

Xultophy[®] **insulina degludeca 100 U/mL + liraglutida 3,6 mg/mL**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Xultophy[®]
insulina degludeca 100 U/mL + liraglutida 3,6 mg/mL

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de insulina degludeca 100 U/mL + liraglutida 3,6 mg/mL, disponível em sistema de aplicação preenchido com 3 mL cada.

Cada embalagem contém: 1 sistema de aplicação.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável contém insulina degludeca 100 U + liraglutida 3,6 mg.

Um sistema de aplicação preenchido contém 3 mL, que equivalem a 300 unidades de insulina degludeca e 10,8 mg de liraglutida. Uma unidade de Xultophy[®] contém 1 unidade de insulina degludeca e 0,036 mg de liraglutida.

Excipientes: glicerina, fenol, acetato de zinco, ácido clorídrico (para ajuste do pH), hidróxido de sódio (para ajuste do pH) e água para injetáveis.

A insulina degludeca e a liraglutida são produzidas por tecnologia do DNA recombinante em *Saccharomyces cerevisiae*.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Xultophy[®] é indicado para o tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 em adultos, para melhorar o controle glicêmico em combinação com hipoglicemiantes orais, quando estes isoladamente ou combinados com um agonista do receptor de GLP-1 ou insulina basal não fornecem o controle glicêmico adequado (vide seção “2. Resultados de Eficácia” e “5. Advertências e Precauções”, para dados disponíveis sobre as diferentes as combinações).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em combinação com antidiabéticos orais

Em combinação com metformina isolada ou em associação com pioglitazona: Xultophy[®] comparado à insulina degludeca e liraglutida

A eficácia e segurança de Xultophy[®] em comparação com a insulina degludeca e liraglutida, todos uma vez ao dia, foram avaliadas em um estudo de 26 semanas, randomizado, controlado, aberto, *treat-to-target* para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2, com uma extensão de 26 semanas. A dose inicial foi de 10 unidades de Xultophy[®] e 10 unidades de insulina degludeca, e a dose foi titulada duas vezes por semana de acordo com a Tabela 1 a seguir.

Os pacientes no braço da liraglutida seguiram um esquema de escalonamento fixo de dose, iniciando com uma dose de 0,6 mg e um aumento semanal de 0,6 mg, até que a dose de manutenção de 1,8 mg fosse alcançada. A dose máxima foi de 50 unidades de Xultophy[®], enquanto que para o braço da insulina degludeca não houve dose máxima.

Tabela 1. Titulação de Xultophy[®] e insulina basal

Glicose plasmática* pré-café da manhã		Ajuste da dose	
mmol/L	mg/dL	Xultophy[®] (unidades)	insulina basal (unidades)
< 4,0	< 72	-2	-2
4,0 – 5,0	72-90	0	0
> 5,0	> 90	+2	+2

*Glicose plasmática automedida.

Na Figura 1, evidencia-se uma redução da HbA1c, a partir do valor basal até 26 semanas, de 1,9% com Xultophy[®], mostrando superioridade à liraglutida (diferença estimada de tratamento de -0,64%, p<0,0001) e não-inferioridade comparada à insulina degludeca (diferença estimada de tratamento de -0,47%, p<0,0001). O peso corporal foi reduzido em 0,5 kg com Xultophy[®] com uma diferença estimada de tratamento entre Xultophy[®] e insulina degludeca de -2,22 kg

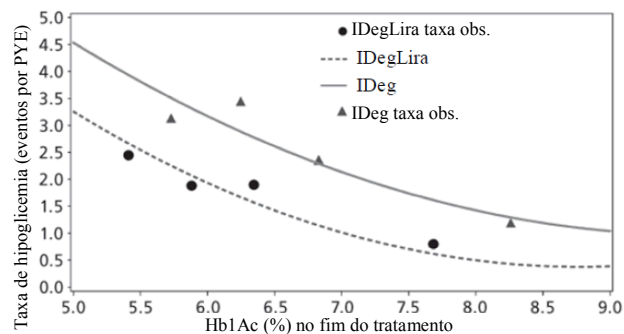
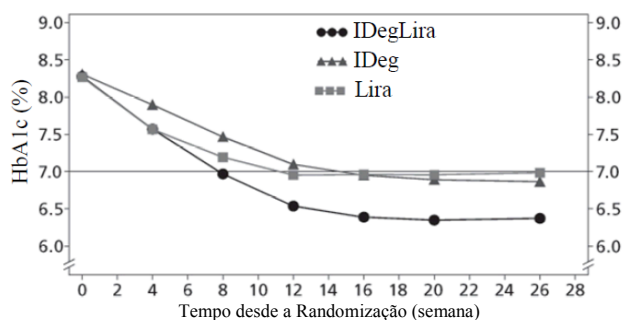
($p < 0,0001$), confirmando a superioridade quando comparado à insulina degludeca (Figura 2). Xultophy® mostrou uma redução estatisticamente significativa no risco global de hipoglicemia em comparação com a insulina degludeca, confirmando a superioridade em comparação à insulina degludeca ($p = 0,0023$). Conforme representado na Figura 1, os pacientes apresentaram taxas mais baixas de hipoglicemia com Xultophy® independente do controle glicêmico, em comparação com à insulina degludeca.

Após 26 semanas de tratamento, 60,4% dos pacientes tratados com Xultophy® atingiram um alvo da HbA1c $< 7\%$ sem episódios confirmados de hipoglicemia. A proporção foi significativamente maior do que a observada com a insulina degludeca (40,9%, razão de probabilidades estimada 2,28, $p < 0,0001$) e semelhante à observada com a liraglutida (57,7%, razão estimada 1,13, $p = 0,3184$). As taxas de hipoglicemia confirmada foram menores com Xultophy® do que com a insulina degludeca, independentemente do controle glicêmico, vide Figura 1.

Os principais resultados do estudo estão listados nas Figuras 1, 2 e 3 e Tabela 2 a seguir.

Figuras 1 Média (%) da HbA1c por semana de tratamento (superior) e taxa de hipoglicemia confirmada* por paciente-ano de exposição vs média (%) da HbA1c (inferior) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 inadequadamente controlados com metformina isolada ou em associação com pioglitazona.

*Hipoglicemia confirmada é definida como hipoglicemia grave (episódio que necessita de assistência de outra pessoa) e/ou hipoglicemia menor (glicose plasmática $< 3,1$ mmol/L (55,8 mg/dL), independentemente dos sintomas).



As curvas são taxas médias de hipo de um modelo binomial negativa com trajetórias de tratamento único e os símbolos são taxas observadas de hipo vs. HbA1c média por quantis.

Legenda:

IDegLira = Xultophy®, IDeg = insulina degludeca, Lira = liraglutida, taxa obs. = taxa observada, PYE = paciente-ano de exposição

Figura 2. Alteração média do peso corporal por semana de tratamento em pacientes inadequadamente controlados com metformina isolada ou em associação com pioglitazona.

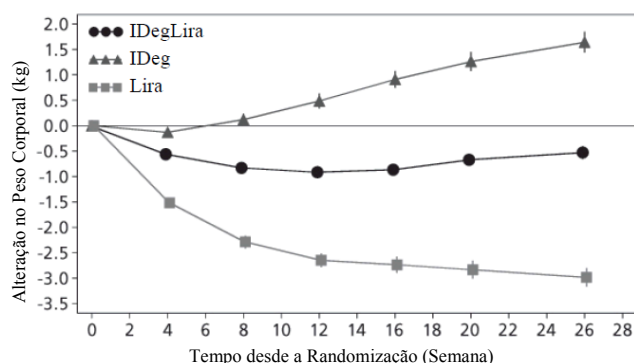
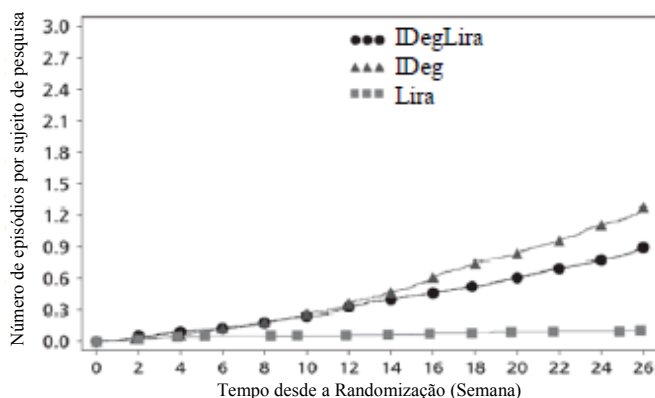


Figura 3. Média cumulativa do número de episódios de hipoglicemia* confirmada em pacientes inadequadamente controlados com metformina isolada ou em associação com pioglitazona.

*Hipoglicemia confirmada é definida como hipoglicemia grave (episódio que necessita de assistência de outra pessoa) e/ou hipoglicemia menor (glicose plasmática < 3,1 mmol/L (55,8 mg/dL), independentemente dos sintomas).



A taxa por paciente-ano de exposição de hipoglicemia grave, definida como um episódio que necessita de assistência de outra pessoa, foi de 0,01 (2 pacientes em cada 825) para Xultophy®, 0,01 (2 pacientes em cada 412) para insulina degludeca e 0,00 (0 pacientes em cada 412) para a liraglutida. A taxa de eventos de hipoglicemia noturna foi similar com Xultophy® e com insulina degludeca.

Os pacientes tratados com Xultophy® no geral apresentaram menos eventos adversos gastrointestinais do que os pacientes tratados com liraglutida. Isto pode ser devido ao aumento mais lento da dose de liraglutida durante o início do tratamento com Xultophy® em comparação com o uso de liraglutida isolada.

Dados de longo prazo (52 semanas) em pacientes inadequadamente controlados com metformina isolada ou em associação com pioglitazona: Xultophy® comparado à insulina degludeca e liraglutida

A eficácia e segurança de Xultophy® foram sustentadas até 52 semanas de tratamento. A redução da HbA_{1c}, do valor basal basal até 52 semanas, foi de 1,84% com Xultophy®, com uma diferença estimada de tratamento de -0,65% em comparação com a liraglutida (p<0,0001) e -0,46% em comparação com a insulina degludeca (p<0,0001). O peso corporal foi reduzido em 0,4 kg com uma diferença estimada de tratamento entre Xultophy® e a insulina degludeca de -2,80 kg (p <0,0001), e a taxa de hipoglicemia confirmada permaneceu em 1,8 eventos por paciente-ano de exposição, mantendo uma redução significativa no risco geral de hipoglicemia confirmada em comparação com a insulina degludeca.

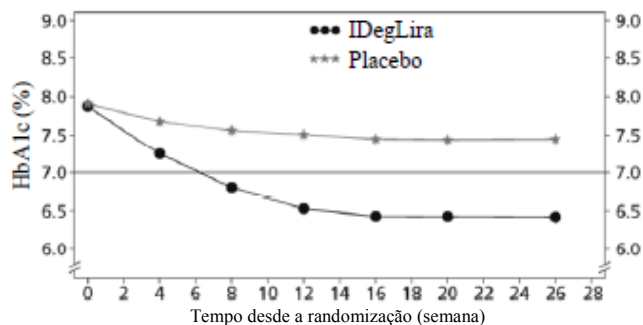
Em combinação com sulfonilureia isolada ou em associação com metformina: Xultophy® comparado ao placebo

A eficácia e a segurança de Xultophy® em combinação com sulfonilureia isolada ou em associação com metformina foram avaliadas em um estudo de 26 semanas, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, *treat-to-target* para 435 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 dos quais 289 foram tratados com Xultophy®. A dose inicial foi de 10 unidades de Xultophy®, e a dose foi titulada duas vezes por semana. A titulação foi realizada conforme descrito na Tabela 1, com alvo de titulação de 4 – 6 mmol/L (72-108 mg/dL).

