

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xultophy 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec\* et 3,6 mg de liraglutide\*.

\* Produits dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

Un stylo prérempli contient 3 ml, équivalent à 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide.

Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable.

Solution isotonique, incolore et limpide.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Xultophy est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé pour améliorer le contrôle glycémique en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique en association avec d'autres médicaments par voie orale destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

Xultophy est administré une fois par jour en injection sous-cutanée. Xultophy peut être administré à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour.

La dose de Xultophy doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose en fonction de la glycémie à jeun.

Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

Il est conseillé aux patients qui oublient une dose de la prendre dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Ceci vaut également lorsque l'administration ne peut avoir lieu au même moment chaque jour.

L'administration de Xultophy s'effectue par doses unitaires. Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide. Le stylo prérempli peut délivrer de 1 à 50 doses unitaires en une injection par paliers d'une dose unitaire. La dose quotidienne maximale de Xultophy

est de 50 doses unitaires (50 unités d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide). Le compteur de dose sur le stylo affiche le nombre de doses unitaires.

#### En ajout aux antidiabétiques oraux

La dose initiale recommandée de Xultophy est de 10 doses unitaires (10 unités d'insuline dégludec et 0,36 mg de liraglutide).

Xultophy peut être ajouté à un traitement par antidiabétique oral existant. Lorsque Xultophy est ajouté à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant devra être envisagée (voir rubrique 4.4).

#### En remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1

Avant de commencer Xultophy, le traitement par agonistes des récepteurs du GLP-1 devra être arrêté. Lors du remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide) (voir rubrique 5.1). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée. En cas d'un remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action (par exemple administré une fois par semaine), la durée d'action prolongée devra être prise en considération. Le traitement par Xultophy devra être initié au moment où la dose suivante de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 à longue durée d'action aurait dû être administrée. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes.

#### En remplacement d'un régime insulinique contenant une composante d'insuline basale

Avant de commencer Xultophy, le traitement par un régime insulinique devra être arrêté. Lors du remplacement de toute autre insulinothérapie contenant une composante d'insuline basale, la dose initiale recommandée de Xultophy est de 16 doses unitaires (16 unités d'insuline dégludec et 0,6 mg de liraglutide) (voir rubriques 4.4 et 5.1). La dose initiale recommandée ne devra pas être dépassée, mais dans certains cas pourra être réduite pour éviter une hypoglycémie. Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes.

#### Populations particulières

##### *Patients âgés (≥ 65 ans)*

Xultophy peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle.

##### *Insuffisance rénale*

L'utilisation de Xultophy chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère nécessite d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose de façon individuelle. Xultophy ne peut pas être recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminale (voir rubriques 5.1 et 5.2).

##### *Insuffisance hépatique*

Xultophy peut être utilisé chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. La surveillance glycémique doit être intensifiée et la dose doit être ajustée de façon individuelle. En raison de la présence de liraglutide, Xultophy n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

##### *Population pédiatrique*

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Xultophy dans la population pédiatrique.

#### Mode d'administration

Xultophy doit être administré par voie sous-cutanée uniquement. Xultophy ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Xultophy est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou

l'abdomen. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8). Pour les instructions plus détaillées concernant l'administration, voir la rubrique 6.6.

Xultophy ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice (voir rubrique 6.6).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à l'une des deux substances actives, aux deux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Xultophy ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique.

#### Hypoglycémie

Une hypoglycémie peut survenir si la dose de Xultophy est trop élevée par rapport aux besoins. L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie. En association à un sulfamide hypoglycémiant, le risque d'hypoglycémie peut être diminué en réduisant la dose du sulfamide hypoglycémiant. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose de Xultophy. Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré (par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée) peuvent constater un changement de leurs signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent donc être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels de l'hypoglycémie (voir rubrique 4.8) peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien. L'effet prolongé de Xultophy peut retarder la récupération après une hypoglycémie.

#### Hyperglycémie

Une posologie inadaptée et/ou un arrêt du traitement antidiabétique peuvent entraîner une hyperglycémie et potentiellement un coma hyperosmolaire. En cas d'arrêt de Xultophy, il faudra s'assurer que les instructions concernant l'instauration d'un autre traitement antidiabétique sont suivies. De plus, les maladies concomitantes, en particulier les infections, peuvent entraîner une hyperglycémie et, de ce fait, augmenter les besoins en traitement antidiabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeur cutanées, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine. L'administration d'une insuline d'action rapide doit être envisagée dans les situations d'hyperglycémie sévère. Non traités, les épisodes hyperglycémiques peuvent éventuellement conduire à un coma hyperosmolaire ou à une acidocétose diabétique, potentiellement létaux.

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement

soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après changement du site d'injection d'une zone affectée vers une zone non affectée, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

#### Association de la pioglitazone et des insulines

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone était utilisée en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant la pioglitazone et Xultophy est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone devra être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.

#### Affection oculaire

Une intensification de l'insulinothérapie, qui est un composant de Xultophy, avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.

#### Formation d'anticorps

L'administration de Xultophy peut induire la formation d'anticorps dirigés contre l'insuline dégludec et/ou le liraglutide. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps peut nécessiter un ajustement de la dose de Xultophy afin de corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie. Très peu de patients ont développé des anticorps dirigés spécifiquement contre l'insuline dégludec, des anticorps croisés dirigés contre l'insuline humaine ou des anticorps dirigés contre le liraglutide après un traitement par Xultophy. L'apparition d'anticorps n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité de Xultophy.

#### Pancréatite aiguë

Des cas de pancréatites aiguës ont été observés lors de l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1, incluant le liraglutide. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, Xultophy devra être arrêté ; si une pancréatite aiguë est confirmée, Xultophy ne devra pas être réadministré.

#### Évènements indésirables thyroïdiens

Des effets indésirables thyroïdiens, comme un goitre ont été rapportés dans les essais cliniques portant sur des agonistes des récepteurs du GLP-1, incluant le liraglutide et en particulier chez les patients présentant une maladie thyroïdienne préexistante. Xultophy doit donc être utilisé avec précaution chez ces patients.

