

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xultophy 100 unități/ml + 3,6 mg/ml soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție conține insulină degludec* 100 unități și liraglutid* 3,6 mg.

*Produsă pe *Saccharomyces cerevisiae* prin tehnologie ADN recombinant.

Un stilou injector (pen) preumplut conține 3 ml echivalent cu insulină degludec 300 unități și liraglutid 10,8 mg.

O treaptă de doză conține insulină degludec 1 unitate și liraglutid 0,036 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede, incoloră, izotonă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xultophy este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, în vederea îmbunătățirii controlului glicemiei, ca tratament adăugat la regimul alimentar și exerciții fizice, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat. Pentru rezultatele din studii privind asocieri, efecte asupra controlului glicemic și populația studiată, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Xultophy se administrează o dată pe zi prin injecție subcutanată. Xultophy se poate administra în orice moment al zilei, de preferință în același moment al zilei.

Xultophy trebuie administrat în doze conform nevoilor individuale ale pacienților. Se recomandă optimizarea controlului glicemic prin ajustarea dozelor în funcție de glicemia efectuată în condiții de repaus alimentar.

Poate fi necesară ajustarea dozei dacă pacienții depun efort fizic crescut, își schimbă dieta obișnuită sau în timpul afecțiunilor concomitente.

Pacienții care omit o doză sunt sfătuiți să și-o administreze atunci când constată acest lucru și apoi să revină la orarul obișnuit al administrării dozei zilnice. Întotdeauna, trebuie asigurat un interval de minimum 8 ore între injecții. Această precauție se aplică și în cazurile în care nu este posibilă administrarea la același moment din zi.

Xultophy se administrează în trepte de doză. O treaptă de doză conține insulină degludec 1 unitate și liraglutid 0,036 mg. Stiloul injector (pen) preumplut poate administra între 1 și 50 de trepte de doză, în pași de o treaptă de doză. Doza maximă zilnică de Xultophy este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unități și liraglutid 1,8 mg). Contorul de dozare de pe stiloul injector (pen) indică numărul de trepte de doză.

Asociere la medicamentele antidiabetice cu administrare orală

Doza de Xultophy recomandată pentru începerea tratamentului este de 10 trepte de doză (insulină degludec 10 unități și liraglutid 0,36 mg).

Xultophy se poate asocia la tratamentul antidiabetic oral existent. Dacă se asociază Xultophy la tratamentul cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare scăderea dozei de sulfoniluree (vezi pct. 4.4).

Schimbare de la agoniști de receptor GLP-1

Tratamentul cu agoniști de receptor GLP-1 trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Xultophy. În cazul schimbării de la agoniști de receptor GLP-1, doza inițială de Xultophy recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unități și liraglutid 0,6 mg) (vezi pct. 5.1). Doza inițială recomandată nu trebuie depășită. În cazul schimbării de la un agonist de receptor GLP-1 cu durată lungă de acțiune (de exemplu o doză pe săptămână), acțiunea prelungită trebuie luată în considerare. Tratamentul cu Xultophy trebuie inițiat atunci când următoarea doză de agonist de receptor GLP-1 ar trebui administrată. Se recomandă supravegherea atentă a glicemiei în timpul schimbării tratamentului și în săptămânile următoare.

Schimbarea de la orice tratament cu insulină care include și o insulină bazală

Tratamentul cu o altă insulină trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Xultophy. La transferul de la orice alt tratament cu insulină care include o insulină bazală, doza inițială de Xultophy recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unități și liraglutid 0,6 mg) (vezi pct. 4.4 și 5.1). Doza inițială recomandată nu trebuie depășită, dar aceasta poate fi scăzută pentru a evita hipoglicemia în unele cazuri. Se recomandă supravegherea atentă a glicemiei în timpul transferului și în săptămânile următoare.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (≥ 65 de ani)

Xultophy poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza trebuie ajustată în funcție de necesitățile individuale.

Insuficiența renală

Atunci când se utilizează Xultophy la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza trebuie ajustată în funcție de necesitățile individuale. Xultophy nu poate fi recomandat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Insuficiența hepatică

Xultophy poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza trebuie ajustată în funcție de necesitățile individuale. Nu se recomandă utilizarea Xultophy la pacienții cu insuficiență hepatică severă, din cauza componentei liraglutid (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Utilizarea Xultophy la copii și adolescenți nu este relevantă.

Mod de administrare

Xultophy se administrează numai subcutanat. Xultophy nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Xultophy se administrează subcutanat, prin injecție la nivelul coapsei, brațului sau abdomenului. Locurile de injecție trebuie schimbate de fiecare dată în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a reduce riscul de lipodistrofie și amiloidoză cutanată (vezi pct. 4.4 și 4.8). Pentru instrucțiuni suplimentare privind administrarea, vezi pct. 6.6.

Xultophy nu trebuie extras din cartușul stiloului injector preumplut într-o seringă (vezi pct. 4.4)

Pacienții trebuie instruiți să folosească întotdeauna un ac nou. Reutilizarea acelor pentru stilourile care conțin insulină crește riscul de blocare a acelor, ceea ce poate provoca o subdozare sau supradozare. În cazul blocării acelor, pacienții trebuie să respecte indicațiile descrise în instrucțiunile de utilizare care însoțesc prospectul (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la oricare sau la ambele substanțe active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Xultophy nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Hipoglicemie

Hipoglicemia poate să apară dacă doza de Xultophy este mai mare față de necesar. Omiterea unei mese sau efectuarea unui efort fizic intens neplanificat poate să determine hipoglicemie. În cazul administrării în asociere cu sulfoniluree, riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree. Afecțiunile concomitente ale rinichilor, ficatului sau cele ale glandelor suprarenale, hipofizei sau tiroidei pot necesita modificări ale dozei de Xultophy. Pacienții la care controlul glicemiei este mult îmbunătățit (de exemplu prin tratament intensiv) pot prezenta o modificare a simptomelor obișnuite de avertizare ale hipoglicemiei și trebuie sfătuiți cu privire la acest lucru. La pacienții cu diabet zaharat care a debutat cu mult timp în urmă, simptomele obișnuite de avertizare ale hipoglicemiei (vezi pct. 4.8) pot să dispară. Efectul prelungit al Xultophy poate întârzia recuperarea după hipoglicemie.

Hiperglicemie

Folosirea unor doze inadecvate și/sau întreruperea tratamentului antidiabetic pot duce la hiperglicemie și, potențial, la comă hiperosmolară. În situația întreruperii tratamentului cu Xultophy, asigurați-vă că se urmează instrucțiunile pentru tratament antidiabetic alternativ. În plus, afecțiunile concomitente, în special infecțiile, pot cauza hiperglicemie și, prin urmare, pot conduce la un necesar crescut de tratament antidiabetic. De obicei, primele simptome ale hiperglicemiei apar treptat pe parcursul câtorva ore sau zile. Ele includ sete, poliurie, greață, vărsături, somnolență, tegumente uscate și eritematoase, xerostomie, pierdere a apetitului alimentar și respirație cu miros de acetona. În situații de hiperglicemie severă trebuie luată în considerare administrarea de insulină cu acțiune rapidă.

Evenimentele hiperglicemice netratate duc în cele din urmă la comă hiperosmolară/cetoacidoză diabetică, care este potențial letală.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Pacienții trebuie instruiți să alterneze continuu locurile de injecție, pentru a reduce riscul de apariție a lipodistrofiei și amiloidozei cutanate. Există un posibil risc de absorbție întârziată a insulinei sau de reglare insuficientă a glicemiei în urma injectării insulinei în locuri unde au apărut aceste reacții. S-a raportat că schimbarea bruscă a locului de injecție cu o zonă neafectată duce la hipoglicemie. Se recomandă monitorizarea glicemiei după schimbarea locului de injecție dintr-o zonă afectată într-o zonă neafectată și se poate avea în vedere ajustarea dozei de medicament antidiabetic.

Asocierea dintre pioglitazonă și insulină

Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu medicamente care conțin insulină, în special la pacienți cu factori de risc pentru insuficiența cardiacă. Acest fapt trebuie reținut atunci când se ia în considerare administrarea de pioglitazonă în asociere cu Xultophy. În cazul în care această asociere este utilizată, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de insuficiență cardiacă, exces ponderal și edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit în cazul în care se observă o agravare a simptomelor de insuficiență cardiacă.

Tulburări oculare

Intensificarea tratamentului cu insulină, care este o componentă a Xultophy, urmată de îmbunătățirea bruscă a controlului glicemiei se poate asocia cu agravarea temporară a retinopatiei diabetice, în timp ce îmbunătățirea pe termen lung a controlului glicemiei scade riscul de progresie a retinopatiei diabetice.

Formarea de anticorpi

Administrarea Xultophy poate cauza formarea de anticorpi anti-insulină degludec și/sau anti-liraglutid. În cazuri rare, prezența acestor anticorpi poate necesita ajustarea dozelor de Xultophy pentru a corecta tendința spre hiperglicemie sau hipoglicemie. Foarte puțini pacienți au dezvoltat anticorpi anti-insulină degludec specifici, anticorpi cu reacție încrucișată la insulina umană sau anticorpi anti-liraglutid în urma tratamentului cu Xultophy. Formarea de anticorpi nu a fost asociată cu scăderea eficacității Xultophy.

Pancreatită acută

Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniștilor de receptor GLP-1, inclusiv liraglutid. Pacienții trebuie informați asupra simptomelor caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatită, tratamentul cu Xultophy trebuie întrerupt; dacă se confirmă pancreatita acută, tratamentul cu Xultophy nu trebuie reluat.

Reacții adverse asociate tiroidei

Reacții adverse tiroidiene, cum este gușa, au fost raportate în studii clinice cu agoniști ai receptorilor GLP-1, inclusiv liraglutid și, în special, la pacienții cu afecțiuni tiroidiene preexistente. Prin urmare, Xultophy trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Boala inflamatorie intestinală și pareza gastrică diabetică

Nu există nicio experiență privind utilizarea Xultophy la pacienții cu boală inflamatorie intestinală și pareză gastrică diabetică. De aceea nu se recomandă utilizarea Xultophy la acești pacienți.

Deshidratare

În studiile clinice cu agoniști ai receptorilor GLP-1, inclusiv liraglutid, o componentă a Xultophy, au fost raportate semne și simptome de deshidratare, incluzând afectarea funcției renale și insuficiență renală acută. Pacienții tratați cu Xultophy trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în relație cu reacțiile adverse gastro-intestinale și trebuie să ia măsuri de precauție pentru a evita pierderea de lichide.

Evitarea erorilor de medicație

Pacienții trebuie instruiți să verifice întotdeauna înainte de fiecare injectare eticheta stiloului injector (pen) pentru a evita confuziile accidentale între Xultophy și alte medicamente antidiabetice injectabile.

Pacienții trebuie să verifice vizual numărul de unități selectate pe contorul stiloului injector. De aceea, capacitatea pacienților de a citi contorul stiloului injector este o condiție pentru ca pacienții să își poată autoadministra insulina. Pacienții nevăzători sau cu vedere afectată trebuie educați să ceară întotdeauna ajutor sau asistență de la o altă persoană cu vederea bună, care este instruită în utilizarea dispozitivului de administrare a insulinei.

Pentru a evita erorile de dozare și potențialul supradozaj, pacienții și profesioniștii în domeniul sănătății nu trebuie să utilizeze niciodată o seringă pentru a extrage medicamentul din cartușul stiloului injector preumplut.

În cazul blocării acelor, pacienții trebuie să respecte indicațiile descrise în instrucțiunile de utilizare care însoțesc prospectul (vezi pct. 6.6).

Grupe de pacienți care nu au fost studiate

Transferul de la insulina bazală în doze <20 și >50 unități la Xultophy nu a fost studiat.

Nu există nicio experiență terapeutică privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV New York Heart Association (NYHA) și, de aceea, Xultophy nu este recomandat pentru utilizarea la acești pacienți.

Excipienți

Xultophy conține sodiu (23 mg) mai puțin de 1 mmol pe doză, adică practic medicamentul “nu conține sodiu”.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie să fie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacodinamice

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Xultophy.
O serie de substanțe influențează metabolismul glucozei și pot necesita ajustarea dozei de Xultophy.

Următoarele medicamente pot reduce necesarul de Xultophy:
Medicamente antidiabetice, inhibitori de monoaminoxidază (MAO), beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), salicilați, steroizi anabolizanți și sulfonamide.

Următoarele medicamente pot crește necesarul de Xultophy:
Contraceptive orale, tiazide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, simpatomimetice, hormoni de creștere și danazol.

Medicamentele beta-blocante pot masca simptomele hipoglicemiei.
Octreotida/lanreotida pot fie să crească, fie să reducă necesarul de Xultophy.
Alcoolul etilic poate intensifica sau reduce efectul Xultophy de scădere a glicemiei.

Interacțiuni farmacocinetice

Datele *in vitro* sugerează că potențialul de interacțiuni farmacocinetice cu alte medicamente metabolizate prin intermediul CYP sau legate de proteine este redus atât pentru liraglutid, cât și pentru insulina degludec.

Încetinirea ușoară a golirii stomacului indusă de liraglutid poate să influențeze absorbția medicamentelor administrate concomitent pe cale orală. Studiile de interacțiune nu au evidențiat nicio întârziere a absorbției relevantă din punct de vedere clinic.

Warfarina și alți derivați cumarinici

Nu s-au efectuat studii privind aceste interacțiuni. O interacțiune relevantă din punct de vedere clinic cu substanțe active cu solubilitate mică sau cu indice terapeutic îngust, cum este warfarina, nu poate fi exclusă. După inițierea tratamentului cu Xultophy la pacienți în tratament cu warfarină sau alți derivați cumarinici se recomandă monitorizarea mai frecventă a INR (raport internațional normalizat).

Paracetamol

După administrarea unei doze unice de paracetamol 1000 mg, liraglutid nu a modificat expunerea totală la paracetamol. C_{max} a paracetamolului a scăzut cu 31% și t_{max} mediu a fost întârziat cu până la 15 minute. Nu este necesară ajustarea dozei atunci când liraglutid se administrează concomitent cu paracetamol.

Atorvastatină

După administrarea unei doze unice de atorvastatină 40 mg, liraglutid nu a modificat în mod relevant din punct de vedere clinic expunerea totală la atorvastatină. De aceea, nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină atunci când se administrează concomitent cu liraglutid. În cazul administrării concomitente cu liraglutid, C_{max} a atorvastatinei a scăzut cu 38%, iar t_{max} mediu a fost întârziat între 1 oră și 3 ore.

Griseofulvină

După administrarea unei doze unice de griseofulvină 500 mg, liraglutid nu a modificat expunerea totală la aceasta. C_{max} a griseofulvinei a crescut cu 37%, iar t_{max} mediu nu s-a modificat. Nu este necesară ajustarea dozelor de griseofulvină și ale altor substanțe cu solubilitate scăzută și permeabilitate crescută.

