Xultophy®

NOVO NORDISK FARM. DO BRASIL LTDA.

SISTEMA DE APLICAÇÃO 3 ML

SOLUÇÃO INJETÁVEL de
insulina degludeca 100 U/mL + liraglutida 3,6 mg/mL

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.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada mL de solução injetável contém 100U de insulina degludeca + 3,6 mg de liraglutida.
Cada sistema de aplicação preenchido contém 3 mL, que equivalem a 300 unidades (U) de insulina degludeca + 10,8 mg de liraglutida.
Uma unidade de Xultophy® contém 1 unidade (U) 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 adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 insuficientemente controlado, para melhorar o controle glicêmico, como adjuvante de dieta e exercícios, em combinação com outros hipoglicemiantes orais (vide seção "2. Resultados de eficácia" e "5. Advertências e precauções" para dados disponíveis sobre as diferentes combinações estudadas, efeitos no controle da glicemia e populações estudadas).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia e segurança de Xultophy® foram avaliadas em sete estudos clínicos de fase 3 randomizados, controlados, paralelos em diferentes populações de pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 com tratamento antidiabético prévio. Os tratamentos comparadores foram insulina basal, agonistas do receptor de GLP-1, placebo e regime basal-bolus. Os estudos foram conduzidos por 26 semanas, randomizando entre 199 e 833 pacientes para Xultophy®. Um estudo foi estendido para 52 semanas. Em todos os estudos, a dose inicial foi fornecida de acordo com a bula e um regime de titulação de duas vezes por semana foi utilizado para Xultophy® (vide Tabela 1). O mesmo algoritmo de titulação foi utilizado para os comparadores de insulina basal. Em seis estudos, o grupo randomizado para Xultophy® obteve melhora clínica e estatisticamente significativa no controle glicêmico em relação aos comparadores, através da medição da hemoglobina glicada A_{1c} (HbA_{1c}) enquanto em um dos estudos, foi observada redução similar na HbA_{1c} em ambos os braços de tratamento.

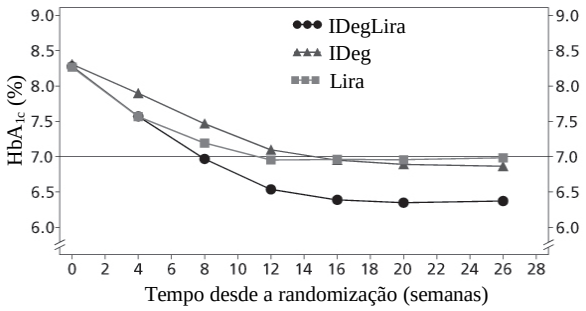
Tabela 1. Titulação de Xultophy®

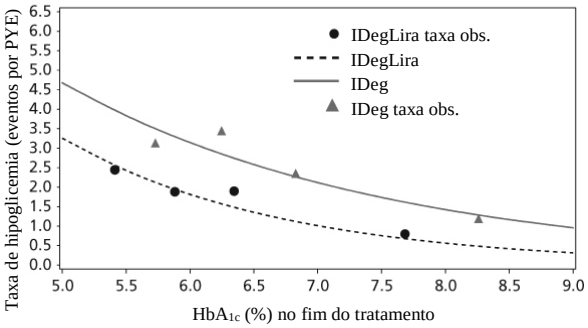
Glicemia* pré-café da manhã		Ajuste da dose (duas vezes por semana)
mmol/L	mg/dL	Xultophy® (unidades)
< 4,0	< 72	-2
4,0 – 5,0	72 – 90	0
> 5,0	> 90	+2

*Glicemia automedida. No estudo investigando Xultophy® em combinação com sulfonilureia, a meta era de 4,0 – 6,0 mmol/L (72 – 108 mg/dL).

- Controle Glicêmico

Em combinação com hipoglicemiantes orais
A adição de Xultophy® à metformina isolada ou em combinação com pioglitazona em um estudo randomizado, controlado, aberto, de 26 semanas, resultou em 60,4% dos pacientes tratados com Xultophy® atingindo o alvo de HbA_{1c} <7% sem episódios de hipoglicemia confirmada. Esta 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 de probabilidades estimada 1,13, p=0,3184). Os principais resultados do estudo estão listados na Figura 1 e Tabela 2.
As taxas de hipoglicemia confirmada foram menores com Xultophy® do que com a insulina degludeca, independentemente do controle glicêmico, vide Figura 1. A taxa de hipoglicemia grave por paciente-ano de exposição, definida como um episódio que necessita de assistência de outra pessoa, foi de 0,01 (2 pacientes em 825) para Xultophy®, 0,01 (2 pacientes em 412) para insulina degludeca e 0,00 (0 pacientes em 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.
A eficácia e segurança de Xultophy® foram sustentadas até 52 semanas de tratamento. A redução da HbA_{1c}, do valor 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.



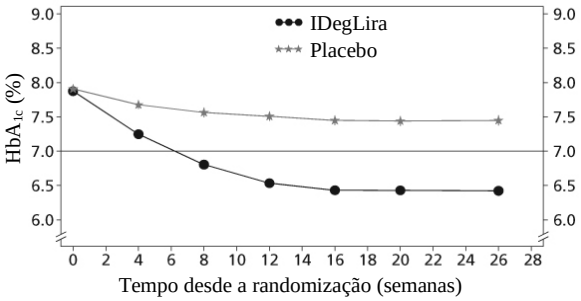


As curvas são taxas médias de hipo de um modelo binomial negativo com trajetórias de tratamento único e os símbolos são taxas observadas de hipo *vs.* HbA_{1c} média por quantis.

IDegLira = Xultophy®, IDeg = insulina degludeca, Lira = liraglutida, taxa obs. = taxa observada, PYE = paciente-ano de exposição (do inglês, *patient year of exposure*)

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

Xultophy® em combinação com sulfonilureia isolada ou em associação com metformina foi avaliado em um estudo de 26 semanas, randomizado, placebo-controlado e duplo-cego. Os principais resultados do estudo estão listados na Figura 2 e Tabela 2.