#### Maladie inflammatoire de l'intestin et gastroparésie diabétique

Il n'existe aucune expérience avec Xultophy chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin ou une gastroparésie diabétique. Xultophy n'est donc pas recommandé chez ces patients.

#### Déshydratation

Des signes et des symptômes de déshydratation, incluant une insuffisance rénale et une insuffisance rénale aiguë, ont été rapportés dans des essais cliniques portant sur des agonistes des récepteurs du GLP-1, incluant le liraglutide qui est un composant de Xultophy. Les patients traités par Xultophy doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation lié aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

### Prévention des erreurs médicamenteuses

Les patients doivent avoir pour consigne de toujours vérifier l'étiquette du stylo avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre Xultophy et les autres antidiabétiques injectables.

Les patients doivent contrôler visuellement le nombre d'unités sélectionnées sur le compteur de dose du stylo. Pour pouvoir réaliser eux-mêmes leurs injections, les patients doivent donc être en mesure de lire le compteur de dose du stylo. Les patients aveugles ou malvoyants doivent avoir pour consigne de toujours demander l'aide d'une autre personne ayant une bonne vue et formée à l'utilisation du dispositif injecteur d'insuline.

Afin d'éviter des erreurs de dose et un éventuel surdosage, les patients et les professionnels de santé ne doivent jamais utiliser une seringue pour prélever le médicament de la cartouche du stylo prérempli.

En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice (voir rubrique 6.6).

### Populations non étudiées

Le passage de doses d'insuline basale < 20 unités et > 50 unités à Xultophy n'a pas été étudié.

Il n'y a pas d'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe IV New York Heart Association (NYHA). Xultophy n'est donc pas recommandé chez ces patients.

### Excipients

Xultophy contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; le médicament est donc essentiellement « sans sodium ».

### Tracabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### Interactions pharmacodynamiques

Aucune étude d'interaction avec Xultophy n'a été réalisée.

Un certain nombre de substances affectent le métabolisme du glucose et peuvent nécessiter un ajustement de la dose de Xultophy.

Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en Xultophy :

Antidiabétiques, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides.

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en Xultophy :

Contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormones de croissance et danazol.

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes de l'hypoglycémie.

L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en Xultophy.

L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de Xultophy.

### Interactions pharmacocinétiques

Les données *in vitro* suggèrent un faible potentiel d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques au niveau du CYP et de la liaison aux protéines tant pour le liraglutide que pour l'insuline dégludec.

Le léger ralentissement de la vidange gastrique observé avec le liraglutide est susceptible d'influencer l'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Les études d'interaction n'ont pas mis en évidence de retard d'absorption cliniquement significatif.

#### Warfarine et autres dérivés de la coumarine

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Une interaction cliniquement significative avec des principes actifs peu solubles ou à marge thérapeutique étroite comme la warfarine ne peut être exclue. Lors de l'initiation du traitement par Xultophy chez les patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, il est recommandé de surveiller plus fréquemment l'INR (Rapport Normalisé International).

#### Paracétamol

Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale au paracétamol après administration d'une dose unique de 1 000 mg. La  $C_{max}$  du paracétamol a diminué de 31 % et le  $t_{max}$  médian a été retardé jusqu'à 15 min. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas de prise concomitante de paracétamol.

#### Atorvastatine

Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale à l'atorvastatine de façon cliniquement significative après administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine. Par conséquent, aucun ajustement de la dose d'atorvastatine n'est nécessaire en cas d'administration avec du liraglutide. Avec le liraglutide, la  $C_{max}$  de l'atorvastatine a diminué de 38 % et le  $t_{max}$  médian a été retardé, passant de 1 h à 3 h.

#### Griséofulvine

Le liraglutide n'a pas modifié l'exposition totale à la griséofulvine après administration d'une dose unique de 500 mg de griséofulvine. La  $C_{max}$  de la griséofulvine a augmenté de 37 % alors que le  $t_{max}$  médian n'a pas changé. Aucun ajustement de la dose de griséofulvine et des autres composés à solubilité faible et perméabilité élevée n'est nécessaire.

#### Digoxine

Après administration d'une dose unique de 1 mg de digoxine avec du liraglutide, l'ASC de la digoxine a été réduite de 16 % et la  $C_{max}$  a diminué de 31 %. Le  $t_{max}$  médian de la digoxine (temps pour atteindre la concentration maximale de digoxine) a été retardé, passant de 1 h à 1,5 h. Ces résultats indiquent qu'aucun ajustement de la dose de la digoxine n'est nécessaire.

#### Lisinopril

Après administration d'une dose unique de 20 mg de lisinopril avec du liraglutide, l'ASC du lisinopril a été réduite de 15 % et la  $C_{max}$  a diminué de 27 %. Avec le liraglutide, le  $t_{max}$  médian du lisinopril a été retardé, passant de 6 h à 8 h. Ces résultats indiquent qu'aucun ajustement de la dose du lisinopril n'est nécessaire.

#### Contraceptifs oraux

Après administration d'une dose unique d'un contraceptif oral, le liraglutide a diminué la  $C_{max}$  de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel de 12 % et 13 % respectivement. Pour les deux composés, le  $t_{max}$  a été retardé de 1,5 h avec le liraglutide. Aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition totale à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel n'a été observé. Il n'est donc pas attendu de modification de l'effet contraceptif lors d'une administration concomitante avec le liraglutide.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de Xultophy, de l'insuline dégludec ou du liraglutide chez la femme enceinte. En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement

par Xultophy devra être interrompu.

Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline dégludec n'ont mis en évidence aucune différence entre l'insuline dégludec et l'insuline humaine en termes d'embryotoxicité et d'effets tératogènes. Les études effectuées chez l'animal avec le liraglutide ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction, voir rubrique 5.3. Le risque potentiel chez l'espèce humaine n'est pas connu.