Digoxină

Administrarea unei doze unice de digoxină 1 mg cu liraglutid a determinat o scădere a ASC a digoxinei cu 16%; C_{max} a scăzut cu 31%. Timpul mediu până la atingerea concentrației maxime a digoxinei (t_{max}) fost întârziat de la 1 oră la 1,5 ore. Ca urmare a acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de digoxină.

Lisinopril

Administrarea unei doze unice de lisinopril 20 mg cu liraglutid a determinat o scădere a ASC a lisinopril cu 15%; C_{max} a scăzut cu 27%. În cazul administrării concomitente cu liraglutid, t_{max} mediu al lisinopril a fost întârziat de la 6 ore la 8 ore. Ca urmare a acestor rezultate, nu este necesară ajustarea dozei de lisinopril.

Contraceptive orale

După administrarea concomitentă cu o doză unică de contraceptiv oral, liraglutid a scăzut C_{max} de etinilestradiol și levonorgestrel cu 12% și, respectiv, cu 13%. În cazul administrării concomitente cu liraglutid, t_{max} a fost întârziat cu 1,5 ore pentru ambele substanțe. Nu s-a observat niciun efect relevant din punct de vedere clinic privind expunerea totală la etinilestradiol sau levonorgestrel. De aceea, se anticipează că efectul contraceptiv nu va fi influențat în cazul administrării concomitente cu liraglutid.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există nicio experiență clinică în ceea ce privește utilizarea Xultophy, insulină degludec sau liraglutid la gravide. Dacă o pacientă intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă, tratamentul cu Xultophy trebuie întrerupt.

Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animale cu insulină degludec nu au arătat niciun fel de diferențe între insulina degludec și insulina umană în ceea ce privește efectul embriotoxic și teratogen. Studiile efectuate la animale cu liraglutid au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, vezi pct. 5.3. Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Alăptarea

Nu există nicio experiență clinică în ceea ce privește utilizarea Xultophy în perioada de alăptare. Nu se cunoaște dacă insulina degludec sau liraglutid se excretă în laptele uman. Din cauza lipsei de experiență, Xultophy nu trebuie utilizat în timpul alăptării la sân.

La șobolani, insulina degludec a fost eliminată prin lapte; concentrația în lapte a fost mai mică decât în plasmă. Studiile efectuate la animale au evidențiat că excreția în lapte a liraglutid și a metaboliților cu o structură asemănătoare a fost scăzută. Studiile non-clinice cu liraglutid au evidențiat o reducere a creșterii puilor de șobolan alăptați în perioada neonatală, ca urmare a tratamentului (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Nu există nicio experiență clinică în ceea ce privește efectul Xultophy asupra fertilității.

Studiile privind efectele insulinei degludec asupra funcției de reproducere la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra fertilității. În afară de o ușoară descreștere a numărului de implanturi vii, studiile efectuate la animale cu liraglutid nu au indicat efecte dăunătoare asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Capacitatea de concentrare și capacitatea de reacție a pacientului pot fi afectate ca urmare a hipoglicemiei. Aceasta poate constitui un risc în situațiile în care aceste capacități sunt de importanță deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor).

Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii de vehicule. Acest lucru este important mai ales pentru cei care au simptome de avertizare a hipoglicemiei de intensitate mică sau absente sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanțe, recomandarea privind conducerea vehiculelor trebuie reconsiderată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Programul de dezvoltare clinică a medicamentului Xultophy a inclus aproximativ 1900 de pacienți tratați cu Xultophy.

Hipoglicemia și reacțiile adverse gastro-intestinale au fost reacțiile adverse cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului cu Xultophy (vezi mai jos secțiunea „Descrierea reacțiilor adverse selectate”).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse asociate cu Xultophy sunt enumerate mai jos și sunt prezentate în funcție de frecvență și de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Reacții adverse raportate în studiile controlate de fază 3

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Urticarie
	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
	Cu frecvență necunoscută	Reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hipoglicemie
	Frecvente	Apetit alimentar redus
	Mai puțin frecvente	Deshidratare
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Amețeli
	Mai puțin frecvente	Disgeuzie
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață, diaree, vărsături, constipație, dispepsie, gastrită, dureri abdominale, reflux gastroesofagian, distensie abdominală
	Mai puțin frecvente	Erucție, flatulență
	Cu frecvență necunoscută	Pancreatită (inclusiv pancreatită necrozantă) Evacuare gastrică întârziată
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Litiază biliară
	Mai puțin frecvente	Colecistită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
	Mai puțin frecvente	Prurit
	Mai puțin frecvente	Lipodistrofie dobândită
	Cu frecvență necunoscută	Amiloidoză cutanată [†]
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Reacție la nivelul locului de injectare
	Cu frecvență necunoscută	Edeme periferice
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori crescute ale lipazemiei
	Frecvente	Valori crescute ale amilazemiei
	Mai puțin frecvente	Frecvență cardiacă crescută

[†] RA din datele obținute după punerea pe piață a medicamentului.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipoglicemie

Hipoglicemia poate să apară dacă doza de Xultophy este mai mare față de necesar. Hipoglicemia severă poate determina pierdere a conștienței și/sau convulsii și poate avea ca rezultat afectarea temporară sau permanentă a funcției cerebrale sau chiar decesul. Simptomele hipoglicemiei apar, de regulă, brusc. Acestea pot să includă transpirații reci, tegumente palide și reci, oboseală, nervozitate sau tremor, anxietate, senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuită, confuzie, dificultăți de

concentrare, somnolență, senzație exagerată de foame, tulburări de vedere, cefalee, greață și palpitații. Pentru informații privind frecvențele episoadelor de hipoglicemie, vezi pct. 5.1.

Reacții alergice

Pentru Xultophy au fost raportate reacții alergice (manifestate prin semne și simptome precum urticarie (0,3% din pacienții tratați cu Xultophy), erupție cutanată tranzitorie (0,7%), prurit (0,5%) și/sau edem facial (0,2%)). Câteva cazuri de reacții anafilactice cu simptome suplimentare cum sunt hipotensiunea arterială, palpitațiile, dispneea și edemul au fost raportate pe parcursul utilizării după punerea pe piață a liraglutid. Reacțiile anafilactice pot pune viața în pericol.

Reacții adverse gastro-intestinale

Reacțiile adverse gastro-intestinale pot apărea mai frecvent la începutul tratamentului cu Xultophy și, de obicei, se reduc în decurs de câteva zile sau săptămâni de tratament continuu. S-a raportat greața la 7,8% din pacienți, aceasta fiind de natură tranzitorie la majoritatea pacienților. Procentul săptămânal de pacienți la care s-a raportat greață în orice moment în cursul tratamentului a fost sub 4%. La 7,5%, respectiv 3,9% din pacienți, s-au raportat diaree și vărsături. Frecvența diareei și a senzației de greață a fost „frecventă” pentru Xultophy și „foarte frecventă” pentru liraglutid. În plus, s-au raportat constipație, dispepsie, gastrită, dureri abdominale, reflux gastroesofagian, distensie abdominală, eructație, flatulență și apetit alimentar scăzut la mai puțin de 3,6% din pacienții tratați cu Xultophy.

Reacții la nivelul locului de injectare

La 2,6% din pacienții tratați cu Xultophy au fost raportate reacții la nivelul locului de injectare (inclusiv hematom la locul de injectare, durere, hemoragie, eritem, noduli, edem, modificări ale culorii tegumentului, prurit, căldură locală și tumefiere la nivelul locului de injectare). De obicei aceste reacții au fost ușoare și tranzitorii și dispar în mod normal în timpul tratamentului.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofia, lipoatrofia) și amiloidoza cutanată pot apărea la nivelul locului de injectare și pot întârzia absorbția locală a insulinei. Alternarea continuă a locurilor de injectare din cadrul unei anumite regiuni de injectare poate contribui la reducerea sau prevenirea acestor reacții (vezi pct. 4.4).

Creșterea frecvenței cardiace

În cadrul studiilor clinice cu Xultophy s-a observat o creștere medie a frecvenței cardiace de 2-3 bătăi pe minut, față de valoarea de referință. În studiul LEADER nu a fost observat impact clinic pe termen lung al creșterii frecvenței cardiace asupra riscului evenimentelor cardiovasculare observate cu liraglutid (component al Xultophy) (vezi pct. 5.1).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Sunt disponibile date limitate privind supradozajul cu Xultophy.

Poate să apară hipoglicemie dacă doza de Xultophy este mai mare față de necesarul pacientului:

- Episoadele hipoglicemice ușoare pot fi tratate prin administrarea orală de glucoză sau de alte alimente care conțin zahăr. De aceea, se recomandă ca pacienții cu diabet zaharat să aibă întotdeauna asupra lor alimente care conțin zahăr
- Episoadele hipoglicemice severe, când pacientul nu se poate trata singur, pot fi tratate fie prin administrarea intramusculară, subcutanată sau intranazală de glucagon de către o persoană instruită adecvat, fie prin administrarea intravenoasă de glucoză de către personal medical.

Glucosa trebuie administrată intravenos dacă pacientul nu răspunde la glucagon în decurs de 10 până la 15 minute. După recăpătarea conștienței, pentru a preveni recăderile, este recomandată administrarea orală de carbohidrați.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente utilizate în diabetul zaharat, insuline și analogi injectabili, cu acțiune prelungită, codul ATC: A10AE56

Mecanism de acțiune

Xultophy este un medicament combinat care conține insulină degludec și liraglutid cu mecanisme de acțiune complementare pentru un control îmbunătățit al glicemiei.

Insulina degludec este o insulină bazală care formează multi-hexameri solubili după injectarea subcutanată, ceea ce duce la formarea unui depozit din care insulina degludec este continuu și lent absorbită în circulație, ducând la un efect al insulinei degludec de scădere continuă și stabilă a glicemiei, cu o variabilitate zilnică mică a acțiunii insulinei.

Insulina degludec se leagă specific de receptorul pentru insulină umană, ceea ce determină aceleași efecte farmacologice ca și cele ale insulinei umane.

Efectul insulinei degludec de scădere a glicemiei este datorat facilitării pătrunderii glucozei după legarea de receptorii pentru insulină de pe celulele musculare și adipoase și inhibării simultane a eliberării de glucoză din ficat.

Liraglutid este un analog al peptidei umane 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1), cu structură identică în proporție de 97% cu GLP-1 uman, care se leagă de și activează receptorul GLP-1 (GLP-1R). După administrarea subcutanată, profilul de acțiune de lungă durată are la bază trei mecanisme: auto-asocierea, care are ca rezultat o absorbție lentă; legarea de albumină; și o stabilitate enzimatică superioară față de dipeptidil peptidaza IV (DPP-IV) și endopeptidazele neutre (EPN), determinând un timp de înjumătățire plasmatică prelungit.

Acțiunea liraglutid este mediată prin intermediul unei interacțiuni specifice cu receptorii GLP-1 și îmbunătățește controlul glicemiei prin reducerea acesteia în condiții de repaus alimentar și postprandial. Liraglutid stimulează secreția de insulină și reduce secreția prea mare de glucagon într-un mod dependent de valorile glicemiei. Astfel, atunci când glicemia crește, secreția de insulină este stimulată, iar secreția de glucagon este inhibată. Invers, în cazul hipoglicemiei, liraglutid reduce secreția de insulină și nu împiedică secreția de glucagon. De asemenea, mecanismul de scădere a glicemiei implică și o ușoară încetinire a golirii stomacului.

Liraglutid scade greutatea corporală și masa de țesut adipos prin mecanisme care implică reducerea apetitului alimentar și a aportului energetic.

GLP-1 este un regulator fiziologic al apetitului alimentar și consumului de alimente, însă mecanismul exact de acțiune nu este foarte clar. În studiile la animale, administrarea periferică de liraglutid a dus la absorbția în regiuni specifice ale creierului implicate în reglarea apetitului alimentar, unde liraglutid, prin activarea specifică a receptorului GLP-1R, a crescut gradul de sațietate și a scăzut senzația de foame, în acest mod ducând la scăderea greutății corporale.

Receptorii GLP-1 sunt, de asemenea, exprimați în locuri specifice la nivelul cordului, sistemului vascular, sistemului imunitar și rinichilor. La șoarecii cu ateroscleroză, liraglutid a prevenit progresia plăcii la nivelul aortei și a redus inflamația la nivelul plăcii. În plus, liraglutid a avut un efect benefic

asupra concentrațiilor plasmatice ale lipidelor. Liraglutid nu a scăzut dimensiunea plăcii în cazul plăcilor deja formate.

Efecte farmacodinamice

Xultophy are un profil farmacodinamic stabil cu o durată de acțiune care reflectă combinația profilurilor de acțiune individuale ale insulinei degludec și liraglutid și care permite administrarea Xultophy o dată pe zi la orice oră, cu sau fără alimente. Xultophy îmbunătățește controlul glicemiei prin scăderea susținută a valorilor glucozei plasmatice în condiții de repaus alimentar și a valorilor glucozei postprandiale după toate mesele.

Reducerea glicemiei postprandiale a fost confirmată într-un substudiu în cadrul căruia a fost efectuat un test alimentar standardizat de 4 ore la pacienți fără control cu metformină în monoterapie sau în combinație cu pioglitazonă. Xultophy a scăzut variația glucozei postprandiale (media pe 4 ore) semnificativ mai mult decât insulina degludec. Rezultatele pentru Xultophy și liraglutid au fost similare.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea medicamentului Xultophy au fost evaluate în șapte studii de fază 3 randomizate, controlate, cu grupuri paralele, efectuate la populații diferite de subiecți cu diabet zaharat de tip 2 definit de tratamente antidiabetice anterioare. Tratamentele comparatoare au cuprins insulină bazală, terapie GLP-1 RA, placebo și regim bazal-bolus. Studiile au avut o durată de 26 de săptămâni și între 199 și 833 de pacienți au fost randomizați la administrarea de Xultophy. Ulterior, un studiu a fost extins până la 52 săptămâni. În toate studiile, doza inițială a fost utilizată conform indicațiilor aprobate și pentru Xultophy a fost utilizat un tratament cu stabilire treptată a dozei, administrat de două ori pe săptămână (vezi Tabelul 2). Același algoritm de stabilire treptată a dozei a fost aplicat pentru comparatorii de insulină bazală. În șase studii, Xultophy a determinat îmbunătățiri semnificative clinic și statistic în controlul glicemic, versus comparatori, conform măsurării hemoglobinei glicate A_{1c} (HbA_{1c}), în timp ce un studiu a demonstrat o reducere similară a HbA_{1c} în ambele brațe de tratament.

