Não utilize Xultophy:

- Se a caneta estiver danificada ou não tiver sido conservada corretamente (ver secção 5).
- Se o líquido que observa pela janela da caneta não tiver um aspeto límpido e incolor.

Utilização em doentes idosos (65 anos de idade ou mais)

Xultophy pode ser utilizado em doentes idosos, mas, neste caso, poderá ser necessário verificar mais frequentemente o nível de açúcar no sangue. Fale com o seu médico sobre as alterações na sua dose.

Se tiver problemas de rins ou de fígado

Se tiver problemas de rins ou de fígado, poderá ser necessário verificar o seu nível de açúcar no sangue mais frequentemente. Fale com o seu médico sobre as alterações na sua dose.

Se utilizar mais Xultophy do que deveria

Se utilizar mais Xultophy do que deveria, o seu nível de açúcar no sangue poderá baixar (hipoglicemia) ou poderá sentir-se doente (náuseas ou vômitos). Se o seu nível de açúcar no sangue baixar, siga os conselhos na secção 4 “Nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia)”.

Caso se tenha esquecido de utilizar Xultophy

Se se esquecer de uma dose, injete a dose em falta quando se aperceber de tal, certificando-se de que garante um mínimo de 8 horas entre doses. Caso se aperceba de que se esqueceu de tomar a dose anterior no momento de tomar a dose seguinte, não injete uma dose a dobrar.

Se parar de utilizar Xultophy

Não pare a utilização de Xultophy sem falar com o seu médico. Se parar de utilizar Xultophy, tal poderá levar a um nível de açúcar no sangue muito alto. Siga os conselhos na secção 4 “Nível alto de açúcar no sangue (hiperglicemia)”.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Poderão ocorrer os seguintes efeitos indesejáveis graves com a administração deste medicamento:

- Nível baixo de açúcar no sangue (muito frequente: pode afetar mais de 1 em 10 pessoas). Se o seu nível de açúcar no sangue ficar baixo, pode desmaiar (ficar inconsciente). A hipoglicemia grave pode causar lesões cerebrais e pode ser perigosa. Se tiver sinais de um nível

baixo de açúcar no sangue, tome medidas para aumentar o seu nível de açúcar no sangue imediatamente. Siga os conselhos em “Nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia)” mais abaixo nesta secção.

- Reação alérgica grave (reação anafilática) (desconhecida: não é possível calcular a frequência a partir dos dados disponíveis).

Se tiver uma reação alérgica grave a qualquer um dos componentes de Xultophy, pare de utilizar Xultophy e fale com um médico imediatamente. Os sinais de uma reação alérgica grave são:

- as reações locais espalham-se por outras partes do corpo
- deixa de se sentir bem subitamente e apresenta transpiração
- sente dificuldade em respirar
- tem um batimento rápido do coração ou sente tonturas.

Alterações da pele no local de injeção:

Se injetar insulina no mesmo local, o tecido adiposo tanto pode encolher (lipoatrofia) como aumentar de espessura (lipohipertrofia) (pode afetar até 1 em 100 pessoas). Os nódulos sob a pele podem também ser causados pela acumulação de uma proteína chamada amiloide (amiloidose cutânea; a frequência com que ocorre não é conhecida). A insulina poderá não funcionar muito bem se for injetada numa área irregular, encolhida ou espessa. Altere o local da injeção a cada injeção para ajudar a evitar essas alterações na pele.

Outros efeitos indesejáveis incluem:

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Tonturas.
- Diminuição do apetite, sensação de enjoo ou má disposição (náuseas ou vômitos), diarreia, prisão de ventre, indigestão (dispepsia), inflamação do revestimento do estômago (gastrite), dor de estômago, azia ou inchaço – estes desaparecem, geralmente, ao fim de alguns dias ou semanas.
- Reações no local da injeção. Os sinais poderão incluir nódoa negra, hemorragia, dor, vermelhidão, erupção na pele com comichão, inchaço ou comichão – estes desaparecem, geralmente, ao fim de alguns dias. Se não desaparecerem após algumas semanas, consulte o seu médico. Pare de utilizar Xultophy e fale com um médico imediatamente, se as reações se agravarem.
- aumento de enzimas pancreáticas, como a lipase e a amilase.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Erupção na pele com comichão (inchaços vermelhos na pele que, por vezes, causam comichão).
- Reações alérgicas (hipersensibilidade), tais como erupção na pele, comichão e inchaço da cara.
- Desidratação (perda de líquidos do organismo) – é importante que beba muitos líquidos para parar a desidratação.
- Arroto (eructação) e gases (flatulência).
- Erupção na pele.
- Comichão.
- Aumento do ritmo do coração.
- Pedras na vesícula.
- Inflamação da vesícula biliar.
- Alteração do paladar