IDegLira = Xultophy®

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

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

Tabela 2. Resultados de 26 semanas – Adição à hipoglicemiantes orais

	Adição à metformina ± pioglitazona			**Adição à 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		2,82[B] [2,17; 3,67]	3,98[B] [3,05; 5,18]		16,36[B] [9,05; 29,56]

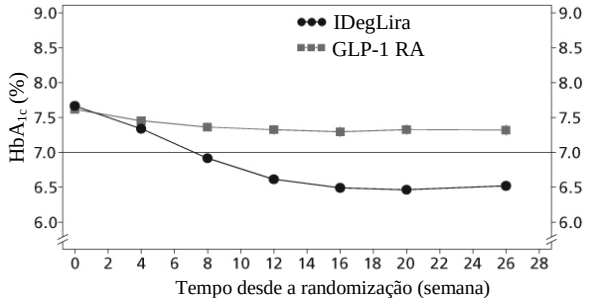
estimada					
Taxa de hipoglicemia confirmada* por paciente-ano de exposição (percentual de pacientes)	1,80 (31,9%)	2,57 (38,6%)	0,22 (6,8%)	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1%)
Razão estimada		0,68[AC] [0,53; 0,87]	7,61[B] [5,17; 11,21]		3,74[B] [2,28; 6,13]
Peso corporal (kg)					
Valor basal→Final do estudo	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 (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])
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 requer assistência de outra pessoa) e/ou hipoglicemia leve (glicemia < 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
GPJ: glicose plasmática de jejum

Em um ensaio clínico aberto comparando a eficácia e segurança de Xultophy® *versus* insulina glargina 100 U/mL, ambos em associação com inibidor do co-transportador de sódio e glicose tipo 2 em combinação ou não com antidiabético oral (SGLT2i ± OAD, do inglês *Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor* ± *Oral Antidiabetic Drug*), Xultophy® foi superior à insulina glargina na redução da HbA_{1c} média após 26 semanas em 1,9% (de 8,2% para 6,3%) *versus* 1,7% (de 8,4% para 6,7%) com uma diferença de tratamento estimada de -0,36% [-0,50; -0,21]. Em comparação ao valor basal, Xultophy® resultou em um peso corporal médio inalterado comparado a um aumento de peso médio de 2,0 kg para pacientes tratados com insulina glargina (diferença de tratamento estimada de -1,92 kg [IC de 95%: -2,64; -1,19]). A porcentagem de pacientes com hipoglicemia grave ou sintomática confirmada por glicemia foi de 12,9% no

grupo Xultophy® e de 19,5% no grupo insulina glargina (diferença de tratamento estimada de 0,42 [IC de 95%: 0,23; 0,75]). A dose média diária de insulina no final do estudo foi de 36 unidades para pacientes tratados com Xultophy® e 54 unidades para pacientes tratados com insulina glargina.

Transferência a partir de terapia com agonista do receptor de GLP-1
A transferência de agonista do receptor de GLP-1 para Xultophy® comparada à terapia com agonista do receptor de GLP-1 (posologia de acordo com a bula) foi estudada em um estudo de 26 semanas randomizado, aberto, em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlado com agonista do receptor de GLP-1 e metformina isolada (74,2%) ou em combinação com pioglitazona (2,5%), sulfonilureia (21,2%) ou ambos (2,1%).
Os principais resultados do estudo clínico são listados na Figura 3 e Tabela 3.



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

Figura 3. HbA_{1c} média (%) por semana de tratamento em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlado com agonistas do receptor de GLP-1

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

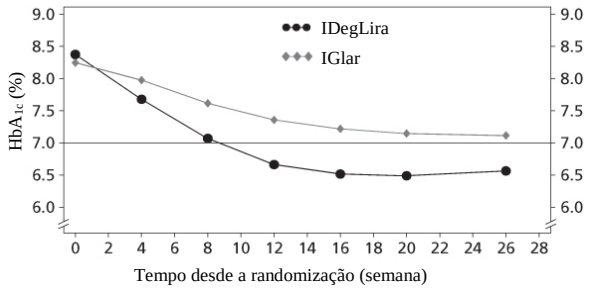
Tabela 3. Resultados de 26 semanas - Transferência a partir de agonistas do receptor de GLP-1

	Transferência a partir de agonista do receptor de GLP-1	
	Xultophy®	**Agonista do receptor de GLP-1**
N	292	146
HbA_{1c} (%) Valor basal→Final do estudo Alteração média Diferença estimada	 7,8→6,4 -1,3	 7,7→7,4 -0,3 -0,94[AB] [-1,11; -0,78]
Pacientes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7% Todos os pacientes Razão de probabilidades estimada	75,3	35,6 6,84[B] [4,28; 10,94]
Pacientes (%) que alcançaram HbA_{1c} ≤6,5% Todos os pacientes Razão de probabilidades estimada	63,0	22,6 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 2,89[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) liraglutida (mg) Diferença estimada, dose insulina degludeca	 43 1,6 	 A dose do agonista do receptor de GLP-1 continuou inalterada em relação aos 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 requer assistência de outra pessoa) e/ou hipoglicemia leve (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

Transferência a partir de terapia com insulinas basais
A transferência de pacientes com insulina glargina (100 U/mL) para Xultophy® ou a intensificação de insulina glargina (100 U/mL) em pacientes inadequadamente controlados com insulina glargina (100 U/mL) (20 – 50 unidades) e metformina foram avaliadas em um estudo de 26 semanas. A dose máxima permitida foi de 50 unidades para Xultophy®, enquanto não houve dose máxima para insulina glargina (100 U/mL). 54,3% dos pacientes tratados com Xultophy® atingiram o alvo de HbA_{1c} <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).
Os principais resultados do estudo estão listados na Figura 4 e Tabela 4.

