

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xultophy 100 unità/mL + 3,6 mg/mL soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di soluzione contiene 100 unità di insulina degludec* e 3,6 mg di liraglutide*.

*Prodotta con tecnologia del DNA ricombinante da *Saccharomyces cerevisiae*.

Una penna preriempita contiene 3 mL equivalenti a 300 unità di insulina degludec e 10,8 mg di liraglutide.

Una dose unitaria contiene 1 unità di insulina degludec e 0,036 mg di liraglutide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione isotonica, limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Xultophy è indicato per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo glicemico in associazione con medicinali ipoglicemizzanti orali quando questi in monoterapia o in associazione con insulina basale non permettano un controllo glicemico adeguato (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse associazioni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Xultophy si somministra una volta al giorno per via sottocutanea. Xultophy può essere somministrato a qualsiasi ora del giorno, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno.

La dose di Xultophy deve essere determinata sulla base delle necessità individuali dei pazienti. Si raccomanda di ottimizzare il controllo glicemico mediante aggiustamenti della dose sulla base della glicemia a digiuno.

Un aggiustamento della dose può rendersi necessario se i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

I pazienti che dimenticano una dose devono iniettarla non appena se ne accorgono e devono riprendere quindi lo schema di monosomministrazione giornaliera abituale. Deve essere sempre garantito un

minimo di 8 ore tra un'iniezione e l'altra. Questo vale anche per i casi in cui la somministrazione alla stessa ora del giorno non sia possibile.

Xultophy si somministra dosi unitarie. Una dose unitaria contiene 1 unità di insulina degludec e 0,036 mg di liraglutide. La penna preriempita può erogare da 1 a 50 dosi unitarie in un'unica iniezione, con incrementi di una dose unitaria. La dose massima giornaliera di Xultophy è 50 dosi unitarie (50 unità di insulina degludec e 1,8 mg di liraglutide). Il contatore della dose della penna mostra il numero delle dosi unitarie.

In aggiunta a medicinali ipoglicemizzanti orali

La dose iniziale raccomandata di Xultophy è 10 dosi unitarie (10 unità di insulina degludec e 0,36 mg di liraglutide).

Xultophy può essere aggiunto al trattamento antidiabetico orale in corso. Quando Xultophy viene aggiunto alla terapia con sulfanilurea, si deve considerare una riduzione della dose di sulfanilurea (vedere paragrafo 4.4).

Trasferimento dall'insulina basale

La terapia con insulina basale deve essere interrotta prima di iniziare il trattamento con Xultophy. Nel trasferimento dalla terapia con insulina basale, la dose iniziale raccomandata di Xultophy è 16 dosi unitarie (16 unità di insulina degludec e 0,6 mg di liraglutide) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Non superare la dose iniziale raccomandata. Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il trasferimento e nelle settimane seguenti.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Xultophy può essere utilizzato in pazienti anziani. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia e aggiustare la dose su base individuale. L'esperienza terapeutica in pazienti di età ≥ 75 anni è limitata.

Compromissione renale

Quando Xultophy viene somministrato a pazienti con compromissione renale lieve, occorre intensificare il monitoraggio della glicemia e aggiustare la dose su base individuale. L'uso di Xultophy non può essere raccomandato in pazienti con compromissione renale moderata o grave, compresi i pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

L'esperienza terapeutica con Xultophy in pazienti con compromissione epatica è ad oggi troppo limitata per raccomandare l'uso in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Xultophy nella popolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Xultophy è esclusivamente per uso sottocutaneo. Xultophy non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare.

Xultophy si somministra per via sottocutanea tramite iniezione nella coscia, nella parte superiore del braccio o nell'addome. I siti di iniezione devono essere sempre ruotati all'interno della stessa area per ridurre il rischio di lipodistrofia. Per ulteriori istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a uno o a entrambi i principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Xultophy non deve essere usato nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di Xultophy è più alta di quella necessaria. La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre ipoglicemia. In associazione con sulfanilurea, il rischio di ipoglicemia potrebbe essere ridotto diminuendo la dose di sulfanilurea. Malattie concomitanti del rene, del fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere modifiche della dose di Xultophy. I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia (ad esempio in seguito ad intensificazione terapeutica) devono essere informati che possono andare incontro a una modifica dei comuni sintomi iniziali dell'ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali dell'ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8) possono non comparire nei pazienti con diabete di lunga durata. L'effetto prolungato di Xultophy può ritardare il recupero dall'ipoglicemia.

Iperglicemia

Un'adeguata posologia e/o l'interruzione del trattamento antidiabetico possono portare a iperglicemia e potenzialmente a coma iperosmolare. In caso di interruzione di Xultophy, assicurarsi che siano seguite le istruzioni per l'inizio di un trattamento anti-diabetico alternativo. Anche l'insorgenza di malattie concomitanti, in modo particolare di infezioni, può portare a iperglicemia e quindi aumentare il fabbisogno di terapia antidiabetica. I primi sintomi dell'iperglicemia, in genere, compaiono gradualmente nell'arco di alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca e arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetone. In situazioni di grave iperglicemia si deve prendere in considerazione la somministrazione di insulina ad azione rapida. Le iperglicemie non trattate possono condurre a coma iperosmolare/chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Associazione di pioglitazone e medicinali insulinici

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con medicinali insulinici, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e Xultophy in associazione. Se è utilizzata la terapia di associazione, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verificano qualsiasi peggioramento dei sintomi.

Disturbi oculari

L'intensificazione della terapia con insulina, un componente di Xultophy, con un improvviso miglioramento del controllo glicemico può essere associata a un temporaneo peggioramento della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio della progressione della retinopatia diabetica.

Formazione di anticorpi

La somministrazione di Xultophy può causare la formazione di anticorpi anti-insulina degludec e/o anti-liraglutide. In rari casi, la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento della dose di Xultophy per correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia. Successivamente al trattamento con Xultophy pochissimi pazienti hanno sviluppato anticorpi specifici anti-insulina degludec, anticorpi con reazione crociata all'insulina umana o anticorpi anti-liraglutide. La formazione di anticorpi non è stata associata a una riduzione dell'efficacia di Xultophy.

Pancreatite acuta

L'uso di agonisti del recettore del GLP-1, incluso liraglutide che è un componente di Xultophy, è stato associato al rischio di sviluppo di pancreatite acuta. Sono stati segnalati pochi casi di pancreatite acuta. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta. Se si sospetta pancreatite, Xultophy deve essere interrotto; se la pancreatite acuta viene confermata, il trattamento con Xultophy non deve essere ripreso. Prestare cautela nei pazienti con anamnesi di pancreatite.

Eventi avversi tiroidei

Negli studi clinici condotti con agonisti del recettore del GLP-1, incluso liraglutide che è un componente di Xultophy, sono stati riportati eventi avversi tiroidei, compresi aumento della calcitonina plasmatica, gozzo e neoplasia tiroidea, in particolare nei pazienti con patologie tiroidee preesistenti, pertanto Xultophy deve essere usato con cautela.

Malattia infiammatoria intestinale e gastroparesi diabetica

Non vi è esperienza con Xultophy nei pazienti affetti da malattia infiammatoria intestinale e gastroparesi diabetica. Pertanto Xultophy non è raccomandato in questi pazienti.

Disidratazione

Segni e sintomi di disidratazione, compresi compromissione renale e insufficienza renale acuta, sono stati riportati nel corso di studi clinici condotti con agonisti del recettore del GLP-1, incluso liraglutide che è un componente di Xultophy. I pazienti trattati con Xultophy devono essere informati del potenziale rischio di disidratazione in caso di effetti indesiderati gastrointestinali e prendere precauzioni per evitare deplezione dei fluidi.

Prevenzione di errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta della penna prima di ogni iniezione al fine di evitare associazioni accidentali di Xultophy e altri medicinali antidiabetici iniettabili.

Popolazioni non studiate

Il trasferimento a Xultophy da dosi di insulina basale > 40 unità non è stato studiato.

Il trasferimento da agonisti del recettore GLP-1 non è stato studiato.

Xultophy non è stato studiato in associazione con inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4), glinidi o insulina prandiale.

L'esperienza clinica nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia di classe I-II secondo la NYHA (*New York Heart Association*) è limitata e quindi Xultophy deve essere utilizzato con cautela. Non vi è esperienza clinica nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia di classe III-IV secondo la NYHA e quindi Xultophy non è raccomandato in questi pazienti.

Eccipienti

Xultophy contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, pertanto il medicinale è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Non sono stati effettuati studi di interazione con Xultophy.

Varie sostanze alterano il metabolismo del glucosio e potrebbero rendere necessario un aggiustamento

della dose di Xultophy.

Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno di Xultophy:

Medicinali antidiabetici, inibitori delle monoamminossidasi (MAO), beta-bloccanti, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonammidi.

Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno di Xultophy:

Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, simpaticomimetici, ormoni della crescita e danazolo.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

Otreotide e lanreotide possono aumentare o ridurre il fabbisogno di Xultophy.

L'alcool può intensificare o ridurre gli effetti ipoglicemici di Xultophy.

Interazioni farmacocinetiche

I dati *in vitro* suggeriscono un basso potenziale di interazioni farmacocinetiche correlate all'interazione con il CYP e al legame delle proteine sia per liraglutide sia per l'insulina degludec.

Il lieve ritardo nello svuotamento gastrico indotto da liraglutide può alterare l'assorbimento di medicinali orali assunti in concomitanza. Gli studi d'interazione non hanno mostrato alcun ritardo clinicamente rilevante nell'assorbimento.

Warfarin e altri derivati cumarinici

Non sono stati effettuati studi di interazione. Non è possibile escludere un'interazione clinicamente rilevante con sostanze attive a bassa solubilità o limitato indice terapeutico, quali il warfarin. All'inizio della terapia con Xultophy in pazienti trattati con warfarin o altri derivati cumarinici si raccomanda un monitoraggio più frequente dell'INR (Rapporto Internazionale Normalizzato).

Paracetamolo

Liraglutide non ha modificato l'esposizione totale di paracetamolo dopo una dose singola di 1.000 mg. La C_{max} del paracetamolo è diminuita del 31% e il t_{max} mediano è stato ritardato fino a 15 min. Non è richiesto un aggiustamento della dose per l'uso concomitante di paracetamolo.

Atorvastatina

Liraglutide non ha modificato l'esposizione totale di atorvastatina in maniera clinicamente rilevante dopo la somministrazione di una dose singola di atorvastatina da 40 mg. Pertanto, non è richiesto l'aggiustamento della dose di atorvastatina quando somministrata con liraglutide. La C_{max} dell'atorvastatina è diminuita del 38% e il t_{max} mediano è stato ritardato da 1 ora a 3 ore con liraglutide.