Desconhecida (não é possível calcular a frequência a partir dos dados disponíveis)

- Inflamação do pâncreas (pancreatite).
- Atraso no esvaziamento do estômago.
- Inchaço dos braços ou das pernas (edema periférico) – quando começar a utilizar o medicamento, o corpo poderá fazer uma retenção de líquidos superior ao necessário. Esta situação provoca um inchaço nos tornozelos e noutras articulações. Geralmente, é uma situação que dura pouco tempo.

Efeitos gerais do tratamento da diabetes

► *Nível baixo de açúcar no sangue (hipoglicemia)*

Pode ocorrer um nível baixo de açúcar no sangue se:

- beber bebidas alcoólicas
- fazer mais exercício do que o habitual
- comer muito pouco ou falhar uma refeição
- utilizar demasiado Xultophy.

Sinais de aviso de um nível baixo de açúcar no sangue - podem surgir rapidamente

Dor de cabeça, fala lenta e indistinta, batimento rápido do coração, suores frios, pele fria e pálida, enjoo (náuseas), sensação de muita fome, tremores, sensação de nervosismo ou ansiedade, sensação invulgar de cansaço, fraqueza e sonolência ou sensação de desorientação, dificuldades de concentração, alterações temporárias na visão.

O que fazer se tiver um nível baixo de açúcar no sangue:

- Coma alguns rebuçados ou outros alimentos muito açucarados, como doces, bolachas ou sumo de fruta (traga sempre consigo alguns rebuçados ou alimentos muito açucarados, para estar prevenido).
- Se possível, meça o seu nível de açúcar no sangue e descanse. Poderá ter de medir o seu nível de açúcar no sangue mais do que uma vez. Isso porque a melhoria do nível de açúcar no sangue poderá não acontecer imediatamente.
- Aguarde até os sintomas de nível baixo de açúcar no sangue desaparecerem ou até o nível de açúcar no sangue estabilizar. Em seguida, continue o tratamento com o medicamento como habitualmente.

O que as outras pessoas precisam de fazer se desmaiarem:

Informe todas as pessoas com quem convive de que tem diabetes. Informe-as acerca do que poderia acontecer se o seu nível de açúcar no sangue ficar baixo, incluindo o risco de desmaiar.

Informe as pessoas de que se desmaiarem, devem:

- virá-lo de lado
- pedir ajuda médica imediatamente
- **não** lhe dar nada para comer ou beber, uma vez que poderá sufocar.

Pode recuperar mais rapidamente do estado de inconsciência se receber glucagon. Este tratamento apenas poderá ser administrado por alguém que saiba como utilizar o produto.

- Se lhe for injetado glucagon, irá precisar de açúcar ou um alimento açucarado logo que recupere a consciência.
- Se não responder ao tratamento com glucagon, terá de receber tratamento num hospital.
- Se a hipoglicemia grave e prolongada não for tratada, poderá causar uma lesão cerebral. Esta poderá ser temporária ou permanente. Poderá mesmo provocar a morte.

Fale com o seu médico se:

- o seu nível de açúcar no sangue ficou tão baixo que o levou a desmaiar
- tiver utilizado glucagon
- recentemente teve muitas vezes um nível baixo de açúcar no sangue.

Poderá ser necessário alterar a dose das suas injeções de Xultophy, os alimentos ou o exercício.

► *Nível alto de açúcar no sangue (hiperglicemia)*

Pode ocorrer um nível alto de açúcar no sangue se:

- beber bebidas alcoólicas
- fazer menos exercício do que o habitual
- comer mais do que o habitual
- tiver uma infeção ou febre

- não tiver administrado Xultophy suficiente, administrar repetidamente menos Xultophy do que o que necessita, esquecer-se de administrar Xultophy ou parar a administração de Xultophy sem falar com o seu médico.