#### Allaitement

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de Xultophy pendant l'allaitement. On ne sait pas si l'insuline dégludec ou le liraglutide sont excrétés dans le lait maternel. En raison du manque d'expérience, Xultophy ne devra pas être utilisé pendant l'allaitement.

Chez les rats, l'insuline dégludec était sécrétée dans le lait ; la concentration dans le lait était plus faible que dans le plasma. Les études effectuées chez l'animal ont montré que le liraglutide et les métabolites à forte homologie structurelle étaient peu transférés dans le lait. Des études non cliniques avec le liraglutide réalisées chez de jeunes rats allaités ont mis en évidence un ralentissement de la croissance néonatale lié au traitement (voir rubrique 5.3).

#### Fertilité

Il n'y a pas d'expérience clinique sur la fertilité avec Xultophy.

Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline dégludec n'ont mis en évidence aucun effet indésirable sur la fertilité. Hormis une légère diminution du nombre d'embryons vivants, les études avec le liraglutide effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité.

### **4.7 Effets sur l'appétitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'appétitude à conduire des véhicules doit être réévaluée.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Le programme de développement clinique de Xultophy a inclus approximativement 1 900 patients traités par Xultophy.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement avec Xultophy étaient l'hypoglycémie et les effets indésirables gastro-intestinaux (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous).

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables associés à Xultophy sont mentionnés dans la liste ci-dessous selon la classe de systèmes d'organes et la fréquence. Les catégories de fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).



**Tableau 1 Effets indésirables rapportés lors d'études contrôlées de phase 3**

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Urticaire
	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Fréquence indéterminée	Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Hypoglycémie
	Fréquent	Diminution de l'appétit
	Peu fréquent	Déshydratation
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, diarrhées, vomissements, constipation, dyspepsie, gastrite, douleurs abdominales, reflux gastro-œsophagien, distension abdominale
	Peu fréquent	Éructations, flatulences
	Fréquence indéterminée	Pancréatite (y compris pancréatite nécrosante)
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Lithiase biliaire
	Peu fréquent	Cholécystite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash
	Peu fréquent	Prurit
	Peu fréquent	Lipodystrophie acquise
	Fréquence indéterminée	Amyloïdose cutanée <sup>†</sup>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réactions au site d'injection
	Fréquence indéterminée	Œdèmes périphériques
Investigations	Fréquent	Lipase augmentée
	Fréquent	Amylase augmentée
	Peu fréquent	Fréquence cardiaque augmentée

<sup>†</sup> El provenant de données après commercialisation.

### Description de certains effets indésirables

#### Hypoglycémie

L'hypoglycémie peut survenir lorsque la dose de Xultophy est trop élevée par rapport aux besoins. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, céphalées, nausées et palpitations. Pour les fréquences de l'hypoglycémie, veuillez vous reporter à la rubrique 5.1.

#### Réactions allergiques

Des réactions allergiques (se manifestant par des signes et symptômes tels qu'un urticaire (0,3 % des patients traités avec Xultophy), un rash (0,7 %), un prurit (0,5 %) et/ou un gonflement du visage (0,2 %)) ont été rapportées avec Xultophy. Quelques cas de réactions anaphylactiques associées à d'autres symptômes, tels qu'une hypotension, des palpitations, une dyspnée et des œdèmes, ont été rapportés lors de la commercialisation du liraglutide. Les réactions anaphylactiques peuvent potentiellement menacer le pronostic vital.

#### Effets indésirables gastro-intestinaux

Les effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement avec Xultophy et s'atténuent généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. Des nausées ont été rapportées chez 7,8 % des patients et étaient transitoires chez la plupart d'entre eux. La proportion de patients rapportant, par semaine, des nausées à n'importe quel moment durant le traitement a été inférieure à 4 %. Des diarrhées et des vomissements ont été

rapportés chez respectivement 7,5 % et 3,9 % des patients. Les nausées et les diarrhées étaient fréquentes avec Xultophy et très fréquentes avec le liraglutide. De plus, une constipation, une dyspepsie, une gastrite, des douleurs abdominales, un reflux gastro-œsophagien, une distension abdominale, une éructation, des flatulences et une diminution de l'appétit ont été rapportés jusqu'à 3,6 % des patients traités avec Xultophy.

#### Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) ont été rapportées chez 2,6 % des patients traités avec Xultophy. Ces réactions étaient habituellement légères et transitoires et disparaissaient généralement lors de la poursuite du traitement.

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) et l'amyloïdose cutanée peuvent survenir au niveau du site d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection au sein d'une zone donnée peut aider à diminuer ou éviter ces réactions (voir rubrique 4.4).

#### Fréquence cardiaque augmentée

Une augmentation de la fréquence cardiaque par rapport au début de l'essai, en moyenne de 2 à 3 battements par minute, a été observée dans les essais cliniques avec Xultophy. Dans l'essai LEADER, il n'a pas été observé d'impact clinique à long terme de l'augmentation de la fréquence cardiaque sur le risque d'événements cardiovasculaires avec le liraglutide (un composant de Xultophy) (voir rubrique 5.1).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration - voir Annexe V](#)

## **4.9 Surdosage**

Les données disponibles concernant le surdosage en Xultophy sont limitées.

Une hypoglycémie peut se produire lorsque la dose de Xultophy dépasse les besoins du patient :

- Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'autres aliments sucrés. On conseille donc aux patients d'avoir toujours sur eux des aliments sucrés.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, au cours desquels le patient n'est pas capable de s'auto-traiter, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par les professionnels de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète. Insulines et analogues pour injection, longue durée d'action. Code ATC : A10AE56

#### Mécanisme d'action

Xultophy est une association médicamenteuse constituée d'insuline dégludec et de liraglutide, dont les mécanismes d'action sont complémentaires pour améliorer le contrôle glycémique.