Tabelul 2 Stabilirea treptată a dozelor medicamentului Xultophy

Glicemia din plasmă înainte de micul dejun*		Ajustarea dozei (de două ori pe săptămână)
mmol/l	mg/dl	Xultophy (trepte de doză)
<4,0	<72	-2
4,0-5,0	72-90	0
>5,0	>90	+2

*Glucoza plasmatică auto-monitorizată. În studiul care a investigat Xultophy ca tratament adăugat la terapia cu sulfoniluree, ținta a fost de 4,0-6,0 mmol/l

- Control glicemic

Asociat la medicamentele antidiabetice cu administrare orală

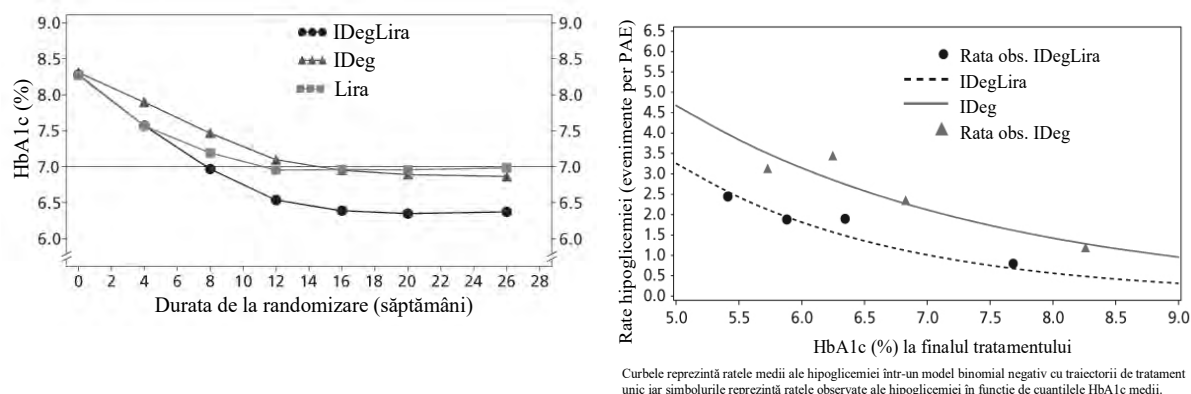
Un studiu de 26 săptămâni randomizat, controlat, deschis care a constatat în adăugarea Xultophy la metformin în monoterapie sau asociat cu pioglitazonă a avut ca rezultat faptul că 60,4% dintre pacienții tratați cu Xultophy au atins ținta de HbA_{1c} <7%, fără episoade de hipoglicemie confirmată, după 26 de săptămâni de tratament. Procentul a fost semnificativ mai mare față de cel observat în tratamentul cu insulină degludec (40,9%, raportul cotelor 2,28, p<0,0001) și similar cu cel observat în tratamentul cu liraglutid (57,7%, raportul cotelor 1,13, p=0,3184). Rezultatele principale ale studiului sunt prezentate în figura 1 și în tabelul 3.

Rata hipoglicemiei confirmate a fost mai mică în cazul administrării de Xultophy, comparativ cu insulina degludec, indiferent de controlul glicemiei, vezi figura 1.

Rata de hipoglicemie severă per pacient- an de expunere (procentul pacienților) definită ca fiind un episod care necesită asistență din partea altei persoane, a fost de 0,01 (2 pacienți din 825) pentru Xultophy, de 0,01 (2 pacienți din 412) pentru insulina degludec și de 0,00 (0 pacienți din 412) pentru liraglutid. Rata evenimentelor hipoglicemice nocturne a fost similară între tratamentul cu Xultophy și cel cu insulina degludec.

Pacienții tratați cu Xultophy, în ansamblu, au prezentat mai puține reacții adverse gastro-intestinale decât pacienții tratați cu liraglutid. Acest lucru poate fi determinat de creșterea mai lentă a dozei componentei liraglutid în timpul inițierii tratamentului în cazul utilizării Xultophy, comparativ cu utilizarea de liraglutid în monoterapie.

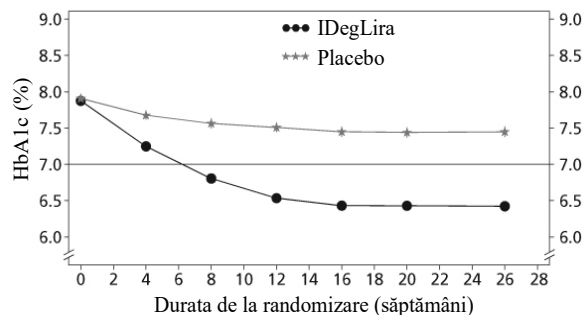
Eficacitatea și siguranța administrării Xultophy au fost susținute până la 52 săptămâni de tratament. Reducerea HbA_{1c} de la momentul inițial la 52 de săptămâni a fost de 1,84% cu Xultophy, cu o diferență de tratament estimată de -0,65%, comparativ cu liraglutid ($p < 0,0001$) și cu -0,46% în comparație cu insulina degludec ($p < 0,0001$). Greutatea corporală a fost redusă cu 0,4 kg, cu o diferență de tratament estimată între Xultophy și insulina degludec de -2,80 kg ($p < 0,0001$), iar rata de hipoglicemie confirmată a rămas la 1,8 evenimente per pacient- an de expunere, menținând o reducere semnificativă a riscului global de hipoglicemie confirmată, comparativ cu insulina degludec.



IDegLira=Xultophy, IDeg=insulina degludec, Lira=liraglutid, Rata obs=rata observată, PAE= pacient /an de expunere

Figura 1 Valoarea HbA_{1c} (%) medie per săptămână de tratament (stânga) și rata hipoglicemiei confirmate per pacient - an de expunere în funcție de valoarea HbA_{1c} (%) medie (dreapta) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlat inadecvat cu metformină în monoterapie sau în asociere cu piglitazonă

Xultophy ca tratament asociat la sulfoniluree în monoterapie sau în combinație cu metformină a fost studiat în cadrul unui studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, cu durata de 26 de săptămâni. Rezultatele principale ale studiului sunt prezentate în figura 2 și în tabelul 3.



IDegLira=Xultophy

Figura 2 Valoarea HbA_{1c} (%) medie pe săptămână de tratament la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlat inadecvat cu sulfoniluree în monoterapie sau în asociere cu metformină

Rata de hipoglicemie severă per pacient - an de expunere (și procentul pacienților) a fost de 0,02 (2 pacienți din 288) pentru Xultophy și de 0,00 (0 pacienți din 146) pentru placebo.

Tabelul 3 Rezultatele la 26 de săptămâni – Asociere cu medicamente pentru scăderea glicemiei administrate pe cale orală

	Asociere cu metformină ± pioglitazonă			Asociere cu sulfoniluree ± metformină	
	Xultophy	Insulină degludec	Liraglutid	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%) Inițial→Sfârșitul studiului Modificare medie <i>Diferență estimată</i>	8,3→6,4 -1,91	8,3→6,9 -1,44 <i>-0,47^{AB} [-0,58; -0,36]</i>	8,3→7,0 -1,28 <i>-0,64^{AB} [-0,75; -0,53]</i>	7,9→6,4 -1,45	7,9→7,4 -0,46 <i>-1,02^{AB} [-1,18; -0,87]</i>
Pacienți (%) care au obținut HbA_{1c} <7% Toți pacienții <i>Raport estimat al cotelor</i>	80,6	65,1 <i>2,38^B [1,78; 3,18]</i>	60,4 <i>3,26^B [2,45; 4,33]</i>	79,2	28,8 <i>11,95^B [7,22; 19,77]</i>
Pacienți (%) care au obținut HbA_{1c} ≤6,5% Toți pacienții <i>Raport estimat al cotelor</i>	69,7	47,5 <i>2,82^B [2,17; 3,67]</i>	41,1 <i>3,98^B [3,05; 5,18]</i>	64,0	12,3 <i>16,36^B [9,05; 29,56]</i>
Rata hipoglicemiei confirmate* per pacient - an de expunere (și procentul pacienților) <i>Raport estimat</i>	1,80 (31,9%)	2,57 (38,6%) <i>0,68^{AC} [0,53; 0,87]</i>	0,22 (6,8%) <i>7,61^B [5,17; 11,21]</i>	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1%) <i>3,74^B [2,28; 6,13]</i>
Greutatea corporală (kg) Inițial→Sfârșitul studiului Modificare medie <i>Diferență estimată</i>	87,2→86,7 -0,5	87,4→89,0 1,6 <i>-2,22^{AB} [-2,64; -1,80]</i>	87,4→84,4 -3,0 <i>2,44^B [2,02; 2,86]</i>	87,2→87,7 0,5	89,3→88,3 -1,0 <i>1,48^B [0,90; 2,06]</i>
FPG (mmol/l) Inițial→Sfârșitul studiului Modificare medie <i>Diferență estimată</i>	9,2→5,6 -3,62	9,4→5,8 -3,61 <i>-0,17 [-0,41; 0,07]</i>	9,0→7,3 -1,75 <i>-1,76^B [2,0; -1,53]</i>	9,1→6,5 -2,60	9,1→8,8 -0,31 <i>-2,30^B [-2,72; -1,89]</i>
Doza de la sfârșitul studiului Insulină degludec (unități) Liraglutid (mg) <i>Diferență estimată, pentru doza insulină degludec</i>	38 1,4	53 - <i>-14,90^{AB} [-17,14; -12,66]</i>	- 1,8	28 1,0	- - -

Pentru valorile inițială, finală și diferența estimată s-au folosit ultimele date individuale disponibile (metoda Last Observation Carried Forward). Intervalul de încredere de 95% este menționat în „[]”

*Hipoglicemie confirmată definită ca hipoglicemie severă (episod care necesită asistența altei persoane) și/sau hipoglicemie minoră (glucoză plasmatică < 3,1 mmol/l indiferent de simptome)

^A Parametrii de studiu cu superioritate confirmată a Xultophy față de comparator

^B p < 0,0001

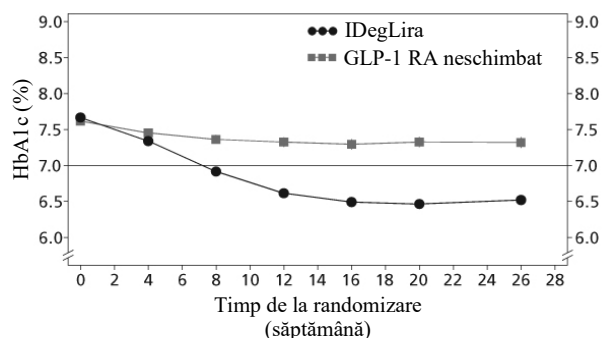
^C p < 0,05

Într-un studiu deschis care a comparat eficacitatea și siguranța administrării Xultophy și insulinei glargin 100 unități/ml, ambele ca terapie adăugată la SGLT2i±OAD, Xultophy a fost superior insulinei glargin în reducerea mediei HbA_{1c} după 26 de săptămâni cu 1,9% (de la 8,2% la 6,3%) față de 1,7% (de la 8,4% la 6,7%), cu o diferență de tratament estimată de -0,36% [-0,50; -0,21]. În comparație cu valoarea inițială, în cazul administrării de Xultophy a rezultat o greutate corporală medie nemodificată, comparativ cu creșterea medie a greutății de 2,0 kg pentru pacienții tratați cu insulină glargin (diferență de tratament estimată -1,92 kg [95% ÎI: -2,64; -1,19]). Procentul pacienților care au prezentat hipoglicemie severă sau hipoglicemie simptomatică confirmată prin măsurarea glucozei

sanguine a fost de 12,9% în grupul cu Xultophy și de 19,5% în grupul cu insulină glargin (raport de tratament estimat 0,42 [95% II: 0,23; 0,75]). Doza zilnică medie de insulină la sfârșitul studiului a fost de 36 unități pentru pacienții tratați cu Xultophy și de 54 unități pentru pacienții tratați cu insulină glargin.

Schimbarea de la tratamentul cu agonisti de receptor GLP-1

Transferul de la tratamentul cu agonisti de receptor GLP-1 la Xultophy, comparativ cu tratamentul neschimbat cu agonisti de receptor GLP-1 (administrat conform indicației) au fost evaluate într-un studiu randomizat, deschis, cu durata de 26 de săptămâni, efectuat la pacienți cu diabet zaharat tip 2, inadecvat controlați cu agonisti de receptor GLP-1 și metformină în monoterapie (74,2%) sau în asocieră cu pioglitazonă (2,5%), sulfoniluree (21,2%) sau ambele (2,1%). Rezultatele principale ale studiului sunt prezentate în figura 3 și în tabelul 4.



IDegLira=Xultophy, GLP-1 RA=GLP- agonist de receptor

Figura 3 Media HbA_{1c} (%) pe săptămână de tratament la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 controlat inadecvat cu agonist de treceptor GLP-1

Rata hipoglicemiei severe per pacient - an de expunere (procent de pacienți) a fost de 0,01 (1 pacient din 291) pentru Xultophy și de 0,00 (0 pacienți din 199) pentru agonisti de receptor GLP-1.

Tabel 4 Rezultatele la 26 de săptămâni – Transferul de la agonisti de receptor GLP-1

	Schimbare de la agonisti de receptor GLP-1	
	Xultophy	GLP-1 agonist de receptor
N	292	146
HbA_{1c} (%)		
Inițial→Sfârșitul studiului	7,8→6,4	7,7→7,4
Modificare medie	-1,3	-0,3
Diferență estimată		-0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Pacienți (%) care au obținut HbA_{1c} <7%		
Toți pacienții	75,3	35,6
Raport estimat al cotelor		6,84 ^B [4,28; 10,94]
Pacienți care au obținut HbA_{1c} ≤6.5%		
Toți pacienții	63,0	22,6
Raport estimat al cotelor		7,53 ^B [4,58; 12,38]
Rata hipoglicemiei confirmate* per pacient - an de expunere (și procentajul pacienților)		
Raport estimat	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%) 25,36 ^B [10,63; 60,51]
Greutate corporală (kg)		
Inițial→Sfârșitul studiului	95,6→97,5	95,5→94,7
Modificare medie	2,0	-0,8
Diferență estimată		2,89 ^B [2,17; 3,62]
FPG (mmol/L)		
Inițial→Sfârșitul studiului	9,0→6,0	9,4→8,8
Modificare medie	-2,98	-0,60
Diferență estimată		-2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Doza de la sfârșitul studiului		
Insulină degludec (unități)	43	Doza de agonist de receptor GLP-1 se continuă neschimbată față de valoarea inițială
Liraglutid (mg)	1,6	
Diferență estimată, doza insulină degludec		

Pentru valorile inițială, finală și diferența estimată s-au folosit ultimele date individuale disponibile (metoda Last Observation Carried Forward) Intervalul de încredere de 95% este menționat în „[]”

*Hipoglicemie confirmată definită ca hipoglicemie severă (episod care necesită asistența altei persoane) și/sau hipoglicemie minoră (glucoză plasmatică <3,1 mmol/l indiferent de simptome)

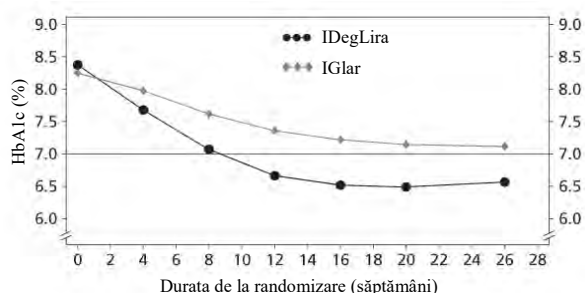
^A Parametri de studiu cu superioritate confirmată a Xultophy față de comparator

^B p<0,0001

Schimbarea de la tratamentul cu insulină bazală

Transferul pacienților de la administrarea de insulină glargin (100 unități/ml) la terapia cu Xultophy sau intensificarea tratamentului cu insulină glargin la pacienții controlați insuficient cu insulină glargin (20-50 unități) și metformină a fost studiată într-un studiu de 26 săptămâni. Doza maximă permisă în studiu a fost de 50 trepte de doză pentru Xultophy, în timp ce nu a fost stabilită nicio doză maximă pentru insulină glargin. 54,3% din pacienți la care s-a administrat Xultophy au atins ținta de HbA_{1c} <7% fără episoade de hipoglicemie confirmată comparativ cu 29,4% din pacienți la care s-a administrat insulină glargin (raportul cotelor 3,24, p<0,001).