Sinais de aviso de um nível alto de açúcar no sangue - de um modo geral, surgem gradualmente

Pele seca e com vermelhidão, sensação de sonolência ou cansaço, boca seca, hálito com cheiro a fruta (acetona), aumento da frequência urinária, sensação de sede, perda de apetite, sensação de má disposição ou enjoo (náuseas ou vômitos).

Estes podem ser sinais de um problema muito grave chamado “cetoacidose”. Trata-se da acumulação de ácidos no sangue, por o sangue estar a decompor gordura em vez de açúcar. Caso não seja tratada, esta situação pode conduzir a coma diabético e, eventualmente, à morte.

O que fazer se tiver um nível alto de açúcar no sangue

- Teste o seu nível de açúcar no sangue.
- Controle a presença de corpos cetónicos no sangue ou na urina.
- Procure auxílio médico imediatamente.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Xultophy

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta e na embalagem, após “VAL”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes da abertura

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C). Manter afastado do gerador de frio. Não congelar.

Durante a utilização

Não congelar. Pode transportar Xultophy consigo e mantê-lo à temperatura ambiente (não superior a 30 °C) ou conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C) durante um máximo de 21 dias. O medicamento deve ser eliminado 21 dias após a abertura inicial.

Mantenha sempre a tampa da caneta pré-cheia colocada quando não estiver a utilizá-la para a proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Xultophy

- As substâncias ativas são a insulina degludec e o liraglutido. Cada ml de solução contém 100 unidades de insulina degludec e 3,6 mg de liraglutido. Cada caneta pré-cheia não utilizada (3 ml) contém 300 unidades de insulina degludec e 10,8 mg de liraglutido.
- Os outros componentes são glicerol, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico e hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para preparações injetáveis. Veja também a secção 2 'Informações importantes sobre alguns componentes de Xultophy' para informação sobre o sódio.

Qual o aspeto de Xultophy e conteúdo da embalagem

Xultophy é uma solução límpida e incolor.

Embalagens de 1, 3, 5 e embalagem múltipla com 10 (2 embalagens de 5) canetas de 3 ml. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

Agora vire a página para obter informações sobre a utilização da sua caneta pré-cheia.

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instruções sobre a utilização de Xultophy 100 unidades/ml + 3,6 mg/ml solução injetável

Leia atentamente estas instruções antes de utilizar a caneta pré-cheia de Xultophy.

Não utilize a caneta sem que tenha recebido formação adequada por parte do seu médico ou enfermeiro.

Comece por se **certificar de que a caneta contém Xultophy**

100 unidades/ml + 3,6 mg/ml e, em seguida, observe as ilustrações abaixo para ficar a conhecer os diferentes elementos que fazem parte da caneta e da agulha.

Se for invisual ou tiver alterações da visão e não puder ver o marcador de doses na caneta, não utilize esta caneta sem ajuda. Obtenha ajuda junto de uma pessoa com boa visão, com formação para utilizar a caneta pré-cheia de Xultophy.

Xultophy é um medicamento que contém insulina degludec e liraglutido.

Xultophy é administrado em “unidades de dose”. Uma unidade de dose contém 1 unidade de insulina degludec + 0,036 mg de liraglutido.

A sua caneta é uma caneta pré-cheia com um sistema de marcação de dose. Contém 3 ml de solução de Xultophy. Administra doses de:

- 1 unidade de dose
- até um **máximo de 50 unidades de dose** (50 unidades de insulina degludec + 1,8 mg de liraglutido)

A sua caneta administra doses com aumentos de 1 unidade de dose. Não faça qualquer conversão da sua dose. As unidades de dose marcadas correspondem ao número indicado no marcador de doses.

A sua caneta foi concebida para ser utilizada com as agulhas descartáveis NovoTwist ou NovoFine até um comprimento de 8 mm e uma espessura de 32G. As agulhas não estão incluídas na embalagem.