L'insuline dégludec est une insuline basale qui forme des multi-hexamères solubles après injection sous-cutanée, ce qui entraîne un dépôt à partir duquel l'insuline dégludec est lentement absorbée en continu dans la circulation, avec pour résultat un effet hypoglycémiant stable et plat de l'insuline dégludec, avec une faible variabilité de l'action de l'insuline d'un jour à l'autre.

L'insuline dégludec se lie spécifiquement au récepteur de l'insuline humaine et a donc les mêmes effets pharmacologiques que l'insuline humaine.

L'effet hypoglycémiant de l'insuline dégludec est dû à sa liaison aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses, facilitant ainsi l'assimilation du glucose, et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.

Le liraglutide est un analogue du GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1), présentant 97 % d'homologie avec le GLP-1 humain, qui se lie et active le récepteur du GLP-1 (GLP-1R). Après administration sous-cutanée, le profil d'action prolongée fait intervenir trois mécanismes : une auto-agrégation qui permet une absorption lente, une liaison à l'albumine et une stabilité enzymatique accrue vis-à-vis de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) et de l'endopeptidase neutre (NEP, neutral endopeptidase), ce qui se traduit par une longue demi-vie plasmatique.

L'action du liraglutide résulte d'une interaction spécifique avec les récepteurs du GLP-1 et améliore le contrôle glycémique en diminuant la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale. Le liraglutide stimule la sécrétion d'insuline et diminue la sécrétion excessive de glucagon de façon glucose-dépendante. Ainsi, quand la glycémie est élevée, la sécrétion d'insuline est stimulée et la sécrétion de glucagon est inhibée. Inversement, lors d'une hypoglycémie, le liraglutide diminue la sécrétion d'insuline sans altérer la sécrétion du glucagon. Le mécanisme de diminution de la glycémie entraîne également un léger ralentissement de la vidange gastrique.

Le liraglutide réduit le poids et la masse grasse par des mécanismes diminuant la sensation de faim et les apports énergétiques.

Le GLP-1 est un régulateur physiologique de l'appétit et de la prise alimentaire, mais son mécanisme d'action exact n'est pas entièrement connu. Lors des études effectuées chez l'animal, l'administration périphérique de liraglutide a entraîné une assimilation dans des régions cérébrales spécifiques impliquées dans la régulation de l'appétit. Le liraglutide, par l'activation spécifique du GLP-1R, a ainsi augmenté la satiété et diminué les principaux signaux de la faim, ce qui a entraîné une perte de poids.

Les récepteurs du GLP-1 sont également exprimés dans des régions spécifiques du cœur, du système vasculaire, du système immunitaire et des reins. Dans les modèles de souris ayant de l'athérosclérose, le liraglutide a permis de prévenir la progression de la plaque aortique et a réduit l'inflammation de la plaque. De plus, le liraglutide a eu un effet bénéfique sur les lipides plasmatiques. Le liraglutide n'a pas réduit la taille des plaques déjà établies.

### Effets pharmacodynamiques

Xultophy a un profil pharmacodynamique stable, avec une durée d'action reflétant l'association des profils d'action individuels de l'insuline dégludec et du liraglutide, ce qui permet l'administration de Xultophy une fois par jour à n'importe quel moment, avec ou sans repas. Xultophy améliore le contrôle glycémique grâce au maintien d'une glycémie à jeun et d'une glycémie postprandiale basses, après tous les repas.

La diminution de la glycémie postprandiale a été confirmée dans une sous-étude avec un test réalisé 4 heures après un repas standard chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine seule ou associée à de la pioglitazone. Xultophy a diminué les écarts de la glycémie

postprandiale (moyenne sur 4 heures), et ce de manière significativement plus importante que l'insuline dégludec. Les résultats étaient similaires pour Xultophy et pour le liraglutide.

### Efficacité et sécurité clinique

La sécurité et l'efficacité de Xultophy ont été évalués dans sept essais de phases 3 contrôlés, randomisés, en groupes parallèles dans différentes populations de patients présentant un diabète de type 2 défini par les traitements antidiabétiques antérieurs. Les traitements comparateurs comprenaient de l'insuline basale, un traitement par agoniste du récepteur du GLP-1, un placebo et un schéma de traitement à l'insuline de type basal-bolus. Les essais étaient d'une durée de 26 semaines pendant lesquelles entre 199 et 833 patients ont été randomisés pour recevoir Xultophy. Une étude a été prolongée à 52 semaines. Dans tous les essais, la dose initiale a été administrée en fonction du libellé de l'autorisation de mise sur le marché et un schéma de titration en deux fois par semaine de Xultophy a été utilisé (voir Tableau 2). Le même algorithme de titration a été appliqué pour les comparateurs de type insuline basale. Dans six études, Xultophy a démontré des améliorations cliniquement et statistiquement significatives du contrôle glycémique par rapport aux comparateurs, mesurés par l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>), alors qu'une étude a démontré une réduction similaire de l'HbA<sub>1c</sub> dans les deux bras de traitement.

**Tableau 2 Titration de Xultophy**

Glycémie avant le petit-déjeuner *		Ajustement de la dose (2 fois par semaine)
mmol/l	mg/dl	Xultophy (doses unitaires)
<4,0	<72	-2
4,0–5,0	72–90	0
>5,0	>90	+2

\* Glycémie mesurée par le patient. Dans l'essai portant sur l'ajout de Xultophy au sulfamide hypoglycémiant, la cible était de 4,0-6,0 mmol/l

- Contrôle glycémique

#### En ajout aux antidiabétiques oraux

L'ajout de Xultophy à la metformine seule ou en association avec la pioglitazone dans un essai ouvert, randomisé, contrôlé de 26 semaines a entraîné chez 60,4 % des patients traités avec Xultophy l'atteinte de la cible d'HbA<sub>1c</sub> < 7 % sans épisode d'hypoglycémie confirmée après 26 semaines de traitement. La proportion était significativement plus importante que celle observée avec l'insuline dégludec (40,9 %, odds ratio à 2,28, p < 0,0001) et était similaire à celle observée avec le liraglutide (57,7 %, odds ratio à 1,13, p = 0,3184). Les principaux résultats de l'essai sont mentionnés dans la Figure 1 et le Tableau 3.