Griseofulvina

Liraglutide non ha modificato l'esposizione totale di griseofulvina dopo la somministrazione di una dose singola di griseofulvina da 500 mg. La C_{max} della griseofulvina è aumentata del 37%, mentre il t_{max} mediano non è cambiato. Non è richiesto l'aggiustamento della dose di griseofulvina e di altri composti con bassa solubilità ed elevata permeabilità.

Digossina

La somministrazione di una dose singola di digossina da 1 mg insieme a liraglutide ha portato a una riduzione dell'AUC della digossina del 16%; la C_{max} è diminuita del 31%. Il tempo mediano alla concentrazione massima della digossina (t_{max}) è stato ritardato da 1 ora a 1,5 ore. Sulla base di questi risultati non è richiesto l'aggiustamento della dose della digossina.

Lisinopril

La somministrazione di una dose singola di lisinopril da 20 mg insieme a liraglutide ha portato a una riduzione dell'AUC di lisinopril del 15%; la C_{max} è diminuita del 27%. Il t_{max} mediano di lisinopril è stato ritardato da 6 ore a 8 ore con liraglutide. Sulla base di questi risultati, non è richiesto

l'aggiustamento della dose di lisinopril.

Contraccettivi orali

Liraglutide ha ridotto la C_{max} di etinilestradiolo e levonorgestrel rispettivamente del 12% e del 13% successivamente alla somministrazione di una dose singola di un contraccettivo orale. Il T_{max} è stato ritardato di 1,5 ore con liraglutide per entrambi i composti. Non si sono osservati effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione generale di etinilestradiolo o levonorgestrel. Si prevede pertanto che l'effetto contraccettivo non venga alterato in caso di somministrazione concomitante con liraglutide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Xultophy, insulina degludec o liraglutide in donne in gravidanza. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza o se si verifica una gravidanza, il trattamento con Xultophy deve essere interrotto.

Studi sulla riproduzione animale con insulina degludec non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina degludec e l'insulina umana relativamente all'embriotossicità e alla teratogenicità. Gli studi su animali con liraglutide hanno evidenziato una tossicità riproduttiva, vedere paragrafo 5.3. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Allattamento

Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Xultophy durante l'allattamento. Non è noto se l'insulina degludec o liraglutide vengano escrete nel latte materno. Poiché non vi è esperienza, Xultophy non deve essere usato durante l'allattamento al seno.

Nei ratti, l'insulina degludec è stata secreta nel latte; la concentrazione nel latte era inferiore a quella nel plasma. Gli studi condotti su animali hanno mostrato che il trasferimento nel latte di liraglutide e dei metaboliti con relazione strutturale simile era basso. Gli studi non clinici con liraglutide hanno mostrato una riduzione della crescita neonatale correlata al trattamento in ratti lattanti (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici relativi all'effetto di Xultophy sulla fertilità.

Studi con l'insulina degludec sulla riproduzione animale non hanno rivelato effetti avversi per la fertilità. Ad eccezione di una leggera diminuzione del numero di attecchimenti, gli studi su animali con liraglutide non hanno indicato effetti negativi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze si deve considerare se sia opportuno guidare.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il programma di sviluppo clinico di Xultophy ha incluso circa 1.300 pazienti trattati con Xultophy.

L'ipoglicemia e le reazioni avverse gastrointestinali sono state le reazioni avverse osservate più di frequente durante il trattamento con Xultophy (vedere paragrafo 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' sotto riportato).

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono riportate le reazioni avverse associate a Xultophy, elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse segnalate nel corso di studi controllati di fase 3

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa da farmaci
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Orticaria
	Raro	Ipersensibilità
	Non nota	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Ipoglicemia
	Comune	Appetito ridotto
	Non comune	Disidratazione
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea, diarrea, vomito, stipsi, dispepsia, gastrite, dolore addominale, flatulenza, malattia da reflusso gastroesofageo, distensione dell'addome
	Non nota	Pancreatite (compresa pancreatite necrotizzante)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea
	Non comune	Prurito
	Raro	Lipodistrofia acquisita
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazione al sito di iniezione
	Non nota	Edema periferico
Esami diagnostici	Non comune	Frequenza cardiaca aumentata

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può sopraggiungere se la dose di Xultophy è più alta di quella necessaria. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia si manifestano di solito all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza inusuali, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni. Per la frequenza dell'ipoglicemia, vedere paragrafo 5.1.

Reazioni allergiche

Con Xultophy sono state segnalate reazioni allergiche (manifestatesi con segni e sintomi quali orticaria (0,3% dei pazienti trattati con Xultophy), eruzione cutanea (0,8%), prurito (0,6%) e/o gonfiori del viso (0,2%). Pochi casi di reazioni anafilattiche con sintomi addizionali come ipotensione, palpitazioni, dispnea e edema sono stati riportati durante la commercializzazione di liraglutide. Le reazioni anafilattiche potrebbero essere potenzialmente letali.

Reazioni avverse gastrointestinali

Le reazioni avverse gastrointestinali possono manifestarsi con maggiore frequenza all'inizio della terapia con Xultophy e in genere si attenuano nell'arco di alcuni giorni o settimane di trattamento

continuato. È stata segnalata nausea nell'8,5% dei pazienti, di natura transitoria nella maggior parte dei casi. La percentuale di pazienti per settimana che hanno segnalato nausea in qualsiasi momento durante il trattamento era inferiore al 4%. Diarrea e vomito sono stati segnalati rispettivamente nell'8,3% e nel 4,2% dei pazienti. La frequenza della nausea e della diarrea era 'Comune' per Xultophy e 'Molto comune' per liraglutide. Inoltre, in non oltre il 3,6% dei pazienti trattati con Xultophy sono stati segnalati stipsi, dispepsia, gastrite, dolore addominale, flatulenza, malattia da reflusso gastroesofageo, distensione dell'addome e appetito ridotto.

Reazioni al sito di iniezione

Nel 3,0% dei pazienti trattati con Xultophy sono state segnalate reazioni al sito di iniezione (compresi ematoma, dolore, emorragia, eritema, noduli, tumefazione, alterazione del colore della pelle, prurito, calore e formazione di masse nel sito di iniezione). Queste reazioni di solito erano lievi e transitorie e normalmente scomparivano proseguendo il trattamento.

Lipodistrofia

Può manifestarsi lipodistrofia (incluso lipoipertrofia, lipoatrofia) nel sito di iniezione. Una continua rotazione del sito di iniezione all'interno della particolare area di iniezione può aiutare a ridurre il rischio di sviluppo di queste reazioni.

Frequenza cardiaca aumentata

Nel corso di studi clinici con Xultophy è stato osservato un aumento medio della frequenza cardiaca di 2-3 battiti al minuto rispetto al basale. Gli effetti clinici a lungo termine dell'aumento della frequenza cardiaca non sono stati definiti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati relativi al sovradosaggio di Xultophy.

Può svilupparsi ipoglicemia se la dose di Xultophy somministrata a un paziente è più alta di quella necessaria.

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di altri prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti di portare sempre con sé prodotti contenenti zucchero
- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente non è in grado di autosomministrarsi il trattamento, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 a 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto un addestramento appropriato oppure con glucosio per via endovenosa somministrato da personale sanitario. Il glucosio deve essere somministrato per via endovenosa nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta recuperato lo stato di coscienza si raccomanda la somministrazione di carboidrati per bocca per prevenire una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: non ancora assegnata. Codice ATC: non ancora assegnato.

Meccanismo d'azione

Xultophy è un prodotto di associazione costituito da insulina degludec e liraglutide e possiede meccanismi di azione complementari per migliorare il controllo glicemico.

L'insulina degludec è un'insulina basale che forma multi-esameri solubili quando viene iniettata per via sottocutanea, determinando un deposito da cui viene assorbita continuamente e lentamente nella circolazione portando a un effetto ipoglicemizzante uniforme e stabile dell'insulina degludec con una bassa variabilità da giorno a giorno dell'azione dell'insulina.

L'insulina degludec si lega specificamente al recettore dell'insulina umana e induce gli stessi effetti farmacologici dell'insulina umana.

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina degludec è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato.

Liraglutide è un analogo del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1), con un'omologia di sequenza del 97% rispetto al GLP-1 umano, che si lega al recettore del GLP-1 attivandolo. A seguito di somministrazione per via sottocutanea, il profilo d'azione prolungato si basa su tre meccanismi: l'auto-associazione, che induce un assorbimento lento; il legame con l'albumina; e la maggiore stabilità enzimatica verso gli enzimi dipeptidil-peptidasi-IV (DPP-IV) ed endopeptidasi neutra (NEP), che ha come conseguenza una lunga emivita plasmatica.

L'azione di liraglutide è mediata da un'interazione specifica con i recettori del GLP-1 e migliora il controllo glicemico riducendo la glicemia a digiuno e postprandiale. Liraglutide stimola la secrezione di insulina e riduce la secrezione inappropriatamente elevata di glucagone in modo glucosio-dipendente. Quindi, quando la glicemia è elevata, la secrezione di insulina viene stimolata mentre viene inibita quella di glucagone. Contrariamente, durante l'ipoglicemia, liraglutide riduce la secrezione di insulina e non ostacola quella di glucagone. Il meccanismo ipoglicemizzante comporta anche un lieve ritardo nello svuotamento gastrico. Liraglutide riduce il peso corporeo e la massa grassa mediante meccanismi che comportano la diminuzione dell'appetito e il ridotto introito calorico.

Effetti farmacodinamici

Xultophy ha un profilo farmacodinamico stabile con una durata d'azione che riflette l'associazione dei singoli profili di azione dell'insulina degludec e di liraglutide e permette la somministrazione di Xultophy una volta al giorno a qualsiasi ora del giorno, indipendentemente dai pasti. Xultophy migliora il controllo glicemico mediante la riduzione prolungata dei livelli di glicemia a digiuno e della glicemia postprandiale dopo tutti i pasti.

La riduzione della glicemia postprandiale è stata confermata in un sottostudio di valutazione degli effetti nelle 4 ore successive al consumo di un pasto standard, condotto in pazienti non controllati con metformina in monoterapia o in associazione con pioglitazone. Xultophy ha ridotto l'escursione della glicemia postprandiale (media nel corso di 4 ore) in modo significativamente maggiore rispetto all'insulina degludec. I risultati erano simili per Xultophy e liraglutide.

Efficacia e sicurezza clinica

In aggiunta a medicinali ipoglicemizzanti orali

In aggiunta a metformina in monoterapia o in associazione con pioglitazone

In pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 l'efficacia e la sicurezza di Xultophy rispetto a quelle dell'insulina degludec e liraglutide, tutti somministrati una volta al giorno, sono state valutate nel corso di uno studio randomizzato, controllato, in aperto, treat-to-target della durata di 26 settimane con un'ulteriore estensione di 26 settimane. La dose iniziale di Xultophy e insulina degludec era rispettivamente di 10 dosi unitarie (10 unità di insulina degludec e 0,36 mg di liraglutide) e 10 unità e la dose è stata aggiustata due volte alla settimana, secondo la Tabella 2 riportata di seguito. I pazienti nel braccio di trattamento con liraglutide hanno seguito uno schema fisso di aumento della

dose, con una dose iniziale di 0,6 mg e un aumento della dose di 0,6 mg alla settimana fino al raggiungimento della dose di mantenimento di 1,8 mg. La dose massima di Xultophy era 50 dosi unitarie, mentre non vi era nessuna dose massima nel braccio di trattamento con insulina degludec.