Informações importantes

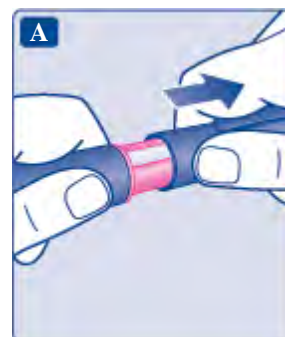
Tenha em especial atenção as seguintes notas, uma vez que são importantes para a utilização em segurança da caneta.

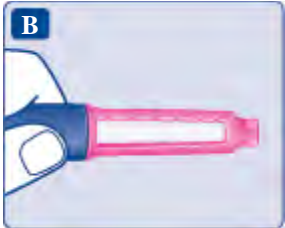





Caneta pré-cheia de Xultophy e agulha (exemplo)



1 Preparação da sua caneta com uma agulha nova

- **Verifique o nome e o rótulo colorido** da sua caneta, para se certificar de que contém Xultophy. Esta verificação é particularmente importante se tomar mais do que um medicamento injetável. A administração do medicamento errado poderá ser prejudicial para a sua saúde.
- **Retire a tampa da caneta.**



<ul style="list-style-type: none"> • Verifique se a solução da caneta tem um aspeto límpido e incolor. Observe através da janela da caneta. Se a solução tiver um aspeto turvo, não utilize a caneta. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Pegue numa agulha nova e retire o selo de proteção. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Encaixe a agulha a direito na caneta. Enrosque até apertar. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Retire a proteção exterior da agulha e guarde-a para mais tarde. Será necessária após a injeção para retirar a agulha da caneta em segurança. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Retire a proteção interior da agulha e deite fora. Se tentar colocá-la de novo, poderá picar-se inadvertidamente com a agulha. Pode aparecer uma gota de solução na ponta da agulha. É normal que tal aconteça, mas continua a ser necessário verificar o fluxo. Coloque uma agulha nova na sua caneta somente quando estiver preparado para administrar a sua injeção. <p>⚠ Utilize sempre uma agulha nova em cada injeção. Deste modo, pode evitar o entupimento das agulhas, contaminação, infeções e administração de doses incorretas.</p> <p>⚠ Nunca utilize uma agulha dobrada ou danificada.</p>	
<p>2 Verificação do fluxo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rode o seletor de dose de forma a selecionar 2 unidades de dose. Certifique-se de que o marcador de doses mostra 2. • O marcador de doses e o indicador de dose mostram a quantidade de unidades de dose de Xultophy que seleciona. 	

- Segure a caneta com a agulha virada para cima.
Bata levemente algumas vezes na parte de cima da caneta, para fazer com que eventuais bolhas de ar subam para o topo.



- **Pressione e mantenha pressionado o botão injetor** até o marcador de doses voltar a 0.
O número 0 tem de ficar alinhado com o indicador de dose.
Deve aparecer uma gota de solução na ponta da agulha.

Poderá permanecer uma pequena gota na ponta da agulha, mas não será injetada.

Se não aparecer qualquer gota, repita os passos 2A a 2C até ao máximo de 6 vezes. Se continuar a não aparecer qualquer gota, troque a agulha e repita os passos 2A a 2C uma vez mais.

Se mesmo assim continuar a não aparecer uma gota de solução, deite a caneta fora e utilize uma nova.



- ! **Certifique-se sempre de que aparece uma gota** na ponta da agulha antes de administrar a injeção. Tal garante que a solução está a fluir. Se não aparecer qualquer gota, **não** injetará qualquer medicamento, mesmo que o marcador de doses se mova. **Tal poderá indicar que a agulha está entupida ou danificada.**

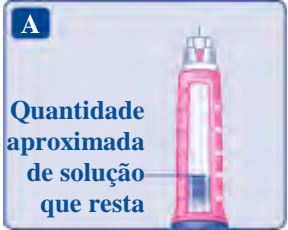

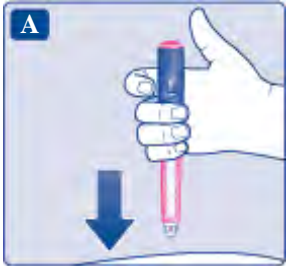
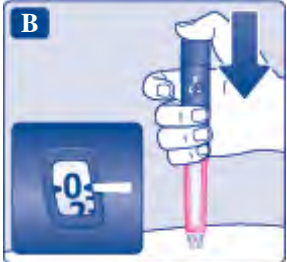
- ! **É importante que verifique sempre o fluxo antes de injetar o medicamento.** Se não verificar o fluxo, poderá administrar uma quantidade insuficiente de medicamento ou mesmo nenhum medicamento. Esta situação pode levar a um aumento do nível de açúcar no sangue.