A redução da HbA_{1c}, do valor basal até 26 semanas, foi de 1,45% com Xultophy®, mostrando superioridade ao placebo (diferença estimada de tratamento de -1,02%, p<0,0001). O peso corporal aumentou em 0,5 kg com Xultophy® com uma diferença estimada de tratamento entre Xultophy® e o placebo de 1,48 kg (p<0,0001).

Os principais resultados do estudo estão listados nas Figuras 4, 5, e 6 e Tabela 2 a seguir.

Figura 4. Média da HbA_{1c} (%) por semana de tratamento em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlados com sulfonilureia isolada ou em associação a metformina.



IDegLira = Xultophy[®]

Figura 5. Alteração média no peso corporal por semana de tratamento em pacientes inadequadamente controlados com sulfonilureia isolada ou em associação a metformina.

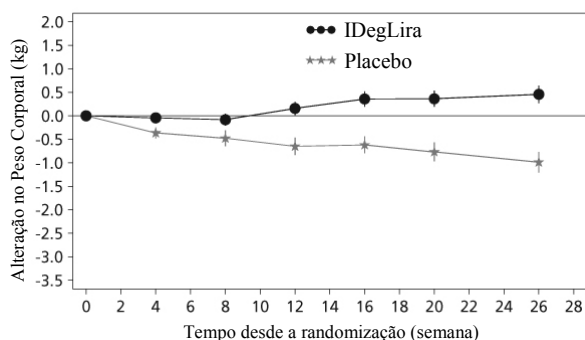
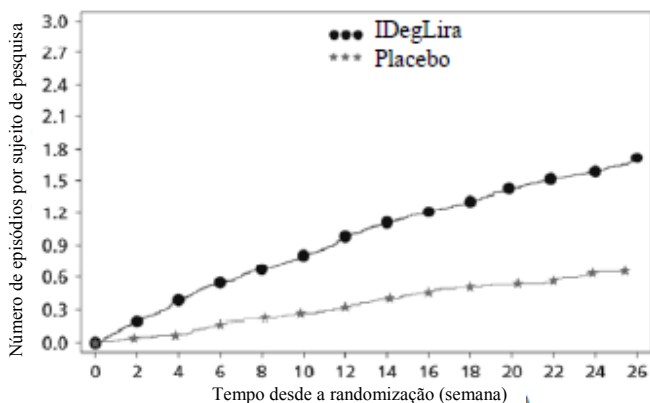


Figura 6. Média cumulativa do número de episódios de hipoglicemia em pacientes inadequadamente controlados com sulfonilureia isolada ou em associação a metformina.



A taxa por paciente-ano de exposição de hipoglicemia grave foi de 0,02 (2 pacientes em 288) para Xultophy[®] e 0,00 (0 pacientes em 146) para placebo.

Tabela 2. Resultados dos estudos de 26 semanas com Xultophy[®] em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlados com metformina isolada ou em associação a pioglitazona (esquerda) ou inadequadamente controlados com sulfonilureia isolada ou em associação a metformina (direita)

	Tratamento anterior com metformina ± pioglitazona			Tratamento anterior com sulfonilureia ± metformina	
	Xultophy®	insulina degludeca	liraglutida	Xultophy®	Placebo
n	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%)					
Valor basal→Final do estudo	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7,0	7,9→6,4	7,9→7,4
Alteração média	-1,91	-1,44	-1,28	-1,45	-0,46
Diferença estimada		-0,47 ^{AB} [-0,58; -0,36]	-0,64 ^{AB} [-0,75; -0,53]		-1,02 ^{AB} [-1,18; -0,87]
Pacientes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7%					
Todos os pacientes	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8
Razão de probabilidades estimada		2,38 ^B [1,78; 3,18]	3,26 ^B [2,45; 4,33]		11,95 ^B [7,22; 19,77]
Pacientes (%) que alcançaram HbA_{1c} ≤6,5%					
Todos os pacientes	69,7	47,5	41,1	64,0	12,3
Razão de probabilidades estimada		2,82 ^B [2,17; 3,67]	3,98 ^B [3,05; 5,18]		16,36 ^B [9,05; 29,56]
Taxa de hipoglicemia confirmada* por paciente-ano de exposição (percentual de pacientes)					
Valor basal	1,80	2,57	0,22	3,52	1,35
Razão estimada	(31,9%)	(38,6%)	(6,8%)	(41,7%)	(17,1%)
Razão estimada		0,68 ^{AC} [0,53; 0,87]	7,61 ^B [5,17; 11,21]		3,74 ^B [2,28; 6,13]
Peso corporal (kg)					
Valor basal→Final do estudo	87,2→86,7	87,4→89,0	87,4→84,4	87,2→87,7	89,3→88,3
Alteração média	-0,5	1,6	-3,0	0,5	-1,0
Diferença estimada		-2,22 ^{AB} [-2,64; -1,80]	2,44 ^B [2,02; 2,86]		1,48 ^B [0,90; 2,06]
GPJ - glicose plasmática de jejum (mmol/L)(mg/dL)					
Valor basal→Final do estudo	9,2→5,6 (165,6→100,0)	9,4→5,8 (169,2→103,7)	9,0→7,3 (162,7→131,1)	9,1→6,5 (164,4→117,3)	9,1→8,8 (164,7→158,8)
Alteração média	-3,62 (- 65,3)	- 3,61 (- 65,1)	- 1,75 (-31,5)	-2.60 (- 46,8)	-0.31 (- 5,6)
Diferença estimada		- 0,17 [- 0,41; 0,07] (- 3,09 [-7,36; 1,19])	-1.76 ^B [-2,0; -1.53] (-31,78 ^B [-36,05; - 27,50])		-2.30 ^B [-2.72; -1.89] (- 41,5 ^B [- 48,94; - 34,07])
Incremento da glicose pós-prandial (mmol/L)(mg/dL) Teste de refeição (Média acima de 4 horas)					
Valor basal→Final do estudo	4.11→3.22 (74,1→58,4)	4.12→3.95 (74,2→71,1)	4.12→3.36 (74,1→ 61,0)	-	-
Alteração média	-0.87 (- 15,7)	-0.17 (- 3,1)	-0.78 (- 14,1)		
Diferença estimada		-0.71 ^C [-1.17; -0.26] (- 12,81 ^C [-21,00; - 4,61])	-0.09 [-0.56; 0.37] (- 1,64 [-10,01; 6,73])		
Dose Final do estudo					
insulina degludeca (unidades)	38	53	-	28	-
liraglutida (mg)	1,4	-	1,8	1,0	-

Diferença estimada, dose de insulina degludeca	-14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]		
--	---	--	--

Os Valores Basais, do Final do Estudo e de Alteração são observados na Última Observação Levada a Termo. O intervalo de confiança de 95% é indicado em "[]". *Hipoglicemia confirmada definida como hipoglicemia grave (episódio que necessita de assistência de outra pessoa) e/ou hipoglicemia menor (glicose plasmática < 3,1 mmol/L (55,8 mg/dL), independentemente dos sintomas).

^A Desfechos com superioridade confirmada de Xultophy® vs comparador

^B p<0,0001

^C p<0,05

Transferência de terapia a partir de agonistas do receptor de GLP-1: Xultophy® comparado à agonista do receptor de GLP-1

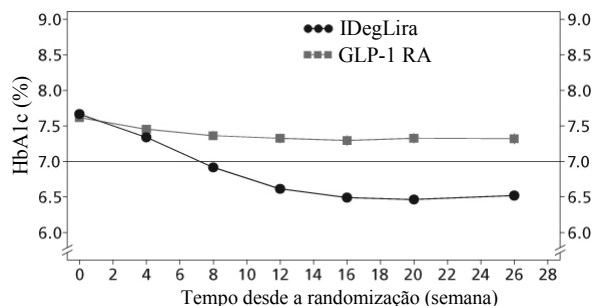
A eficácia e segurança de Xultophy® (uma vez por dia) comparadas à terapia com agonistas do receptor de GLP-1, foram estudadas em um estudo de 26 semanas randomizado, aberto, *treat-to-target* para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlados com a dose máxima aprovada ou tolerada de agonista do receptor de GLP-1 e metformina isolada (74,2%) ou em combinação com a pioglitazona (2,5%), sulfonilureia (21,2%) ou ambos (2,1%).

A dose inicial de Xultophy® foi de 16 unidades (16 unidades de insulina degludeca e 0,6 mg de liraglutida) e a dose foi titulada duas vezes por semana de acordo com a Tabela 1. Os pacientes no braço do estudo de agonista do receptor de GLP-1 continuaram o tratamento com o agonista do receptor de GLP-1 pré-estudo.

A redução na HbA_{1c} do valor basal até 26 semanas foi de 1,3% com Xultophy®, demonstrando superioridade em comparação ao agonista do receptor de GLP-1 (diferença estimada de tratamento -0,94, p < 0,001).

Os principais resultados do estudo clínico são listados na Figura 7 e Tabela 3.

Figura 7. HbA_{1c} média (%) por semana de tratamento em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlados com agonista do receptor de GLP-1



IDegLira= Xultophy®, GLP-1 RA = agonista do receptor de GLP-1

Tabela 3. Resultados do estudo de 26 semanas com Xultophy® em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlados com agonista do receptor de GLP-1

	Tratamento anterior com agonista do receptor de GLP-1	
	Xultophy®	Agonista do receptor de GLP-1
n	292	146
HbA_{1c} (%)		
Valor basal→Final do estudo	7,8→6,4	7,7→7,4
Alteração média	-1,3	-0,3
Diferença estimada		-0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Pacientes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7%		
Todos os pacientes	75,3	35,6
Razão de probabilidades estimada		6,84 ^B [4,28; 10,94]
Pacientes (%) que alcançaram HbA_{1c} ≤6,5%		
Todos os pacientes	63,0	22,6

<i>Razão de probabilidades estimada</i>		7,53 ^B [4,58; 12,38]
Taxa de hipoglicemia confirmada* por paciente-ano de exposição (percentual de pacientes) Razão estimada	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%) 25,36 ^B [10,63; 60,51]
Peso corporal (Kg) Valor basal→Final do estudo Alteração média Diferença estimada	95,6→97,5 2,0	95,5→94,7 -0,8 2,98 ^B [2,17; 3,62]
GPJ (mmol/L)(mg/dL) Valor basal→Final do estudo Alteração média Diferença estimada	9,0→6,0 (144,0→108,0) -2,98 (- 53,64)	9,4→8,8 (169,2→158,4) -0,60 (- 10,8) -2,64 ^B [-3,03; -2,25] (- 47,52 ^B [- 54,54; - 40,5])
Dose Final do estudo insulina degludeca (unidades) liraglutide (mg) <i>Diferença estimada, dose insulina degludeca</i>	43 1,6	A dose do agonista do receptor de GLP-1 continuou inalterada dos valores basais.

Os Valores Basais, do Final do Estudo e de Alteração são observados na Última Observação Levada a Termo. O intervalo de confiança de 95% é indicado em "[]". *Hipoglicemia confirmada definida como hipoglicemia grave (episódio que necessita de assistência de outra pessoa) e/ou hipoglicemia menor (glicose plasmática < 3,1 mmol/L (55,8 mg/dL), independentemente dos sintomas).

^A Desfechos com superioridade confirmada de Xultophy® vs comparador

^B p<0,001

A taxa por paciente-ano de exposição (percentagem de pacientes) com hipoglicemia grave foi de 0,01 (1 pacientes em 291) para Xultophy® e 0,00 (0 pacientes de 199) para agonista do receptor de GLP-1.