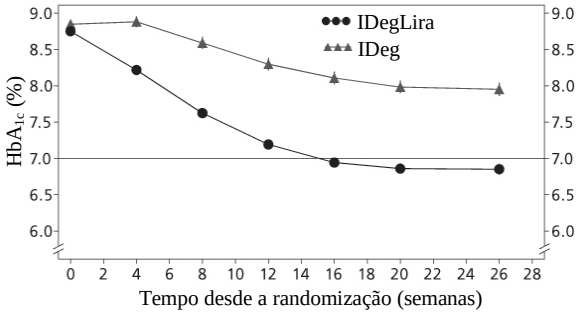


IDegLira = Xultophy®, IGlar = insulina glargina (100 U/mL)

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

A taxa de hipoglicemia grave por paciente-ano de exposição foi de 0,00 (0 pacientes em 278) para Xultophy® e 0,01 (1 paciente em 279) para insulina glargina. A taxa de hipoglicemia noturna foi significativamente menor com Xultophy® comparado à insulina glargina (razão de probabilidades estimada 0,17, p<0,01).
Em um segundo estudo, a transferência de insulina basal para Xultophy® ou insulina degludeca foi avaliada em um estudo de 26 semanas, randomizado, duplo-cego, em pacientes

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 máxima permitida foi de 50 unidades para Xultophy® e de 50 unidades para a insulina degludeca. 48,7% dos pacientes tratados com Xultophy® atingiram o alvo de HbA_{1c} <7% sem episódios de hipoglicemia confirmada. Esta proporção foi significativamente maior do que a observada com insulina degludeca (15,6%, razão de probabilidades estimada 5,57, p<0,0001). Os principais resultados do estudo estão listados na Figura 5 e Tabela 4.



IDegLira = Xultophy®, IDeg = insulina degludeca

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

A taxa de hipoglicemia grave por paciente-ano de exposição 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 com Xultophy® e insulina degludeca.

Tabela 4. Resultados de 26 semanas - Transferência a partir de insulinas basais

	Transferência a partir de insulina glargina (100 U/mL)		**Transferência a partir de insulina basal (NPH, detemir, glargina 100 U/mL)**	
	Xultophy®	**Insulina glargina (100 U/mL), sem limitação de dose**	**Xultophy®**	**Insulina degludeca, máximo permitido de 50 unidades**
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%) Valor basal→Final do estudo Alteração média Diferença estimada	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]
Pacientes (%) que alcançaram HbA_{1c} <7% Todos os pacientes Razão de probabilidades estimada	71,6	47,0 3,45[B] [2,36; 5,05]	60,3	23,1 5,44[B] [3,42; 8,66]
Pacientes (%) que alcançaram HbA_{1c} ≤6,5% Todos os pacientes Razão de	55,4	30,8	45,2	13,1

probabilidades estimada		3,29[B] [2,27; 4,75]		5,66[B] [3,37; 9,51]
Taxa de hipoglicemia confirmada* por paciente-ano de exposição (percentual de pacientes) Razão estimada	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%) 0,43[AB] [0,30; 0,61]	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%) 0,66 [0,39; 1,13]
Peso corporal (kg) Valor basal→Final do estudo Alteração média Diferença estimada	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]
GPJ (mmol/L) (mg/dL) Valor basal→Final do estudo Alteração média Diferença estimada	8,9→6,1 (160,2→109,8) -2,83 (-50,94)	8,9→6,1 (160,2→109,8) -2,77 (-49,86) -0,01 [-0,35; 0,33] (-0,18 [- 6,3; 5,94])	9,7→6,2 (174,6→ 112,0) -3,46 (-62,4)	9,6→7,0 (172,1→ 125,7) -2,58 (- 46,44) -0,73[C] [-1,19; -0,27] (- 13,14C [- 21,39; -4,89])
Dose Final do estudo insulina (unidades) liraglutida (mg) Diferença estimada, dose insulina basal	41 1,5	66[D] - -25,47[B] [-28,90; -22,05]	45 1,7	45 - -0,02 [-1,88; 1,84]

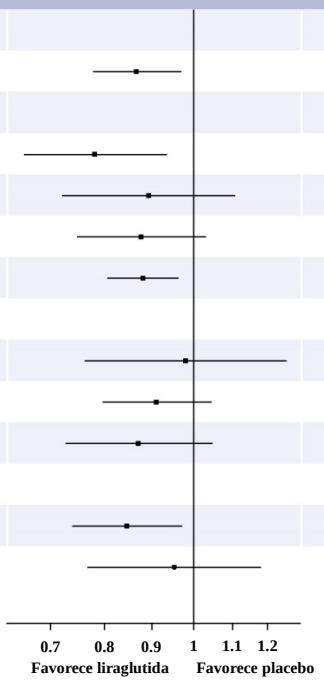
Os valores basais, do final do estudo e de alteração são observados na Última Observação Levada a Termo. O intervalo de confiança de 95% é indicado em "[]".
*Hipoglicemia confirmada definida como hipoglicemia grave (episódio que requer assistência de outra pessoa) e/ou hipoglicemia leve (glicose plasmática < 3,1 mmol/L (55,8 mg/dL), independentemente dos sintomas).
[A] Desfechos com superioridade confirmada de Xultophy® *vs* comparador
[B] p<0,001
[C] p<0.05
[D] A dose média de insulina glargina pré-estudo foi 32 unidades

O tratamento com Xultophy® comparado ao regime insulínico basal-bolus, consistindo de insulina basal (insulina glargina 100U/mL) em combinação com insulina bolus (insulina asparte), foi avaliado em um estudo de 26 semanas em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 inadequadamente controlado com insulina glargina (100 U/mL) e metformina. O estudo demonstrou redução similar de HbA_{1c} em ambos os grupos (valor médio de 8,2% a 6,7% em ambos os grupos). Em ambos os grupos, 66% - 67% dos pacientes atingiram HbA_{1c} < 7%. Em comparação ao valor basal, houve redução média do peso corporal de 0,9 kg com Xultophy® e aumento médio de 2,6 kg em pacientes tratados com regime basal-bolus, com diferença estimada de tratamento de -3,57 kg [95% CI: -4,19; -2,95]. A porcentagem de pacientes que tiveram hipoglicemia grave ou sintomática confirmada por glicemia foi de 19,8% no grupo de Xultophy® e 52,6% no grupo do regime basal-bolus, com razão de probabilidades estimada 0,11 [95% CI: 0,08 - 0,17]. A dose diária total de insulina no fim do estudo foi de 40 unidades para pacientes tratados com Xultophy® e de 84 unidades (52 unidades da insulina basal e 32 unidades da insulina bolus) para pacientes tratados com o regime basal-bolus.