Tabella 2. Aggiustamento della dose di Xultophy e insulina degludec

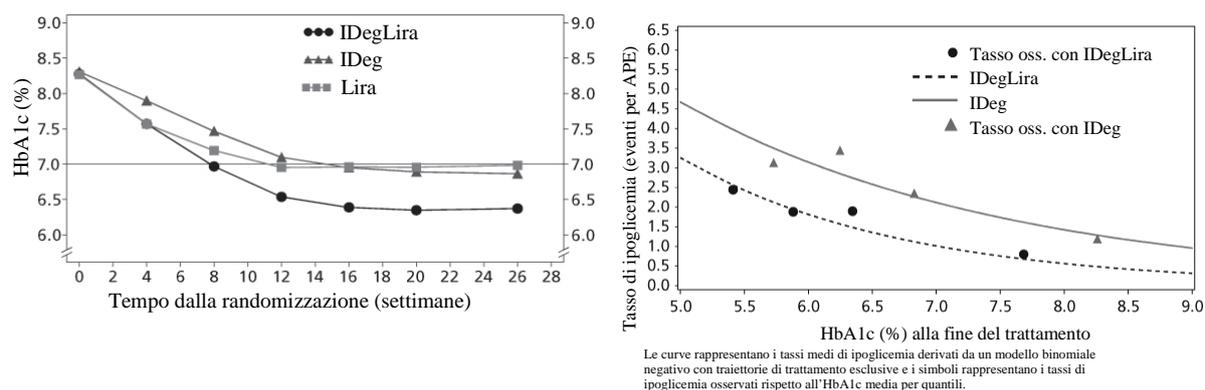
Glicemia a digiuno (prima di colazione)*		Aggiustamento della dose	
mmol/l	mg/dl	Xultophy (dosi unitarie)	insulina degludec (unità)
< 4,0	< 72	-2	-2
4,0-5,0	72-90	0	0
> 5,0	> 90	+2	+2

*Glicemia a digiuno auto-misurato

I risultati principali dello studio sono riportati nella Figura 1 e nella Tabella 3.

Il 60,4% dei pazienti trattati con Xultophy ha raggiunto il valore desiderato di HbA_{1c} < 7% senza episodi ipoglicemici confermati dopo 26 settimane di trattamento. La percentuale era significativamente maggiore rispetto a quella osservata con l'insulina degludec (40,9%) e simile a quella riscontrata con liraglutide (57,7%).

I tassi di ipoglicemia confermata erano inferiori con Xultophy rispetto all'insulina degludec, indipendentemente dal controllo glicemico; vedere Figura 1.



IDegLira=Xultophy, IDeg=insulina degludec, Lira=liraglutide, tasso oss.=tasso osservato, APE= Esposizione anno-paziente

Figura 1. HbA_{1c} (%) media per settimana di trattamento (a sinistra) e tasso di ipoglicemia (a destra) confermata per paziente-anno di esposizione rispetto a HbA_{1c} (%) media in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 inadeguatamente controllati con metformina in monoterapia o in associazione con pioglitazone

Il tasso per paziente-anno di esposizione (percentuale di pazienti) dell'ipoglicemia grave definita come episodio che necessita dell'assistenza di un'altra persona era 0,01 (2 pazienti su 825) per Xultophy, 0,01 (2 pazienti su 412) per l'insulina degludec e 0,00 (0 pazienti su 412) per liraglutide. Il tasso di eventi ipoglicemici notturni era simile con Xultophy e insulina degludec.

Complessivamente, i pazienti trattati con Xultophy hanno manifestato meno effetti indesiderati gastrointestinali rispetto ai pazienti trattati con liraglutide. Questo potrebbe essere dovuto all'aumento più lento della dose del componente liraglutide durante l'inizio del trattamento quando si usa Xultophy rispetto a quando si usa liraglutide in monoterapia.

Dati a lungo termine (52 settimane) in pazienti inadeguatamente controllati con metformina in monoterapia o in associazione con pioglitazone

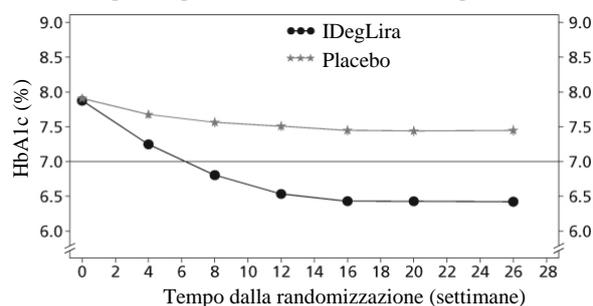
L'efficacia e la sicurezza di Xultophy sono state mantenute fino a 52 settimane di trattamento. La riduzione dell'HbA_{1c} dal basale a 52 settimane era dell'1,84% con Xultophy, con una differenza stimata tra i trattamenti di -0,65% rispetto a liraglutide (p<0,0001) e -0,46% rispetto all'insulina

degludec ($p < 0,0001$). Il peso corporeo è stato ridotto di 0,4 kg con una differenza stimata tra i trattamenti con Xultophy e insulina degludec di -2,80 kg ($p < 0,0001$), mentre il tasso di ipoglicemia confermata è rimasto di 1,8 eventi paziente-anno di esposizione mantenendo una riduzione significativa del rischio globale di ipoglicemia confermata rispetto all'insulina degludec.

In aggiunta a sulfanilurea in monoterapia o in associazione con metformina

L'efficacia e la sicurezza di Xultophy in aggiunta a sulfanilurea in monoterapia o in associazione con metformina sono state valutate nel corso di uno studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, treat-to-target, della durata di 26 settimane in 435 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, 289 dei quali trattati con Xultophy. La dose iniziale di Xultophy era 10 dosi unitarie (10 unità di insulina degludec e 0,36 mg di liraglutide) e la dose è stata aggiustata due volte alla settimana. L'aggiustamento è stato eseguito come descritto nella Tabella 2 limitato ad un intervallo di 4-6 mmol/L.

I risultati principali dello studio sono riportati nella Figura 2 e nella Tabella 3.



IDegLira=Xultophy

Figura 2. HbA_{1c} (%) media per settimana di trattamento in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 inadeguatamente controllati con sulfanilurea in monoterapia o in associazione con metformina

Il tasso per paziente-anno di esposizione (percentuale di pazienti) all'ipoglicemia grave era 0,02 (2 pazienti su 288) per Xultophy e 0,00 (0 pazienti su 146) per il placebo.

Tabella 3. Risultati degli studi della durata di 26 settimane, condotti con Xultophy in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 inadeguatamente controllati con metformina in monoterapia o in associazione con pioglitazone (a sinistra) oppure inadeguatamente controllati con sulfanilurea in monoterapia o in associazione con metformina (a destra)

	Trattamento precedente con metformina±pioglitazone			Trattamento precedente con sulfanilurea± metformina	
	Xultophy	Insulina degludec	Liraglutide	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%) Basale→Fine dello studio	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7,0	7,9→6,4	7,9→7,4
Variatione media Differenza stimata	-1,91	-1,44 -0,47 ^{AB} [-0,58; -0,36]	-1,28 -0,64 ^{AB} [-0,75; -0,53]	-1,45	-0,46 -1,02 ^{AB} [-1,18; -0,87]
Pazienti (%) che hanno conseguito HbA_{1c} < 7% Tutti i pazienti Odds ratio stimato	80,6	65,1 2,38 ^B [1,78; 3,18]	60,4 3,26 ^B [2,45; 4,33]	79,2	28,8 11,95 ^B [7,22; 19,77]
Pazienti (%) che hanno conseguito HbA_{1c} ≤ 6,5% Tutti i pazienti Odds ratio stimato	69,7	47,5 2,82 ^B [2,17; 3,67]	41,1 3,98 ^B [3,05; 5,18]	64,0	12,3 16,36 ^B [9,05; 29,56]
Tasso di ipoglicemia confermata * per paziente-anno di esposizione	1,80 (31,9%)	2,57 (38,6%)	0,22 (6,8%)	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1%)

(percentuale di pazienti) <i>Rapporto stimato</i>		0,68 ^{AC} [0,53; 0,87]	7,61 ^B [5,17; 11,21]		3,74 ^B [2,28; 6,13]
Peso corporeo (kg) Basale→Fine dello studio Variazione media <i>Differenza stimata</i>	87,2→86,7 -0,5	87,4→89,0 1,6 -2,22 ^{AB} [-2,64; -1,80]	87,4→84,4 -3,0 2,44 ^B [2,02; 2,86]	87,2→87,7 0,5	89,3→88,3 -1,0 1,48 ^B [0,90; 2,06]
FPG (glicemia a digiuno (mmol/L)) Basale→Fine dello studio Variazione media <i>Differenza stimata</i>	9,2→5,6 -3,62	9,4→5,8 -3,61 -0,17 [-0,41; 0,07]	9,0→7,3 -1,75 -1,76 ^B [2,0; -1,53]	9,1→6,5 -2,60	9,1→8,8 -0,31 -2,30 ^B [-2,72; -1,89]
Dose alla fine dello studio Insulina degludec (unità) Liraglutide (mg) <i>Differenza stimata, dose di insulina degludec</i>	38 1,4	53 - -14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]	- 1,8	28 1,0	- - -

I valori basali, della fine dello studio e delle variazioni sono le ultime osservazioni portate avanti (LOCF, *Last observation carried forward*) riscontrate. L'intervallo di confidenza al 95% è indicato in '[]'

*L'ipoglicemia confermata è definita come ipoglicemia grave (episodio che necessita dell'assistenza di un'altra persona) e/o ipoglicemia minore (glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l indipendentemente dai sintomi)

^AEndpoint con superiorità confermata di Xultophy rispetto al prodotto di confronto

^B p < 0,0001

^C p < 0,05

Trasferimento dalla terapia con insulina basale

L'efficacia e la sicurezza di Xultophy rispetto all'insulina degludec, entrambi somministrati una volta al giorno, sono state valutate nel corso di uno studio randomizzato, in doppio cieco, treat-to-target della durata di 26 settimane in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 inadeguatamente controllati con insulina basale (20-40 unità) e metformina in monoterapia o in associazione con sulfanilurea/glinidi. L'insulina basale e la sulfanilurea/glinidi sono stati interrotti alla randomizzazione. La dose iniziale di Xultophy e insulina degludec era rispettivamente di 16 dosi unitarie (16 unità di insulina degludec e 0,6 mg di liraglutide) e 16 unità e la dose è stata titolata due volte alla settimana, secondo la Tabella 2. La dose massima consentita era 50dosi unitarie per Xultophy e 50 unità per l'insulina degludec.