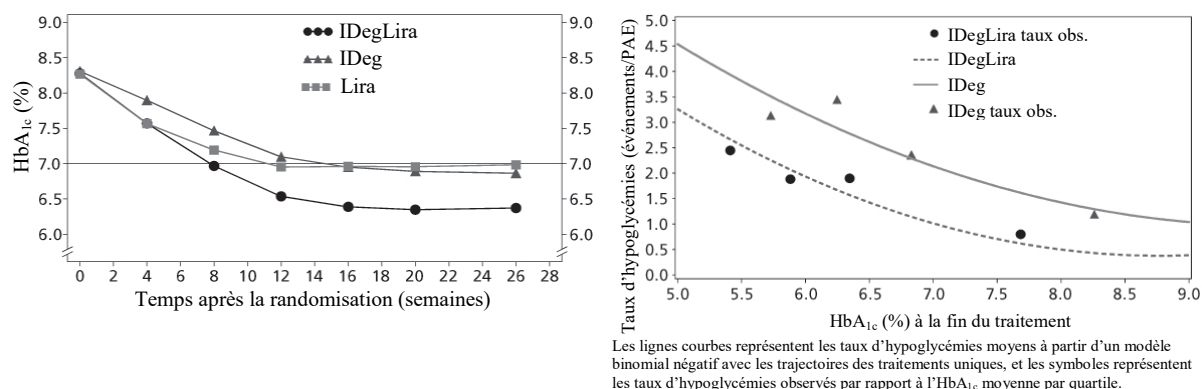
Les taux d'hypoglycémie confirmée étaient plus faibles avec Xultophy qu'avec l'insuline dégludec, indépendamment du contrôle glycémique, voir Figure 1.

Le taux d'hypoglycémies sévères, définies comme des épisodes nécessitant l'assistance d'une autre personne, par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) était de 0,01 (2 patients sur 825) avec Xultophy, de 0,01 (2 patients sur 412) avec l'insuline dégludec et de 0,00 (aucun des 412 patients) avec le liraglutide. Le taux d'évènements d'hypoglycémie nocturne était similaire avec le traitement par Xultophy et avec le traitement par insuline dégludec.

De manière générale, les patients traités avec Xultophy ont présenté moins d'effets indésirables gastro-intestinaux que ceux traités avec le liraglutide. Cela peut être dû à l'augmentation plus lente de la dose de liraglutide pendant l'initiation du traitement par Xultophy par rapport au liraglutide utilisé seul.

L'efficacité et la sécurité de Xultophy se sont maintenues durant 52 semaines de traitement. La diminution de l'HbA<sub>1c</sub> entre le début de l'étude et à l'issue des 52 semaines était de 1,84 % avec Xultophy, la différence liée au traitement étant estimée à -0,65 % par rapport au liraglutide (p < 0,0001) et à -0,46 % par rapport à l'insuline dégludec (p < 0,0001). Le poids a diminué de 0,4 kg,

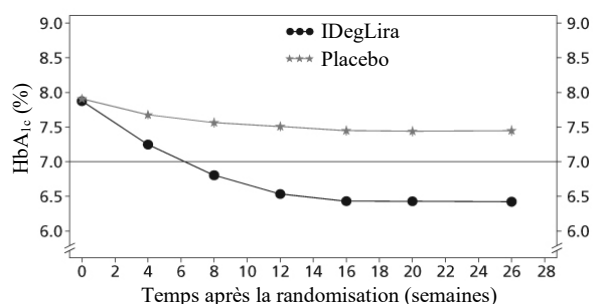
avec une différence liée au traitement étant estimée à -2,80 kg ( $p < 0,0001$ ) entre Xultophy et l'insuline dégludec. Le taux d'hypoglycémies confirmées est resté stable à 1,8 événement par patient-année d'exposition, une réduction significative du risque global d'hypoglycémies confirmées étant maintenue, par rapport à l'insuline dégludec.



IDegLira = Xultophy ; IDeg = insuline dégludec ; Lira = liraglutide ; taux obs. = taux observé ; PAE = patient-année d'exposition

**Figure 1 HbA<sub>1c</sub> moyenne (%) en fonction des semaines de traitement (à gauche) et taux d'hypoglycémies confirmées par patient-année d'exposition en fonction de l'HbA<sub>1c</sub> moyenne (%) (à droite) chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine seule ou associée à de la pioglitazone**

Xultophy en ajout à un sulfamide hypoglycémiant seul ou associé à de la metformine, a été étudié dans un essai randomisé, contrôlé versus placebo, mené en double aveugle, d'une durée de 26 semaines. Les principaux résultats de l'essai sont mentionnés dans la Figure 2 et le Tableau 3.



IDegLira = Xultophy

**Figure 2 HbA<sub>1c</sub> moyenne (%) en fonction des semaines de traitement chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous un sulfamide hypoglycémiant seul ou associé à de la metformine**

Le taux d'hypoglycémies sévères par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) était de 0,02 (2 patients sur 288) avec Xultophy et de 0,00 (0 patient sur 146) avec le placebo.