Transferência do tratamento a partir de insulina glargina: Xultophy® comparado à insulina glargina 100U

A eficácia e segurança de Xultophy® comparado a insulina glargina, ambas uma vez ao dia, foram avaliadas em estudo de 26 semanas, randomizado, aberto, *treat-to-target* para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlados com insulina glargina (20-50 unidades) e metformina. A dose inicial de Xultophy® foi de 16 unidades e para insulina glargina a dose inicial foi igual à dose pré-estudo. A dose foi titulada duas vezes por semana de acordo com a Tabela 1. A dose máxima permitida foi de 50 unidades para Xultophy®, enquanto não houve dose máxima para insulina glargina.

A redução na HbA1c do valor basal até 26 semanas foi de 1,8% para Xultophy® e 1,1% com insulina glargina, confirmando a superioridade de Xultophy® em comparação com a insulina glargina (diferença estimada de tratamento -0,59, p < 0,001). O peso corporal foi reduzido em 1,4 Kg com Xultophy® e aumentado em 1,8 Kg com insulina glargina com diferença estimada de tratamento entre Xultophy® e insulina glargina de -3,20 Kg, confirmando a superioridade de Xultophy® comparado à insulina glargina (p<0,001).

Após 26 semanas de tratamento, não houve diferença estatisticamente significativa em GPJ entre Xultophy® e insulina glargina. A dose diária da insulina degludeca, componente de Xultophy®, após 26 semanas de tratamento foi estatisticamente significativa menor para Xultophy® comparado à dose de insulina glargina (41 unidades *versus* 66 unidades, p<0,001), resultando num efeito poupador de insulina de Xultophy®.

A taxa global de hipoglicemia foi menor com Xultophy® comparado à insulina glargina (razão de probabilidades estimada 0,43, p<0,001), confirmando a superioridade comparado à insulina glargina.

Após 26 semanas de tratamento, 54,3% dos pacientes tratados com Xultophy® atingiram o alvo de HbA1c <7% sem episódios de hipoglicemia confirmada, em comparação a 29,4% dos pacientes tratados com insulina glargina (razão de probabilidades estimada 3,24, p<0,001). A taxa de hipoglicemia grave por paciente-ano de exposição foi de 0,00 (0 pacientes em cada 278) para Xultophy® e 0,01 (1 em cada 279) para insulina glargina.

A taxa de hipoglicemia noturna foi estatisticamente significativa menor com Xultophy® comparado à insulina glargina (razão de probabilidades estimada 0,17 p<0,01). Xultophy® melhorou significativamente a saúde física global e o gerenciamento do tratamento do diabetes e reduziu significativamente a dificuldade do tratamento comparado à insulina glargina.

Os principais resultados do estudo estão listados nas Figuras 8, 9, 10 e Tabela 4.

Figura 8. HbA_{1c} média (%) por semana de tratamento em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlados com insulina glargina.

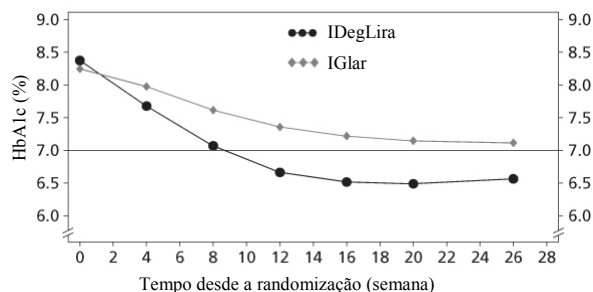


Figura 9. Alteração média do peso corporal por semana de tratamento em pacientes inadequadamente controlados com insulina glargina.

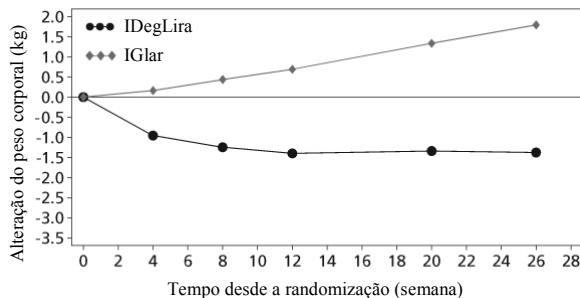


Figura 10. Média cumulativa do número de episódios de hipoglicemia em pacientes inadequadamente controlados com insulina glargina.

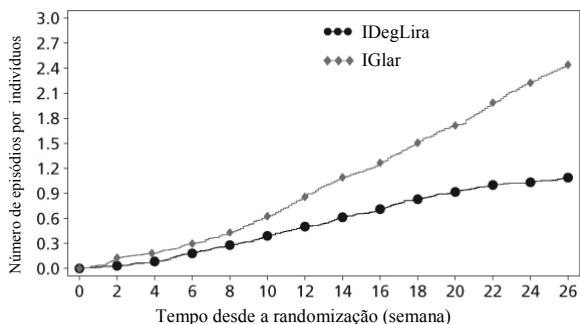


Tabela 4. Resultados de um estudo de 26 semanas com Xultophy® em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlados com insulina glargina

	Tratamento anterior com insulina basal	
	Xultophy®	Insulina glargina
n	278	279
HbA_{1c} (%)		
Valor basal→Final do estudo	8,4→6,6	8,2→7,1
Alteração média	-1,81	-1,13

Diferença estimada		-0,59 ^{AB} [-0,74; -0,45]
Pacientes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7%		
Todos os pacientes	71,6	47,0
Razão de probabilidades estimada		3,45 ^B [2,36; 5,05]
Pacientes (%) que alcançaram HbA_{1c} ≤6,5%		
Todos os pacientes	55,4	30,8
Razão de probabilidades estimada		3,29 ^B [2,27; 4,75]
Taxa de hipoglicemia confirmada* por paciente-ano de exposição (percentual de pacientes)		
Todos os pacientes	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%)
Razão estimada		0,43 ^{AB} [0,30; 0,61]
Peso corporal (kg)		
Valor basal→Final do estudo	88,3→86,9	87,3→89,1
Alteração média	-1,4	1,8
Diferença estimada		-3,20 ^{AB} [-3,77; -2,64]
GPJ (mmol/L)(mg/dL)		
Valor basal→Final do estudo	8,9→6,1 (160,2→109,8)	8,9→6,1 (160,2→109,8)
Alteração média	-2,83 (-50,94)	-2,77 (-49,86)
Diferença estimada		-0,01 [-0,35; 0,33] (-0,18 [- 6,3; 5,94])
Dose Final do estudo		
insulina degludeca (unidades)	41	66 ^C
liraglutida (mg)	1.5	-
Diferença estimada, dose de insulina degludeca		-25,47 ^B [-28,90; -22,05]

Os Valores Basais, do Final do Estudo e de Alteração são observados na Última Observação Levada a Termo. O intervalo de confiança de 95% é indicado em “[]”

*Hipoglicemia confirmada definida como hipoglicemia grave (episódio que necessita de assistência de outra pessoa) e/ou hipoglicemia menor (glicose plasmática < 3,1 mmol/L (55,8 mg/dL), independentemente dos sintomas).

^A Desfechos com superioridade confirmada de Xultophy® vs comparador

^B p<0,0001

^C A dose média de insulina glargina pré-estudo foi 32 unidades

Transferência do tratamento a partir de uma insulina basal: Xultophy® comparado à insulina degludeca

A eficácia e segurança de Xultophy® em comparação com a insulina degludeca, ambos uma vez ao dia, foram avaliadas em um estudo de 26 semanas, randomizado, duplo-cego, *treat-to-target* para pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlados com insulina basal (20-40 unidades) e metformina isolada ou em associação com sulfonilureia/glinidas. A insulina basal e a sulfonilureia/glinidas foram descontinuadas na randomização. A dose inicial foi de 16 unidades de Xultophy® e 16 unidades de insulina degludeca, e a dose foi titulada duas vezes por semana de acordo com a Tabela 1. A dose máxima permitida foi de 50 unidades para Xultophy® e de 50 unidades para a insulina degludeca.

A redução da HbA_{1c}, a partir do valor basal até o final do estudo, foi de 1,9% com Xultophy®, mostrando superioridade em relação à insulina degludeca na dose máxima de 50 unidades (diferença estimada de tratamento de -1,05%, p<0,0001). O peso corporal foi reduzido em 2,7 kg com Xultophy®, mostrando uma redução estatisticamente significativa em relação à insulina degludeca (diferença estimada de tratamento de -2,51 kg, p<0,0001), e o risco global de hipoglicemia foi semelhante com Xultophy® e insulina degludeca, apesar da HbA_{1c} do final do estudo ter sido estatisticamente significativa menor com Xultophy®.

Os principais resultados do estudo estão listados nas Figuras 11, 12 e 13 e Tabela 5 a seguir.

Tabela 5. Resultados de um estudo de 26 semanas com Xultophy® em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlados com insulina basal

	Tratamento anterior com insulina basal	
	Xultophy®	Insulina degludeca Dose máxima de 50 unidades
n	199	199
HbA_{1c} (%)		
Valor basal→Final do estudo	8,7→6,9	8,8→8,0
Alteração média	-1,90	-0,89
Diferença estimada		-1,05 ^{AB} [-1,25; -0,84]
Pacientes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7%		
Todos os pacientes	60,3	23,1
Razão de probabilidades estimada		5,44 ^B [3,42; 8,66]
Pacientes (%) que alcançaram HbA_{1c} ≤6,5%		
Todos os pacientes	45,2	13,1
Razão de probabilidades estimada		5,66 ^B [3,37; 9,51]
Taxa de hipoglicemia confirmada* por paciente-ano de exposição (percentual de pacientes)		
Razão estimada	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%)
		0,66 [0,39; 1,13]
Peso corporal (kg)		
Valor basal→Final do estudo	95,4→92,7	93,5→93,5
Alteração média	-2,7	0,0
Diferença estimada		-2,51 ^B [-3,21; -1,82]
GPJ (mmol/L)(mg/dL)		
Valor basal→Final do estudo	9.7→6.2 (174,6→ 112,0)	9.6→7.0 (172,1→ 125,7)
Alteração média	-3.46 (- 62,4)	-2.58 (- 46,44)
Diferença estimada		-0.73C [-1.19; -0.27] (- 13,14 ^C [- 21,39; - 4,89])
Dose Final do estudo		
insulina degludeca (unidades)	45	45
liraglutida (mg)	1,7	-
Diferença estimada, dose de insulina degludeca		-0,02 [-1,88; 1,84]

Os Valores Basais, do Final do Estudo e de Alteração são observados na Última Observação Levada a Termo. O intervalo de confiança de 95% é indicado em “[]”

*Hipoglicemia confirmada definida como hipoglicemia grave (episódio que necessita de assistência de outra pessoa) e/ou hipoglicemia menor (glicose plasmática < 3,1 mmol/L(55,8 mg/dL) , independentemente dos sintomas).

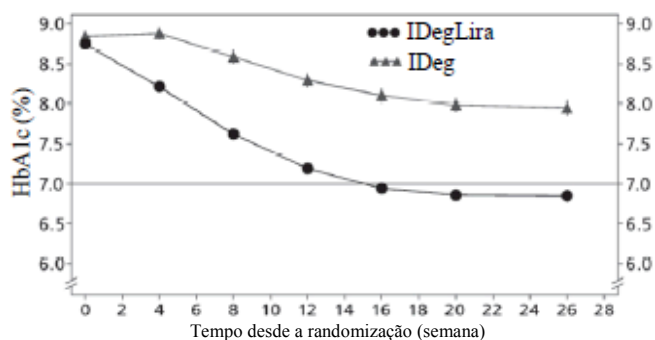
^A Desfechos com superioridade confirmada de Xultophy® vs comparador

^B p<0,0001

^C p<0,05

Após 26 semanas de tratamento, 48,7% dos pacientes tratados com Xultophy® atingiram a meta da HbA_{1c} <7%, sem episódios confirmados de hipoglicemia, em comparação a 15,6% dos pacientes tratados com insulina degludeca (razão de probabilidades estimada 5,57, p<0,0001).