I risultati principali dello studio sono riportati nella Tabella 4 e nella Figura 3.

Tabella 4. Risultati di uno studio della durata di 26 settimana con Xultophy in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2, inadeguatamente controllati con l'insulina basale

	Trattamento precedente con insulina basale	
	Xultophy	Insulina degludec Dose massima 50 unità
N	199	199
HbA_{1c} (%) Basale→Fine dello studio Variazione media <i>Differenza stimata</i>	8,7→6,9 -1,90	8,8→8,0 -0,89 -1,05 ^{AB} [-1,25; -0,84]
Pazienti (%) che hanno conseguito HbA_{1c} < 7% Tutti i pazienti <i>Odds ratio stimato</i>	60,3	23,1 5,44 ^B [3,42; 8,66]
Pazienti (%) che hanno conseguito HbA_{1c} ≤ 6,5% Tutti i pazienti <i>Odds ratio stimato</i>	45,2	13,1 5,66 ^B [3,37; 9,51]
Tasso di ipoglicemia confermata * per paziente-anno di esposizione (percentuale di pazienti)	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%)

<i>Rapporto stimato</i>		0,66 [0,39; 1,13]
Peso corporeo (kg)		
Basale→Fine dello studio	95,4→92,7	93,5→93,5
Variazione media	-2,7	0,0
<i>Differenza stimata</i>		-2,51 ^B [-3,21; -1,82]
FPG (glicemia a digiuno (mmol/L))		
Basale→Fine dello studio	9,7→6,2	9,6→7,0
Variazione media	-3,46	-2,58
<i>Differenza stimata</i>		-0,73 ^C [-1,19; -0,27]
Dose alla fine dello studio		
Insulina degludec (unità)	45	45
Liraglutide (mg)	1,7	-
<i>Differenza stimata, dose di insulina degludec</i>		-0,02 [-1,88; 1,84]

I valori basali, della fine dello studio e delle variazioni sono le ultime osservazioni portate avanti (LOCF, *Last observation carried forward*) riscontrate. L'intervallo di confidenza al 95% è indicato in '[]'

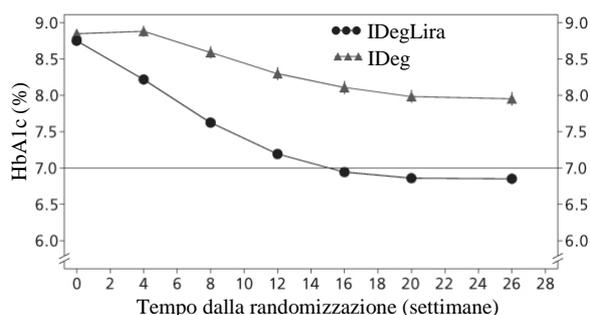
*L'ipoglicemia confermata è definita come ipoglicemia grave (episodio che necessita dell'assistenza di un'altra persona) e/o ipoglicemia minore (glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l indipendentemente dai sintomi)

^AEndpoint con superiorità confermata di Xultophy rispetto al prodotto di confronto

^Bp < 0,0001

^Cp < 0,05

Il 48,7% dei pazienti ha raggiunto il valore desiderato di HbA_{1c} < 7% senza episodi ipoglicemici confermati, che era una percentuale significativamente più elevata rispetto a quella osservata con l'insulina degludec (15,6%).



IDegLira=Xultophy, IDeg=insulina degludec

Figura 3. HbA_{1c} (%) media per settimana di trattamento in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 inadeguatamente controllati con insulina basale

Il tasso per paziente-anno di esposizione (percentuale di pazienti) dell'ipoglicemia grave era 0,01 (1 paziente su 199) per Xultophy e 0,00 (0 pazienti su 199) per l'insulina degludec. Il tasso di eventi ipoglicemici notturni era simile con Xultophy e insulina degludec.

Altri dati clinici

Secrezione insulinica/funzionalità delle cellule beta

Rispetto all'insulina degludec, Xultophy migliora la funzionalità delle cellule beta misurata mediante il modello di valutazione dell'omeostasi per la funzionalità delle cellule beta (HOMA-β). Il miglioramento della secrezione di insulina rispetto all'insulina degludec in risposta a un test con pasto standard è stato dimostrato in 260 pazienti affetti da diabete tipo 2 dopo 52 settimane di trattamento. Non sono disponibili dati successivi alle 52 settimane di trattamento.

Pressione arteriosa

In pazienti inadeguatamente controllati con metformina in monoterapia o in associazione con pioglitazone, Xultophy ha ridotto la pressione arteriosa sistolica media di 1,8 mmHg rispetto a una riduzione di 0,7 mmHg con insulina degludec e di 2,7 mmHg con liraglutide. In pazienti inadeguatamente controllati con sulfanilurea in monoterapia o in associazione con metformina, la riduzione è stata di 3,5 mmHg con Xultophy e di 3,2 mmHg con il placebo. Le differenze non erano

statisticamente significative. In pazienti inadeguatamente controllati con insulina basale, la riduzione della pressione arteriosa sistolica media è stata di 5,4 mmHg con Xultophy e di 1,7 mmHg con insulina degludec, con una differenza stimata tra i trattamenti di -3,71 mmHg, che era statisticamente significativa ($p=0,0028$).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Xultophy in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

In generale, la farmacocinetica di insulina degludec e liraglutide non è stata alterata in modo clinicamente significativo quando sono stati somministrati con Xultophy rispetto a singole iniezioni di insulina degludec e liraglutide.

Di seguito sono riportate le proprietà farmacocinetiche di Xultophy, a meno che non sia indicato che i dati riferiti sono relativi alla somministrazione di insulina degludec o liraglutide in monoterapia.

Assorbimento

L'esposizione totale all'insulina degludec era equivalente dopo la somministrazione di Xultophy rispetto alla sola insulina degludec mentre la C_{max} era più elevata del 12%. L'esposizione totale a liraglutide era equivalente dopo la somministrazione di Xultophy rispetto alla sola liraglutide, mentre la C_{max} era più bassa del 23%. Le differenze sono considerate senza rilevanza clinica perché Xultophy viene iniziato e aggiustato secondo gli obiettivi glicemici del singolo paziente.

In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'esposizione a insulina degludec e liraglutide aumentava in modo proporzionale alla dose di Xultophy a tutti i livelli di dose.

Il profilo farmacocinetico di Xultophy è corrispondente alla monosomministrazione giornaliera e la concentrazione allo stato stazionario di insulina degludec e liraglutide viene raggiunto dopo 2-3 giorni di somministrazione giornaliera.

Distribuzione

L'insulina degludec e liraglutide si legano ampiamente alle proteine plasmatiche (rispettivamente > 99% e > 98%).

Biotrasformazione

Insulina degludec

La degradazione dell'insulina degludec è simile a quella dell'insulina umana; tutti i metaboliti formati sono inattivi.

Liraglutide

Durante le 24 ore successive alla somministrazione in soggetti sani di una singola dose di liraglutide radiomarcato [^3H], il componente principale nel plasma era costituito da liraglutide intatto. Sono stati individuati due metaboliti plasmatici minori ($\leq 9\%$ e $\leq 5\%$ dell'esposizione a radioattività plasmatica totale). Liraglutide viene metabolizzata in modo simile alle proteine di grandi dimensioni senza che sia stato individuato un organo specifico come principale via di eliminazione.

Eliminazione

L'emivita dell'insulina degludec è di circa 25 ore e l'emivita di liraglutide è di circa 13 ore.

Popolazioni particolari

Pazienti anziani

L'età non ha mostrato di avere effetti clinicamente rilevanti per la farmacocinetica di Xultophy sulla base dei risultati dell'analisi farmacocinetica di popolazione che includeva pazienti fino a 83 anni di età trattati con Xultophy.

Sesso

Il sesso non ha mostrato di avere effetti clinicamente rilevanti per la farmacocinetica di Xultophy sulla base dei risultati dell'analisi farmacocinetica di popolazione.

Origine etnica

L'origine etnica non ha mostrato di avere effetti clinicamente rilevanti per la farmacocinetica di Xultophy sulla base dei risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione che includeva pazienti caucasici, neri, indiani, asiatici e ispanici.

Compromissione renale

Insulina degludec

Non sono state rilevate differenze nella farmacocinetica dell'insulina degludec tra soggetti sani e pazienti con compromissione renale.

Liraglutide

L'esposizione a liraglutide era ridotta nei soggetti con compromissione renale rispetto a quelli con funzionalità renale normale. L'esposizione a liraglutide era ridotta rispettivamente del 33%, 14%, 27% e 28% nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina, CrCl 50-80 ml/min), moderata (CrCl 30-50 ml/min) e grave (CrCl < 30 ml/min) e nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio che richiede dialisi.

Compromissione epatica

Insulina degludec

Non sono state rilevate differenze nella farmacocinetica dell'insulina degludec tra soggetti sani e pazienti con compromissione epatica.

Liraglutide

La farmacocinetica di liraglutide è stata valutata in soggetti con diversi gradi di compromissione epatica in uno studio condotto con una dose singola. L'esposizione a liraglutide era ridotta del 13-23% nei soggetti con compromissione epatica da lieve a moderata rispetto ai soggetti sani. L'esposizione era significativamente inferiore (44%) nei soggetti con compromissione epatica grave (punteggio di Child Pugh > 9).

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi con Xultophy in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il programma di sviluppo non clinico di insulina degludec/liraglutide comprendeva studi principali di tossicità in associazione di durata fino a 90 giorni in una singola specie rilevante (ratti Wistar) a supporto del programma di sviluppo clinico. La tolleranza locale è stata valutata nei conigli e nei maiali.

I dati preclinici di sicurezza non hanno evidenziato preoccupazioni per la sicurezza per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute.

Le reazioni locali dei tessuti nei due studi condotti rispettivamente nei conigli e nei maiali erano limitate a reazioni infiammatorie lievi.

Non sono stati condotti studi con l'associazione insulina degludec/liraglutide per valutare la carcinogenesi, la mutagenesi o la compromissione della fertilità. I dati riportati di seguito sono basati

su studi condotti con insulina degludec e liraglutide separatamente.

Insulina degludec

I dati preclinici non evidenziano preoccupazioni per la sicurezza per l'uomo sulla base di studi farmacologici di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione.

Il rapporto della potenza mitogena rispetto a quella metabolica per l'insulina degludec è immutato rispetto a quello dell'insulina umana.