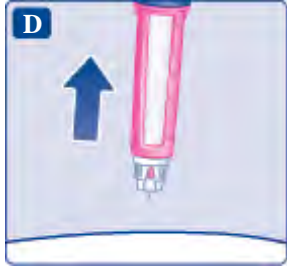
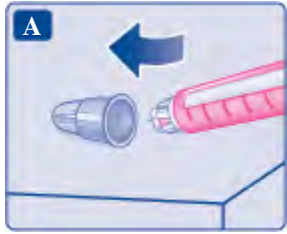
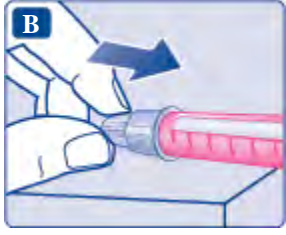
3 Seleção da dose

- **Rode o seletor de dose de forma a selecionar a dose de que necessita.**
O marcador de doses mostra a dose em unidades de dose.
Se selecionar uma dose incorreta, pode rodar o seletor de dose para a frente ou para trás para a dose correta.
A caneta pode marcar um máximo de 50 unidades de dose.
O seletor de dose altera o número de unidades de dose.
Apenas o marcador de doses e o indicador de dose mostram a quantidade de unidades de dose que seleciona por dose.
Pode selecionar até 50 unidades de dose por dose. Quando a sua caneta contém menos de 50 unidades de dose, o marcador de doses pára no número de unidades de dose restante.
O seletor de dose emite um clique diferente ao rodar para a frente, para trás ou ao ultrapassar o número de unidades de dose restante. Não conte os cliques da caneta.

- ! **Utilize sempre o marcador de doses e o indicador de dose para verificar a quantidade de unidades de dose que selecionou antes de injetar o medicamento.**
Não conte os cliques da caneta. Se selecionar e injetar uma dose incorreta, o seu nível de açúcar no sangue poderá ficar alto ou baixo.
Não utilize a escala da caneta, uma vez que mostra apenas a quantidade



<p>aproximada de solução que resta na caneta.</p>	
<p>Qual a quantidade de solução que resta?</p> <ul style="list-style-type: none"> A escala da caneta mostra a quantidade aproximada de solução que resta na caneta. 	
<ul style="list-style-type: none"> Para verificar com precisão a quantidade de solução que resta, utilize o marcador de doses: Rode o seletor de dose até o marcador de doses parar. Se mostrar 50, restam, pelo menos, 50 unidades de dose na caneta. Se mostrar menos de 50, o número mostrado corresponde ao número de unidades de dose que resta na caneta. Se necessitar de uma quantidade de medicamento superior ao que resta na caneta, pode dividir a dose entre duas canetas. <p>⚠ Tenha cuidado para efetuar o cálculo corretamente se dividir a dose. Em caso de dúvida, tome a dose completa com uma nova caneta. Se dividir a dose incorretamente, irá administrar uma quantidade insuficiente ou excessiva de medicamento. Tal poderá aumentar ou diminuir o seu nível de açúcar no sangue.</p>	
<p>4 Injeção da dose</p> <ul style="list-style-type: none"> Introduza a agulha sob a pele tal como o seu médico ou enfermeiro lhe mostrou. Certifique-se de que consegue ver o marcador de doses. Não o tape com os seus dedos. Poderia interromper a injeção. 	
<ul style="list-style-type: none"> Pressione e mantenha pressionado o botão injetor até o marcador de doses mostrar 0. O número 0 tem de ficar alinhado com o indicador de dose. Nesse momento, poderá ouvir ou sentir um clique. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Mantenha a agulha na pele depois de o marcador de doses voltar a 0 e conte lentamente até 6. • Se a agulha for retirada mais cedo, poderá observar um fluxo de solução a sair pela ponta da agulha. Se for esse o caso, não será administrada a dose completa e deverá verificar o seu nível de açúcar no sangue mais frequentemente. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Retire a agulha da pele. Se surgir sangue no local da injeção, pressione ligeiramente. Não esfregue a área. <p>Poderá ver uma gota de solução na ponta da agulha após a injeção. É normal que tal aconteça e não afeta a sua dose.</p> <p>⚠ Verifique sempre o marcador de doses para saber a quantidade de unidades de dose que injeta. Pressione o botão injetor até o marcador de doses mostrar 0. Se o marcador de doses não voltar a 0, a dose completa não foi administrada, o que pode provocar um aumento do nível de açúcar no sangue.</p> <p>Como identificar uma agulha entupida ou danificada?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se 0 não aparecer no marcador de doses depois de pressionar continuamente o botão injetor, poderá estar a utilizar uma agulha entupida ou danificada. • Neste caso, não recebeu qualquer medicamento, apesar de o marcador de doses se ter movido da dose original que marcou. <p>Como agir caso uma agulha esteja entupida? Substitua a agulha, conforme descrito na secção 5 e repita todos os passos desde a secção 1: Prepare a sua caneta com uma agulha nova. Certifique-se de que seleciona a dose completa de que necessita.</p> <p>Nunca toque no marcador de doses quando injetar. Tal pode interromper a injeção.</p>	
<p>5 Após a injeção</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insira a ponta da agulha na respetiva proteção exterior sobre uma superfície plana, sem tocar na agulha nem na proteção exterior. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Quando a agulha estiver tapada, empurre completamente e com cuidado a proteção exterior da agulha. • Desenrosque a agulha e elimine-a com cuidado, de acordo com as instruções do seu médico ou enfermeiro. 	