Figura 11. Média da HbA_{1c} (%) por semana de tratamento em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlados com insulina basal.



IDegLira = Xultophy®, IDEG = insulina degludeca

Figura 12. Alteração média do peso corporal por semana de tratamento em pacientes inadequadamente controlados com insulina basal.

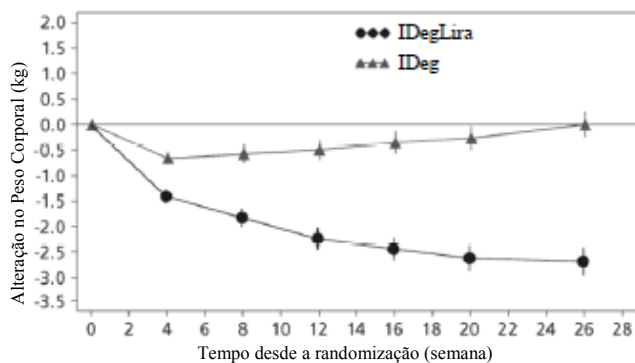
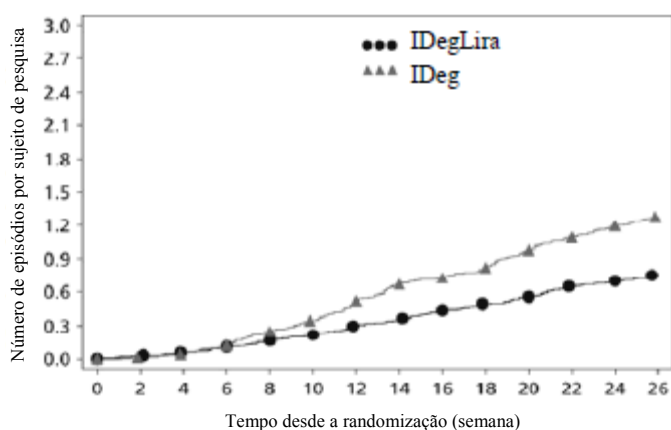


Figura 13. Média cumulativa do número de episódios de hipoglicemia em pacientes inadequadamente controlados com insulina basal.



A taxa por paciente-ano de ocorrência de hipoglicemia grave foi de 0,01 (1 paciente em 199) para Xultophy® e de 0,00 (0 pacientes em 199) para insulina degludeca. A taxa de eventos de hipoglicemia noturna foi semelhante entre o tratamento de Xultophy® e insulina degludeca.

Outros dados clínicos

- Pressão arterial:

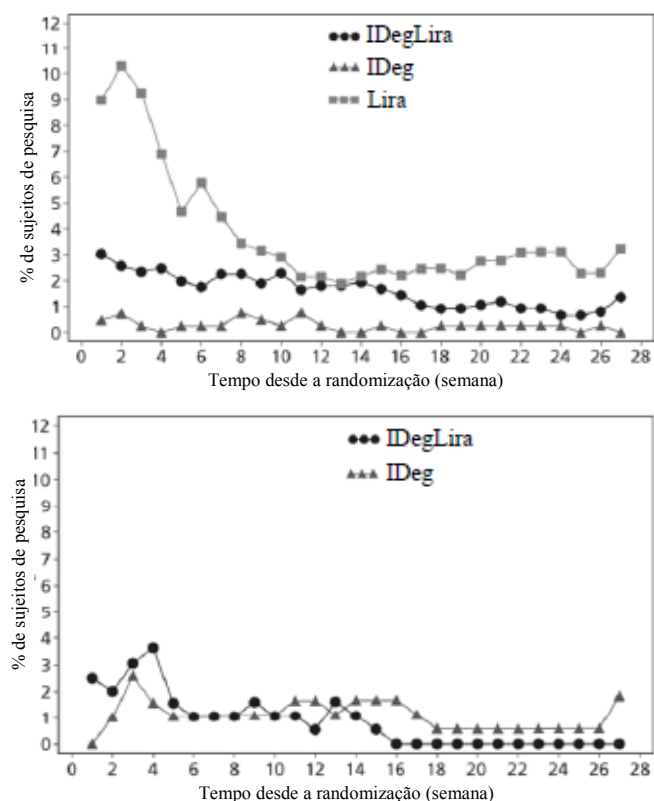
Em pacientes inadequadamente controlados com metformina isolada ou em associação com pioglitazona, Xultophy® reduziu a pressão arterial sistólica média em 1,8 mmHg em comparação com uma redução de 0,7 mmHg com insulina degludeca e 2,7 mmHg com liraglutida. Em pacientes inadequadamente controlados com sulfonilureia isolada ou em associação com metformina, a redução foi de 3,5 mmHg com Xultophy® e de 3,2 mmHg com placebo. As diferenças não foram estatisticamente significativas. Em pacientes inadequadamente controlados com agonista do receptor de GLP-1, a pressão arterial sistólica foi reduzida em 0,6 mmHg com Xultophy® e 0,5 mmHg com agonista do receptor de GLP-1, respectivamente. As diferenças não foram estatisticamente significativas.

Em pacientes inadequadamente controlados com insulina basal, a redução da pressão arterial sistólica média foi de 5,4 mmHg com Xultophy® versus 1,7 mmHg com insulina degludeca, com uma diferença estimada de tratamento estatisticamente significativa de -3,71 mmHg ($p=0,0028$) e redução de 3,7 mmHg com Xultophy® versus 0,2 mmHg com insulina glargina, com uma diferença estimada de tratamento estatisticamente significativa de -3,57 mmHg ($p<0,001$).

- Náusea:

A proporção de pacientes que relataram náusea em qualquer ponto durante o tratamento com Xultophy® foi inferior a 4% e foi de natureza transitória para a maioria dos pacientes, vide Figura 14 a seguir.

Figura 14. Percentual de pacientes com náusea por semana de tratamento em pacientes inadequadamente controlados com metformina isolada ou em associação com pioglitazona (figura superior) e em pacientes inadequadamente controlados com insulina basal (figura inferior).



Referências

- Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):885-93
- Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, Rose L, Lehmann L, Jarlov H, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naive people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med.* 2016.
- Buse JB et al. Contribution of Liraglutide in the Fixed-Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 2014;37:2926-33.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Xultophy® é uma associação que consiste em insulina degludeca e liraglutida, tendo mecanismos de ação complementares para melhorar o controle glicêmico.

A insulina degludeca é uma insulina basal, que forma multi-hexâmeros solúveis após a aplicação subcutânea, resultando em um depósito a partir da qual a insulina degludeca é continuamente e lentamente absorvida na circulação, o que leva ao efeito ultralongo constante e estável da insulina degludeca na redução da glicose, com uma baixa variabilidade na ação da insulina no dia-a-dia.

A insulina degludeca se liga especificamente ao receptor humano da insulina e produz os mesmos efeitos farmacológicos que a insulina humana. O efeito de redução da glicose plasmática pela insulina degludeca é devido a absorção da glicose após a ligação da insulina aos receptores nas células musculares e adiposas e à inibição simultânea da produção de glicose pelo fígado.

A liraglutida é um análogo de GLP-1 com 97% de homologia sequencial ao GLP-1 humano, que se liga e ativa o receptor de GLP-1. Após a administração subcutânea, o perfil de ação prolongado é baseado em três mecanismos: autoassociação, resultando em absorção lenta; ligação à albumina e maior estabilidade enzimática para as enzimas dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) e endopeptidase neutra (NEP), resultando em uma meia-vida plasmática longa.

A ação da liraglutida é mediada por uma interação específica com receptores de GLP-1, levando a uma melhora do controle glicêmico pela diminuição da glicemia de jejum e pós-prandial. A liraglutida estimula a secreção de insulina de forma dependente de glicose e reduz a secreção indevidamente alta de glucagon, também de forma glicose-dependente. Assim, quando a glicemia está alta, a secreção de insulina é estimulada e a secreção de glucagon é inibida. Durante a hipoglicemia, a liraglutida diminui a secreção de insulina e não prejudica a secreção de glucagon. O mecanismo de redução da glicose sanguínea também envolve um pequeno prolongamento do esvaziamento gástrico. A liraglutida reduz o peso corporal e a massa de gordura corporal através de mecanismos que envolvem a redução da fome e da ingestão de energia.

O GLP-1 é um regulador fisiológico do apetite e ingestão de calorias e o receptor de GLP-1 está presente em diversas áreas do cérebro envolvidas no controle de apetite.

Em estudos em animais, a administração periférica de liraglutida levou a absorção em regiões específicas do cérebro incluindo o hipotálamo, onde a liraglutida, através da ativação específica do receptor de GLP-1, aumentou saciedade e diminuiu os sinais de fome, conduzindo assim a reduzir o peso corporal.

Efeitos Farmacodinâmicos

Xultophy® possui um perfil farmacodinâmico estável, com uma duração de ação que reflete a combinação dos perfis de ação individuais da insulina degludeca e liraglutida, que possibilitam a administração de Xultophy® uma vez ao dia a qualquer hora do dia, com ou sem alimentos. Xultophy® melhora o controle glicêmico através da redução sustentável dos níveis de glicose plasmática em jejum e dos níveis de glicose pós-prandial após todas as refeições.

A redução da glicose pós-prandial foi confirmada em um subestudo onde foram realizados testes de refeição padronizada de 4 horas em pacientes não controlados com metformina isolada ou em associação com pioglitazona. Xultophy® diminuiu a excursão da glicose plasmática pós-prandial (média acima de 4 horas) significativamente mais do que a insulina degludeca. Os resultados foram semelhantes para Xultophy® e a liraglutida.

- Secreção de insulina/função das células beta:

Xultophy® melhora a função das células beta em relação à insulina degludeca conforme avaliado pelo modelo de avaliação de homeostasia para a função das células beta (HOMA-β). A melhora na secreção de insulina quando comparada a insulina degludeca foi demonstrada em um subestudo realizando-se testes de refeição padronizada de 4 horas em pacientes não controlados com a metformina isolada ou em associação com pioglitazona após 52 semanas de tratamento.

- Eletrofisiologia Cardíaca (QTc):

O efeito de Xultophy® sobre o QTc não foi avaliado.

O efeito da liraglutida sobre a repolarização cardíaca foi testada em um estudo de QTc. A liraglutida em concentrações no estado de equilíbrio com doses diárias de até 1,8 mg não produziram prolongamento do intervalo QTc. Para a insulina degludeca, não foi observada diferença estatisticamente significativa entre a insulina degludeca e o comparador na mudança a partir do período basal em intervalos QTc com base na análise do ECG de um estudo clínico de 12 meses.

Propriedades Farmacocinéticas

Em geral, a farmacocinética da insulina degludeca e da liraglutida não foram afetadas de forma clinicamente relevante quando administradas como Xultophy® e comparadas à administrações independentes de insulina degludeca e liraglutida. Os itens a seguir refletem as propriedades farmacocinéticas de Xultophy®, salvo indicação de que os dados apresentados são da administração de insulina degludeca ou da liraglutida em monoterapia.