Liraglutide

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali farmacologici di sicurezza, tossicità a dosi ripetute o genotossicità. Negli studi di carcinogenicità a 2 anni condotti su ratti e topi sono stati osservati tumori benigni delle cellule C tiroidee. Nei ratti non è stata rilevata una dose senza evento avverso osservabile (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL). Questi tumori non sono stati osservati nelle scimmie trattate per 20 mesi. Tali risultati nei roditori sono causati da un meccanismo non genotossico, mediato dal recettore specifico del GLP-1, a cui i roditori sono particolarmente sensibili. La rilevanza per l'uomo è verosimilmente bassa ma non può essere completamente esclusa. Non si sono osservati altri tumori correlati al trattamento.

Gli studi condotti su animali non hanno indicato effetti dannosi diretti relativamente alla fertilità, ma si è osservato un lieve aumento dei decessi precoci degli embrioni alla dose più elevata. La somministrazione di liraglutide durante il periodo centrale della gravidanza ha causato una riduzione del peso della madre e della crescita del feto con effetti equivoci sulle coste nei ratti e variazioni scheletriche nei conigli. La crescita neonatale risultava ridotta nei ratti durante l'esposizione a liraglutide e persisteva nel periodo post-svezzamento nel gruppo trattato con la dose elevata. Non è noto se la riduzione della crescita neonatale sia causata dalla riduzione del consumo di latte dovuta a un effetto diretto del GLP-1 o dalla riduzione della produzione di latte materno dovuta alla diminuzione dell'apporto calorico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo

Fenolo

Acetato di zinco

Acido cloridrico (per aggiustamento del pH)

Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte a Xultophy possono causare degradazione dei principi attivi.

Xultophy non deve essere miscelato ai liquidi infusionali.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura, il prodotto può essere conservato per 21 giorni a una temperatura massima di 25°C. Il prodotto deve essere eliminato 21 giorni dopo la prima apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima della prima apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere lontano dagli elementi refrigeranti. Non congelare. Tenere il cappuccio sulla penna preriempita per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la prima apertura: conservare a temperatura inferiore a 25°C o conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere il cappuccio sulla penna preriempita per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 mL di soluzione in una cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (alobutile) e un tappo (alobutile/poli-isoprene) contenuti in una penna preriempita multidose in polipropilene, policarbonato e acrilonitrilbutadienstirene.

Confezione da 1, 3, 5 e confezione multipla contenente 10 (2 confezioni da 5) penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La penna preriempita è progettata per essere usata con aghi per iniezione NovoTwist o NovoFine lunghi fino a 8 mm e sottili fino a 32G.

La penna preriempita è per l'uso di una sola persona.

Xultophy non deve essere usato se la soluzione non appare limpida e incolore.

Se Xultophy è stato congelato, non deve essere utilizzato.

Il paziente deve gettare l'ago dopo ogni iniezione.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Per istruzioni dettagliate per l'uso, vedere il foglio illustrativo.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé, Kalundborg 4400, Danimarca

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve fornire il primo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza entro 6 mesi dall'autorizzazione. Successivamente, il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui l'articolo 107 quater. par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di Gestione del Rischio (RMP)

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP.

Inoltre, un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio prima del lancio deve fornire i materiali educazionali a tutti i medici e gli infermieri che si suppone siano coinvolti nel trattamento e nella

gestione dei pazienti diabetici e a tutti i farmacisti che si suppone dispensino Xultophy.

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve concordare il contenuto finale e la modalità di distribuzione dei materiali educazionali con un piano di comunicazione concordato con l'Autorità Nazionale Competente di ciascun stato, prima della distribuzione dei materiali educazionali nello Stato Membro.

I materiali educazionali hanno lo scopo di aumentare la conoscenza sul fatto che Xultophy contiene una combinazione fissa di insulina degludec e liraglutide (un prodotto a base di GLP-1) e sulla minimizzazione del rischio di errori terapeutici con Xultophy.

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve assicurarsi che gli operatori sanitari siano informati del fatto che tutti i pazienti a cui è stato prescritto Xultophy devono essere istruiti sul corretto uso della penna preriempita prima della prescrizione o dispensazione di Xultophy.

I materiali educazionali devono contenere:

- Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo;
- Il materiale informativo per l'operatore sanitario deve contenere i seguenti elementi chiave:
 - questo prodotto contiene una combinazione fissa di insulina degludec più liraglutide (un prodotto a base di GLP-1) che costituisce un nuovo modello di trattamento dei pazienti con il diabete di tipo 2. In tale contesto devono essere messe in evidenza le particolari precauzioni come riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
 - una chiara spiegazione della posologia del prodotto e del significato di 'dose unitaria' – con riferimento alla dose di ogni componente per ciascuna dose unitaria
 - un avviso sulla necessità di riportare qualsiasi errore terapeutico indipendentemente dal fatto che sia o meno il risultato di un evento avverso.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xultophy 100 unità/mL + 3,6 mg/mL soluzione iniettabile
insulina degludec + liraglutide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Una penna preriempita contiene 300 unità di insulina degludec e 10,8 mg di liraglutide in 3 mL di soluzione

1 mL di soluzione contiene 100 unità di insulina degludec e 3,6 mg di liraglutide

Una dose unitaria contiene 1 unità di insulina degludec e 0,036 mg di liraglutide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicerolo, fenolo, acetato di zinco, acido cloridrico e idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1x3 mL

3x3 mL

5x3 mL

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Raccomandato l'uso con aghi monouso NovoTwist o NovoFine

Gli aghi non sono inclusi

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore

Solo ad uso personale

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

Dopo la prima apertura: usare entro 21 giorni

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Dopo la prima apertura: conservare a temperatura inferiore a 25°C o in frigorifero

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago dopo ogni iniezione

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danimarca

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/947/001 1 penna preriempita

EU/1/14/947/002 3 penne preriempite

EU/1/14/947/003 5 penne preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Xultophy

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Xultophy 100 unità/mL + 3,6 mg/mL soluzione iniettabile
insulina degludec + liraglutide

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

3. DATA DI SCADENZA

SCAD

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 mL

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ETICHETTA DELLA CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xultophy 100 unità/mL + 3,6 mg/mL soluzione iniettabile
insulina degludec + liraglutide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Una penna preriempita contiene 300 unità di insulina degludec e 10,8 mg di liraglutide in 3 mL di soluzione

1 mL di soluzione contiene 100 unità di insulina degludec e 3,6 mg di liraglutide

Una dose unitaria contiene 1 unità di insulina degludec e 0,036 mg di liraglutide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicerolo, fenolo, acetato di zinco, acido cloridrico e idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Confezione multipla: 10 (2 confezioni da 5) penne preriempite da 3 mL

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Raccomandato l'uso con aghi monouso NovoTwist o NovoFine

Gli aghi non sono inclusi

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore

Solo ad uso personale

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

Dopo la prima apertura: usare entro 21 giorni

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Dopo la prima apertura: conservare a temperatura inferiore a 25°C o in frigorifero

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago dopo ogni iniezione

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danimarca

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) penne preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Xultophy

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

IMBALLAGGIO DELLA CONFEZIONE MULTIPLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Xultophy 100 unità/mL + 3,6 mg/mL soluzione iniettabile
insulina degludec + liraglutide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Una penna preriempita contiene 300 unità di insulina degludec e 10,8 mg di liraglutide in 3 mL di soluzione

1 mL di soluzione contiene 100 unità di insulina degludec e 3,6 mg di liraglutide

Una dose unitaria contiene 1 unità di insulina degludec e 0,036 mg di liraglutide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Glicerolo, fenolo, acetato di zinco, acido cloridrico e idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

5 penne preriempite da 3 mL. Componenti di una confezione multipla, non vendibili separatamente

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Raccomandato l'uso con aghi monouso NovoTwist o NovoFine

Gli aghi non sono inclusi

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore

Solo ad uso personale

8. DATA DI SCADENZA

SCAD

Dopo la prima apertura: usare entro 21 giorni

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Dopo la prima apertura: conservare a temperatura inferiore a 25°C o in frigorifero

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Gettare l'ago dopo ogni iniezione

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danimarca

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) penne preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Xultophy

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Xultophy 100 unità/mL + 3,6 mg/mL soluzione iniettabile insulina degludec + liraglutide

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Xultophy e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Xultophy
3. Come usare Xultophy
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Xultophy
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Xultophy e a che cosa serve

A che cosa serve Xultophy

Xultophy è usato per migliorare i livelli di glucosio (zucchero) nel sangue in pazienti adulti affetti da diabete mellito di tipo 2. Lei soffre di diabete perché il suo organismo:

- non produce insulina sufficiente a controllare il livello di zucchero nel sangue o
- non è in grado di utilizzare correttamente l'insulina.

Come agisce Xultophy

Xultophy contiene due principi attivi che aiutano l'organismo a controllare lo zucchero nel sangue:

- insulina degludec: un'insulina basale a lunga durata d'azione che diminuisce i livelli di zucchero nel sangue.
- liraglutide: un 'analogo del GLP-1' che aiuta l'organismo a produrre più insulina durante i pasti e diminuisce la quantità di zucchero prodotta dall'organismo.

Xultophy e i medicinali orali per il diabete

Xultophy è usato insieme a medicinali orali per il diabete (come metformina, pioglitazone e sulfanilurea). Viene prescritto quando questi medicinali (usati da soli o con l'insulina basale) non sono sufficienti a controllare i livelli di zucchero nel sangue.

Se usa l'insulina basale

Deve interrompere il trattamento con l'insulina basale quando inizia l'uso di Xultophy.

2. Cosa deve sapere prima di usare Xultophy

Non usi Xultophy

- se è allergico all'insulina degludec o a liraglutide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di

questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Xultophy.

- Se assume anche una sulfanilurea (come glimepiride o glibenclamide), il medico potrebbe prescrivere di diminuire la dose di sulfanilurea in funzione dei livelli di zucchero nel sangue.
- Non usi Xultophy se soffre di diabete mellito di tipo 1 o di 'chetoacidosi' (una condizione caratterizzata da un accumulo di acido nel sangue).
- L'uso di Xultophy non è raccomandato nei pazienti affetti da malattia infiammatoria intestinale o ritardo nello svuotamento gastrico (gastroparesi diabetica).

Faccia particolare attenzione alle seguenti condizioni quando usa Xultophy:

- basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Se il livello di zucchero nel sangue è basso, segua le indicazioni al paragrafo 4 'Basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia)'.
• elevato livello di zucchero nel sangue (iperglicemia). Se il livello di zucchero nel sangue è elevato, segua le indicazioni al paragrafo 4 'Elevato livello di zucchero nel sangue (iperglicemia)'.

Aspetti importanti da conoscere prima di usare questo medicinale:

Informi il medico se:

- ha problemi agli occhi. I miglioramenti rapidi del controllo della glicemia possono portare a un temporaneo peggioramento dei problemi agli occhi nei diabetici. I miglioramenti a lungo termine del controllo della glicemia possono attenuare i problemi agli occhi.
- ha o ha avuto una malattia della tiroide.