Rezultatele principale ale studiului sunt prezentate în figura 4 și în tabelul 5.

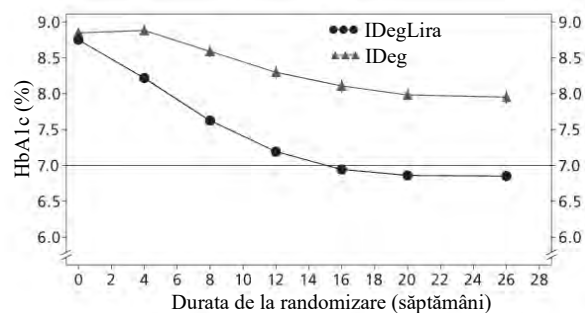


IDegLira=Xultophy, IGlar=insulina glargin

Figura 4 Valoarea HbA_{1c} (%) medie pe săptămână de tratament la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 inadecvat controlați cu insulină glargin

Rata de hipoglicemie severă per pacient - an de expunere (și procentajul pacienților) a fost de 0,00 (0 pacienți din 278) pentru Xultophy și de 0,01 (1 pacient din 279) pentru insulina glargin. Rata evenimentelor hipoglicemice nocturne a fost semnificativ mai mică cu Xultophy, comparativ cu insulina glargin (raport estimat al tratamentului 0,17, p<0,001).

Într-un al doilea studiu, transferul de la insulina bazală la Xultophy sau insulină degludec a fost investigat într-un studiu randomizat, dublu-orb, de 26 de săptămâni, la pacienți controlați inadecvat cu insulină bazală (20-40 unități) și metformină în monoterapie sau în asocieră cu sulfoniluree/glinide. Administrarea de insulină bazală și sulfoniluree/glinide a fost întreruptă la randomizare. Doza maximă permisă a fost de 50 de trepte de doză pentru Xultophy și 50 de unități pentru insulină degludec. 48,7% dintre pacienți tratați cu Xultophy au atins ținta de HbA_{1c} <7% fără episoade de hipoglicemie confirmată. Aceasta înseamnă o proporție semnificativ mai mare față de cea observată la insulina degludec (15,6%, raportul cotelor 5,57, p<0,0001). Rezultatele principale ale studiului sunt prezentate în figura 5 și în tabelul 5.



IDegLira=Xultophy, IDeg=insulină degludec

Figura 5 Valoarea HbA_{1c} (%) medie pe săptămână de tratament la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 inadecvat controlați cu insulină bazală

Rata de hipoglicemie severă per pacient - an de expunere (și procentajul pacienților) a fost de 0,01 (1 pacient din 199) pentru Xultophy și de 0,00 (0 pacienți din 199) pentru insulina degludec. Rata evenimentelor hipoglicemice nocturne a fost similară în cazul tratamentului cu Xultophy și insulina degludec.

Tabel 5 Rezultatele la 26 de săptămâni – Transferul de la insulina bazală

	Transferul de la insulina glargin (100 unități/ml)		Transferul de la insulina bazală (NPH, insulina detemir, insulina glargin)	
	Xultophy	Insulina glargin, fără limitare a dozelor	Xultophy	Insulina degludec, maximum 50 unități permise
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%) Inițial→Sfârșitul studiului Modificare medie <i>Diferență estimată</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]
Pacienți (%) care au obținut HbA_{1c} <7% Toți pacienții <i>Raport estimat al cotelor</i>	71,6	47,0 3,45 ^B [2,36; 5,05]	60,3	23,1 5,44 ^B [3,42; 8,66]
Pacienți (%) care au obținut HbA_{1c} ≤6.5% Toți pacienții <i>Raport estimat al cotelor</i>	55,4	30,8 3,29 ^B [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66 ^B [3,37; 9,51]
Rata hipoglicemiei confirmate* per pacient - an de expunere (și procentul pacienților) <i>Raport estimat</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]
Greutatea corporală (kg) Inițial→Sfârșitul studiului Modificare medie <i>Diferență estimată</i>	88,3→86,9 -1,4	87,3→89,1 1,8 -3,20 ^{AB} [-3,77; -2,64]	95,4→92,7 -2,7	93,5→93,5 0,0 -2,51 ^B [-3,21; -1,82]
FPG (mmol/l) Inițial→Sfârșitul studiului Modificare medie <i>Diferență estimată</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]
Doza de la sfârșitul studiului Insulină (unități) Liraglutid (mg) <i>Diferență estimată, pentru doza de insulină bazală</i>	41 1,5	66 ^D - -25,47 ^B [-28,90; -22,05]	45 1,7	45 - -0,02 [-1,88; 1,84]

Pentru valorile inițială, finală și diferența estimată s-au folosit ultimele date individuale disponibile (metoda Last Observation Carried Forward). Intervalul de încredere de 95% este menționat în „[]”

*Hipoglicemie confirmată definită ca hipoglicemie severă (episod care necesită asistența altei persoane) și/sau hipoglicemie minoră (glucoză plasmatică <3,1 mmol/l indiferent de simptome)

^A Parametrii de studiu cu superioritate confirmată a Xultophy față de comparator

^B p<0,0001

^C p<0,05

^D Valoarea medie a dozei de insulină glargin administrată înainte de studiu a fost de 32 unități

Tratamentul cu Xultophy, comparativ cu tratamentul cu insulină în regim bazal-bolus constând în administrarea de insulină bazală (insulină glargin 100 unități/ml) în asociere cu insulină bolus (insulină aspart) a fost urmărit într-un studiu de 26 de săptămâni la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 inadecvat controlați cu insulină glargin și metformină a demonstrat o reducere similară a HbA_{1c} în cele două grupuri (valoarea medie de la 8,2% la 6,7% în ambele grupuri). În ambele grupuri, 66%–67% dintre pacienți au atins o valoare a HbA_{1c} <7%. În comparație cu momentul inițial s-a constatat o reducere medie a greutății corporale de 0,9 kg pentru Xultophy și o creștere medie de 2,6 kg la pacienții tratați cu insulină în regim bazal-bolus iar diferența estimată a tratamentului a fost de -3,57 kg [95% ÎI: -

4,19;-2,95]. Procentul de pacienți care au avut hipoglicemii severe sau simptomatice, confirmate prin valoarea glicemiei, a fost de 19,8% la grupul tratat cu Xultophy și de 52,6% la grupul cu administrare de insulină în regim bazal-bolus, iar rata raportului estimată a fost de 0,11 [95%II: 0,08-0,17]. Doza totală de insulină zilnică la sfârșitul studiului a fost de 40 de unități pentru pacienții tratați cu Xultophy și de 84 de unități (52 de unități de insulină bazală și 32 de unități de insulină bolus) pentru pacienții tratați cu insulină în regim bazal-bolus.

- Siguranța cardiovasculară

Nu s-au efectuat studii cu Xultophy în ceea ce privește rezultatele cardiovasculare.

Liraglutid (Victoza)

Studiul Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) a fost un studiu multicentric, controlat placebo, dublu orb. 9340 pacienți au fost randomizați aleatoriu la administrarea de liraglutid (4668) sau placebo (4672), ambele în asocieră cu standardele de îngrijire pentru HbA_{1c} și factori de risc cardiovascular (CV). Rezultatele cu privire la criteriul de evaluare principal sau statusul vital la sfârșitul studiului au fost disponibile pentru 99,7% și 99,6% dintre participanții randomizați la administrare de liraglutid și respectiv la placebo. Durata observării a fost de minimum 3,5 ani și până la maximum 5 ani. Populația din studiu a inclus pacienți cu vârsta ≥65 ani (n=4329) și ≥75 ani (n=836) și pacienți cu insuficiență renală ușoară (n=3907), insuficiență renală moderată (n=1934) sau insuficiență renală severă (n=224). Vârsta medie a fost de 64 de ani, iar valoarea medie a IMC a fost de 32,5 kg/m². Durata medie a diabetului a fost de 12,8 ani.

Criteriul de evaluare principal a fost timpul de la randomizare până la prima apariție a oricăror evenimente adverse cardiovasculare majore (EACM): decesul CV, infarctul miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal. Liraglutid a fost superior în prevenirea EACM, comparativ cu placebo (figura 6).

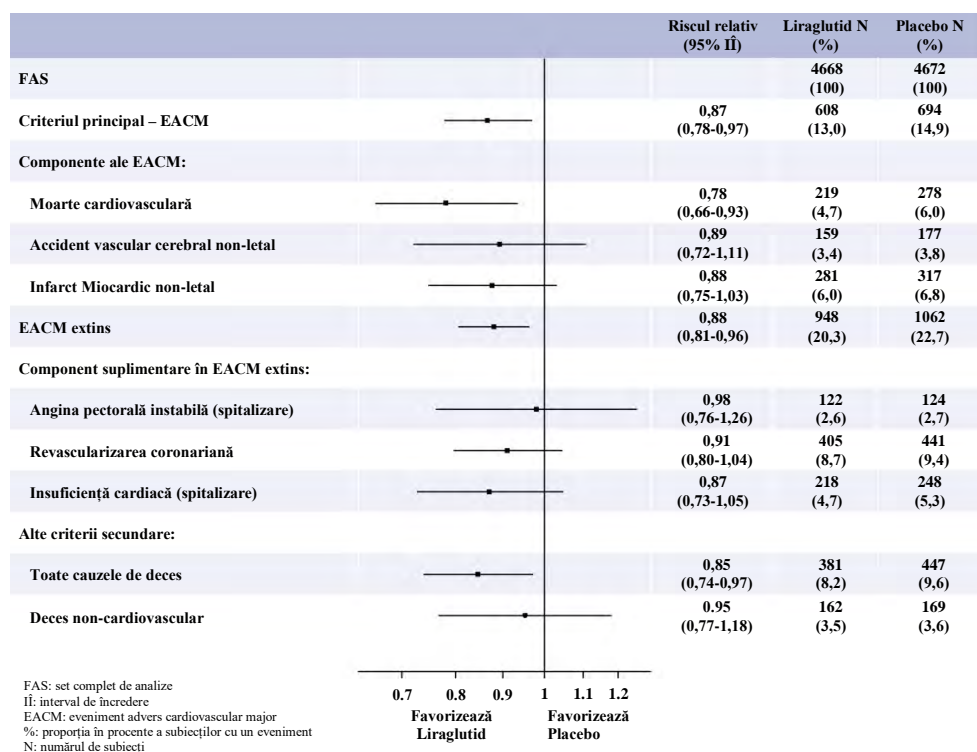


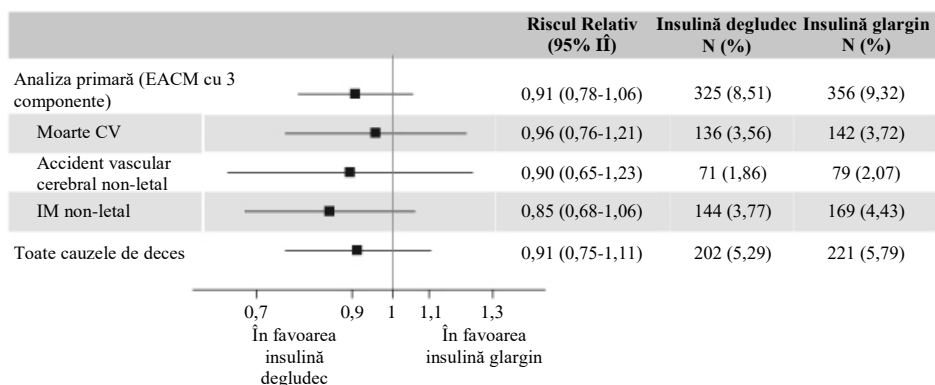
Figura 6 Graficul de analiză a tipurilor de evenimente cardiovasculare individuale - populația FAS

O reducere a HbA_{1c} de la momentul inițial până în luna 36 a fost observată cu liraglutid, față de placebo, în plus față de standardele de îngrijire (-1,16% față de -0,77%, diferența de tratament estimată [ETD] -0,40% [-0,45; -0,34]).

Insulină degludec (Tresiba)

DEVOTE a fost un studiu clinic randomizat, dublu orb și pe bază de evenimente, cu o durată medie de 2 ani, care a comparat siguranța cardiovasculară a insulinei degludec față de insulina glargin (100 unități/ ml) la 7637 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc crescut de evenimente cardiovasculare. Criteriul de evaluare principal a fost timpul de la randomizare până la prima apariție a unui eveniment cardiovascular major cu 3 componente (EACM) definit ca deces cardiovascular, infarct miocardic non-lethal sau accident vascular cerebral non-lethal. Studiul a fost conceput ca un studiu de non-inferioritate, pentru a exclude o rată a riscului EACM cu limita prespecificată de 1,3 și a comparat insulina degludec cu insulina glargin. S-a confirmat siguranța cardiovasculară a insulinei degludec, în comparație cu insulina glargin (RR 0,91 [0,78; 1,06]) (figura 7).

La momentul inițial, HbA_{1c} a fost de 8,4% în ambele grupuri de tratament și după 2 ani HbA_{1c} a fost de 7,5% atât cu insulină degludec, cât și cu insulină glargin.