Absorção:

A exposição global da insulina degludeca foi equivalente após a administração de Xultophy® versus insulina degludeca isolada, enquanto que a C_{max} foi superior em 12%. A exposição global da liraglutida foi equivalente após a administração de Xultophy® versus a liraglutida isolada, enquanto que a C_{max} foi menor em 23%. As diferenças são consideradas sem relevância clínica uma vez que Xultophy® é iniciado e titulado de acordo com as metas individuais de glicemia do paciente. As exposições da insulina degludeca e liraglutida aumentaram proporcionalmente com a dose de Xultophy® dentro da faixa de dose total com base em uma análise de farmacocinética da população.

O perfil farmacocinético de Xultophy® é consistente com a administração uma vez ao dia e, a concentração no estado de equilíbrio da insulina degludeca e liraglutida é alcançada após 2-3 dias da administração diária.

Distribuição:

A insulina degludeca e a liraglutida estão amplamente ligadas às proteínas plasmáticas (>99% e >98%, respectivamente).

Metabolismo/Biotransformação:

- insulina degludeca: a degradação da insulina degludeca é similar à da insulina humana; todos os metabólitos formados são inativos.

- liraglutida: durante 24 horas após a administração de uma dose única de [3H]-liraglutida radiomarcada em indivíduos saudáveis, o principal componente no plasma foi a liraglutida inalterada. Dois metabólitos plasmáticos secundários foram detectados ($\leq 9\%$ e $\leq 5\%$ de exposição plasmática total ao radioisótopo). A liraglutida é metabolizada endogenamente de forma semelhante às proteínas grandes, sem que um órgão específico tenha sido identificado como via principal de eliminação.

Eliminação:

A meia-vida da insulina degludeca é de aproximadamente 25 horas, e a meia-vida da liraglutida é de aproximadamente 13 horas.

População Especial:

- Pacientes idosos: a idade não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética de Xultophy® com base nos resultados de uma análise farmacocinética populacional, incluindo pacientes adultos de até 83 anos tratados com Xultophy®.

- Sexo: o sexo não apresentou efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética de Xultophy® com base nos resultados de uma análise farmacocinética populacional.

- Origem étnica: a origem étnica não teve efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética de Xultophy® com base nos resultados de uma análise farmacocinética populacional, incluindo grupos de pacientes de diferentes grupos étnicos.

- Insuficiência renal:

insulina degludeca: Não há nenhuma diferença na farmacocinética da insulina degludeca entre indivíduos saudáveis e pacientes com insuficiência renal.

liraglutida: A farmacocinética da liraglutida foi avaliada em indivíduos com vários graus de insuficiência renal em um estudo de dose única. Os indivíduos com insuficiência renal leve (*clearance* estimada de creatinina 50-80 mL/min) à grave (*clearance* estimada de creatinina < 30 mL/min) e em indivíduos com doença renal em estágio terminal necessitando de diálise foram incluídos no estudo. A insuficiência renal não teve nenhum efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da liraglutida.

- Insuficiência hepática:

insulina degludeca: Não há nenhuma diferença na farmacocinética da insulina degludeca entre os indivíduos saudáveis e os pacientes com insuficiência hepática.

liraglutida: A farmacocinética da liraglutida foi avaliada em indivíduos com vários graus de insuficiência hepática em um estudo de dose única. Os indivíduos com insuficiência hepática leve (pontuação de 5-6 na escala de Child Pugh) à grave (pontuação > 9 na escala de Child Pugh) foram incluídos no estudo. A exposição não foi maior em indivíduos com função hepática prejudicada em comparação com indivíduos saudáveis e, portanto, a insuficiência hepática não teve nenhum efeito clinicamente relevante na farmacocinética da liraglutida.

- População pediátrica: Não foram realizados estudos com Xultophy® em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Dados de segurança pré-clínico

O programa de desenvolvimento não clínico para insulina degludeca/liraglutida incluiu estudos principais de toxicidade combinada de até 90 dias de duração em uma única espécie relevante (ratos Wistar) para apoiar o programa de desenvolvimento clínico. A tolerância local foi avaliada em coelhos e porcos.

Os dados de segurança não clínicos não revelam qualquer preocupação de segurança para humanos com base nos estudos de toxicidade de dose repetida.

As reações nos tecidos locais nos dois estudos, em coelhos e porcos, respectivamente, foram limitadas a reações inflamatórias leves.

Não foram realizados estudos com a associação de insulina degludeca/liraglutida para avaliar carcinogênese, mutagênese ou comprometimento da fertilidade. Os dados a seguir são baseados em estudos com insulina degludeca e liraglutida individualmente.

insulina degludeca:

Os dados não clínicos não revelam qualquer preocupação de segurança para humanos com base em estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, potencial carcinogênico, e toxicidade para a reprodução.

A taxa de mitogenicidade em relação ao potencial metabólico para a insulina degludeca mantém-se inalterada em comparação com a insulina humana.

liraglutida:

Os dados não-clínicos não revelam qualquer risco especial para humanos, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas ou genotoxicidade.

Tumores não-letais de células C da tireoide foram vistos em estudos de carcinogenicidade de dois anos em ratos e camundongos. Em ratos, um nível de efeito adverso não observado (NOAEL) não foi observado. Estes tumores não foram vistos em macacos tratados durante 20 meses. Estes achados em roedores são causados por um mecanismo não-genotóxico específico mediado pelo receptor de GLP-1, ao qual os roedores são particularmente sensíveis. A relevância para humanos é provavelmente baixa, mas não pode ser completamente excluída. Nenhum outro tumor relacionado ao tratamento foi encontrado.

Estudos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos na fertilidade, mas houve ligeiro aumento em mortes embrionárias precoces na dose mais alta. A administração de liraglutida no meio da gestação causou uma redução no peso materno e crescimento fetal, com efeitos questionáveis nas costelas em ratos e variação esquelética em coelhos. O crescimento neonatal foi reduzido em ratos enquanto expostos a liraglutida, e persistiu no período pós-desmame no grupo de dose alta. Não se sabe se o crescimento diminuído de filhotes de cachorro é causado pela ingestão reduzida de leite devido ao efeito direto do GLP-1 ou à redução da produção de leite materno devido à ingestão calórica diminuída.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a uma ou ambas as substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes (vide seção “Composição”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Xultophy® não deve ser utilizado em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 1 ou para tratamento da cetoacidose diabética.

Hipoglicemia:

A hipoglicemia pode ocorrer se a dose de Xultophy® for maior que a necessária. A omissão de uma refeição ou exercício físico extenuante não planejado pode levar a hipoglicemia. Em associação com sulfonilureia, o risco de hipoglicemia pode ser reduzido através de redução da dose de sulfonilureia. Doenças concomitantes do rim, fígado ou doenças que afetam a adrenal, hipófise ou glândula tireoide podem exigir mudanças da dose de Xultophy®. Pacientes cujo controle da glicemia tiver melhorado significativamente (por exemplo, por terapia intensificada) podem apresentar uma alteração em seus sintomas habituais de alerta de hipoglicemia, e, portanto, devem ser devidamente orientados (vide seção “9. Reações Adversas”). Os sintomas habituais de alerta de hipoglicemia podem desaparecer em pacientes com diabetes de longa data. Como ocorre com todas as insulinas basais, o efeito prolongado de Xultophy® pode retardar a recuperação da hipoglicemia.

Hiperglicemia:

A administração inadequada e/ou interrupção do tratamento com antidiabéticos pode levar a hiperglicemia e, potencialmente, ao coma hiperosmolar. Em caso de interrupção de Xultophy®, certifique-se de que as instruções para o início da medicação antidiabética alternativa sejam seguidas. Além disso, doenças concomitantes, especialmente infecções, podem levar a hiperglicemia e causar, assim, um aumento da necessidade de tratamento com antidiabético. Geralmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia se desenvolvem gradualmente ao longo de um período de horas ou dias. Eles incluem sede, aumento da frequência urinária, náusea, vômito, sonolência, pele seca e avermelhada, boca seca e perda de apetite, bem como hálito cetônico. A administração de insulina de ação rápida deve ser considerada em situações de hiperglicemia grave. Eventos hiperglicêmicos não tratados eventualmente levam ao coma hiperosmolar/cetoacidose diabética, que é potencialmente letal.

Em combinação com tiazolidinedionas e medicamentos à base de insulina:

Casos de insuficiência cardíaca têm sido relatados quando tiazolidinedionas administradas em associação a medicamentos à base de insulina, especialmente em pacientes com fatores de risco para desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Deve-se ter isso em mente se o tratamento com a associação de tiazolidinedionas e Xultophy® for considerado. Se a associação for utilizada, os pacientes devem ser observados quanto aos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, aumento de peso e edema. As tiazolidinedionas devem ser descontinuadas se ocorrer qualquer deterioração nos sintomas cardíacos.

Distúrbios oculares:

A intensificação da insulino terapia, um dos componentes de Xultophy®, com melhora repentina do controle glicêmico, pode estar associada a uma piora temporária da retinopatia diabética, enquanto a melhora no controle glicêmico em longo prazo diminui o risco de progressão da retinopatia diabética.

Formação de anticorpos:

A aplicação de Xultophy® pode causar a formação de anticorpos anti-insulina degludeca e/ou liraglutida. Em casos raros, a presença de tais anticorpos pode levar a necessidade de ajuste da dose de Xultophy®, a fim de corrigir a tendência à hiperglicemia ou hipoglicemia. Muito poucos pacientes desenvolveram anticorpos específicos à insulina degludeca, anticorpos de reação cruzada com a insulina humana ou anticorpos anti-liraglutida após o tratamento com Xultophy®. A formação de anticorpos não foi associada à redução na eficácia de Xultophy®.

Pancreatite aguda:

Pancreatite aguda foi observada com o uso de agonistas do receptor de GLP-1. Para a liraglutida, um dos componentes de Xultophy™®, a pancreatite aguda foi relatada em estudos clínicos e uso pós-comercialização. Os pacientes devem ser informados sobre os sintomas característicos de pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, Xultophy® deve ser descontinuado. Se for confirmada a pancreatite aguda, Xultophy® não deve ser reiniciado. Precauções devem ser tomadas em pacientes com histórico de pancreatite. Na ausência de sinais e sintomas de pancreatite aguda, a elevação nas enzimas pancreáticas isoladamente não é preditiva de pancreatite aguda (ver item 9. Reações Adversas).

Eventos adversos da tireoide:

Eventos adversos relacionados à tireoide, incluindo aumento da concentração sanguínea de calcitonina, bócio e neoplasia tireoidiana, foram relatados em estudos clínicos com agonistas do receptor de GLP-1 incluindo a liraglutida, um dos componentes de Xultophy®, particularmente em paciente com doença da tireoide pré-existente, portanto Xultophy® deve ser usado com cautela neste paciente.

Doença inflamatória intestinal e gastroparesia diabética:

Não há experiência com Xultophy® em pacientes com doença inflamatória intestinal e gastroparesia diabética. Portanto, Xultophy® não é recomendado nestes pacientes.

Desidratação:

Sinais e sintomas de desidratação, incluindo disfunção renal e insuficiência renal aguda, foram relatados em estudos clínicos por pacientes tratados com agonistas do receptor de GLP-1, incluindo a liraglutida, um dos componentes de Xultophy®.

Pacientes tratados com Xultophy® devem ser advertidos sobre o risco potencial de desidratação relacionado a efeitos colaterais gastrointestinais e a tomarem precauções para evitar a depleção de fluido.

Evitando erros de medicação com Xultophy®:

Os pacientes devem ser instruídos a sempre verificarem o rótulo do produto antes de cada injeção, para evitar trocas acidentais entre Xultophy® e outros medicamentos injetáveis para diabetes.