- Segurança Cardiovascular

Nenhum estudo clínico para avaliação de desfechos cardiovasculares foi realizado com Xultophy®.

Liraglutida
O estudo do efeito e ação da liraglutida na avaliação dos desfechos cardiovasculares em pacientes com diabetes (LEADER, do inglês, *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) foi um estudo multicêntrico, placebo-controlado e duplo-cego. 9.340 pacientes foram randomizados para liraglutida (4.668) ou placebo (4.672), ambos em adição ao tratamento padrão para HbA_{1c} e fatores de risco cardiovasculares (CV). O desfecho primário ou *status* vital no final do estudo estava disponível para 99,7% e 99,6% dos pacientes randomizados para liraglutida e placebo, respectivamente. A duração da observação foi de no mínimo 3,5 anos até o máximo de 5 anos. A população do estudo incluiu pacientes ≥ 65 anos (n=4.329) e ≥ 75 anos (n=836) e pacientes com insuficiência renal leve (n=3.907), moderada (n=1.934) ou grave (n=224). A idade média foi de 64 anos e a média de IMC foi de 32,5 kg/m^2. A duração média do diabetes era de 12,8 anos.
O desfecho primário foi o tempo desde a randomização até a primeira ocorrência de qualquer Evento Adverso Cardiovascular Maior (MACE, do inglês, *Major Adverse Cardiovascular Event*): morte CV, infarto do miocárdio não-fatal ou acidente vascular cerebral não-fatal. Liraglutida foi superior na prevenção de MACE *versus* placebo (Figura 6).



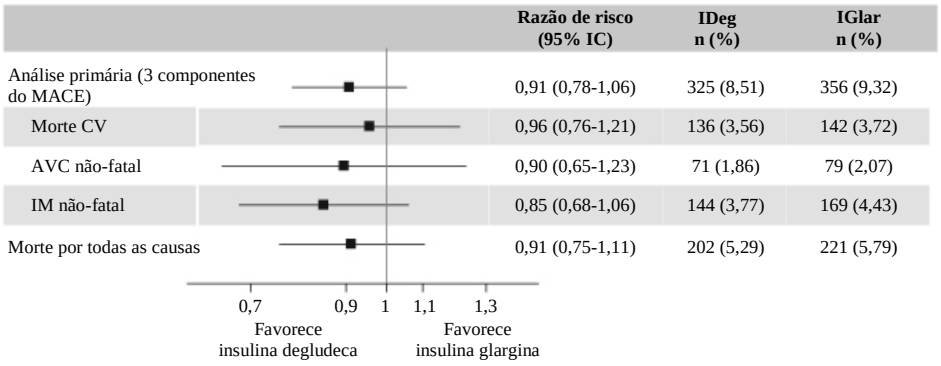
	Razão de risco (95% IC)	Liraglutida n (%)	Placebo n (%)
FAS		4668 (100)	4672 (100)
Desfecho primário – MACE	0,87 (0,78-0,97)	608 (13,0)	694 (14,9)
Componentes do MACE:			
Morte cardiovascular	0,78 (0,66-0,93)	219 (4,7)	278 (6,0)
Acidente vascular cerebral não-fatal	0,89 (0,72-1,11)	159 (3,4)	177 (3,8)
Infarto do miocardio não-fatal	0,88 (0,75-1,03)	281 (6,0)	317 (6,8)
MACE expandido	0,88 (0,81-0,96)	948 (20,3)	1062 (22,7)
Componetes adicionais do MACE expandido:			
Angina pectoris instável (hospitalização)	0,98 (0,76-1,26)	122 (2,6)	124 (2,7)
Revascularização coronária	0,91 (0,80-1,04)	405 (8,7)	441 (9,4)
Insuficiência cardíaca (hospitalização)	0,87 (0,73-1,05)	218 (4,7)	248 (5,3)
Outros desfechos secundários:			
Todas as causas de morte	0,85 (0,74-0,97)	381 (8,2)	447 (9,6)
Morte não-cardiovascular	0,95 (0,77-1,18)	162 (3,5)	169 (3,6)

FAS: conjunto de análise completa (do inglês, *Full Analysis Set*)
IC: intervalo de confiança
MACE: Evento adverso cardiovascular maior
%: proporção de pacientes com um evento
n: número de pacientes

Figura 6. Gráfico de análise individual dos eventos cardiovasculares – população FAS

Uma redução na HbA_{1c} a partir do basal até o mês 36 foi observada com liraglutida *versus* placebo, em adição ao tratamento padrão (-1,16% *versus* -0,77%; diferença estimada do tratamento [ETD, do inglês, *estimated treatment difference*] -0,40% [-0,45; -0,34]).

Insulina degludeca
DEVOTE foi um estudo clínico randomizado, duplo-cego, evento-dirigido, com uma duração mediana de 2 anos, que comparou a segurança cardiovascular da insulina degludeca *versus* insulina glargina (100 U/mL) em 7.637 pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 e alto risco de eventos cardiovasculares.
A análise primária foi o tempo transcorrido da randomização até a primeira ocorrência de um dos três componentes do Evento Adverso Cardiovascular Maior (MACE), definido como morte cardiovascular, infarto agudo do miocárdio não-fatal ou acidente vascular cerebral não-fatal. O estudo foi desenhado como um estudo de não-inferioridade para excluir uma margem de risco pré-especificada de 1,3 para a razão de risco (HR, do inglês, *hazard ratio*) de MACE, comparando insulina degludeca com insulina glargina (100 U/mL). A segurança cardiovascular de insulina degludeca em comparação com a insulina glargina (100 U/mL) foi confirmada (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (vide Figura 7).
Na linha de base, HbA_{1c} foi de 8,4% em ambos os grupos de tratamento e, após 2 anos, a HbA_{1c} foi de 7,5% tanto com insulina degludeca como com insulina glargina (100 U/mL).