N: număr de subiecți cu un prim eveniment confirmat de EAC pe parcursul studiului. %: Procentul subiecților cu un prim eveniment confirmat de EAC în raport cu numărul de subiecți randomizați. EAC: Comitetul de adjudecare a evenimentelor. CV: Cardiovascular. IM: Infarct Miocardic. Î: interval de încredere de 95%.

Figura 7 Analiza criteriului compus EACM cu 3 componente și a rezultatelor cardiovasculare individuale în studiul DEVOTE

- Secreția de insulină/funcția celulelor beta

Xultophy îmbunătățește funcția celulelor beta, comparativ cu insulina degludec, conform măsurătorilor pe baza modelului homeostatic al evaluării funcției celulelor beta (HOMA-β). S-a demonstrat îmbunătățirea secreției de insulină, comparativ cu insulina degludec, ca răspuns la un test alimentar standardizat în cazul a 260 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, după 52 de săptămâni de tratament. Nu există date disponibile pentru perioada de după cele 52 de săptămâni de tratament.

- Tensiunea arterială

La pacienții inadecvat controlați cu metformină în monoterapie sau în asocieră cu pioglitazonă, Xultophy a scăzut tensiunea arterială sistolică medie cu 1,8 mmHg, comparativ cu o scădere de 0,7 mmHg cu insulină degludec și 2,7 mmHg cu liraglutid. La pacienții inadecvat controlați cu sulfoniluree în monoterapie sau în asocieră cu metformină, scăderea a fost de 3,5 mmHg cu Xultophy și de 3,2 mmHg cu placebo. Diferențele din punct de vedere statistic nu au fost semnificative. În trei studii clinice, la pacienții inadecvat controlați cu insulină bazală a scăzut tensiunea arterială sistolică cu 5,4 mmHg cu Xultophy și cu 1,7 mmHg cu insulină degludec, cu o diferență estimată de tratament semnificativă statistic de -3,71 mmHg (p=0,0028), scăzută cu 3,7 mmHg cu Xultophy față de 0,2 mmHg cu insulină glargin, cu o diferență estimată de tratament semnificativă statistic de -3,57 mmHg (p<0,001) și scăzută cu 4,5 mmHg cu Xultophy față de 1,16 mmHg cu insulină glargin U100 asociată cu insulină aspart, cu o diferență estimată de tratament semnificativă statistic de -3,70 mmHg (p=0,003).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Xultophy la toate subgrupele de copii și adolescenți cu diabet zaharat tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În general, proprietățile farmacocinetice ale insulinei degludec și a liraglutid nu au fost influențate într-un mod relevant clinic atunci când acestea au fost administrate sub formă de Xultophy, comparativ cu administrarea sub formă de injecții independente de insulină degludec și liraglutid.

Datele următoare reflectă proprietățile farmacocinetice ale Xultophy, exceptând cazul în care se menționează că datele prezentate provin din administrarea insulinei degludec sau a liraglutid în monoterapie.

Absorbție

Expunerea globală la insulina degludec a fost echivalentă prin administrarea de Xultophy, comparativ cu administrarea de insulină degludec în monoterapie, în timp ce C_{max} a fost mai mare cu 12%. Expunerea globală la liraglutid a fost echivalentă prin administrarea de Xultophy, comparativ cu administrarea de liraglutid în monoterapie, în timp ce C_{max} a fost mai mic cu 23%. Se consideră că diferențele nu sunt relevante din punct de vedere clinic, deoarece tratamentul cu Xultophy este inițiat și ajustat în funcție de ținta glicemică individuală.

Expunerea la insulina degludec și liraglutid a crescut proporțional cu doza de Xultophy, pe întregul interval de doze, conform unei analize farmacocinetice a grupelor de pacienți.

Profilul farmacocinetic al Xultophy corespunde cu administrarea unei doze o dată pe zi, iar concentrația stabilă de insulină degludec și liraglutid se atinge după 2-3 zile de administrare zilnică.

Distribuție

Insulina degludec și liraglutid se leagă în proporție foarte mare (>99% și, respectiv >98%) de proteinele plasmatiche.

Metabolizare

Insulina degludec

Degradarea insulinei degludec este similară degradării insulinei umane; toți metaboliții formați sunt inactivi.

Liraglutid

În 24 de ore de la administrarea unei doze unice de liraglutid marcat radioactiv [^3H] unor subiecți sănătoși, principala componentă în plasmă era liraglutid intact. În plasmă au fost identificați doi metaboliți minori ($\leq 9\%$ și $\leq 5\%$ din expunerea totală la radioactivitatea plasmatică). Liraglutid este metabolizat similar proteinelor mari, fără a se fi identificat un anumit organ ca principală cale de eliminare.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al insulinei degludec este de aproximativ 25 de ore, iar timpul de înjumătățire plasmatică al liraglutid este de aproximativ 13 ore.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Pe baza rezultatelor analizei datelor farmacocinetice provenite de la un grup de pacienți incluzând pacienți adulți cu vârste de până la 83 de ani tratați cu Xultophy, vârsta nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii Xultophy.

Sex

Pe baza rezultatelor analizei datelor farmacocinetice provenite de la un grup de pacienți, sexul nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii Xultophy.

Origine etnică

Pe baza rezultatelor analizei datelor farmacocinetice provenite de la un grup de pacienți care a inclus pacienți aparținând rasei albe, negre, indiană, asiatică și hispanică, originea etnică nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii Xultophy.

Insuficiența renală

Insulina degludec

Nu există diferențe în ceea ce privește farmacocinetica insulinei degludec între subiecții sănătoși și pacienții cu insuficiență renală.

Liraglutid

Expunerea la liraglutid a fost mai mică la pacienții cu insuficiență renală, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Expunerea la liraglutid a scăzut cu 33%, 14%, 27% și 26%, la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei, Cl_{Cr} 50-80 ml/min), insuficiență renală moderată (Cl_{Cr} 30-50 ml/min) și insuficiență renală severă (Cl_{Cr} <30 ml/min) și, respectiv, la pacienții cu boală renală în stadiu terminal care au necesitat dializă.

În mod similar, într-un studiu clinic cu durata de 26 săptămâni, pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și insuficiență renală moderată (Cl_{Cr} 30–59 ml/min) au avut o expunere mai scăzută cu 26% la liraglutid, comparativ cu un alt studiu clinic care a inclus pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu funcție renală normală sau cu insuficiență renală ușoară.

Insuficiența hepatică

Insulina degludec

Nu există diferențe în ceea ce privește farmacocinetica insulinei degludec între subiecții sănătoși și pacienții cu insuficiență hepatică.

Liraglutid

Farmacocinetica liraglutid a fost evaluată la pacienți cu diferite grade de insuficiență hepatică, într-un studiu în care s-a administrat o doză unică. Expunerea la liraglutid a scăzut cu 13-23% la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, comparativ cu subiecții sănătoși. Expunerea a fost semnificativ mai mică (44%) la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child Pugh >9).

Copii și adolescenți

La copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani nu au fost efectuate studii cu Xultophy.

5.3 Date preclinice de siguranță

Programul de dezvoltare non-clinică pentru insulina degludec/liraglutid a inclus studii pivotale de toxicitate cu durată de până la 90 de zile la o singură specie relevantă (șobolani Wistar), studii pentru a sprijini programul de dezvoltare clinică. Toleranța locală a fost evaluată la iepuri și porci.

Datele de siguranță non-clinice nu au evidențiat motive de îngrijorare din punct de vedere al siguranței la om pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate.

Reacțiile tisulare locale constatate în două studii efectuate la iepuri și, respectiv, la porci au fost limitate la reacții inflamatorii ușoare.

Nu au fost efectuate studii cu combinația insulină degludec/liraglutid pentru a evalua efectul carcinogen, efectul mutagen sau afectarea fertilității. Datele care urmează se bazează pe studii efectuate separat cu insulină degludec și liraglutid.

Insulina degludec

Datele non-clinice nu au evidențiat motive de îngrijorare din punct de vedere al siguranței la om pe baza studiilor farmacologice privind evaluarea siguranței, a toxicității după doze repetate, a carcinogenității și a toxicității asupra funcției de reproducere.

Raportul dintre potența mitogenă și cea metabolică pentru insulina degludec este neschimbat față de cel al insulinei umane.

Liraglutid

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate sau genotoxicității. În studiile pentru determinarea caracterului cancerigen, efectuate pe o durată de 2 ani, la șobolani și șoareci, s-a observat apariția de tumori neletale ale celulelor C ale tiroidei. La șobolani nu a fost stabilită doza la care nu apar efecte adverse (NOAEL). Aceste tumori nu au fost observate la maimuțele tratate timp de 20 de luni. Aceste efecte la rozătoare sunt determinate printr-un mecanism non-genotoxic, mediat de un receptor specific GLP-1, la care rozătoarele sunt sensibile în mod deosebit. Relevanța pentru om este posibil să fie mică dar nu poate fi exclusă complet. Nu au fost identificate alte tumori apărute în urma tratamentului.

Studiile efectuate la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe în ceea ce privește fertilitatea, ci doar o ușoară creștere a mortalității embrionare precoce, în cazul dozei maxime. Administrarea de liraglutid în cursul perioadei de mijloc a gestației a determinat o scădere a greutateii mamei și a creșterii fetale, cu efecte ambigue la nivelul coastelor la șobolani și modificări la nivelul scheletului la iepure. Creșterea neonatală a fost redusă la șobolani expuși la liraglutid și a persistat în perioada de post-alăptare, în grupul cărui i s-a administrat o doză mare. Nu se cunoaște dacă subdezvoltarea puilor a fost determinată de reducerea ingestiei de lapte ca efect direct al GLP-1 sau de reducerea cantității de lapte la mamă provocată de reducerea aportului caloric.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicerol

Fenol

Acetat de zinc

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Substanțele adăugate la Xultophy pot duce la degradarea substanțelor active.

Xultophy nu trebuie adăugat în lichidele de perfuzie.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După prima deschidere, medicamentul poate fi păstrat 21 de zile la temperaturi sub 30°C. Medicamentul trebuie aruncat după 21 de zile de la prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Înainte de prima deschidere: A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A se păstra la distanță de elementul de răcire. A nu se congela. A se păstra stiloul injector (pen) preumplut acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

După prima deschidere: A se păstra la temperaturi de maximum 30°C sau a se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra stiloul injector (pen) preumplut acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

3 ml soluție injectabilă în cartuș (sticlă tip 1) cu piston (halobutil) și dop (halobutil/poliizopren) în stilou injector (pen) preumplut, multidoză, de unică folosință, confecționat din polipropilenă, policarbonat și acrilonitril-butadien-stiren.

Mărimi de ambalaj de 1, 3, 5 stilouri injectoare (pen) preumplute și ambalaj multiplu conținând 10 (2 cutii de câte 5) stilouri injectoare (pen) preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Stiloul injector (pen) preumplut este conceput pentru a fi utilizat cu acele pentru injecție NovoFine sau NovoTwist cu lungime de maxim 8 mm și cu calibrul de 32G.

Stiloul injector (pen) preumplut este conceput pentru a fi utilizat de către o singură persoană.

Xultophy nu trebuie utilizat dacă soluția injectabilă nu este limpede și incoloră.

Xultophy nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

Întotdeauna trebuie utilizat un ac nou înainte de fiecare utilizare. Acele nu trebuie să fie refolosite. Pacientul trebuie să arunce acul după fiecare injecție.

În cazul blocării acelor, pacienții trebuie să respecte indicațiile descrise în instrucțiunile de utilizare care însoțesc prospectul.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Pentru instrucțiuni detaliate cu privire la utilizare, vezi prospectul.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 Septembrie 2014
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 08 Iulie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanțelor biologice active

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

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente.
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să asigure înainte de lansarea medicamentului materiale educaționale către toți prescriptorii și asistentele medicale care vor fi implicați în tratamentul și managementul pacienților diabetici și farmaciștilor care vor distribui Xultophy.

DAPP va agreea conținutul final, formatul și modalitățile de distribuție a materialelor educaționale împreună cu planul de comunicare cu Autoritatea Națională Competentă a fiecărui Stat Membru înainte de distribuirea materialelor educaționale în Statul Membru.

Materialele educaționale vizează creșterea gradului de conștientizare cu privire la combinația fixă de insulină degludec și liraglutid (un medicament pe bază de GLP1) din Xultophy și minimizarea riscului erorilor de medicație cu Xultophy.

DAPP trebuie să se asigure că prescriptorii sunt informați că toți pacienții care vor utiliza Xultophy trebuie instruiți cu privire la utilizarea corectă a stiloului injector preumplut înainte ca Xultophy să le fie prescris și distribuit.

Materialele educaționale vor conține:

- Rezumatul Caracteristicilor Produsului și prospectul;
- Broșura medicului care va conține următoarele elemente cheie:
 - acest medicament conține o combinație fixă de insulină degludec și liraglutid (un medicament pe bază de GLP1) iar această asociere reprezintă o modalitate nouă de tratament a pacienților cu diabet zaharat tip 2. În acest sens, trebuie subliniate precauțiile relevante în RCP.
 - explicarea clară a schemei terapeutice și a termenilor “treaptă de dozare” cu referire la doza fiecărei substanțe active din fiecare treaptă de dozare
 - o reamintire a obligativității de a raporta toate erorile de medicație, indiferent dacă au dus sau nu la un eveniment advers.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xultophy 100 unități/ml + 3,6 mg/ml soluție injectabilă
Insulină degludec + Liraglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut conține insulină degludec 300 unități și liraglutid 10,8 mg în 3 ml de soluție.

1 ml soluție conține insulină degludec 100 unități și liraglutid 3,6 mg.

O treaptă de doză conține insulină degludec 1 unitate și liraglutid 0,036 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Glicerol, fenol, acetat de zinc, acid clorhidric și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1x3 ml

3x3 ml

5x3 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Se recomandă pentru a fi utilizat cu ace de unică folosință NovoFine sau NovoTwist.

Acele nu sunt incluse.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

A se utiliza numai soluția limpede, incoloră.

A se utiliza doar de către o singură persoană.

Nu extrageți soluție din stilou.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După prima deschidere: A se utiliza în decurs de 21 de zile

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

După prima deschidere: Păstrați la temperaturi de maximum 30°C sau păstrați la frigider.

Păstrați stiloul injector (pen) acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Aruncați acul după fiecare injecție.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/947/001 1 stilou injector preumplut
EU/1/14/947/002 3 stilouri injectoare preumplute
EU/1/14/947/003 5 stilouri injectoare preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xultophy

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR (PEN)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Kultophy 100 unități/ml + 3,6 mg/ml soluție injectabilă
Insulină degludec + Liraglutid
Administrare s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

3 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA AMBALAJULUI MULTIPLU (cu chenarul albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xultophy 100 unități/ml + 3,6 mg/ml soluție injectabilă
Insulină degludec + Liraglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut conține insulină degludec 300 unități și liraglutid 10,8 mg în 3 ml de soluție.