Populações não estudadas:

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

Xultophy® não foi estudado em associação aos inibidores da dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), glinidas ou insulina prandial. Existe uma experiência limitada em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva classe I-II da *New York Heart Association* (NYHA) e Xultophy®, portanto, deve ser utilizado com cautela. Não há experiência em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva classe III-IV da NYHA, e Xultophy®, portanto, não é recomendado nestes pacientes.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Gravidez:

Não existe experiência clínica sobre o uso de Xultophy®, insulina degludeca ou liraglutida, em mulheres grávidas. Se uma paciente engravidar, o tratamento com Xultophy® deve ser interrompido.

Estudos de reprodução em animais com a insulina degludeca não revelaram quaisquer diferenças entre a insulina degludeca e a insulina humana em relação a embriotoxicidade e teratogenicidade. Estudos em animais com a liraglutida demonstraram toxicidade reprodutiva (vide seção “Dados de segurança pré-clínico”). O risco potencial para humanos é desconhecido.

Lactação:

Não existe experiência clínica sobre o uso de Xultophy® durante a lactação. Não é conhecido se a insulina degludeca ou se a liraglutida são excretadas no leite materno humano. Devido à falta de experiência, Xultophy® não deve ser usado durante a lactação.

Em ratos, a insulina degludeca foi excretada no leite e a concentração no leite foi menor do que no plasma. Estudos em animais demonstraram que a transferência para o leite materno de liraglutida e metabólitos com estreita relação estrutural foi baixa.

Fertilidade:

Não existe experiência clínica com Xultophy® em relação à fertilidade. Se uma paciente desejar engravidar, o tratamento com Xultophy® deve ser interrompido. Estudos de reprodução em animais com insulina degludeca não revelaram qualquer efeito adverso em fertilidade. Além de uma ligeira redução no número de embriões vivos, estudos em animais com liraglutida não indicaram efeitos prejudiciais em relação à fertilidade (vide seção “Dados de segurança pré-clínico” em “3. Características Farmacológicas”).

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

A capacidade de concentração e reação do paciente pode ser prejudicada como resultado de uma hipoglicemia. Isto pode representar um risco em situações nas quais essas habilidades são de especial importância (por exemplo, ao dirigir carro ou operar máquinas).

Os pacientes devem ser aconselhados a tomar precauções a fim de evitar hipoglicemia enquanto dirigem. Isto é particularmente importante para aqueles cujos sinais de alerta da hipoglicemia estão ausentes ou reduzidos, ou que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. A conveniência de dirigir deve ser considerada nestas circunstâncias.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

Estudos de interação com Xultophy® não foram realizados.

Uma série de substâncias altera o metabolismo da glicose e podem exigir um ajuste da dose de Xultophy®.

- As seguintes substâncias podem reduzir a necessidade de Xultophy®: antidiabéticos, inibidores da monoaminoxidase (MAO), betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabolizantes e sulfonamidas.

- As seguintes substâncias podem aumentar a necessidade de Xultophy®: contraceptivos orais, tiazidas, glicocorticoides, hormônios da tireoide, simpatomiméticos, hormônios de crescimento e danazol.

Os betabloqueadores podem mascarar os sintomas da hipoglicemia.

Octreotida/lanreotida podem tanto aumentar quanto diminuir a necessidade de Xultophy®.

O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicemiante de Xultophy®.

Interações farmacocinéticas

Dados *in vitro* sugerem que o potencial para interações medicamentosas farmacocinéticas relacionadas à interação de CYP (enzimas do citocromo P450) e ligação proteica é baixo para liraglutida.

Dados *in vivo* sugerem que o pequeno prolongamento do esvaziamento gástrico com liraglutida pode influenciar a absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente. Os estudos de interação não mostraram qualquer atraso clinicamente relevante da absorção.

- varfarina e outros derivados cumarínicos

Não foram realizados estudos de interação. A interação clinicamente relevante com substâncias ativas com baixa solubilidade ou com índice terapêutico estreito, tal como a varfarina, não pode ser excluída. Após o início do tratamento com Xultophy® em pacientes sob o uso de varfarina ou outros derivados cumarínicos, é recomendado um monitoramento mais frequente da INR (Razão Normalizada Internacional).

- paracetamol (acetaminofeno)

A liraglutida não alterou a exposição global do paracetamol após uma dose única de 1000 mg. A C_{max} do paracetamol foi reduzida em 31% e o t_{max} médio foi prolongado em até 15 min. Não é necessário ajuste da dose para o uso concomitante com paracetamol.

- atorvastatina

A liraglutida não alterou a exposição global da atorvastatina para um grau clinicamente relevante após administração de dose única de 40 mg de atorvastatina. Portanto, não é necessário ajuste da dose de atorvastatina quando administrada com liraglutida. A C_{max} da atorvastatina foi reduzida em 38% e o t_{max} médio foi prolongado de 1 h para 3 h com liraglutida.

- griseofulvina

A liraglutida não alterou a exposição global da griseofulvina após administração de dose única de 500 mg de griseofulvina. A C_{max} da griseofulvina aumentou em 37%, enquanto o t_{max} médio não se alterou. Não é necessário ajuste da dose para griseofulvina e outros compostos com baixa solubilidade e alta permeabilidade.

- digoxina

A administração de uma dose única de 1 mg de digoxina com liraglutida resultou em uma redução na AUC da digoxina em 16%; a C_{max} diminuiu em 31%. O tempo médio da digoxina para a concentração máxima foi atrasado de 1 h para 1,5 h. Não é necessário ajuste de dose da digoxina com base nestes resultados.

- lisinopril

A administração de uma dose única de 20 mg de lisinopril com liraglutida resultou em uma redução na AUC do lisinopril em 15%; a C_{max} diminuiu em 27%. O t_{max} médio de lisinopril foi atrasado de 6 h para 8 h com liraglutida. Não é necessário nenhum ajuste na dose de lisinopril com base nestes resultados.

- Contraceptivos orais

A liraglutida diminuiu a C_{max} do etinilestradiol e do levonorgestrel em 12% e 13%, respectivamente, após a administração de uma dose única de um contraceptivo oral. O t_{max} foi atrasado em 1,5 h com liraglutida para ambos os compostos. Não houve efeito clinicamente relevante na exposição global tanto do etinilestradiol quanto do levonorgestrel. Portanto, é previsto que o efeito contraceptivo não seja afetado quando administrado concomitantemente com liraglutida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Antes do primeiro uso:

Armazenar sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C. Mantenha distante do compartimento do congelador. Não congelar. Mantenha o sistema de aplicação tampado para proteger da luz.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses.

Após o primeiro uso:

Após o primeiro uso, válido por 21 dias, quando armazenado em temperatura ambiente de até 30°C ou sob refrigeração entre 2 °C e 8 °C. Não congelar. Mantenha o sistema de aplicação tampado para proteger da luz.

Não armazene o produto sob temperaturas acima de 30°C.

O produto deve ser descartado após 21 dias do primeiro uso.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

A data de validade se refere ao último dia do mês indicado.

Xultophy® é uma solução isotônica injetável límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração:

Xultophy® deve ser aplicado somente por via subcutânea. Xultophy® não deve ser administrado por via intravenosa ou intramuscular.

Xultophy® deve ser aplicado por via subcutânea no abdome, coxa ou parte superior do braço. O local de aplicação deve ser alternado dentro de uma mesma região para diminuir o risco lipodistrofia.

As instruções de uso do sistema de aplicação Xultophy® encontram-se ao final desta bula.

Precauções especiais para manuseio e descarte:

Xultophy® é para uso individual.

Xultophy® não deve ser usado se a solução não estiver límpida e incolor.

Xultophy® não deve ser usado se foi congelado.

O sistema de aplicação Xultophy® foi desenvolvido para ser utilizado com as agulhas descartáveis NovoFine®.

As agulhas de injeção não estão incluídas na embalagem de Xultophy®.

O paciente deve ser aconselhado a descartar a agulha após cada aplicação.

Qualquer medicamento não utilizado ou materiais residuais devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

Incompatibilidades:

As substâncias adicionadas a Xultophy® podem causar a degradação das substâncias ativas (insulina degludeca e liraglutida). Xultophy® não deve ser adicionado a líquidos para infusão.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Posologia:

Xultophy® é aplicado uma vez ao dia por via subcutânea a qualquer hora do dia, preferencialmente no mesmo horário todos os dias.

Xultophy® deve ser aplicado de acordo com as necessidades individuais do paciente. É recomendado o ajuste de dose com base na glicemia de jejum para melhorar o controle glicêmico.

Como ocorre com todas as insulinas, o ajuste de dose pode ser necessário se o paciente aumentar a atividade física, mudar sua dieta habitual ou durante uma doença concomitante.

Os pacientes que se esquecerem de aplicar uma dose são aconselhados a administrá-la assim que perceberem e então retomarem o seu esquema habitual de aplicação de dose uma vez ao dia.

O intervalo mínimo entre duas doses de Xultophy® deve ser de 8 horas. Isto também se aplica quando não for possível a aplicação no mesmo horário do dia.

Xultophy® é aplicado em regime de unidades. Uma unidade de Xultophy® contém 1 unidade de insulina degludeca e 0,036 mg de liraglutida. O sistema de aplicação preenchido pode fornecer de 1 até 50 unidades em uma aplicação, em incrementos de uma unidade. A dose diária máxima é de 50 unidades de Xultophy® (50 unidades de insulina degludeca e 1,8 mg de liraglutida). O contador de dose do sistema de aplicação mostra o número da dose selecionada.

Em combinação com antidiabéticos orais:

A dose inicial recomendada é de 10 unidades de Xultophy®, que correspondem a 10 unidades de insulina degludeca e 0,36 mg de liraglutida.

Xultophy® pode ser adicionado ao tratamento existente com antidiabético oral. Quando Xultophy® for adicionado ao tratamento com sulfonilureia, deve-se considerar uma redução na dose de sulfonilureia (vide seção “5. Advertências e Precauções”).

Transferência de terapia a partir de agonista do receptor de GLP-1

A terapia com agonista do receptor de GLP-1 deve ser descontinuada antes do início de Xultophy®. Ao fazer a transferência da terapia a partir de agonistas do receptor de GLP-1, a dose inicial recomendada de Xultophy® é de 16 unidades (16 unidades de insulina degludeca e 0,6 mg de liraglutida). A dose inicial recomendada não deve ser excedida. Se a transferência da terapia for a partir de agonista do receptor de GLP-1 de longa ação (ex.: uso semanal), a ação prolongada deve ser considerada. O tratamento com Xultophy® deve ser iniciado no momento em que a próxima dose de agonista do receptor de GLP-1 de longa ação deveria ser administrada. O monitoramento frequente da glicose é recomendado durante a transferência e nas semanas seguintes.

Transferência de terapia a partir de uma insulina basal:

A terapia com insulina basal deve ser descontinuada antes do início de Xultophy®. Ao fazer a transferência da terapia a partir de uma insulina basal, a dose inicial recomendada é de 16 unidades de Xultophy®, que correspondem a 16 unidades de insulina degludeca e 0,6 mg de liraglutida (vide seções 5. “Advertências e Precauções” e “3. Características Farmacológicas - Propriedades Farmacodinâmicas”). A dose inicial recomendada não deve ser excedida. O monitoramento frequente da glicose é recomendado durante a transferência e nas semanas seguintes.

População especial:

Pacientes idosos (≥ 65 anos): Xultophy® pode ser utilizado em pacientes idosos. O monitoramento da glicose deve ser intensificado e a dose ajustada individualmente. Considerando que a experiência clínica em pacientes acima de 75 anos é bastante limitada, deve-se usar com cautela.