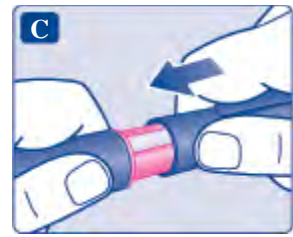
- **Coloque a tampa** na sua caneta após cada utilização para proteger a solução da luz.

Elimine sempre a agulha após cada injeção para assegurar a utilização de uma agulha com a ponta afiada e evitar o entupimento das agulhas. Se a agulha estiver entupida, **não** será injetado qualquer medicamento.

Quando a caneta estiver vazia, deite-a fora **sem** a agulha colocada, conforme as instruções do seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou das autoridades locais.

- ⚠ **Nunca tente voltar a colocar a proteção interior da agulha.** Poderá picar-se com a agulha.

- ⚠ **Retire sempre a agulha da caneta após cada injeção.** Deste modo, pode evitar o entupimento das agulhas, a sua contaminação, infeções, o risco de verter solução e a administração de doses incorretas.



⚠ **Informações importantes adicionais**

- **Tenha sempre consigo uma caneta sobressalente e agulhas novas**, em caso de perda ou dano.
- Mantenha sempre a caneta e as agulhas **fora da vista e do alcance de terceiros**, especialmente de crianças.
- **Nunca partilhe a sua caneta** com outras pessoas. O seu medicamento poderá ser prejudicial para a sua saúde.
- **Nunca partilhe as suas agulhas** com outras pessoas. Tal poderá provocar infeções cruzadas.
- Os profissionais de saúde **têm de ter muito cuidado ao manusear agulhas já utilizadas** – para evitar lesões provocadas pela agulha e infeções cruzadas.

Cuidados a ter com a sua caneta

- **Não deixe a sua caneta no carro** nem noutra local onde possa aquecer ou arrefecer demasiado.
- **Não conserve a sua caneta a temperaturas superiores a 30 °C.**
- **Não exponha a sua caneta ao pó, sujidade ou qualquer tipo de líquido.**
- **Não lave, molhe nem lubrifique a sua caneta.** Se necessário, limpe-a com um detergente suave num pano húmido.
- **Não deixe cair a sua caneta** nem bata com a mesma contra superfícies duras.
Se a deixar cair ou suspeitar que existe algum problema, coloque uma nova agulha e verifique o fluxo antes de administrar a injeção.
- **Não tente voltar a encher a sua caneta.** Quando estiver vazia, terá de ser eliminada.
- **Não tente reparar a sua caneta** nem desmontá-la.