**Tableau 3 Résultats à 26 semaines – En ajout de médicaments hypoglycémiants oraux**

	Ajout à la metformine ± pioglitazone			Ajout au sulfamide hypoglycémiant ± metformine	
	Xultophy	Insuline dégludec	Liraglutide	Xultophy	Placebo
<b>n</b>	833	413	414	289	146
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Début → Fin de l'essai	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7,0	7,9→6,4	7,9→7,4
Changement moyen	-1,91	-1,44	-1,28	-1,45	-0,46
<i>Différence estimée</i>		<i>-0,47<sup>AB</sup> [-0,58 ; -0,36]</i>	<i>-0,64<sup>AB</sup> [-0,75 ; -0,53]</i>		<i>-1,02<sup>AB</sup> [-1,18 ; -0,87]</i>
<b>Patients (%) atteignant HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>					
Tous les patients	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8

<i>Odds ratio estimé</i>		2,38 <sup>B</sup> [1,78 ; 3,18]	3,26 <sup>B</sup> [2,45 ; 4,33]		11,95 <sup>B</sup> [7,22 ; 19,77]
<b>Patients (%) atteignant HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 %</b>					
Tous les patients	69,7	47,5	41,1	64,0	12,3
<i>Odds ratio estimé</i>		2,82 <sup>B</sup> [2,17 ; 3,67]	3,98 <sup>B</sup> [3,05 ; 5,18]		16,36 <sup>B</sup> [9,05 ; 29,56]
<b>Taux d'hypoglycémies confirmées* par patient-année d'exposition (pourcentage de patients)</b>					
<i>Taux estimé</i>	1,80 (31,9 %)	2,57 (38,6 %)	0,22 (6,8 %)	3,52 (41,7 %)	1,35 (17,1 %)
		0,68 <sup>AC</sup> [0,53 ; 0,87]	7,61 <sup>B</sup> [5,17 ; 11,21]		3,74 <sup>B</sup> [2,28 ; 6,13]
<b>Poids (kg)</b>					
Début → Fin de l'essai	87,2→86,7	87,4→89,0	87,4→84,4	87,2→87,7	89,3→88,3
Changement moyen	-0,5	1,6	-3,0	0,5	-1,0
<i>Différence estimée</i>		-2,22 <sup>AB</sup> [-2,64 ; -1,80]	2,44 <sup>B</sup> [2,02 ; 2,86]		1,48 <sup>B</sup> [0,90 ; 2,06]
<b>Glycémie à jeun (mmol/l)</b>					
Début → Fin de l'essai	9,2→5,6	9,4→5,8	9,0→7,3	9,1→6,5	9,1→8,8
Changement moyen	-3,62	-3,61	-1,75	-2,60	-0,31
<i>Différence estimée</i>		-0,17 [-0,41 ; 0,07]	-1,76 <sup>B</sup> [-2,0 ; -1,53]		-2,30 <sup>B</sup> [-2,72 ; -1,89]
<b>Dose à la fin de l'essai</b>					
Insuline dégludec (unités)	38	53	-	28	-
Liraglutide (mg)	1,4	-	1,8	1,0	-
<i>Différence estimée, dose d'insuline dégludec</i>		-14,90 <sup>AB</sup> [-17,14 ; -12,66]			-

Les valeurs de début d'essai, de fin d'essai et de changement ont été observées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Les intervalles de confiance à 95 % sont indiqués entre crochets ([...]).

\* L'hypoglycémie confirmée a été définie comme étant une hypoglycémie sévère (épisode nécessitant l'assistance d'une autre personne) et/ou une hypoglycémie mineure (glycémie < 3,1 mmol/l indépendamment des symptômes)

<sup>A</sup> Critères d'évaluation avec supériorité confirmée de Xultophy par rapport au comparateur

<sup>B</sup> p < 0,0001

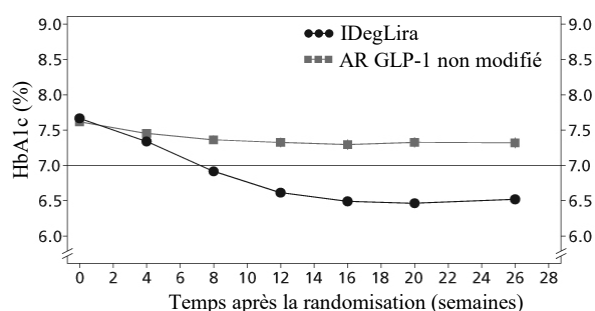
<sup>C</sup> p < 0,05

Dans un essai en ouvert comparant l'efficacité et la sécurité de Xultophy et de l'insuline glargine 100 unités/ml, tous deux en ajout aux iSGLT2 ± ADO, Xultophy était supérieur à l'insuline glargine en réduisant l'HbA<sub>1c</sub> moyenne après 26 semaines de 1,9 % (de 8,2 % à 6,3 %) versus 1,7 % (de 8,4 % à 6,7 %) avec une différence de traitement estimée à -0,36 % [-0,50 ; -0,21]. Comparativement à la valeur initiale, Xultophy n'a pas entraîné de changement dans le poids corporel moyen alors qu'une augmentation du poids moyen de 2,0 kg a été observée chez les patients traités par l'insuline glargine (différence de traitement estimée à -1,92 kg [IC à 95 % : -2,64 ; -1,19]). Le pourcentage de patients ayant présenté une hypoglycémie sévère ou symptomatique confirmée par une glycémie était de 12,9 % dans le groupe Xultophy et de 19,5 % dans le groupe de l'insuline glargine (le ratio estimé était de 0,42 [IC à 95 % : 0,23 ; 0,75]). La dose journalière moyenne d'insuline à la fin de l'essai était de 36 unités pour les patients traités avec Xultophy et 54 unités pour les patients traités avec l'insuline glargine.

#### En remplacement d'un traitement par agoniste des récepteurs du GLP-1

Le remplacement d'un traitement par agoniste des récepteurs du GLP-1 par Xultophy a été étudié par rapport à un traitement inchangé par agoniste des récepteurs du GLP-1 (administré conformément à l'AMM) dans un essai randomisé, mené en ouvert d'une durée de 26 semaines, chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous agoniste des récepteurs du GLP-1 et metformine seuls (74,2 %), ou en association à de la pioglitazone (2,5 %), à des sulfamides hypoglycémisants (21,2 %) ou aux deux (2,1 %).

Les principaux résultats de l'essai sont mentionnés dans la Figure 3 et le Tableau 4.



IDegLira = Xultophy, AR GLP-1 = agoniste des récepteurs du GLP-1

**Figure 3 HbA<sub>1c</sub> moyenne (%) par semaine de traitement chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous agonistes des récepteurs du GLP-1**

Le taux d'hypoglycémies sévères par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) était de 0,01 (1 patient sur 291) avec Xultophy et de 0,00 (0 patient sur 199) avec les agonistes des récepteurs du GLP-1.