MACE: Evento adverso cardiovascular maior
n: número de pacientes com um primeiro evento confirmado por EAC durante o estudo
%: porcentagem de pacientes com um primeiro evento confirmado por EAC em relação ao número de pacientes randomizados
EAC: Comitê de adjudicação de eventos (do inglês, *event adjudication committee*)
IDeg: insulina degludeca
IGlar: insulina glargina
CV: cardiovascular.
AVC: acidente vascular cerebral
IM: infarto do miocárdio
IC: intervalo de confiança de 95%

Figura 7. Gráfico de análise dos 3 componentes de MACE e desfechos cardiovasculares individuais no DEVOTE

- Secreção de insulina / função das células beta

Xultophy® melhora a função das células beta em comparação com a insulina degludeca, conforme medido pela avaliação do modelo de homeostase para a função das células beta (HOMA-β). A melhora na secreção de insulina comparação com a insulina degludeca em resposta a um teste alimentar padronizado foi demonstrada em 260 pacientes com diabetes tipo 2 após 52 semanas de tratamento. Não há dados disponíveis para além de 52 semanas de tratamento.

- 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 três estudos com pacientes inadequadamente controlados com insulina basal, a redução da pressão arterial sistólica 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), 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) e redução de 4,5 mmHg com Xultophy® *versus* 1,16 mmHg com insulina glargina 100U/mL + insulina asparte, com uma diferença estimada de tratamento estatisticamente significativa de -3,70 mmHg (p=0,0003).

Referências
1. 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.
2. 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. 2017; 34(2):189-196.
3. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et al. The Efficacy of IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide Combination) in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a GLP-1 Receptor Agonist and Oral Therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. Diabetes Ther. 2017;8(1):101-114.
4. Lingvay I, Manghi F, Garcia-Hernández P, et al. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. JAMA. 2016;315(9):898-907.
5. Buse JB et al. Contribution of Liraglutide in the Fixed-Ratio Combination of Insulin Degludec and Liraglutide (IDegLira). Diabetes Care 2014;37:2926-33.
6. Billings LK et al. Efficacy and Safety of IDegLira Versus Basal–Bolus Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin and Basal Insulin: The DUAL VII Randomized Clinical Trial. Diabetes Care. 2018; 41(5):1009-1016.
7. Marso SP et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22.
8. Marso SP et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(8):723-732.
9. Philis-Tsimikas A, et al. Superior efficacy of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine U100 as add-on to sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor therapy: A randomized clinical trial in people with uncontrolled type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2019;21(6):1399-1408.

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 aplicação subcutânea, resultando em um depósito a partir do qual a insulina degludeca é contínua e lentamente absorvida na circulação, o que leva ao efeito ultralongo constante e estável da insulina degludeca na redução da glicemia, com uma baixa variabilidade na ação da insulina no dia-a-dia.

A insulina degludeca se liga especificamente ao receptor da insulina humana e produz os mesmos efeitos farmacológicos que a insulina humana. O efeito de redução da glicose plasmática pela insulina degludeca é devido a absorção facilitada da glicose após a ligação da insulina aos receptores das 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 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 e reduz a secreção indevidamente alta de glucagon, 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 glicemia 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 calórica.
O GLP-1 é um regulador fisiológico do apetite e ingestão de alimentos, mas o mecanismo de ação exato não é inteiramente conhecido. Em estudos em animais, a administração periférica de liraglutida levou a absorção em regiões específicas do cérebro envolvidas na regulação do apetite, onde a liraglutida, através da ativação específica do receptor de GLP-1, aumentou a saciedade e diminuiu os sinais de fome, levando assim à redução do peso corporal.
Os receptores de GLP-1 também são expressos em locais específicos do coração, tecido vascular, sistema imunológico e rins. Em modelos de camundongos com aterosclerose, a liraglutida preveniu a progressão de placa aórtica e reduziu a inflamação da placa. Ainda, a liraglutida mostrou efeito benéfico nos lipídeos plasmáticos. A liraglutida não reduziu o tamanho daquelas placas já estabelecidas.
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 glicemia em jejum e dos níveis de glicemia 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 glicemia pós-prandial (média acima de 4 horas) significativamente mais do que a insulina degludeca. Os resultados foram semelhantes para Xultophy® e a liraglutida.

Propriedades Farmacocinéticas
Em geral, a farmacocinética da insulina degludeca e da liraglutida não foram afetadas de forma clinicamente relevante quando administradas como Xultophy® e comparados às 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 extensivamente ligadas às proteínas plasmáticas (>99% e >98%, respectivamente).
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 (≤ 9% e ≤ 5% de exposição plasmática total ao radioisótopo). A liraglutida é metabolizada 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 brancos, negros, indianos, asiáticos e hispânicos.
- Insuficiência renal:
Insulina degludeca: não há diferença na farmacocinética da insulina degludeca entre indivíduos saudáveis e pacientes com insuficiência renal.
Liraglutida: a exposição à liraglutida foi reduzida em pacientes com insuficiência renal em comparação com indivíduos com função renal normal. A exposição à liraglutida foi reduzida em 33%, 14%, 27% e 26%, em pacientes com insuficiência renal leve (depuração da creatinina, CrCl 50-80 mL / min), insuficiência renal moderada (CrCl 30-50 mL / min), insuficiência renal grave (CrCl < 30 mL / min) e doença renal em estágio terminal que requer diálise, respectivamente. Da mesma forma, em um ensaio clínico de 26 semanas, pacientes com diabetes tipo 2 e insuficiência renal moderada (CrCl 30–59 mL / min) apresentaram exposição à liraglutida 26% menor em comparação com um estudo separado incluindo pacientes com diabetes tipo 2 com função renal normal ou insuficiência renal leve.
- Insuficiência hepática:
Insulina degludeca: não há 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.
A exposição à liraglutida foi reduzida em 13–23% em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada em comparação com indivíduos saudáveis. A exposição foi significativamente menor (44%) nos pacientes com insuficiência hepática grave (escore de Child Pugh> 9).
- População pediátrica: não foram realizados estudos com Xultophy® em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Dados de segurança não-clínicos
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 dose repetida 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.