Insuficiência renal: Quando Xultophy® é utilizado em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada, deverá intensificar-se a monitorização da glicose e ajustar-se a dose a nível individual. Xultophy® não pode ser recomendado para utilização em doentes com comprometimento renal grave, incluindo doentes com doença renal em estado terminal (vide seção “Propriedades Farmacocinéticas”).

Insuficiência hepática: A experiência terapêutica com Xultophy® em pacientes com insuficiência hepática é atualmente muito limitada para recomendar o uso nestes pacientes (vide seção “Propriedades Farmacocinéticas”). Em função disso, não se recomenda a administração nestes pacientes.

Crianças e adolescentes: Xultophy® não é recomendado para uso em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não foram realizados estudos com Xultophy® em pacientes com menos de 18 anos de idade.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

No programa de desenvolvimento clínico, Xultophy® não mostrou aumento na incidência de reações adversas específicas quando comparado aos dois componentes individuais, insulina degludeca e liraglutida.

As reações adversas mais frequentemente relatadas durante o tratamento com Xultophy® foram hipoglicemia e reações adversas gastrointestinais (vide seção “Descrição das reações adversas selecionadas” a seguir).

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas associadas a Xultophy® são apresentadas a seguir, listadas por classe de sistema de órgão e frequência. As categorias de frequência são definidas como: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 e < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 e < 1/100), rara (≥ 1/10.000 e < 1/1.000), muito rara (< 1/10.000); e desconhecida (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4 - Reações adversas relatadas em estudos controlados de fase 3

Classe do sistema orgânico	Frequência	Reação Adversa ao Medicamento
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum	Urticária
	Incomum	Hipersensibilidade
	Desconhecido	Reação anafilática
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Muito comum	Hipoglicemia
	Comum	Diminuição do apetite
	Incomum	Desidratação
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Náusea, Diarreia, Vômito, Constipação, Dispepsia, Gastrite, Dor abdominal, Doença do refluxo gastroesofágico, Distensão abdominal
	Incomum	Eructação, flatulência
	Desconhecido	Pancreatite (incluindo pancreatite necrosante)
Distúrbios hepatobiliares	Incomum	Colelitíase
	Incomum	Colecistite
Distúrbios cutâneos e subcutâneos	Incomum	Erupção cutânea
	Incomum	Prurido
	Incomum	Lipodistrofia adquirida
Distúrbios gerais e condições do local de aplicação	Comum	Reação no local da aplicação
	Incomum	Fadiga
	Desconhecido	Edema periférico (induzido pela insulina)
Investigação	Comum	Aumento de lipase
	Comum	Aumento de amilase
	Incomum	Aumento da frequência cardíaca

Descrição das reações adversas selecionadas
Hipoglicemia

A hipoglicemia pode ocorrer se a dose de Xultophy® for maior do que a necessária. A hipoglicemia grave pode levar à inconsciência e/ou convulsões, podendo resultar em lesões temporárias ou permanentes da função cerebral ou mesmo morte. Os sintomas de hipoglicemia geralmente ocorrem subitamente. Eles podem incluir suor frio, pele pálida e fria, fadiga, nervosismo ou tremores, ansiedade, cansaço incomum ou fraqueza, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaleia, náusea e palpitação.

Reações alérgicas

Reações alérgicas (manifestadas com sinais e sintomas como urticária, erupção cutânea, prurido e/ou inchaço da face) foram relatadas para Xultophy®. Poucos casos de reações anafiláticas com sintomas adicionais, tais como hipotensão, palpitações, dispnéia e edema foram relatados durante a comercialização de liraglutida. As reações anafiláticas podem ser potencialmente fatais.

Reações gastrointestinais

Eventos adversos gastrointestinais, incluindo náusea, diarreia, vômito, constipação, dispepsia, gastrite, dor abdominal, doença do refluxo gastroesofágico, distensão abdominal, eructação, flatulência e diminuição do apetite foram relatados em pacientes tratados com Xultophy®. Estes eventos adversos gastrointestinais podem ocorrer mais frequentemente no início do tratamento com Xultophy® e geralmente diminuem dentro de alguns dias ou semanas em tratamento continuado.

Enzimas pancreáticas

O uso de Xultophy® está associado com aumento médio a partir do basal de enzimas pancreáticas, lipase, amilase, de até 43% e 18%, respectivamente (ver item Precauções e Advertências). Na ausência de outros sinais e sintomas de pancreatite aguda, o aumento das enzimas pancreáticas isoladamente não é preditivo de pancreatite aguda.

Reações no local da aplicação

Reações no local da aplicação (incluindo hematoma no local da injeção, dor, hemorragia, eritema, nódulos, inchaço, descoloração, prurido, calor e massa no local da injeção) têm sido relatadas em pacientes tratados com Xultophy®. Estas reações são geralmente leves e transitórias e normalmente desaparecem durante o tratamento continuado.

Lipodistrofia

A lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia, lipoatrofia) pode ocorrer no local da aplicação. A alternância contínua do local da aplicação dentro de uma mesma região pode ajudar a reduzir o risco do desenvolvimento destas reações.

Aumento da frequência cardíaca

Foi observado um aumento médio da frequência cardíaca a partir do período basal de 2 a 3 batimentos por minuto, em estudos clínicos com Xultophy®. Os efeitos clínicos de longo prazo sobre o aumento da frequência cardíaca não foram estabelecidos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Dados limitados estão disponíveis em relação à superdose de Xultophy®.

A hipoglicemia pode ocorrer se um paciente receber mais Xultophy® do que o necessário:

- Episódios de hipoglicemia leve podem ser tratados pela administração oral de glicose ou outros produtos que contenham açúcar. Portanto, é recomendável que o paciente sempre carregue consigo produtos contendo açúcar.
- Episódios de hipoglicemia grave, onde o paciente não é capaz de tratar de si mesmo, podem ser tratados com glucagon (0,5 a 1 mg) administrado por via intramuscular ou subcutânea, por uma pessoa treinada, ou com glicose administrada por via intravenosa por um profissional de saúde. A glicose deve ser administrada por via intravenosa se o paciente não responder ao glucagon dentro de 10 a 15 minutos. Após recuperar a consciência, a administração de carboidratos orais é recomendada para o paciente, a fim de impedir uma recaída.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro MS 1.1766.0033

Farm. Resp.: Luciane M. H. Fernandes – CRF/PR N° 6002

Fabricado por:

Novo Nordisk A/S
DK-2880 Bagsvaerd,
Dinamarca

Importado por:

Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Rua Prof. Francisco Ribeiro, 683
CEP 83707-660 – Araucária PR/
CNPJ: 82.277.955/0001-55

Disk Novo Nordisk: 0800 144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/10/2018.



Xultophy® e NovoFine® são marcas de propriedade da Novo Nordisk A/S.

© 2018

Novo Nordisk A/S

Instruções de uso de Xultophy® 100 U/mL + 3,6 mg/mL solução injetável

Leia estas instruções com atenção antes de utilizar seu sistema de aplicação Xultophy®.

Não inicie o uso do sistema de aplicação sem antes ter recebido uma prévia instrução de seu médico ou enfermeiro.

Comece verificando seu sistema de aplicação para **ter certeza que ele contém Xultophy® 100 U/mL + 3,6 mg/mL**. Veja as ilustrações a seguir para conhecer as diferentes partes de seu sistema de aplicação e agulha.

Se você for cego ou tiver visão reduzida e não puder ler o contador de dose do sistema de aplicação, não o utilize sem ajuda. Peça ajuda a uma pessoa com boa visão, que tenha sido treinada para utilizar o sistema de aplicação Xultophy®.

Xultophy® é um medicamento que contém insulina degludeca e liraglutida. Xultophy® é aplicado em regime de unidades. Uma unidade de Xultophy® contém: 1 unidade de insulina degludeca + 0,036 mg de liraglutida.

Seu sistema de aplicação já vem preenchido com 3 mL da solução injetável de Xultophy®, que dispensa doses a partir de:

- 1 unidade da dose;
- até um **máximo de 50 unidades de Xultophy®** (50 unidades de insulina degludeca + 1,8 mg de liraglutida).

O sistema de aplicação fornece doses em incrementos de 1 unidade.

Não faça qualquer conversão de sua dose. As unidades marcadas correspondem ao número mostrado no contador de dose.

Este sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com as agulhas descartáveis NovoFine®. As agulhas de injeção não estão incluídas na embalagem de Xultophy®.

Informação importante

Preste atenção especial a estas observações, uma vez que são importantes para o uso seguro do sistema de aplicação.

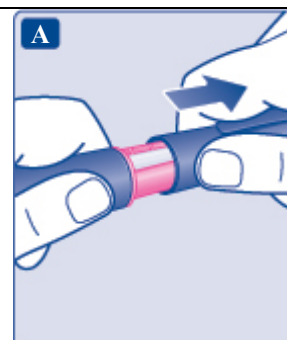
Xultophy® sistema de aplicação preenchido e agulha (exemplo)

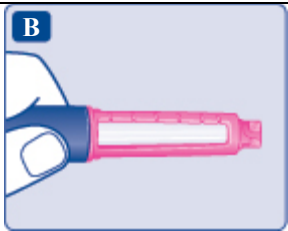
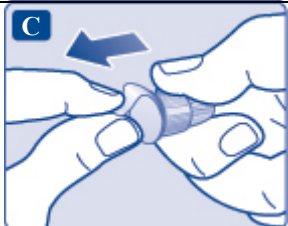
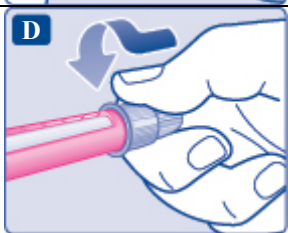
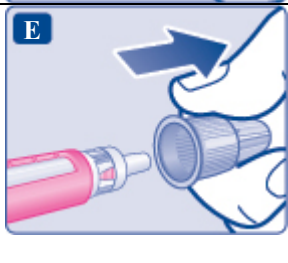
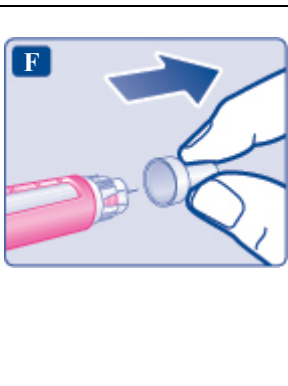




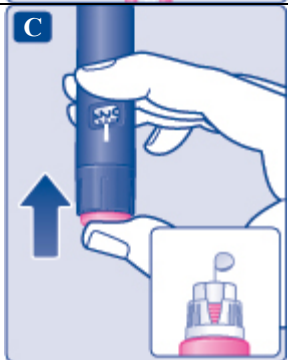
1 Prepare seu sistema de aplicação com uma agulha nova




• **Verifique o nome e a cor do rótulo** de seu sistema de aplicação para ter certeza que ele contém Xultophy®. Isto é especialmente importante se você faz uso de mais de um tipo de medicamento injetável. O uso do medicamento errado pode ser perigoso para sua saúde.