**Tableau 4 Résultats à 26 semaines – En remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1**

	En remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1	
	Xultophy	Agoniste des récepteurs du GLP-1
<b>n</b>	292	146
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Début → Fin de l'essai	7,8 → 6,4	7,7 → 7,4
Changement moyen	-1,3	-0,3
<i>Différence estimée</i>		-0,94 <sup>AB</sup> [-1,11 ; -0,78]
<b>Patients (%) atteignant HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>		
Tous les patients	75,3	35,6
<i>Odds ratio estimé</i>		6,84 <sup>B</sup> [4,28 ; 10,94]
<b>Patients (%) atteignant HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 %</b>		
Tous les patients	63,0	22,6
<i>Odds ratio estimé</i>		7,53 <sup>B</sup> [4,58 ; 12,38]
<b>Taux d'hypoglycémies confirmées* par patient-année d'exposition (pourcentage de patients)</b>		
<i>Taux estimé</i>	2,82 (32,0 %)	0,12 (2,8 %)
		25,36 <sup>B</sup> [10,63 ; 60,51]
<b>Poids (kg)</b>		
Début → Fin de l'essai	95,6 → 97,5	95,5 → 94,7
Changement moyen	2,0	-0,8
<i>Différence estimée</i>		2,89 <sup>B</sup> [2,17 ; 3,62]
<b>Glycémie à jeun (mmol/l)</b>		
Début → Fin de l'essai	9,0 → 6,0	9,4 → 8,8
Changement moyen	-2,98	-0,60
<i>Différence estimée</i>		-2,64 <sup>B</sup> [-3,03 ; -2,25]
<b>Dose à la fin de l'essai</b>		
Insuline dégludec (unités)	43	La dose de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 n'a pas été modifiée par rapport au début de l'essai
Liraglutide (mg)	1,6	
<i>Différence estimée, dose d'insuline dégludec</i>		

Les valeurs de début d'essai, de fin d'essai et de changement ont été observées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Les intervalles de confiance à 95 % sont indiqués entre crochets ([...]).

\* L'hypoglycémie confirmée a été définie comme étant une hypoglycémie sévère (épisode nécessitant l'assistance d'une autre personne) et/ou une hypoglycémie mineure (glycémie < 3,1 mmol/l indépendamment des symptômes)

<sup>A</sup> Critères d'évaluation avec supériorité confirmée de Xultophy par rapport au comparateur

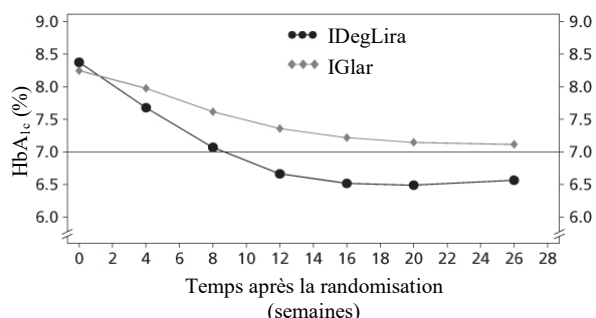
<sup>B</sup> p < 0,001

### En remplacement du traitement par insuline basale

Le remplacement de patients traités par l'insuline glargine (100 unités/ml) par Xultophy ou l'intensification de l'insuline glargine chez des patients insuffisamment contrôlés par l'insuline glargine (20-50 unités) et metformine ont été étudiés dans un essai de 26 semaines. La dose maximale autorisée dans l'essai était de 50 doses unitaires pour Xultophy tandis qu'il n'y avait pas de dose maximale pour l'insuline glargine. 54,3 % des patients traités avec Xultophy ont atteint la cible d'HbA<sub>1c</sub> < 7 % sans épisode d'hypoglycémie confirmée par rapport à 29,4 % des patients traités avec l'insuline glargine

(odds ratio à 3,24,  $p < 0,001$ ).

Les principaux résultats de l'essai sont mentionnés dans la Figure 4 et le Tableau 5.

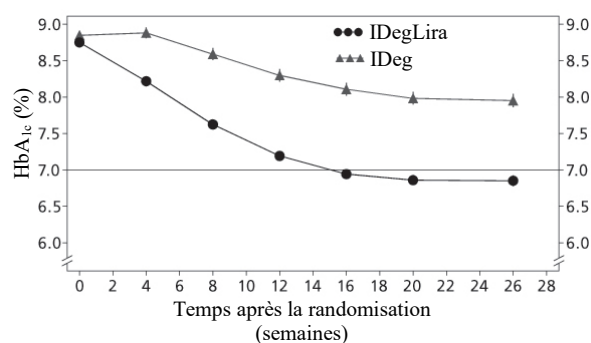


IDegLira = Xultophy, IGlar = insuline glargine

**Figure 4 HbA<sub>1c</sub> moyenne (%) par semaine de traitement chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous insuline glargine**

Le taux d'hypoglycémies sévères par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) était de 0,00 (0 patient sur 278) avec Xultophy et de 0,01 (1 patient sur 279) avec l'insuline glargine. Le taux d'évènements d'hypoglycémie nocturne était significativement plus bas avec Xultophy par rapport à l'insuline glargine (taux lié au traitement estimé à 0,17,  $p < 0,001$ ).

Dans un second essai, le remplacement de l'insuline basale par Xultophy ou insuline dégludec a été étudié dans un essai randomisé en double aveugle de 26 semaines chez des patients insuffisamment contrôlés par l'insuline basale (20-40 unités) et metformine seule ou en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou des glinides. L'insuline basale et le sulfamide hypoglycémiant ou des glinides ont été arrêtés au moment de la randomisation. La dose maximale autorisée était de 50 doses unitaires pour Xultophy et de 50 unités pour l'insuline dégludec. 48,7 % des patients traités avec Xultophy ont atteint la cible d'HbA<sub>1c</sub> < 7 % sans épisode d'hypoglycémie confirmée. Ce qui est un pourcentage significativement plus important que celui observé avec l'insuline dégludec (15,6 %, odds ratio à 5,57,  $p < 0,0001$ ). Les principaux résultats de l'essai sont mentionnés dans la Figure 5 et le Tableau 5.