1 ml soluție conține insulină degludec 100 unități și liraglutid 3,6 mg.

O treaptă de doză conține insulină degludec 1 unitate și liraglutid 0,036 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Glicerol, fenol, acetat de zinc, acid clorhidric și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

Ambalaj multiplu: 10 (2 cutii a câte 5) stilouri injectoare (pen) preumplute a 3 ml

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Se recomandă pentru a fi utilizat cu ace de unică folosință NovoFine sau NovoTwist.

Acele nu sunt incluse.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

A se utiliza numai soluția limpede, incoloră.

A se utiliza doar de către o singură persoană.

Nu extrageți soluție din stilou.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După prima deschidere: A se utiliza în decurs de 21 de zile

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

După prima deschidere: Păstrați la temperaturi de maximum 30°C sau păstrați la frigider.

Păstrați stiloul injector (pen) acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Aruncați acul după fiecare injecție.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) stilouri injectoare preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xultophy

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE PENTRU AMBALAJUL MULTIPLU (fără chenarul albastru)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xultophy 100 unități/ml + 3,6 mg/ml soluție injectabilă
Insulină degludec + Liraglutid

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Un stilou injector (pen) preumplut conține insulină degludec 300 unități și liraglutid 10,8 mg în 3 ml de soluție.

1 ml soluție conține insulină degludec 100 unități și liraglutid 3,6 mg.

O treaptă de doză conține insulină degludec 1 unitate și liraglutid 0,036 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Glicerol, fenol, acetat de zinc, acid clorhidric și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

5 stilouri injectoare (pen) preumplute a 3 ml.

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu se poate comercializa separat.

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Se recomandă pentru a fi utilizat cu ace de unică folosință NovoFine sau NovoTwist.

Acele nu sunt incluse.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare subcutanată.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

A se utiliza numai soluția limpede, incoloră.

A se utiliza doar de către o singură persoană.

Nu extrageți soluție din stilou.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După prima deschidere: A se utiliza în decurs de 21 de zile.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

După prima deschidere: Păstrați la temperaturi de maximum 30°C sau păstrați la frigider.

Păstrați stiloul injector (pen) acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Aruncați acul după fiecare injecție.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) stilouri injectoare preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Xultophy

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Xultophy 100 unități/ml + 3,6 mg/ml soluție injectabilă insulină degludec + liraglutid

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Xultophy și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Xultophy
3. Cum să utilizați Xultophy
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Xultophy
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Xultophy și pentru ce se utilizează

Pentru ce se utilizează Xultophy

Xultophy este utilizat pentru a îmbunătăți valorile glucozei (zahărului) în sânge la pacienții adulți cu diabet zaharat de tip 2. Suferiți de diabet deoarece organismul dumneavoastră:

- nu produce suficientă insulină pentru a controla valorile zahărului din sânge sau
- nu poate utiliza în mod corespunzător insulina.

Cum acționează Xultophy

Xultophy conține două substanțe active care vă ajută organismul să controleze glicemia (valorile zahărului din sânge):

- insulină degludec – o insulină bazală cu acțiune de lungă durată, care vă scade glicemia.
- liraglutid – un „analog al GLP-1”, care vă ajută organismul să producă mai multă insulină în timpul meselor și scade cantitatea de zahăr produsă de organismul dumneavoastră.

Xultophy și medicamente antidiabetice administrate pe cale orală

Xultophy se utilizează împreună cu medicamente antidiabetice orale (de exemplu metformină, pioglitazonă și medicamente pe bază de sulfoniluree). Se recomandă atunci când aceste medicamente (utilizate ca monoterapie sau în asociere cu GLP-1 sau cu insulina bazală) nu sunt suficiente pentru a vă controla glicemia.

Dacă utilizați tratament cu GLP-1

Trebuie să întrerupeți tratamentul cu GLP-1 înainte să începeți tratamentul cu Xultophy.

Dacă utilizați insulină

Trebuie să întrerupeți tratamentul cu insulină înainte să începeți tratamentul cu Xultophy.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Xultophy

Nu utilizați Xultophy

- dacă sunteți alergic la insulină degludec, la liraglutid sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Xultophy, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Dacă utilizați și o sulfoniluree (cum ar fi glimepirida sau glibenclamida), medicul dumneavoastră vă poate cere să reduceți doza de sulfoniluree, în funcție de valorile glicemiei dumneavoastră.
- Nu utilizați Xultophy dacă aveți diabet zaharat de tip 1 sau dacă aveți „cetoacidoză” (o afecțiune care se caracterizează prin acumulare de acizi în sânge).
- Utilizarea Xultophy nu este recomandată la pacienții cu boală inflamatorie intestinală sau încetinire a golirii stomacului (pareză gastrică diabetică).

Fiți în mod deosebit atent la următoarele atunci când utilizați Xultophy:

- concentrație mică de zahăr în sânge (hipoglicemie) – în cazul în care concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră este mică, urmați recomandările prezentate la pct. 4 „Concentrația mică de zahăr în sânge (hipoglicemia)”.
- concentrație mare de zahăr în sânge (hiperglicemie) – în cazul în care concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră este mare, urmați recomandările prezentate la pct. 4 „Concentrația mare de zahăr în sânge (hiperglicemia)”.
- Asigurați-vă că folosiți medicamentul corect – Verificați întotdeauna eticheta stiloului înainte de fiecare injecție pentru a evita să confundați accidental Xultophy cu alte produse.

Aspecte importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de a utiliza acest medicament:

Adresați-vă medicului dacă:

- vă confrunțați cu probleme de vedere. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemiei poate duce la o agravare de scurtă durată a tulburărilor de vedere din cadrul diabetului zaharat. Îmbunătățirea pe termen lung a controlului glicemiei poate duce la o ameliorare a tulburărilor de vedere.
- aveți sau ați avut o afecțiune tiroidiană.

Aspecte importante pe care trebuie să le cunoașteți pe parcursul utilizării acestui medicament:

- dacă aveți o durere severă de stomac care nu cedează, informați-l pe medicul dumneavoastră – aceasta poate reprezenta un semn al unui pancreas inflammat (pancreatită acută).
- se poate produce deshidratarea (pierdere de lichide din organism) dacă aveți senzație sau stare de rău (greață sau vărsături) sau diaree – este important să beți multe lichide pentru a opri deshidratarea.

Modificări ale pielii la locul injectării

Locurile de injecție trebuie alternate pentru a ajuta la prevenirea modificărilor țesutului gras de sub piele, cum ar fi îngroșarea pielii, subțierea pielii sau apariția de noduli sub piele. Este posibil ca insulina să nu dea rezultate foarte bune dacă este injectată într-o zonă cu noduli, zonă subțiată sau îngroșată (vezi pct. 3 „Cum să utilizați Xultophy”). Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă observați modificări ale pielii la locul injectării. Dacă în prezent vă faceți injecția în aceste zone afectate, adresați-vă medicului înainte de a începe să vă injectați într-o zonă diferită. Medicul dumneavoastră vă poate spune să vă luați mai des glicemia și să vă ajustați doza de insulină sau de alte medicamente antidiabetice.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor sau adolescenților. Nu există nicio experiență privind utilizarea Xultophy la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Xultophy împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Unele medicamente au efect asupra valorilor zahărului din sânge – ceea ce ar putea însemna că doza dumneavoastră de Xultophy trebuie modificată.

În continuare sunt enumerate cele mai uzuale medicamente care pot influența tratamentul dumneavoastră cu Xultophy.

Valoarea glicemiei este posibil să scadă dacă utilizați:

- alte medicamente antidiabetice (comprimate sau injecții)
- sulfonamide – pentru infecții
- steroizi anabolici – cum este testosteronul
- beta-blocante – pentru tensiune arterială mare. Acestea pot îngreuna depistarea semnelor de avertizare care arată o concentrație mică de zahăr în sânge (vezi pct. 4 ‘Semnele de avertizare a unei concentrații mici de zahăr în sânge – acestea pot apărea brusc’).
- acid acetilsalicilic (și medicamente denumite ‘salicilați’) – pentru durere sau febră ușoară
- inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) – pentru depresie
- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) – pentru anumite probleme cardiace sau pentru tensiune arterială mare.

Valoarea glicemiei este posibil să crească dacă utilizați:

- danazol – medicament care influențează ovulația
- contraceptive orale – comprimate pentru controlul sarcinii
- hormoni tiroidieni – pentru afecțiuni ale glandei tiroide
- hormon de creștere – pentru valori scăzute ale hormonului de creștere
- medicamente denumite ‘glucocorticoizi’, cum este cortizonul – pentru inflamații
- medicamente denumite ‘simpatomimetice’, cum sunt epinefrina (adrenalina), salbutamolul sau terbutalina – pentru astm bronșic
- diuretice denumite ‘tiazide’ – pentru tensiune arterială mare sau dacă organismul reține prea multă apă (retenție de apă).

Octreotidă și lanreotidă – utilizate pentru tratarea acromegaliei (o afecțiune rară, cu valori prea mari ale hormonului de creștere). Acestea pot crește sau scădea valorile glicemiei.

Pioglitazonă – comprimate utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2. Unii pacienți care au de mult timp diabet zaharat de tip 2 și boli de inimă sau care au avut un accident vascular cerebral și care au fost tratați cu pioglitazonă și insulină au dezvoltat insuficiență cardiacă. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți semne de insuficiență cardiacă, cum sunt dificultate neobișnuită a respirației, creștere rapidă în greutate sau umflături localizate (edeme).

Warfarină și alte medicamente anticoagulante – medicamente utilizate pentru a preveni coagularea sângelui. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă luați warfarină sau alte medicamente anticoagulante, deoarece s-ar putea să fie nevoie de teste de sânge mai frecvente pentru a stabili cât este de gros sângele dumneavoastră (test denumit ‘raport internațional normalizat’ sau testul INR).

Xultophy împreună cu alcool etilic

Necesarul de Xultophy se poate modifica în cazul în care consumați alcool etilic. Este posibilă creșterea sau scăderea valorilor glicemiei. De aceea, este necesar să vă monitorizați mai des decât de obicei valorile zahărului din sânge.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați Xultophy dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră. Nu se cunoaște dacă Xultophy afectează fătul.

Nu utilizați Xultophy dacă alăptați. Nu se cunoaște dacă Xultophy trece în laptele matern.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

O concentrație mică de zahăr în sânge sau o concentrație mare de zahăr în sânge vă poate afecta capacitatea de a conduce autovehicule sau de a folosi utilaje. În cazul în care concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră este mică sau mare, este posibil ca abilitatea dumneavoastră de a vă concentra sau de a reacționa să fie afectată. Acest lucru poate prezenta pericol pentru dumneavoastră sau pentru alte persoane. Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru a afla dacă puteți conduce în cazul în care:

- vi se întâmplă adesea să vă scadă glicemia.
- aveți dificultăți în a recunoaște o hipoglicemie.

Informații importante cu privire la unele componente ale Xultophy

Xultophy conține sodiu (23 mg) mai puțin de 1 mmol pe doză, adică practic Xultophy „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Xultophy

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Dacă sunteți nevăzător sau aveți deficiențe de vedere și nu puteți citi contorul de dozare de pe stiloul injector, nu utilizați acest stilou injector fără a primi ajutor. Solicitați ajutorul unei persoane cu vederea bună, instruită în ceea ce privește utilizarea stiloului injector preumplut Xultophy.

Medicul dumneavoastră vă va spune:

- cantitatea de Xultophy care vă este necesară în fiecare zi
- când să vă măsurați valoarea glicemiei
- cum să vă ajustați doza.

Doza dumneavoastră de Xultophy se administrează în „trepte de doză”. Contorul de dozare de pe stiloul injector (pen) indică numărul de trepte de doză.

Ora de administrare

- Utilizați Xultophy o dată pe zi, de preferință la aceeași oră în fiecare zi. Alegeți ora care este cea mai convenabilă pentru dumneavoastră.
- Atunci când nu este posibil să administrați Xultophy la aceeași oră în fiecare zi, se poate administra la o oră diferită a zilei. Asigurați-vă întotdeauna că există un interval de minimum 8 ore între administrarea dozelor.
- Nu trebuie să utilizați Xultophy împreună cu alimente.
- Urmați întotdeauna recomandările medicului dumneavoastră în ceea ce privește dozele și ajustarea acestora.
- Dacă doriți să modificați regimul alimentar obișnuit, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale, deoarece o modificare a regimului alimentar poate modifica necesarul de Xultophy.

Cum se manevrează Xultophy

Xultophy este un stilou injector (pen) preumplut, cu posibilitate de selectare a dozei.

- Xultophy se administrează în „trepte de doză”. Contorul de dozare de pe stiloul injector (pen) indică numărul de trepte de doză.
- O treaptă de doză conține insulină degludec 1 unitate și liraglutid 0,036 mg.
- Doza zilnică maximă de Xultophy este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unități și liraglutid 1,8 mg).

Citiți cu atenție instrucțiunile de utilizare care sunt disponibile pe cealaltă parte a acestui prospect și utilizați stiloul injector (pen) conform instrucțiunilor.

Verificați întotdeauna eticheta stiloului injector (pen) înainte de injectarea medicamentului pentru a vă asigura că utilizați stiloul injector (pen) corect.

Cum se injectează

Înainte de a utiliza Xultophy pentru prima dată, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va indica modul de injectare.

- Xultophy se administrează prin injecție sub piele (subcutanat). A nu se injecta într-o venă sau într-un mușchi.
- Cele mai bune locuri pentru injectare sunt partea anterioară a coapsei, la nivelul brațelor sau la nivelul abdomenului.
- Schimbați locul din zona în care faceți injecția în fiecare zi, pentru a reduce riscul apariției de umflături sau adâncituri la nivelul pielii (vezi pct. 4).
- Întotdeauna utilizați un ac nou pentru fiecare injectare. Reutilizarea acelor poate crește riscul blocării acelor, ceea ce poate duce la administrarea unor doze necorespunzătoare. Aruncați acul în condiții de siguranță după fiecare utilizare.
- Nu utilizați o seringă pentru a extrage soluția din stilou, pentru a evita erorile de dozare și potențialul supradozaj.

Instrucțiunile detaliate cu privire la utilizare sunt menționate pe cealaltă parte a acestui prospect.

Nu utilizați Xultophy:

- Dacă stiloul injector (pen) este deteriorat sau dacă nu a fost depozitat corect (vezi pct. 5).
- Dacă lichidul pe care îl puteți vedea prin vizorul stiloului injector (pen) nu este limpede și incolor.