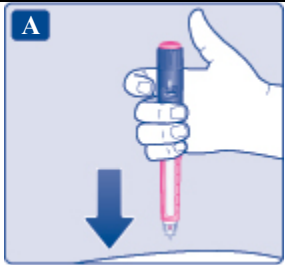
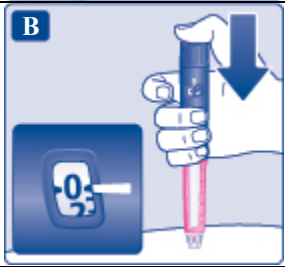

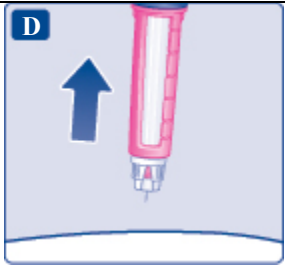
• **Retire a tampa da caneta.**

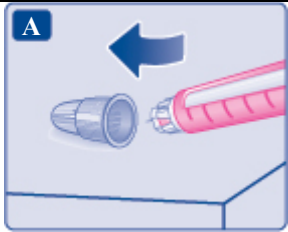
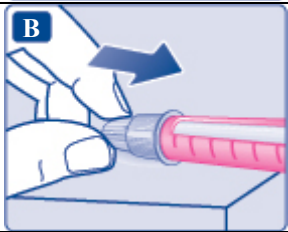
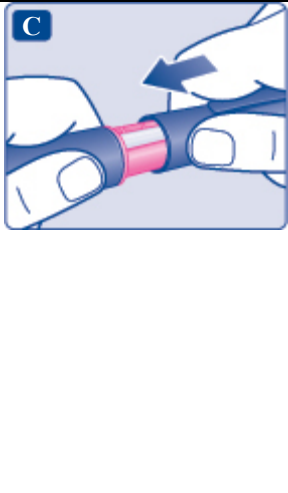


<p>• Verifique se a solução do seu sistema de aplicação está límpida e incolor. Observe através da janela do sistema de aplicação. Se a solução estiver turva, não utilize o sistema de aplicação.</p>	
<p>• Pegue uma agulha nova e retire o selo protetor.</p>	
<p>• Empurre a agulha no sistema de aplicação. Gire até que esteja presa.</p>	
<p>• Puxe a tampa externa da agulha e a guarde-a para ser usada depois. Você precisará dela após a injeção, para remover a agulha do sistema de aplicação com segurança.</p>	
<p>• Puxe a tampa interna da agulha e jogue-a fora. Se você tentar colocá-la novamente, você poderá se ferir acidentalmente com a agulha. Uma gota da solução de Xultophy® poderá aparecer na ponta da agulha. Isto é normal, mesmo assim, você ainda deve verificar o fluxo de Xultophy®. Não encaixe uma agulha nova ao seu sistema de aplicação até que você esteja pronto para administrar sua injeção.</p> <p>⚠ Sempre utilize uma agulha nova para cada injeção. Isto poderá evitar o entupimento da agulha, contaminação, infecção e administração imprecisa de dose.</p> <p>⚠ Nunca utilize uma agulha entortada ou danificada.</p>	

<p>2. Verifique o fluxo de Xultophy®.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gire o seletor de dose para selecionar 2 unidades. Certifique-se de que o contador de dose esteja mostrando 2. • O contador de dose e o indicador de dose mostram quantas unidades de Xultophy® você selecionou. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Segure o sistema de aplicação com a agulha apontada para cima. Bata suavemente na parte superior do sistema de aplicação algumas vezes para permitir que as bolhas de ar subam para o topo. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Pressione e segure o botão de aplicação até que o contador de dose retorne para 0 (zero). O 0 (zero) deve estar alinhado com o indicador de dose. Uma gota da solução de Xultophy® deve aparecer na ponta da agulha. <p>Uma pequena gota poderá permanecer na ponta da agulha, mas esta não será injetada.</p> <p>Se nenhuma gota aparecer, repita as etapas 2A a 2C por até 6 vezes. Se ainda não houver uma gota, troque a agulha e repita as etapas 2A a 2C mais uma vez.</p> <p>Se mesmo assim uma gota da solução de Xultophy® não aparecer, descarte o sistema de aplicação e utilize um novo.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⚠ Sempre se certifique de que uma gota aparece na ponta da agulha antes de utilizar o sistema de aplicação. Isto garante o fluxo correto de Xultophy®. Se nenhuma gota aparecer, não injete Xultophy®, mesmo que o contador de dose esteja se movendo. Isto pode indicar que a agulha esteja entupida ou danificada. ⚠ É importante sempre verificar o fluxo antes da aplicação. Se você não verificar o fluxo de Xultophy®, você pode não receber uma dose menor, ou até mesmo nenhuma dose. Isso pode levar a um alto nível de açúcar no sangue. 	
<p>3. Selecione sua dose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gire o seletor de dose até que o contador de dose mostre a dose prescrita. O contador de dose mostra a dose em unidades. <p>Se você selecionar uma dose errada, você pode girar o seletor de dose para frente ou para trás para corrigir a dose.</p> <p>O sistema de aplicação pode selecionar doses de até 50 unidades no máximo.</p>	

<p>O seletor de dose altera o número de unidades selecionadas. Apenas o contador e o indicador de dose mostram quantas unidades você selecionou por dose.</p> <p>Você pode selecionar até 50 unidades por dose. No caso de seu sistema de aplicação conter menos que 50 unidades, o contador de dose para no número de unidades restantes.</p> <p>O seletor de dose faz um clique diferente quando girado para frente, para trás ou se passa o número de unidades restante. Não conte os cliques do sistema de aplicação.</p> <p>⚠ Sempre utilize o contador de dose e o indicador de dose para ver quantas unidades você selecionou antes de aplicar o medicamento. Não conte os cliques do sistema de aplicação. Se você selecionar e aplicar uma dose incorreta, seu nível de açúcar no sangue pode aumentar ou diminuir.</p> <p>Não utilize a escala do sistema de aplicação. Ela mostra apenas a quantidade aproximada de Xultophy® que resta em seu sistema de aplicação.</p>	<p>A</p>  <p>Exemplos</p> <p>5 unidades selecionadas</p> <p>24 unidades selecionadas</p>
<p>Quanto resta de Xultophy®?</p> <ul style="list-style-type: none"> • A escala do sistema de aplicação lhe mostra aproximadamente quanto de Xultophy® resta no sistema. 	<p>A</p>  <p>Aproximadamente o quanto resta de Xultophy®</p>
<p>• Para verificar precisamente a quantidade de Xultophy® que resta, utilize o contador de dose:</p> <p>Gire o seletor de dose até que o contador de dose pare.</p> <p>Se o contador de dose exibir 50, isso significa que restam pelo menos 50 unidades em seu sistema de aplicação. Se o contador de dose mostrar menos que 50, o número mostrado é o número de unidades restantes no seu sistema de aplicação.</p> <p>Se você precisar de mais Xultophy® do que a quantidade restante em seu sistema de aplicação, você poderá dividir sua dose entre dois sistemas de aplicação.</p> <p>⚠ Tome muito cuidado para calcular corretamente se você estiver dividindo sua dose.</p> <p>Se você tiver dúvida para dividir sua dose, injete a dose completa com um sistema de aplicação novo. Se você dividir sua dose incorretamente, você irá injetar uma dose maior ou menor do medicamento e isso pode aumentar ou diminuir seu nível de açúcar no sangue.</p>	<p>B</p>  <p>Exemplo</p> <p>Contador de dose parado: 42 unidades restantes</p>

<p>4. Injete sua dose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insira a agulha em sua pele conforme demonstrado por seu médico ou enfermeiro. • Certifique-se de que você pode ver o contador de dose. Não o cubra com seus dedos. Isto pode interromper a injeção. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Pressione e segure o botão de aplicação até que o contador de dose mostre 0 (zero). O 0 (zero) deve estar alinhado ao indicador de dose. Então você poderá ouvir ou sentir um clique. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Mantenha a agulha inserida em sua pele depois que o contador de dose tiver retornado para o 0 (zero) e conte lentamente até 6. • Se a agulha for removida antes, você poderá ver um fluxo de Xultophy® saindo da ponta da agulha. Se isto ocorrer, significa que a dose completa não foi aplicada e você deverá aumentar a frequência da verificação do seu açúcar no sangue. 	<p>C Conte lentamente:</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • Retire a agulha de sua pele. Se aparecer um pouco de sangue no local da injeção, pressione suavemente. Não esfregue a área. <p>Você poderá ver uma gota da solução de Xultophy® na ponta da agulha após a injeção. Isto é normal e não afeta sua dose.</p> <p>⚠ Sempre observe o contador de dose para saber quantas unidades está injetando. Segure o botão de aplicação até que o contador de dose mostre 0 (zero). Se o contador de dose não retornar ao zero, isso significa que a dose total selecionada não foi aplicada, o que pode levar a um aumento do nível de açúcar no sangue.</p> <p>Como identificar uma agulha entupida ou danificada?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se não aparecer o 0 (zero) no contador de dose após pressionar continuamente o botão de aplicação, você pode ter utilizado uma agulha entupida ou danificada. • Neste caso - você não recebeu nada de Xultophy® - mesmo que o contador de dose tenha se movido da dose original que você configurou. <p>O que fazer quando a agulha estiver entupida? Troque a agulha conforme descrito na seção 5 e repita todas as etapas a partir da seção 1: Prepare seu sistema de aplicação com uma agulha nova. Certifique-se de selecionar a dose completa que você precisa.</p> <p>Nunca toque no contador de dose ao injetar. Isto pode interromper a injeção.</p>	

<p>5. Após sua injeção</p> <ul style="list-style-type: none"> • Direcione a ponta da agulha para a tampa externa da agulha sob uma superfície plana sem tocar na agulha ou na tampa externa da agulha. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Assim que a agulha estiver tampada, empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha completamente. • Desrosqueie a agulha e a descarte cuidadosamente, conforme mostrado pelo seu médico ou enfermeiro. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Coloque a tampa em seu sistema de aplicação após cada uso para proteger Xultophy® da luz. <p>Sempre descarte a agulha após cada injeção para garantir injeções seguras e evitar o entupimento da agulha. Se a agulha estiver entupida, você não injetará nada de Xultophy®.</p> <p>Quando o sistema de aplicação estiver vazio, descarte-o sem a agulha rosqueada, conforme instruído por seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou pela autoridade sanitária local.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⚠ Nunca tente colocar a tampa interna da agulha novamente na agulha. Você poderá se ferir com a agulha. ⚠ Sempre retire a agulha de seu sistema de aplicação após cada injeção. Isto pode evitar o entupimento da agulha, contaminação, infecção, vazamento de Xultophy® e administração de dose imprecisa. 	
<ul style="list-style-type: none"> ⚠ Informações importantes adicionais • Sempre mantenha um sistema de aplicação extra e agulhas novas, para usá-los em casos de perda ou danificação. • Sempre mantenha seu sistema de aplicação e agulhas fora da vista e alcance de outros, principalmente crianças. • Nunca compartilhe seu sistema de aplicação com outras pessoas. Seu medicamento pode ser prejudicial para a saúde delas. • Nunca compartilhe suas agulhas com outras pessoas. Isso poderá levar à infecção cruzada. • Os cuidadores devem ser muito cautelosos ao manusear agulhas usadas - para evitar lesões e infecção cruzada. 	
<p>Cuidados com seu sistema de aplicação</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nunca deixe o sistema de aplicação no carro ou em outro lugar onde possa ficar exposto a muito calor ou muito frio. • Não armazene seu sistema de aplicação em temperaturas acima de 30 °C. • Não exponha seu sistema de aplicação à poeira, sujeira ou líquidos. • Não lave, mergulhe ou lubrifique seu sistema de aplicação. Se necessário, limpe-o com um detergente suave em um pano úmido. • Não derrube seu sistema de aplicação ou bata contra superfícies duras. Se você derrubar ou suspeitar de algum problema, encaixe uma agulha nova e verifique o fluxo de Xultophy® antes de injetar. • Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação. Uma vez que estiver vazio, ele deve ser descartado. • Não tente consertar seu sistema de aplicação ou desmontá-lo. 	