Aspiração associada à anestesia geral ou sedação profunda:
Casos de aspiração pulmonar foram relatados em pacientes que fazem uso de agonistas do receptor GLP-1 durante anestesia geral ou sedação profunda. Portanto, o aumento do risco de conteúdo gástrico residual devido ao atraso no esvaziamento gástrico (vide item “9. Reações Adversas”) deve ser considerado antes de realizar procedimentos com anestesia geral ou sedação profunda.

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. Os sintomas habituais de alerta de hipoglicemia (vide seção "9. Reações adversas") podem desaparecer em pacientes com diabetes de longa data. 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 à 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.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:
Os pacientes devem ser orientados a realizar a rotação contínua do local da injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia e amiloidose cutânea. Existe um risco potencial de absorção retardada de insulina e pior controle glicêmico após injeções de insulina nos locais com essas reações. Foi relatado que uma mudança repentina no local da injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. O monitoramento da glicemia é recomendado após a alteração no local de injeção de uma área afetada para uma não afetada, e o ajuste de dose de medicamentos antidiabéticos pode ser considerado.

Combinação de pioglitazona com medicamentos à base de insulina:
Casos de insuficiência cardíaca têm sido relatados quando pioglitazona é administrada em associação com 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 pioglitazona 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. A pioglitazona deve ser descontinuada se ocorrer qualquer deterioração nos sintomas cardíacos.

Distúrbios oculares:
A intensificação da terapia com insulina, 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 da eficácia de Xultophy®.

Pancreatite aguda:
Pancreatite aguda foi observada com o uso de agonistas do receptor de GLP-1, incluindo a liraglutida. 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.

Eventos adversos da tiroide:
Eventos adversos relacionados à tireoide, como bócio, foram relatados em estudos clínicos com agonistas do receptor de GLP-1, incluindo a liraglutida, particularmente em pacientes com doença da tireoide pré-existente. Portanto, Xultophy® deve ser usado com cautela nestes pacientes.

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 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:
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.
Os pacientes devem verificar visualmente as unidades selecionadas no contador de dose do sistema de aplicação. Portanto, o requisito para os pacientes autoadministrarem é que eles possam ler o contador de dose. Pacientes cegos ou com visão reduzida devem ser instruídos a sempre obter ajuda/assistência de outra pessoa com boa visão e que seja treinada no uso do sistema de aplicação.
Para evitar erros de dosagem e possíveis superdosagens, os pacientes e profissionais de saúde nunca devem usar uma seringa para retirar o medicamento do carpule do sistema de aplicação preenchido.
No caso de agulhas entupidas, os pacientes devem seguir as instruções descritas nas instruções de uso que acompanham a bula.

Populações não estudadas:
A transferência para Xultophy® a partir de doses de insulina basal < 20 e > 50 unidades não foi estudada.
Não há experiência terapêutica em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva classe IV da *New York Heart Association* (NYHA) e, portanto, o uso de Xultophy® não é recomendado nestes pacientes.

Excipientes:
Xultophy® contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, isto é, é essencialmente "livre de sódio".

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 ou desejar 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 não-clínicos" em "3. Características farmacológicas"). 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. Estudos não clínicos com liraglutida demonstraram uma redução do crescimento neonatal relacionada ao tratamento, em filhotes de rato durante o aleitamento (vide seção "Dados de segurança não-clínicos" em "3. Características farmacológicas").

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: o uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade:
Não existe experiência clínica com Xultophy® em relação à fertilidade. 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.

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.

Este medicamento pode causar doping.

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 (IMAO), 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 e ligação proteica é baixo para liraglutida e insulina degludeca. 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
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 (t_{max}) foi prolongado 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 prolongado 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 de etinilestradiol e 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 em geladeira (de 2 °C a 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 (até 30 °C) ou em geladeira (de 2 °C a 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 no rótulo do sistema de aplicação e no cartucho.

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.

Transporte:
O transporte do medicamento deverá ser realizado através de uma embalagem que proporcione proteção térmica e evite alteração brusca de temperatura, incidência de luz direta e vibração excessiva. No caso de viagens aéreas, não despachar o produto dentro das malas. O compartimento de bagagem dos aviões atinge temperaturas muito baixas, podendo congelar o medicamento.

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 sempre alternado dentro de uma mesma região para diminuir o risco lipodistrofia e amiloidose cutânea (vide seções “5. Advertências e Precauções” e “9. Reações Adversas”).

Xultophy® não deve ser retirado do carpule do sistema de aplicação com uma seringa (vide seção “5. Advertências e precauções”).

Os pacientes devem ser instruídos a usar sempre uma agulha nova. A agulha não deve ser reutilizada, pois esta prática aumenta o risco de entupi-la, o que pode causar sub ou superdosagem. No caso de agulhas entupidas, os pacientes devem seguir as instruções descritas nas instruções de uso no final da bula.

Precauções especiais para manuseio e descarte:

Xultophy® pode ser administrado com agulhas de até 8mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®.
As agulhas de injeção não estão incluídas na embalagem de Xultophy®.

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.

Uma nova agulha sempre deve ser colocada antes de cada uso. As agulhas não devem ser reutilizadas. O paciente deve descartar a agulha após cada injeção.
No caso de agulhas entupidas, os pacientes devem seguir as instruções descritas nas instruções de uso no final da bula.

Descarte:
O descarte de agulhas deve ser realizado através de embalagens coletoras resistentes, como latas e plásticos, para eliminar o risco de acidentes e contaminação. Os medicamentos usados, vencidos ou fora de uso, assim como seu sistema de aplicação e as embalagens coletoras contendo as agulhas, devem ser descartados em Postos de Coleta localizados em Farmácias, Drogarias, Postos de Saúde ou Hospitais, que possuem coletores apropriados. O cartucho e a bula, que não possuem contato direto com o medicamento, podem ser descartados no lixo reciclável.
Não tente repor o conteúdo do sistema de aplicação ou reutilizá-lo. Uma vez vazio, ele deve ser descartado.

Instruções detalhadas de uso estão no final da bula.

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.
Ajuste de dose pode ser necessário se o paciente aumentar a atividade física, mudar sua dieta habitual ou durante uma doença concomitante.