Utilizarea la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 de ani)

Xultophy poate fi utilizat de către pacienții vârstnici, însă dacă sunteți vârstnic este posibil să fie necesară verificarea mai frecventă a valorii zahărului din sânge. Adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la modificările dozei dumneavoastră.

Dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul

Dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul, este posibil să fie necesară verificarea mai frecventă a concentrației de zahăr din sânge. Adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la modificările dozei dumneavoastră.

Dacă utilizați mai mult Xultophy decât trebuie

Dacă utilizați mai mult Xultophy decât trebuie, concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră poate să scadă (hipoglicemie) sau puteți prezenta greață sau vărsături (senzație sau stare de rău). În cazul în care concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră scade, urmați recomandările prezentate la pct. 4 „Concentrația mică de zahăr în sânge (hipoglicemia)”.

Dacă uitați să utilizați Xultophy

Dacă ați uitat să vă administrați o doză, injectați doza omisă atunci când constatați eroarea, asigurând un interval de cel puțin 8 ore între doze. Dacă ați constatat că ați uitat să vă administrați o doză în momentul în care trebuie să vă administrați doza următoare, nu vă administrați o doză dublă.

Dacă încetați să utilizați Xultophy

Nu încetați să utilizați Xultophy fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă încetați administrarea Xultophy, acest lucru poate conduce la o glicemie foarte mare, vezi recomandările de la pct. 4 „Concentrația mare de zahăr în sânge (hiperglicemia)”.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. La administrarea acestui medicament pot apărea următoarele reacții adverse grave:

- Concentrație mică de zahăr în sânge (foarte frecvent: poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane).
În cazul în care concentrația de zahăr din sânge scade, puteți să leșinați (să vă pierdeți conștiința). Hipoglicemia severă poate afecta creierul și vă poate pune viața în pericol. Dacă prezentați semne de hipoglicemie trebuie să luați imediat măsuri pentru a crește concentrația de zahăr din sânge. Vezi recomandările de la ‘Concentrația mică de zahăr în sânge (hipoglicemia)’ mai jos la acest punct.
- Reacție alergică gravă (reacție anafilactică) (frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).
Dacă aveți o reacție alergică gravă la oricare dintre componentele Xultophy, încetați utilizarea Xultophy și adresați-vă imediat unui medic. Semnele unei reacții alergice grave sunt:
 - reacțiile locale se răspândesc la alte părți ale corpului
 - brusc, aveți o stare de rău și transpirați
 - aveți dificultăți la respirație
 - aveți bătăi rapide ale inimii sau vă simțiți amețit.

Modificări ale pielii la locul injectării:

Dacă injectați insulină în același loc, țesutul gras se poate subția (lipoatrofie) sau îngroșa (lipohipertrofie) (poate afecta până la 1 din 100 persoane). De asemenea, pot apărea noduli sub piele, provocați de acumularea unei proteine numite amiloid (amiloidoză cutanată; nu se știe cât de des apare aceasta). Este posibil ca insulina să nu acționeze corespunzător dacă este injectată într-o zonă cu noduli, zonă subțiată sau îngroșată. Schimbați locul de administrare a injecției la fiecare administrare, pentru a ajuta la prevenirea acestor modificări ale pielii.

Alte reacții adverse includ:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Senzație de amețală
- Pierdere a poftei de mâncare, greață sau vărsături (senzație sau stare de rău), diaree, constipație, indigestie (dispepsie), inflamație a mucoasei stomacului (gastrită), dureri de stomac, arsuri la stomac sau balonare – acestea dispar de obicei după câteva zile sau săptămâni.
- Reacții la nivelul locului de injectare. Semnele pot include vânătăi, sângerare, durere, înroșire, urticarie, umflare sau mâncărime – acestea dispar de obicei după câteva zile. Adresați-vă medicului dumneavoastră în cazul în care acestea nu dispar după câteva săptămâni. Încetați utilizarea Xultophy și adresați-vă de îndată unui medic dacă reacțiile devin grave.
- Creștere a valorilor din sânge ale enzimelor pancreatice, cum sunt lipaza și amilaza.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- Urticarie (pete roșii pe piele, care uneori provoacă mâncărime).
- Reacții alergice (hipersensibilitate) cum este erupție pe piele, mâncărime și umflare a feței.
- Deshidratare (pierdere de lichide din organism) – este important să beți multe lichide pentru a opri deshidratarea.
- Râgâieli (eructații) și gaze (flatulență).
- Erupție trecătoare pe piele.
- Prurit (mâncărime).
- Bătăi rapide ale inimii.
- Pietre la vezica biliară.
- Inflamație a vezicii biliare.
- Perceperea unui gust diferit al alimentelor sau băuturilor.

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Pancreas inflammat (pancreatită).
- Întârziere în golirea stomacului
- Umflarea brațelor sau picioarelor (edeme periferice) – când începeți administrarea medicamentului pentru prima dată, este posibil ca organismul dumneavoastră să rețină mai multă apă decât ar trebui. Acest lucru cauzează umflături în jurul gleznelor și altor articulații. Aceste probleme sunt, de obicei, de scurtă durată.

Efecte generale în urma tratamentului pentru diabet

► **Concentrația mică de zahăr în sânge (hipoglicemie)**

O concentrație mică de zahăr în sânge poate apărea dacă:

- consumați alcool etilic
- faceți exerciții fizice mai mult decât de obicei
- mâncați prea puțin sau săriți peste o masă
- utilizați prea mult Xultophy.

Semnele de avertizare a unei concentrații mici de zahăr în sânge – acestea pot apărea brusc

Dureri de cap, vorbire neclară, bătăi rapide ale inimii, transpirații reci, piele palidă și rece, greață (senzație de rău), senzație intensă de foame, tremor, senzație de nervozitate ori îngrijorare, senzație neobișnuită de oboseală, slăbiciune și somnolență sau senzație de confuzie, dificultăți de concentrare, tulburări de scurtă durată ale vederii.

Ce trebuie să faceți dacă aveți glicemia mică:

- Mâncați tablete de glucoză sau o altă gustare bogată în zahăr – de exemplu dulciuri, biscuiți sau suc de fructe (să aveți mereu la dumneavoastră tablete de glucoză sau o gustare bogată în zahăr, pentru orice eventualitate).
- Măsurați-vă glicemia, dacă este posibil, și odihniți-vă. S-ar putea să fie nevoie să vă măsurați glicemia de mai multe ori. Acest lucru este necesar deoarece este posibil ca îmbunătățirea valorii glicemiei să nu se producă imediat.
- Așteptați ca semnele unei glicemii scăzute să dispară sau până când valoarea glicemiei s-a stabilizat. Apoi reluați administrarea medicamentului în mod obișnuit.

Ce trebuie să facă alte persoane în cazul în care leșinați:

Spuneți tuturor persoanelor alături de care petreceți timp că aveți diabet zaharat. Spuneți-le ce s-ar putea întâmpla, inclusiv despre riscul de a leșina, atunci când valorile glicemiei sunt mici.

Comunicați-le că, în cazul în care leșinați, trebuie:

- să vă așeze pe o parte
- să apeleze la serviciile de asistență medicală în cel mai scurt timp
- să **nu** vă ofere alimente sau băuturi – deoarece există riscul de a vă îneca.

Este posibil să vă reveniți mai rapid din leșin dacă vi se administrează glucagon. Acesta vă poate fi administrat doar de către persoane care știu cum se utilizează acest medicament.

- Dacă vi se administrează glucagon, veți avea nevoie de zahăr sau de o gustare bogată în zahăr imediat ce vă reveniți.
- Dacă nu răspundeți la tratamentul cu glucagon, va fi necesar tratamentul în cadrul unui spital.
- Dacă o glicemie sever scăzută nu este tratată în timp, aceasta poate genera probleme la nivel cerebral. Aceste probleme pot fi de scurtă durată sau de lungă durată. Aceste probleme pot cauza chiar decesul.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- concentrația de zahăr din sânge a scăzut atât de mult, încât ați leșinat
- vi s-a administrat glucagon
- ați avut cazuri de valori scăzute ale zahărului din sânge de câteva ori în ultimul timp.

Acest lucru este necesar deoarece se poate impune modificarea dozei injecțiilor cu Xultophy sau modificarea regimului alimentar ori de exerciții fizice.

► Concentrația mare de zahăr în sânge (hiperglicemie)**O concentrație mare a zahărului în sânge poate apărea dacă:**

- consumați alcool etilic
- faceți exerciții fizice mai puțin decât de obicei
- mâncați mai mult decât de obicei
- aveți o infecție sau aveți febră
- nu utilizați suficient Xultophy; continuați să utilizați mai puțin Xultophy decât aveți nevoie; uitați să utilizați Xultophy sau încetați să utilizați Xultophy fără să vă adresați medicului dumneavoastră.

Semne de avertizare a unei concentrații mari de zahăr în sânge – acestea apar, de regulă, treptat
Înroșire a feței, uscăciune a pielii, senzație de somnolență sau de oboseală, uscăciune a gurii, respirație cu miros fructat (acetonă); urinări mai frecvente, senzație de sete, pierdere a poftei de mâncare, greață sau vărsături (senzație sau stare de rău).

Acestea pot reprezenta semne ale unei afecțiuni extrem de grave, numită ‘cetoacidoză’. Aceasta este o acumulare de acid în sânge, deoarece organismul descompune grăsimea și nu zahărul. Dacă această afecțiune nu este tratată, poate conduce la comă diabetică și, în final, la deces.

Ce trebuie să faceți dacă aveți glicemia mare:

- Măsurați-vă valoarea glicemiei.
- Testați-vă sângele sau urina pentru a depista cetone.
- Apelați la serviciile de asistență medicală în cel mai scurt timp.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Xultophy

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector (pen) și pe cutie după ‘EXP’. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Înainte de deschidere

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). Păstrați la distanță de elementul de răcire. A nu se congela.

În timpul utilizării

Nu congelați. Puteți lua cu dumneavoastră Xultophy și îl puteți păstra la temperatura camerei (temperaturi sub 30°C) sau la frigider (2°C – 8°C) timp de până la 21 de zile. Medicamentul trebuie aruncat la 21 de zile după prima deschidere.

A se păstra întotdeauna stiloul injector (pen) preumplut acoperit cu capacul atunci când nu se utilizează, pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Xultophy

- Substanțele active sunt insulină degludec și liraglutid. Fiecare ml de soluție conține insulină degludec 100 unități și liraglutid 3,6 mg. Fiecare stilou injector (pen) preumplut neutilizat (3 ml) conține insulină degludec 300 unități și liraglutid 10,8 mg.
- Celelalte componente sunt glicerol, fenol, acetat de zinc, acid clorhidric și hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile. Vezi, de asemenea, secțiunea „Informații importante cu privire la unele componente ale Xultophy” de la pct. 2 pentru informații privind sodiul.

Cum arată Xultophy și conținutul ambalajului

Xultophy este o soluție injectabilă limpede și incoloră.

Mărimi de ambalaj de 1, 3, 5 stilouri injectoare (pen) și ambalaj multiplu conținând 10 (2 cutii a câte 5) stilouri injectoare (pen) a 3 ml. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danemarca

Acum întoarceți pagina pentru informații privind instrucțiunile de utilizare a stiloului injector (pen) preumplut.

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare a Xultophy 100 unități/ml + 3,6 mg/ml soluție injectabilă

Citiți aceste instrucțiuni cu atenție înainte de a utiliza stiloul injector (pen) Xultophy.

Nu utilizați stiloul injector (pen) dacă nu ați fost instruit corespunzător de către medicul dumneavoastră sau de către asistenta medicală.

Începeți prin a verifica stiloul injector (pen) **pentru a vă asigura că acesta conține Xultophy 100 unități/ml + 3,6 mg/ml**, apoi consultați ilustrațiile de mai jos pentru a vă familiariza cu diferitele componente ale stiloului injector (pen) și cu acul.

Dacă sunteți nevăzător sau aveți probleme de vedere grave și nu puteți citi contorul de dozare al stiloului injector (pen), nu utilizați acest stilou injector (pen) fără să fiți asistat de altă persoană. Solicitați asistență unei persoane cu vedere bună și care este instruită în utilizarea stiloului injector (pen) Xultophy.

Xultophy este un medicament care conține insulină degludec și liraglutid. Xultophy se administrează în „trepte de doză”. O treaptă de doză conține insulină degludec 1 unitate + liraglutid 0,036 mg.

Stiloul injector (pen) este un stilou injector preumplut, cu posibilitate de selectare a dozei. Acesta conține 3 ml Xultophy soluție injectabilă. Acesta administrează doze de la:

- 1 treaptă de doză
- până la **maxim 50 de trepte de doză** (insulină degludec 50 unități + liraglutid 1,8 mg).

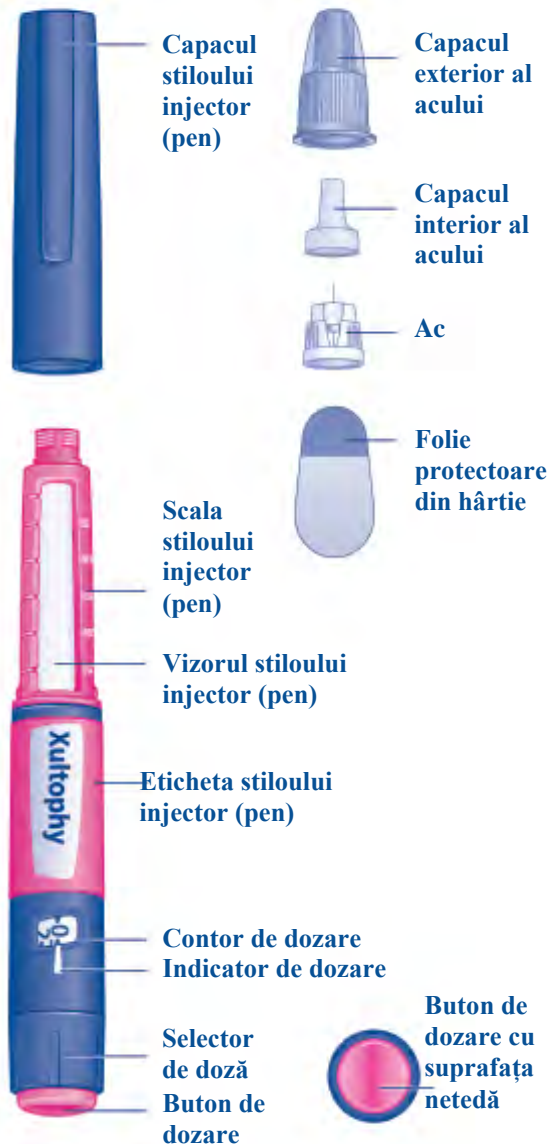
Stiloul injector (pen) administrează dozele în pași de câte 1 treaptă de doză. Nu efectuați nicio conversie a dozei dumneavoastră. Numărul de trepte de doză format este egal cu numărul indicat de contorul de dozare.