Aspetti importanti da conoscere durante l'uso di questo medicinale:

- se ha un dolore grave allo stomaco che non scompare, informi il medico. Potrebbe essere un segno di infiammazione del pancreas (pancreatite acuta).
- può svilupparsi disidratazione (perdita di liquidi dall'organismo) in caso di nausea, vomito o diarrea. È importante bere molti liquidi per bloccare la disidratazione.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini o adolescenti. Non vi è esperienza con Xultophy in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Altri medicinali e Xultophy

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. Alcuni medicinali influenzano il livello di zucchero nel sangue; questo potrebbe significare la necessità di un cambiamento della dose di Xultophy.

Di seguito sono elencati i medicinali più comuni che potrebbero alterare il trattamento con Xultophy.

Il livello di zucchero nel sangue potrebbe abbassarsi se usa:

- altri medicinali per il diabete (compresse o iniezioni)
- sulfonammidi, per le infezioni
- steroidi anabolizzanti, ad esempio il testosterone
- beta-bloccanti, per la pressione sanguigna alta. Potrebbero rendere difficile riconoscere i segni premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue (vedere paragrafo 4 per 'Segni premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue, che possono verificarsi all'improvviso').
- acido acetilsalicilico (e medicinali chiamati 'salicilati'), per il dolore e la febbre lieve
- inibitori delle monoamminossidasi (MAO), per la depressione
- inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), per alcune patologie cardiache o pressione sanguigna alta.

Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare se usa:

- danazolo, un medicinale che ha effetti sull'ovulazione
- contraccettivi orali, pillole per il controllo delle nascite

- ormoni tiroidei, per le malattie della tiroide
- ormone della crescita, per i bassi livelli di ormone della crescita
- medicinali chiamati ‘glucocorticoidi’, come il cortisone, per l’infiammazione
- medicinali chiamati ‘simpaticomimetici’, come epinefrina (adrenalina), salbutamolo o terbutalina, per l’asma
- diuretici chiamati ‘tiazidi’, per la pressione sanguigna alta o l’eccessiva ritenzione idrica.

Octreotide e lanreotide, usati per il trattamento dell’acromegalia (una malattia rara caratterizzata da un’eccessiva produzione di ormone della crescita). Entrambi potrebbero aumentare o diminuire il livello di zucchero nel sangue.

Pioglitazone, compresse usate per il trattamento del diabete mellito di tipo 2. Alcuni pazienti affetti da diabete di tipo 2 di lunga durata e con disturbi cardiaci o precedente ictus, che sono stati trattati con pioglitazone e insulina, hanno manifestato insufficienza cardiaca. Informi immediatamente il medico se manifesta segni di insufficienza cardiaca come respiro corto inusuale o un rapido aumento di peso o un gonfiore localizzato (edema).

Warfarin o altri fluidificanti del sangue, medicinali usati per prevenire la coagulazione del sangue. Informi il medico se sta assumendo warfarin o altri fluidificanti del sangue, perché potrebbe dover essere sottoposto più spesso ad analisi del sangue per misurarne la viscosità (test ‘Rapporto Internazionale Normalizzato’ o INR).

Xultophy con alcool

Se beve alcolici, il suo fabbisogno di Xultophy potrebbe cambiare. Il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare o diminuire. Deve pertanto controllare il livello di zucchero nel sangue con frequenza maggiore a quella abituale.

Gravidanza e allattamento

Non usi Xultophy se è in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza. Informi il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza. Non è noto se Xultophy abbia effetti sul bambino.

Non usi Xultophy se sta allattando al seno. Non è noto se Xultophy passi nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Un livello di zucchero nel sangue basso o elevato può alterare la capacità di guidare o utilizzare utensili o macchinari. Se il livello di zucchero nel sangue è basso o elevato, la sua capacità di concentrazione o di reazione potrebbe essere condizionata. Ciò potrebbe mettere in pericolo se stessi o gli altri. Chieda al medico se può guidare quando:

- il livello di zucchero nel sangue diventa spesso basso
- ha difficoltà a riconoscere i segni di un basso livello di zucchero nel sangue.

Informazioni importanti su alcuni ingredienti di Xultophy

Xultophy contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente ‘senza sodio’.

3. Come usare Xultophy

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l’infermiere.

Il medico le farà sapere:

- la quantità di Xultophy di cui avrà bisogno ogni giorno
- quando controllare il livello di zucchero nel sangue
- come aggiustare la dose.

La dose di Xultophy si somministra in ‘dosi unitarie’. Il contatore della dose della penna mostra il

numero di dosi unitarie.

Orario di somministrazione

- Usi Xultophy una volta ogni giorno, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno. Scelga un'ora del giorno che sia migliore per lei.
- Se non è possibile usare Xultophy alla stessa ora ogni giorno, può essere usato in un orario diverso. Si assicuri che siano trascorse almeno 8 ore tra una dose e l'altra.
- Non è necessario usare Xultophy con un pasto.
- Segua sempre il consiglio del medico per la dose e l'aggiustamento della dose.
- Se desidera cambiare la sua alimentazione abituale, chiedi prima consiglio al medico, al farmacista o all'infermiere perché un cambiamento dell'alimentazione può alterare il fabbisogno di Xultophy.

Come gestire Xultophy

Xultophy è una penna preriempita con dose selezionabile.

- Xultophy si somministra in 'dosi unitarie'. Il contatore della dose della penna mostra il numero di dosi unitarie.
- Una dose unitaria contiene 1 unità di insulina degludec e 0,036 mg di liraglutide.
- La dose massima di Xultophy è 50 dosi unitarie (50 unità di insulina degludec e 1,8 mg di liraglutide).

Legga attentamente le 'Istruzioni per l'uso' sul retro di questo foglio illustrativo e usi la penna come descritto.

Controlli sempre l'etichetta della penna prima di iniettare il medicinale per assicurarsi di utilizzare la penna corretta.

Come iniettare

Prima di usare Xultophy per la prima volta, il medico o l'infermiere le devono mostrare come praticare l'iniezione.

- Xultophy si somministra per iniezione sotto la pelle (per via sottocutanea). Non lo inietti in una vena o in un muscolo.
- Le migliori zone per praticarsi l'iniezione sono la parte anteriore delle cosce, la parte superiore delle braccia o la parte anteriore della vita (addome).
- Cambi ogni giorno il punto all'interno dell'area in cui pratica l'iniezione. Questo permette di evitare la formazione di noduli e avvallamenti cutanei (vedere paragrafo 4).

Sul retro di questo foglio illustrativo sono riportate istruzioni dettagliate per l'uso.

Non usi Xultophy:

- Se la penna è danneggiata o non è stata conservata correttamente (vedere paragrafo 5).
- Se il liquido visibile attraverso la finestra della penna non è limpido e incolore.

Uso negli anziani (65 anni o oltre)

Xultophy può essere usato nei pazienti anziani, ma se è anziano potrebbe essere necessario controllare più frequentemente il livello di zucchero nel sangue. Parli con il medico dei cambiamenti della dose.

Se ha problemi ai reni o al fegato

Se ha problemi ai reni o al fegato potrebbe dover controllare più frequentemente il livello di zucchero nel sangue. Parli con il medico dei cambiamenti della dose.

Se usa più Xultophy di quanto deve

Se usa più Xultophy di quanto deve, il livello di zucchero nel sangue potrebbe diventare basso (ipoglicemia) oppure potrebbe avere nausea o vomito. Se il livello di zucchero nel sangue diventa basso, segua le indicazioni al paragrafo 4 'Basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia)'.

Se dimentica di usare Xultophy

Se dimentica una dose, si inietti la dose saltata quando si accorge della dimenticanza; si assicuri una distanza di almeno 8 ore tra una dose e l'altra. Se si accorge di aver dimenticato la dose precedente, non prenda una dose doppia al momento in cui deve prendere la dose programmata.

Se interrompe il trattamento con Xultophy

Non interrompa il trattamento con Xultophy senza averne parlato al medico. Se interrompe l'uso di Xultophy potrebbe svilupparsi un livello di zucchero nel sangue molto elevato, segua le indicazioni al paragrafo 4 'Elevato livello di zucchero nel sangue (iperglicemia)'.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale possono manifestarsi i seguenti effetti indesiderati gravi:

- Basso livello di zucchero nel sangue (molto comune: può interessare più di 1 persona su 10). Se il livello di zucchero nel sangue diventa basso, potrebbe svenire (perdere conoscenza). L'ipoglicemia grave può causare danni al cervello e mettere a rischio la vita. Se manifesta i segni di un basso livello di zucchero nel sangue, intervenga immediatamente per aumentarlo. Segua le indicazioni in 'Basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia)' più avanti in questo paragrafo.
- Reazioni allergiche gravi (reazione anafilattica) (non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Se manifesta una reazione allergica grave a uno qualsiasi degli ingredienti di Xultophy, interrompa l'uso di Xultophy e si rivolga immediatamente al medico. I segni di una reazione allergica grave sono:
 - reazioni localizzate che si diffondono ad altre parti dell'organismo
 - improvvisamente avverte uno stato di malessere e comincia a sudare
 - ha difficoltà respiratorie
 - ha il battito cardiaco accelerato o avverte capogiro.

Altri effetti indesiderati includono:

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Diminuzione dell'appetito, nausea o vomito, diarrea, stipsi, indigestione (dispepsia), infiammazione del rivestimento dello stomaco (gastrite), mal di stomaco, aria (flatulenza), pirosi o gonfiore addominale; questi effetti in genere scompaiono dopo qualche giorno o settimana.
- Reazioni al sito di iniezione. I segni possono comprendere formazione di lividi, sanguinamento, dolore, arrossamento, orticaria, gonfiore o prurito; questi effetti in genere scompaiono dopo qualche giorno. Se non scompaiono entro qualche settimana, si rivolga al medico. Se diventano gravi, interrompa l'uso di Xultophy e si rivolga immediatamente al medico.

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- Orticaria (protuberanze rosse sulla pelle, talvolta pruriginose).
- Disidratazione (perdita di liquidi dall'organismo); è importante bere molti liquidi per fermare la disidratazione.
- Eruzione cutanea.
- Prurito.
- Frequenza cardiaca aumentata.

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000)

- Reazioni allergiche (ipersensibilità) quali eruzione cutanea, prurito e gonfiore del viso.
- Cambiamenti della pelle nel punto in cui si pratica l'iniezione ('lipodistrofia'); il tessuto adiposo sottocutaneo si può ridurre ('lipoatrofia') oppure ispessire ('lipoipertrofia'). Variare ogni volta il punto dell'iniezione può ridurre il rischio di questi cambiamenti della pelle. Se nota questi cambiamenti della pelle, informi il medico o l'infermiere. Se continua a praticarsi l'iniezione nello stesso punto, questi cambiamenti possono diventare più gravi e alterare la quantità di medicinale iniettata nell'organismo dalla penna.

Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Infiammazione del pancreas (pancreatite).
- Gonfiore di braccia o gambe (edema periferico); all'inizio dell'uso del medicinale, l'organismo potrebbe ritenere più acqua di quanto dovrebbe. Questo effetto causa gonfiore intorno alle caviglie e ad altre articolazioni. In genere dura solo poco tempo.

Effetti generali del trattamento del diabete

► **Basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia)**

Il livello di zucchero nel sangue può abbassarsi se:

- beve alcolici
- fa più attività fisica rispetto al solito
- mangia troppo poco o salta un pasto
- usa troppo Xultophy.

Segni premonitori di un basso livello di zucchero nel sangue, che possono verificarsi all'improvviso

Mal di testa, alterazione della parola e del linguaggio, battito cardiaco accelerato, sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, nausea, molta fame, tremore, nervosismo o ansia, stanchezza, debolezza e sonnolenza inusuali, stato confusionale, difficoltà di concentrazione, disturbi visivi temporanei.

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è basso:

- Mangi zollette di zucchero o uno spuntino ad alto contenuto di zucchero, come caramelle, biscotti, succo di frutta (porti sempre con sé zollette di zucchero o uno spuntino ad alto contenuto di zucchero, da utilizzarsi in caso di necessità).
- Misuri lo zucchero nel sangue se possibile e poi si riposi. Potrebbe essere necessario misurare il livello di zucchero nel sangue più di una volta perché il miglioramento del livello di zucchero nel sangue potrebbe non avvenire immediatamente.
- Attenda che i segni del basso livello di zucchero nel sangue siano scomparsi o che il livello di zucchero nel sangue si sia stabilizzato, quindi continui il trattamento con il medicinale come al solito.

Cosa devono fare gli altri se lei sviene:

Dica a tutte le persone con cui trascorre del tempo che è diabetico e quali potrebbero essere le conseguenze, compreso il rischio di svenimento a causa di un basso livello di zucchero nel sangue.

Spieghi loro che, nel caso in cui dovesse svenire, devono:

- girarla su un fianco
- richiedere l'immediato intervento del medico
- **non** le devono somministrare cibo o bevande poiché questi potrebbero soffocarla.

Può riprendere conoscenza più velocemente con un'iniezione di glucagone, che deve essere effettuata solo da qualcuno che sa come usarlo.

- Se le viene somministrato glucagone avrà bisogno di zucchero o di uno spuntino dolce appena riprende conoscenza.
- Se non risponde all'iniezione di glucagone, dovrà essere trasportato in ospedale.
- Se una ipoglicemia grave non viene trattata nel tempo, può causare un danno cerebrale, temporaneo o duraturo, e può anche causare la morte.

Si rivolga al medico se:

- il livello di zucchero nel sangue è diventato così basso da farla svenire
- le è stata somministrata un'iniezione di glucagone
- recentemente ha avuto più episodi di basso livello di zucchero nel sangue.

Potrebbe essere necessario modificare la dose delle iniezioni di Xultophy, l'alimentazione o l'esercizio fisico.

► ***Elevato livello di zucchero nel sangue (iperglicemia)***

Il livello di zucchero nel sangue può aumentare se:

- beve alcolici
- fa meno attività fisica rispetto al solito
- mangia più del solito
- contrae un'infezione o ha la febbre
- non ha usato una quantità sufficiente di Xultophy, continua a usare meno Xultophy di quello di cui ha bisogno, dimentica di usare Xultophy o interrompe l'uso di Xultophy senza parlarne con il medico.

Segni premonitori di un livello elevato di zucchero nel sangue, che abitualmente si verificano gradualmente

Pelle secca, arrossata, sensazione di sonnolenza o stanchezza, bocca asciutta e alito fruttato (acetone), emissione più frequente di urina, sete, perdita di appetito, nausea o vomito.

Questi possono essere i segni di una condizione molto grave chiamata 'chetoacidosi'. Si tratta di un accumulo di acido nel sangue perché il corpo sta metabolizzando grasso invece di zucchero. Se non trattata, potrebbe portare al coma diabetico ed eventualmente al decesso.

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è elevato:

- Misuri il livello di zucchero nel sangue.
- Controlli l'eventuale presenza di chetoni nel sangue o nelle urine.
- Contatti immediatamente il medico.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell' [Allegato V](#)**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Xultophy

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna e sulla scatola dopo 'SCAD'. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Prima dell'apertura

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere lontano dagli elementi refrigeranti. Non congelare.

Durante l'uso

Non congelare. Può portare Xultophy con sé e tenerlo a temperatura ambiente (non sopra 25°C) o in frigorifero (2°C - 8°C) per un massimo di 21 giorni. Il prodotto deve essere eliminato 21 giorni dopo la prima apertura.

Quando non è in uso, conservi la penna preriempita con il cappuccio per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Xultophy

- I principi attivi sono insulina degludec e liraglutide. Ogni mL di soluzione contiene 100 unità di insulina degludec e 3,6 mg di liraglutide. Ogni penna preriempita inutilizzata (da 3 mL) contiene 300 unità di insulina degludec e 10,8 mg di liraglutide.
- Gli altri componenti sono glicerolo, fenolo, acetato di zinco, acido cloridrico, idrossido di sodio (per aggiustamento del pH) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Xultophy e contenuto della confezione

Xultophy è una soluzione limpida e incolore.

Confezione da 1, 3 e 5 e una confezione multipla contenente 10 (2 confezioni da 5) penne da 3 mL. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danimarca

Ruotare il foglio per informazioni sull'uso della penna preriempita.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Istruzioni per l'uso di Xultophy 100 unità/mL + 3,6 mg/mL soluzione iniettabile

Legga attentamente queste istruzioni prima di usare la penna preriempita Xultophy.

Non usi la penna senza aver ricevuto una istruzione adeguata dal medico o dall'infermiere.

Inizi con il controllare la penna per **accertarsi che contenga Xultophy 100 unità/mL + 3,6 mg/mL**, quindi guardi le illustrazioni che seguono per imparare a conoscere le diverse parti della penna e l'ago.

Se è non vedente o ha gravi problemi alla vista, non usi questa penna senza aiuto. Chieda aiuto a una persona che abbia una buona vista e sia addestrata all'uso della penna preriempita Xultophy.

Xultophy è un medicinale che contiene insulina degludec e liraglutide. Xultophy si somministra in 'dosi unitarie'. Una dose unitaria contiene 1 unità di insulina degludec + 0,036 mg di liraglutide.

La penna è una penna preriempita con dose selezionabile. Contiene 3 mL di Xultophy soluzione. Eroga dosi da:

- 1 dose unitaria
- fino a un **massimo di 50 dosi unitarie** (50 unità di insulina degludec + 1,8 mg di liraglutide)

La penna eroga dosi in incrementi di 1 dose unitaria.

Non esegua nessuna conversione della dose. I livelli di dose selezionati corrispondono al numero mostrato nel contatore della dose.

La penna è progettata per essere impiegata con gli aghi monouso NovoTwist o NovoFine lunghi fino a 8 mm e sottili fino a 32G. Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

Informazioni importanti

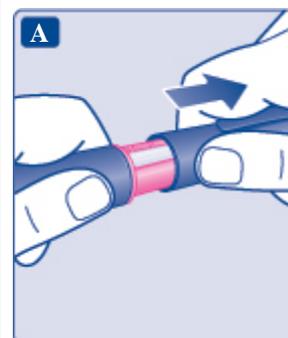
Presti particolare attenzione a queste note perché sono importanti per un uso sicuro della penna.

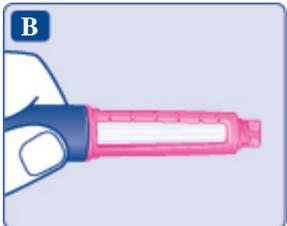
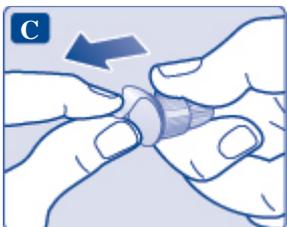
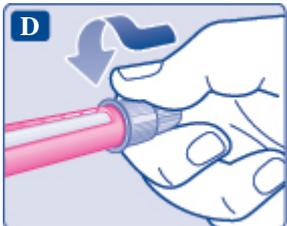
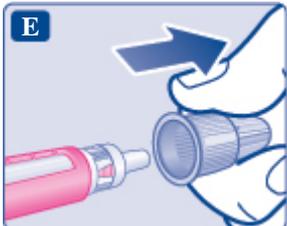
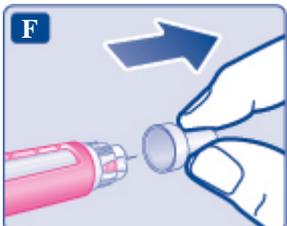
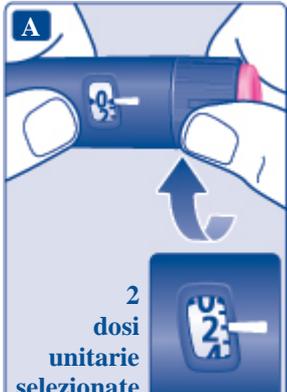
Penna preriempita Xultophy e ago (esempio)



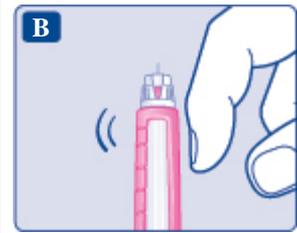
1 Preparazione della penna con un nuovo ago

- **Controlli il nome e l'etichetta colorata** sulla penna per essere sicuro che contenga Xultophy. Questo è particolarmente importante se lei usa più di un tipo di medicinale iniettabile. L'uso del medicinale errato può essere dannoso per la salute.
- **Sfili il cappuccio della penna.**



<ul style="list-style-type: none"> • Controlli che la soluzione nella penna sia limpida e incolore. Guardi attraverso la finestra della penna. Se la soluzione appare opaca, non usi la penna. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Prenda un ago nuovo e rimuova il sigillo protettivo. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Spinga l'ago sulla penna e lo ruoti finché risulta saldo. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Sfili il cappuccio esterno dell'ago e lo conservi per dopo. Ne avrà bisogno dopo l'iniezione per rimuovere in sicurezza l'ago dalla penna. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Sfili il cappuccio interno dell'ago e lo getti via. Se tenta di rimetterlo, potrebbe pungersi accidentalmente con l'ago. Una goccia di soluzione potrebbe comparire sulla punta dell'ago. Ciò è normale, ma deve comunque controllare il flusso. Non agganci un nuovo ago alla penna finché non è pronto a praticare l'iniezione. <p>⚠ Usi sempre un ago nuovo ad ogni iniezione. Questo previene ostruzioni degli aghi, contaminazione, infezione e dosaggio errato.</p> <p>⚠ Non usi mai un ago curvato o danneggiato.</p>	
<p>2 Controllo del flusso</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ruoti il selettore della dose e selezioni 2 dosi unitarie. Si assicuri che il contatore della dose mostri 2. • Il contatore della dose e l'indicatore della dose mostrano quante dosi unitarie di Xultophy sono stati selezionate. 	

- Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto.
Picchietti con il dito delicatamente la punta della penna per alcune volte in modo che le bolle d'aria si raccolgano sulla sommità.



- **Prema e tenga premuto il pulsante di iniezione** fino a quando il contatore della dose si riposiziona sullo zero.
Lo 0 deve allinearsi con l'indicatore della dose.
Sulla punta dell'ago deve apparire una goccia di soluzione.

Sulla punta dell'ago potrebbe rimanere una piccola goccia, ma non verrà iniettata.

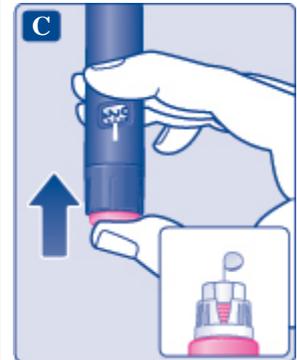
Se la goccia non compare, ripeta i punti da **2A** a **2C** fino a 6 volte. Se la goccia ancora non compare, cambi l'ago e ripeta i punti da **2A** a **2C** un'altra volta.

Se la goccia di soluzione non compare ancora, getti la penna e ne usi una nuova.

- ⚠ **Si assicuri sempre che una goccia compaia** sulla punta dell'ago prima dell'iniezione. La presenza della goccia assicura il flusso della soluzione.

Se la goccia non compare, **non** verrà iniettato medicinale, anche se il contatore della dose potrebbe muoversi. **Questa situazione potrebbe essere indicativa di un ago ostruito o danneggiato.**

- ⚠ **È importante controllare sempre il flusso prima dell'iniezione.** Se non controlla il flusso, potrebbe iniettare una quantità insufficiente di medicinale o non iniettare affatto il medicinale. Questo potrebbe causare un livello elevato di zucchero nel sangue.



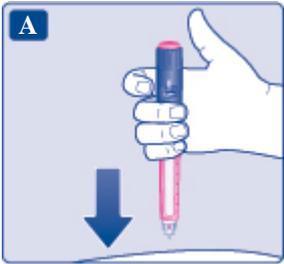
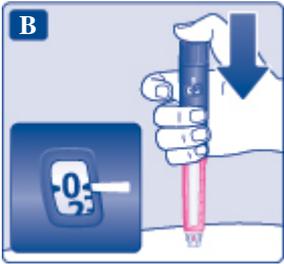
3 Selezione della dose

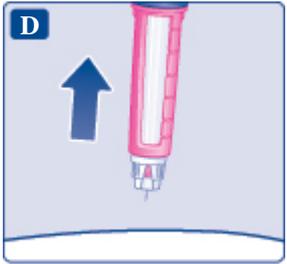
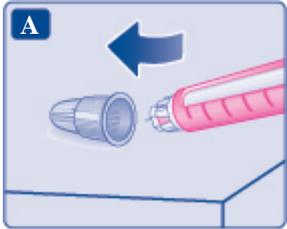
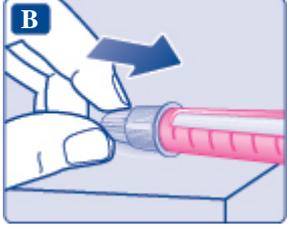
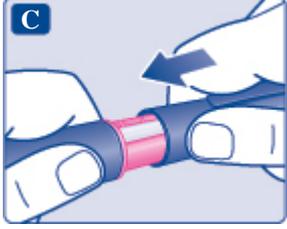
- **Ruota il selettore della dose e selezioni la dose necessaria.**
Il contatore della dose mostra la dose in dosi unitarie.
Se seleziona una dose errata, può correggerla ruotando il selettore della dose avanti o indietro.
Sulla penna è possibile selezionare un massimo di 50 dosi unitarie.
Il selettore della dose cambia il numero di dosi unitarie.
Solo il contatore della dose e l'indicatore della dose mostrano quante dosi unitarie sono state selezionate per ogni dose.
Può selezionare fino a 50 dosi unitarie per dose. Quando la penna contiene meno di 50 dosi unitarie, il contatore della dose visualizza il numero di dosi unitarie residue.
Il selettore della dose emette uno scatto diverso se ruotato in avanti, indietro o se supera il numero di dosi unitarie residue. Non conti gli scatti della penna.

- ⚠ **Prima di iniettare il medicinale, usi sempre il contatore della dose e l'indicatore della dose per vedere quante dosi unitarie sono state selezionate.**

Non conti gli scatti della penna. Se seleziona e inietta la dose errata, il livello di zucchero nel sangue potrebbe aumentare o diminuire.
Non usi la scala della penna, che mostra solo approssimativamente



<p>quanta soluzione è rimasta nella penna.</p>	
<p>Quanta soluzione è rimasta?</p> <ul style="list-style-type: none"> La scala della penna mostra approssimativamente quanta soluzione è rimasta nella penna. 	<p>A</p> <p>Quantità approssimativa di soluzione rimasta</p> 
<ul style="list-style-type: none"> Per vedere precisamente quanta soluzione è rimasta, usi il contatore della dose: Ruoti il selettore della dose fino a quando il contatore della dose non si ferma. Se mostra 50, nella penna sono rimaste almeno 50 dosi unitarie. Se mostra meno di 50, il numero mostrato è il numero di dosi unitarie rimaste nella penna. Se le occorre più medicinale di quello rimasto nella penna, può dividere la dose in due penne. <p>⚠ Se divide la dose, faccia molta attenzione a calcolare il numero corretto. Se non è sicuro, inietti la dose completa utilizzando una penna nuova. Se divide la dose in modo errato, inietterà una quantità insufficiente o eccessiva di medicinale. Questo potrebbe aumentare o diminuire il livello di zucchero nel sangue.</p>	<p>B</p> <p>Esempio Contatore della dose fermato: 42 dosi unitarie residue</p> 
<p>4 Iniezione della dose</p> <ul style="list-style-type: none"> Inserisca l'ago nella pelle come le ha mostrato il medico o l'infermiere. Si assicuri di vedere il contatore della dose. Non lo copra con le dita, altrimenti l'iniezione potrebbe bloccarsi. 	<p>A</p> 
<ul style="list-style-type: none"> Prema e tenga premuto il pulsante di somministrazione fino a quando il contatore della dose non mostra 0. Lo 0 deve allinearsi con l'indicatore della dose. Potrebbe sentire o percepire uno scatto. 	<p>B</p> 
<ul style="list-style-type: none"> Mantenga l'ago nella pelle dopo che il contatore della dose si è riposizionato sullo 0 e conti lentamente fino a 6. Se l'ago viene estratto prima, potrebbe notarsi un flusso di soluzione che fuoriesce dalla punta dell'ago. In tal caso, la dose completa non sarà stata erogata e si dovrà aumentare la frequenza del controllo del livello di zucchero nel sangue. 	<p>C Contare lentamente:</p> <p>1-2-3-4-5-6</p> 

<ul style="list-style-type: none"> • Estragga l'ago dalla pelle. Se compare del sangue nel sito di iniezione, eserciti una leggera pressione senza sfregare l'area. <p>Dopo l'iniezione, potrebbe vedere una goccia di soluzione sulla punta dell'ago. Ciò è normale e non ha alcun effetto sulla dose.</p> <p>⚠ Guardi sempre il contatore della dose per sapere quante dosi unitarie sta iniettando. Tenga premuto il pulsante di iniezione fino a quando il contatore della dose non mostra 0. Se il contatore della dose non si riposiziona sullo 0, non è stata erogata la dose completa, il che potrebbe causare un livello elevato di zucchero nel sangue.</p> <p>Come identificare un ago ostruito o danneggiato.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se sul contatore della dose non compare uno 0 dopo aver premuto continuamente il pulsante di somministrazione, è possibile che si sia usato un ago ostruito o danneggiato. • In questo caso non sarà stato somministrato nessun medicinale, anche se il contatore della dose si è spostato dalla dose originaria impostata. <p>Come gestire un ago ostruito. Sostituisca l'ago come descritto al paragrafo 5 e ripeta tutti i passaggi a partire dal punto 1: Preparazione della penna con un nuovo ago. Si assicuri di selezionare l'intera dose necessaria.</p> <p>Non tocchi mai il contatore della dose durante l'iniezione, altrimenti l'iniezione potrebbe bloccarsi.</p>	
<p>5 Dopo l'iniezione</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inserisca la punta dell'ago nel cappuccio esterno appoggiato su una superficie piana, senza toccare l'ago o il cappuccio esterno. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Quando l'ago è coperto, prema completamente il cappuccio esterno facendo attenzione. • Sviti l'ago e lo getti con attenzione secondo le istruzioni del medico o dell'infermiere. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Rimetta il cappuccio della penna sulla penna dopo ogni uso per proteggere la soluzione dalla luce. <p>Getti sempre l'ago dopo ogni iniezione per assicurare l'uso di un ago appuntito e prevenire le ostruzioni degli aghi. Se l'ago è ostruito, non verrà iniettato medicinale.</p> <p>Quando la penna è vuota, la getti senza l'ago attaccato come da istruzioni del medico, dell'infermiere, del farmacista o delle autorità locali.</p> <p>⚠ Non cerchi mai di rimettere il cappuccio interno dell'ago. Potrebbe pungersi con l'ago.</p>	

<p>! Rimuova sempre l'ago dalla penna dopo ogni iniezione. Questo può prevenire ostruzioni degli aghi, contaminazione, infezione, perdita di soluzione e dosaggio errato.</p>	
<p>! Altre informazioni importanti</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenga sempre con sé una penna in più e aghi nuovi, in caso dovesse perdere o danneggiare la penna o gli aghi. • Tenga sempre la penna e gli aghi fuori dalla vista e dalla portata degli altri, specialmente dei bambini. • Non condivida mai la penna con altre persone. Il medicinale potrebbe essere dannoso per la loro salute. • Non condivida mai gli aghi con altre persone, onde evitare infezioni crociate. • Occorre prestare molta attenzione nel manipolare gli aghi usati per prevenire lesioni provocate dagli aghi e infezioni crociate. 	
<p>Manutenzione della penna</p> <ul style="list-style-type: none"> • Non lasci la penna in auto o in altri luoghi dove possa surriscaldarsi o diventare troppo fredda. • Non conservi la penna a temperature superiori a 25°C. • Non esponga la penna a polvere, sporco o liquidi. • Non lavi, immerga o lubrifici la penna. Se necessario, la pulisca con un detergente neutro su un panno inumidito. • Non faccia cadere la penna e non la faccia urtare contro superfici dure. Se la fa cadere o se sospetta un problema, colleghi un nuovo ago e verifichi il flusso della soluzione prima dell'iniezione. • Non cerchi di riempire nuovamente la penna. Quando è vuota, deve essere gettata. • Non cerchi di riparare o smontare la penna. 	