Tabela 5: Titulação de dose recomendada para Xultophy® (a cada 3 dias)[1]

Automonitorização da glicemia de jejum	Ajuste de dose
Acima da meta[2]	+ 2 unidades (2 unidades de insulina degludeca e 0,072mg de liraglutida)
Meta alcançada[2]	0
Abaixo da meta[2]	- 2 unidades (2 unidades de insulina degludeca e 0,072mg de liraglutida)

1-Dose recomendada de Xultophy® é entre 10 e 50 unidades.

2-A meta glicêmica sugerida pela ADA (*American Diabetes Association*) em jejum é 80 mg/dL – 130 mg/dL.

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 de unidades selecionadas.

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 com 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 com qualquer regime de insulina que inclua um componente de insulina basal
A terapia com outros regimes de insulina deve ser descontinuada antes do início de Xultophy®. Ao fazer a transferência a partir de qualquer outra terapia de insulina que inclua um componente de 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, mas pode ser reduzida para evitar hipoglicemia em alguns casos. 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.
Insuficiência renal: quando Xultophy® é utilizado em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave, o monitoramento da glicose deve ser intensificado e a dose ajustada individualmente. Xultophy® não pode ser recomendado para utilização em pacientes com doença renal em estado terminal (vide item "Propriedades Farmacocinéticas" na seção "3. Características farmacológicas").
Insuficiência hepática: Xultophy® pode ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child Pugh A e B). O monitoramento da glicose deve ser intensificado e a dose ajustada individualmente. Devido à liraglutida, Xultophy® não é recomendado para uso em

pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C) (vide item “Propriedades Farmacocinéticas” na seção “3. Características farmacológicas”).
População pediátrica: 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

O programa de desenvolvimento clínico de Xultophy® incluiu aproximadamente 1.900 pacientes tratados com Xultophy®.
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 6 - Reações adversas relatadas em estudos controlados de fase 3

Classe do sistema orgânico	Frequência	Reação adversa
Distúrbios do sistema imunitário	Incomum	Urticária
	Incomum	Hipersensibilidade
	Desconhecido	Reação anafilática
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Muito comum	Hipoglicemia
	Comum	Diminuição do apetite
	Incomum	Desidratação
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Tontura
	Incomum	Disgeusia
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) Atraso no esvaziamento gástrico* Obstrução intestinal*
Distúrbios hepatobiliares	Incomum	Colelitíase
	Incomum	Colecistite
Distúrbios dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Incomum	Erupção cutânea
	Incomum	Prurido
	Incomum	Lipodistrofia adquirida
	Desconhecido	Amiloidose cutânea*
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Comum	Reação no local da aplicação
	Incomum	Fadiga
	Desconhecido	Edema periférico
Investigações	Comum	Aumento de lipase
	Comum	Aumento de amilase
	Incomum	Aumento da frequência cardíaca

*Reação adversa de pós comercialização

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

Foram relatadas reações alérgicas (manifestadas com sinais e sintomas como urticária (0,3% dos pacientes tratados com Xultophy®), erupção cutânea (0,7%), prurido (0,5%) e / ou inchaço da face (0,2%)). Poucos casos de reações anafiláticas com sintomas adicionais, tais como hipotensão, palpitações, dispneia e edema foram relatados durante a comercialização de liraglutida. As reações anafiláticas podem ser potencialmente fatais.

Reações gastrointestinais

Eventos adversos gastrintestinais podem ocorrer com maior frequência no início da terapia com Xultophy® e geralmente diminuem em alguns dias ou semanas com o tratamento continuado. Náusea foi relatada em 7,8% dos pacientes e foi de natureza transitória para a maioria dos pacientes. A proporção de pacientes que relatou náusea por semana em qualquer momento durante o tratamento ficou abaixo de 4%. Diarreia e vômito foram relatados em 7,5% e 3,9% dos pacientes, respectivamente. A frequência de náusea e diarreia foi 'Comum' para Xultophy® e 'Muito comum' para liraglutida. Além disso, constipação, dispepsia, gastrite, dor abdominal, doença do refluxo gastroesofágico, distensão abdominal, eructação, flatulência e diminuição do apetite foram relatados em até 3,6% dos pacientes tratados com Xultophy®.

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) foram relatadas em 2,6% dos pacientes tratados com Xultophy®. Estas reações são geralmente leves e transitórias e normalmente desaparecem durante o tratamento continuado.

Distúrbios nos tecidos cutâneos e subcutâneos

A lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia, lipoatrofia) e amiloidose cutânea pode ocorrer no local da aplicação e retardar a absorção local de insulina. A alternância contínua do local da aplicação dentro de uma determinada região pode ajudar a reduzir ou prevenir estas reações (vide seção "5. Advertências e Precauções").

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®. No estudo LEADER, não foi observado qualquer impacto clínico a longo prazo do aumento da frequência cardíaca com liraglutida (um dos componentes de Xultophy®) no risco de eventos cardiovasculares (vide seção "2. Resultados de eficácia").

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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, em que o paciente não é capaz de se tratar, podem ser tratados com glucagon 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: 1.1766.0033
Produzido por:
Novo Nordisk A/S
Bagsvaerd, Dinamarca
ou
Novo Nordisk Pharmaceutical Industries, LP
Clayton, Estados Unidos da América
Importado por:
Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
São José dos Pinhais/PR
Registrado por:
Novo Nordisk Farmacêutica do Brasil Ltda.
Avenida Francisco Matarazzo, 1350
São Paulo/SP
CNPJ: 82.277.955/0001-55

SAC: 0800 0144488

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 14/11/2024.

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

© 2024
Novo Nordisk A/S

Instruções de uso de Xultophy®

Para vídeos e esclarecimentos quanto ao uso correto, como complementação às instruções descritas abaixo, utilize o QR code disponibilizado no cartucho do medicamento ou visite a página: xultophy.novonordiskbrasil.com

Atenção: a versão de bula disponibilizada pelo QR code e endereço acima pode não ser a mesma versão desta bula, em razão de atualizações mais recentes. A bula disponível através do QR code corresponde à versão mais atual.

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 treinamento adequado de seu médico ou enfermeiro.