Stiloul dumneavoastră injector (pen) este conceput pentru a fi utilizat cu acele de unică folosință NovoTwist sau NovoFine, cu o lungime de până la 8 mm și cu un calibru de 32G. Acele nu sunt incluse în ambalaj.

Informații importante

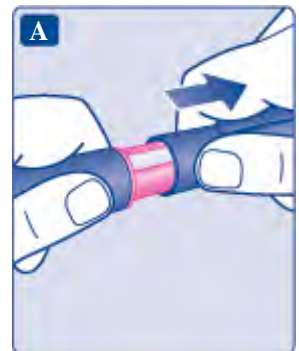
Acordați o atenție deosebită acestor instrucțiuni, deoarece sunt importante în vederea unei utilizări sigure a stiloului dumneavoastră injector (pen).

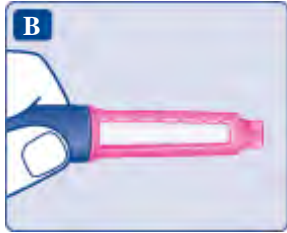

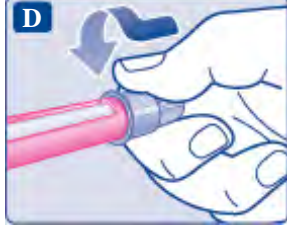



Stilou injector preumplut cu Xultophy și ac (exemplu)



1 Pregătiți stiloul injector (pen) cu un ac nou

- **Verificați denumirea și eticheta colorată** a stiloului injector (pen) pentru a vă asigura că acesta conține Xultophy. Acest aspect este important în special în cazul în care luați mai multe tipuri de medicamente injectabile. Administrarea unui medicament incorect vă poate afecta sănătatea.
- **Scoateți capacul stiloului injector (pen).**



<ul style="list-style-type: none"> • Verificați dacă soluția din stiloul injector (pen) este limpede și incoloră. Priviți prin vizorul stiloului injector (pen). Dacă soluția are aspect opalescent, nu folosiți stiloul injector (pen). 	
<ul style="list-style-type: none"> • Luați un ac nou și rupeți folia protectoare din hârtie. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Împingeți acul direct în stiloul injector (pen). Rotiți acul până când acesta este bine fixat. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Scoateți prin tragere capacul exterior al acului și păstrați-l pentru mai târziu. Veți avea nevoie de acest capac după injectare, pentru a scoate în siguranță acul din stiloul injector (pen). 	
<ul style="list-style-type: none"> • Scoateți prin tragere capacul interior al acului și aruncați-l. Dacă încercați să îl puneți la loc, există riscul de a vă înțepa în mod accidental cu acul. Este posibil ca o picătură de soluție să apară la vârful acului. Acest lucru este normal, însă este în continuare necesar să verificați curgerea soluției. Nu atașați un ac nou la stiloul injector (pen) decât atunci când sunteți pregătit pentru administrarea injecției. <p>⚠ Folosiți întotdeauna un ac nou pentru fiecare injectare. Acest lucru va preveni blocarea acelor, contaminarea, infectarea și dozarea imprecisă.</p> <p>⚠ Nu folosiți niciodată un ac îndoit sau deteriorat.</p>	
<p>2 Verificați curgerea</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rotiți selectorul de dozare pentru a selecta 2 trepte de doză. Asigurați-vă că contorul de dozare indică cifra 2. • Contorul de dozare și indicatorul de dozare arată câte trepte de doză de Xultophy selectați. 	 <p>2 trepte de doză selectate</p>

- Țineți stiloul injector (pen) cu acul îndreptat în sus.
Loviți ușor vârful stiloului injector (pen) de câteva ori pentru a permite eventualelor bule de aer să se ridice.



- **Apăsați și mențineți apăsat butonul de dozare** până când contorul de dozare revine la valoarea 0.
Cifra 0 trebuie să fie aliniată cu indicatorul de dozare.
Ar trebui ca o picătură de soluție să apară la vârful acului.

O picătură mică poate rămâne în vârful acului, însă nu se va realiza injectarea acesteia.

Dacă nu apare nicio picătură, repetați pașii **2A** până la **2C** de până la 6 ori. Dacă tot nu apare nicio picătură, schimbați acul și repetați pașii de la **2A** la **2C** încă o dată.

Dacă încă nu apare o picătură de soluție, aruncați la deșeurile stiloul injector (pen) și folosiți unul nou.

- ⚠ **Întotdeauna trebuie să vă asigurați că apare o picătură** la vârful acului înainte de injectare. În acest fel vă asigurați că soluția curge. Dacă nu apare nicio picătură, **nu veți putea** injecta nicio cantitate de medicament, chiar dacă este posibilă deplasarea contorului de dozare. **Acest fenomen poate indica un ac înfundat sau deteriorat.**

- ⚠ **Este important ca întotdeauna să verificați curgerea înainte de injectare.** În cazul în care nu verificați curgerea, este posibil să primiți prea puțin medicament sau să nu primiți medicament deloc. Acest fapt poate duce la o concentrație mare a zahărului în sânge.



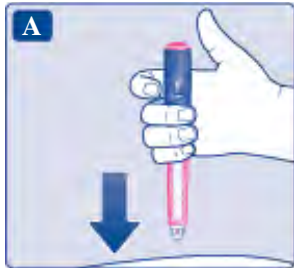
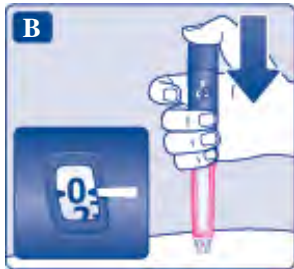


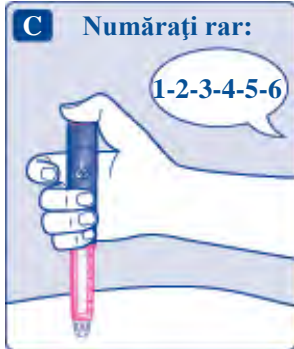

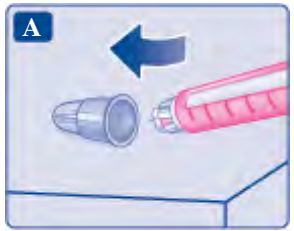
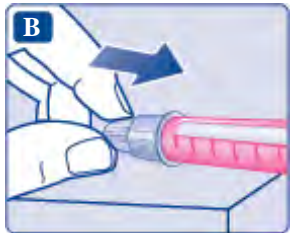
3 Selectați doza

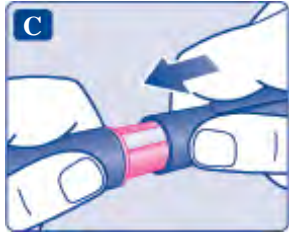
- **Rotiți selectorul de dozare pentru a selecta doza de care aveți nevoie.**
Contorul de dozare indică doza în trepte de doză.
Dacă selectați o doză incorectă, puteți roti selectorul de dozare înainte sau înapoi pentru a selecta doza corectă.
Stiloul injector (pen) poate administra un maximum de 50 de trepte de doză.
Selectorul de dozare schimbă numărul de trepte de doză.
Numai contorul de dozare și indicatorul de dozare vor arăta câte trepte de doză selectați per doză.
Puteți selecta până la 50 de trepte de doză per doză. Când stiloul dumneavoastră injector (pen) conține mai puțin de 50 de trepte de doză, contorul de dozare se oprește la numărul de trepte de doză rămase.
Selectorul de dozare emite clicurile diferite când este rotit înainte, înapoi sau dincolo de numărul de trepte de doză rămase. Nu numărați clicurile emise de stiloul injector (pen).

- ⚠ **Folosiți întotdeauna contorul de dozare și indicatorul de dozare pentru a vedea câte trepte de doză ați selectat înainte de a injecta medicamentul.**



<p>Nu numărați clicurile emise de stiloul injector (pen). Dacă selectați și injectați doza incorectă, valoarea glicemiei dumneavoastră poate deveni mare sau mică.</p> <p>Nu folosiți scala de pe stiloul injector (pen), aceasta doar indică aproximativ cantitatea de soluție rămasă în stiloul injector (pen).</p>	
<p>Care este cantitatea de soluție rămasă?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Scala de pe stiloul injector (pen) vă indică cu aproximație cantitatea de soluție rămasă în stiloul injector (pen). 	<p>A</p>  <p>Cantitatea aproximativă de soluție rămasă</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Pentru a vedea exact cantitatea de soluție rămasă, folosiți contorul de dozare: Rotiți selectorul de dozare până când contorul de dozare se oprește. Dacă acesta indică valoarea 50, în stiloul injector (pen) există cel puțin 50 de trepte de doză. Dacă acesta indică o valoare mai mică decât 50, valoarea indicată reprezintă numărul de trepte de doză rămase în stiloul injector (pen). • Dacă aveți nevoie de mai mult medicament decât cantitatea rămasă în stiloul injector (pen), puteți diviza doza între două stilouri injectoare (pen). <p>⚠ Fiți foarte atent pentru a calcula corect atunci când divizați doza. Dacă nu sunteți sigur, administrați doza completă folosind un stilou injector (pen) nou. În cazul în care divizați incorect doza, veți injecta prea puțin sau prea mult medicament. Acest lucru poate duce la o valoare mare sau mică a glicemiei.</p>	<p>B</p>  <p>Exemplu Contorul de dozare s-a oprit: au rămas 42 de trepte de doză</p>
<p>4 Injectați doza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Introduceți acul în piele așa cum v-a arătat medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. • Asigurați-vă că puteți vedea contorul de dozare. Nu acoperiți contorul de dozare cu degetele. Acest lucru poate duce la întreruperea injectării. 	<p>A</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • Apăsați și mențineți apăsat butonul de dozare până când contorul de dozare indică valoarea 0. Cifra 0 trebuie să fie aliniată cu indicatorul de dozare. Apoi este posibil să auziți sau să simțiți un clic. 	<p>B</p> 

<ul style="list-style-type: none"> • Mențineți acul în piele după ce contorul de dozare a revenit la valoarea 0 și numărați rar până la 6. • Dacă acul este scos mai devreme, este posibil să vedeți un flux de soluție care iese din vârful acului. În acest caz, nu se va administra întreaga doză și va trebui să măriți frecvența de verificare a concentrației de zahăr din sânge. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Scoateți acul din piele. Dacă apare sânge la locul de injectare, apăsați ușor. Nu frecați zona respectivă. <p>Este posibil să vedeți o picătură de soluție la vârful acului după injectare. Acest lucru este normal și nu vă afectează doza.</p> <p>! Monitorizați întotdeauna contorul de dozare pentru a ști câte trepte de doză injectați. Mențineți apăsat butonul de dozare până când contorul de dozare arată valoarea 0. În cazul în care contorul de dozare nu revine la valoarea 0, nu a fost administrată întreaga doză, ceea ce poate duce la valori mari ale concentrației de zahăr în sânge.</p> <p>Cum se poate identifica un ac înfundat sau deteriorat?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacă valoarea 0 nu apare pe contorul de dozare după apăsarea continuă a butonului de dozare, este posibil ca acul pe care îl utilizați să fie înfundat sau deteriorat. • În acest caz – nu ați primit nicio cantitate de medicament – chiar dacă contorul de dozare s-a deplasat de la doza inițială pe care ați setat-o. <p>Cum se poate manevra un ac înfundat? Schimbați acul așa cum se arată la pct. 5 și repetați toți pașii începând cu pct. 1: Pregătiți stiloul injector (pen) cu un ac nou. Asigurați-vă că ați selectat întreaga doză de care aveți nevoie.</p> <p>Nu atingeți niciodată contorul de dozare pe parcursul injectării. Acest lucru poate duce la întreruperea injectării.</p>	
<p>5 După injectare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Direcționați vârful acului în capacul exterior al acului pe o suprafață plană, fără să atingeți acul sau capacul exterior. 	
<ul style="list-style-type: none"> • După ce acul este acoperit, împingeți cu atenție capacul exterior pentru a-l fixa complet. • Deșurubați acul și aruncați-l cu grijă la deșeuri, așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră sau de către asistenta medicală. 	

<ul style="list-style-type: none"> • Acoperiți stiloul injector (pen) cu capacul după fiecare utilizare pentru a feri soluția de lumină. <p>Aruncați întotdeauna acul după fiecare injectare pentru a asigura utilizarea unui ac ascuțit și a evita blocarea acelor. Dacă acul este înfundat, nu veți putea injecta nicio cantitate de medicament.</p> <p>Când stiloul injector (pen) este gol, aruncați-l fără ac, așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră, asistenta medicală, farmacist sau autoritățile locale.</p> <p>⚠ Nu încercați niciodată să montați la loc capacul interior al acului. Există riscul de a vă înțepa cu acul.</p> <p>⚠ Întotdeauna scoateți acul din stiloul injector (pen) după fiecare injectare. Acest lucru poate preveni blocarea acelor, contaminarea, infectarea, scurgerea de soluție și dozarea imprecisă.</p>	
<p>⚠ Alte informații importante</p> <ul style="list-style-type: none"> • Luați întotdeauna cu dumneavoastră un stilou injector (pen) suplimentar, împreună cu ace noi, în cazul pierderii sau deteriorării. • Nu păstrați stiloul injector (pen) și acele la vederea și îndemâna altor persoane, în special a copiilor. • Nu împrumutați niciodată stiloul injector (pen) altei persoane. Medicamentul dumneavoastră le poate afecta sănătatea. • Nu împrumutați niciodată acele altei persoane. Există riscul producerii infecției încrucișate. • Personalul de asistență trebuie să fie foarte atent atunci când manipulează ace utilizate – pentru a preveni rănirea prin înțepare sau infectarea încrucișată. 	
<p>Întreținerea stiloului injector (pen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nu lăsați stiloul injector (pen) într-o mașină sau în alt loc în care poate fi expus unor temperaturi prea scăzute sau prea ridicate. • A nu se păstra stiloul injector (pen) la temperaturi peste 30°C. • Nu expuneți stiloul injector (pen) la praf, murdărie sau lichide. • Nu spălați, nu înmuiați și nu lubrifiați stiloul injector (pen). Dacă este necesar, curățați-l cu o cârpă îmbibată cu detergent blând. • Nu aruncați stiloul injector (pen) pe jos și nu îl loviți de suprafețe dure. Dacă scăpați stiloul injector (pen) pe jos sau suspectați că există o problemă, atașați un ac nou și verificați curgerea soluției înainte de injectare. • Nu încercați să reumpleți stiloul injector (pen). După ce acesta se golește, trebuie aruncat. • Nu încercați să reparați stiloul injector (pen) sau să îl demontați. 	