Comece verificando seu sistema de aplicação para **ter certeza de que ele contém Xultophy® 100 U/mL + 3,6 mg/mL**. Vide 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®, e 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 dispensa doses em incrementos de 1 unidade.
Não faça qualquer conversão de sua dose. As unidades marcadas correspondem ao número mostrado no contador de dose.

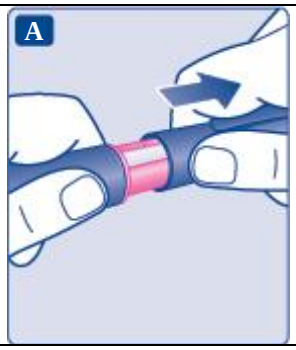
Xultophy® pode ser administrado com agulhas de até 8 mm de comprimento. Seu sistema de aplicação foi desenvolvido para ser utilizado com agulhas descartáveis NovoFine®. **AS AGULHAS NÃO ESTÃO INCLUÍDAS.**

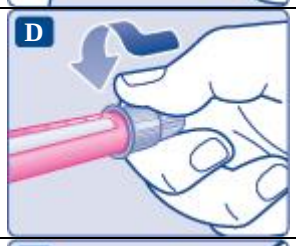
⚠ **Informação importante**
Preste atenção especial a estas observações, uma vez que são importantes para o uso seguro do sistema de aplicação.

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.

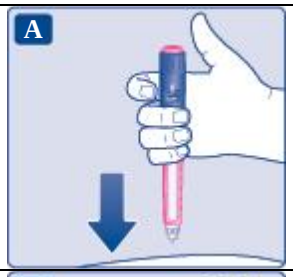
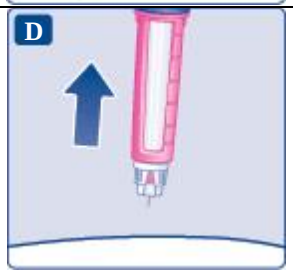
• Retire a tampa do sistema de aplicação.

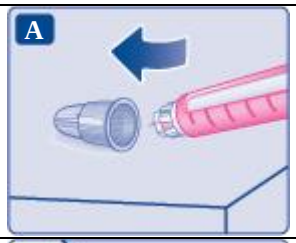
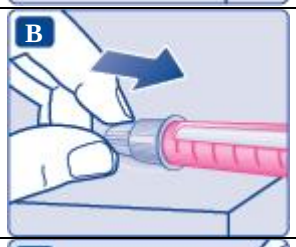
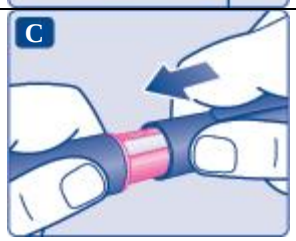


• Verifique se a solução do seu sistema de aplicação está límpida e incolor. Observe através da janela do sistema de aplicação. Se a solução estiver turva, não utilize o sistema de aplicação.	
• Pegue uma agulha nova e retire o selo protetor.	
• Empurre a agulha no sistema de aplicação. Gire até que esteja presa.	
• Puxe a tampa externa da agulha e guarde-a para ser usada depois. Você precisará dela após a injeção, para remover a agulha do sistema de aplicação com segurança.	
• 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. ⚠ Sempre utilize uma agulha nova para cada injeção. Isto poderá evitar o entupimento da agulha, contaminação, infecção e administração imprecisa de dose. ⚠ Nunca utilize uma agulha entortada ou danificada.	

2. Verifique o fluxo de Xultophy® • 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.	
• 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.	
• 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. Uma pequena gota poderá permanecer na ponta da agulha, mas esta não será injetada. 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. Se mesmo assim uma gota da solução de Xultophy® não aparecer, descarte o sistema de aplicação e utilize um novo. ⚠ 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, o medicamento não será injetado, 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 receber uma dose menor, ou até mesmo nenhuma dose. Isso pode levar a um alto nível de açúcar no sangue.	
3. Selecione sua dose • Gire o seletor de dose até que o contador de dose mostre a dose prescrita. O contador de dose mostra a dose em unidades. Se você selecionar uma dose errada, você pode girar o seletor de dose para frente ou para trás para corrigir a dose. O sistema de aplicação pode selecionar doses de no máximo 50	

unidades. 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. 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. 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. ⚠ 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. Não utilize a escala do sistema de aplicação. Ela mostra apenas a quantidade aproximada de Xultophy® que resta em seu sistema de aplicação.	
Quanto resta de Xultophy®? • A escala do sistema de aplicação lhe mostra aproximadamente quanto de Xultophy® resta no sistema.	
• Para verificar precisamente a quantidade de Xultophy® que resta, utilize o contador de dose: Gire o seletor de dose até que o contador de dose pare. 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. 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. ⚠ Tome muito cuidado para calcular corretamente se você estiver dividindo sua dose. 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.	

4. Injete sua dose • 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.	
• 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.	
• 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.	
• Retire a agulha de sua pele. Se aparecer um pouco de sangue no local da injeção, pressione suavemente. Não esfregue a área. Você poderá ver uma gota da solução de Xultophy® na ponta da agulha após a injeção. Isto é normal e não afeta sua dose. ⚠ 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 “0” (zero), isso significa que a dose total selecionada não foi aplicada, o que pode levar a um aumento do nível de açúcar no sangue. Como identificar uma agulha entupida ou danificada? • 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. 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. Nunca toque no contador de dose ao injetar. Isto pode interromper a injeção.	

5. Após sua injeção • Direcione a ponta da agulha para a tampa externa da agulha sobre uma superfície plana sem tocar na agulha ou na tampa externa da agulha.	
• Assim que a agulha estiver tampada, empurre cuidadosamente a tampa externa da agulha completamente. • Desrosque a agulha e a descarte cuidadosamente, conforme mostrado pelo seu médico ou enfermeiro.	
• Coloque a tampa em seu sistema de aplicação após cada uso para proteger Xultophy® da luz. 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®. 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. ⚠ 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.	
⚠ **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.	
Cuidados com seu sistema de aplicação • 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 vazio, ele deve ser descartado. • Não tente consertar seu sistema de aplicação ou desmontá-lo.	