IDegLira = Xultophy ; IDeg = insuline dégludec

**Figure 5 HbA<sub>1c</sub> (%) moyenne par semaine de traitement chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous insuline basale**

Le taux d'hypoglycémies sévères par patient-année d'exposition (pourcentage de patients) était de 0,01 (1 patient sur 199) avec Xultophy et de 0,00 (0 patient sur 199) avec l'insuline dégludec. Le taux d'évènements d'hypoglycémie nocturne était similaire entre le traitement par Xultophy et le traitement par insuline dégludec.

**Tableau 5 Résultats à 26 semaines – En remplacement d'une insuline basale**

	En remplacement de l'insuline glargine (100 unités/ml)		En remplacement d'une insuline basale (NPH, insuline détémir, insuline glargine)	
	Xultophy	Insuline glargine, sans	Xultophy	Insuline dégludec, 50 unités



		<b>limitation des doses</b>		<b>au maximum autorisées</b>
<b>n</b>	278	279	199	199
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b> Début → Fin de l'essai Changement moyen <i>Différence estimée</i>	8,4→6,6 -1,81	8,2→7,1 -1,13 <i>-0,59<sup>AB</sup> [-0,74 ; -0,45]</i>	8,7→6,9 -1,90	8,8→8,0 -0,89 <i>-1,05<sup>AB</sup> [-1,25 ; -0,84]</i>
<b>Patients (%) atteignant HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b> Tous les patients <i>Odds ratio estimé</i>	71,6	47,0 <i>3,45<sup>B</sup> [2,36 ; 5,05]</i>	60,3	23,1 <i>5,44<sup>B</sup> [3,42 ; 8,66]</i>
<b>Patients (%) atteignant HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 %</b> Tous les patients <i>Odds ratio estimé</i>	55,4	30,8 <i>3,29<sup>B</sup> [2,27 ; 4,75]</i>	45,2	13,1 <i>5,66<sup>B</sup> [3,37 ; 9,51]</i>
<b>Taux d'hypoglycémies confirmées* par patient-année d'exposition (pourcentage de patients)</b> <i>Taux estimé</i>	2,23 (28,4 %)	5,05 (49,1 %) <i>0,43<sup>AB</sup> [0,30 ; 0,61]</i>	1,53 (24,1 %)	2,63 (24,6 %) <i>0,66 [0,39 ; 1,13]</i>
<b>Poids (kg)</b> Début → Fin de l'essai Changement moyen <i>Différence estimée</i>	88,3→86,9 -1,4	87,3→89,1 1,8 <i>-3,20<sup>AB</sup> [-3,77 ; -2,64]</i>	95,4→92,7 -2,7	93,5→93,5 0,0 <i>-2,51<sup>B</sup> [-3,21 ; -1,82]</i>
<b>Glycémie à jeun (mmol/l)</b> Début → Fin de l'essai Changement moyen <i>Différence estimée</i>	8,9→6,1 -2,83	8,9→6,1 -2,77 <i>-0,01 [-0,35 ; 0,33]</i>	9,7→6,2 -3,46	9,6→7,0 -2,58 <i>-0,73<sup>C</sup> [-1,19 ; -0,27]</i>
<b>Dose à la fin de l'essai</b> Insuline (unités) Liraglutide (mg) <i>Différence estimée, dose d'insuline basale</i>	41 1,5	66 <sup>D</sup> - <i>-25,47<sup>B</sup> [-28,90 ; -22,05]</i>	45 1,7	45 - <i>-0,02 [-1,88 ; 1,84]</i>

Les valeurs de début d'essai, de fin d'essai et de changement ont été observées selon la méthode de la dernière observation rapportée. Les intervalles de confiance à 95 % sont indiqués entre crochets ([...]).

\* L'hypoglycémie confirmée a été définie comme étant une hypoglycémie sévère (épisode nécessitant l'assistance d'une autre personne) et/ou une hypoglycémie mineure (glycémie < 3,1 mmol/l indépendamment des symptômes)

<sup>A</sup> Critères d'évaluation avec supériorité confirmée de Xultophy par rapport au comparateur

<sup>B</sup> p < 0,0001

<sup>C</sup> p < 0,05

<sup>D</sup> La dose moyenne d'insuline glargine antérieure à l'essai était de 32 unités

Le traitement par Xultophy a été comparé à un schéma insulinique basal-bolus associant une insuline basale (insuline glargine 100 unités/ml) et une insuline bolus (insuline asparte) dans un essai de 26 semaines chez les patients ayant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé sous insuline glargine plus metformine et a démontré une réduction similaire de l'HbA<sub>1c</sub> dans les deux groupes (valeur moyenne diminuant de 8,2 % à 6,7 % dans les deux groupes). Dans chaque groupe 66 % - 67 % ont atteint une HbA<sub>1c</sub> < 7 %. Comparativement à la valeur initiale, il y a eu une réduction moyenne du poids corporel de 0,9 kg pour Xultophy et une augmentation moyenne de 2,6 kg pour les patients traités avec un schéma basal-bolus ; la différence liée au traitement a été estimée à -3,57 kg [IC à 95 % : -4,19 ; -2,95]. Le pourcentage de patients ayant présenté une hypoglycémie sévère ou symptomatique confirmée par glycémie était de 19,8 % dans le groupe Xultophy et de 52,6 % dans le groupe traité par un schéma insulinique basal-bolus ; le taux estimé de ratio était de 0,11 [IC à 95 % : 0,08 ; 0,17]. La dose journalière totale d'insuline à la fin de l'essai était de 40 unités pour les patients traités avec Xultophy et 84 unités (52 unités d'insuline basale et 32 unités d'insuline bolus) pour les patients traités par un schéma insulinique basal-bolus.

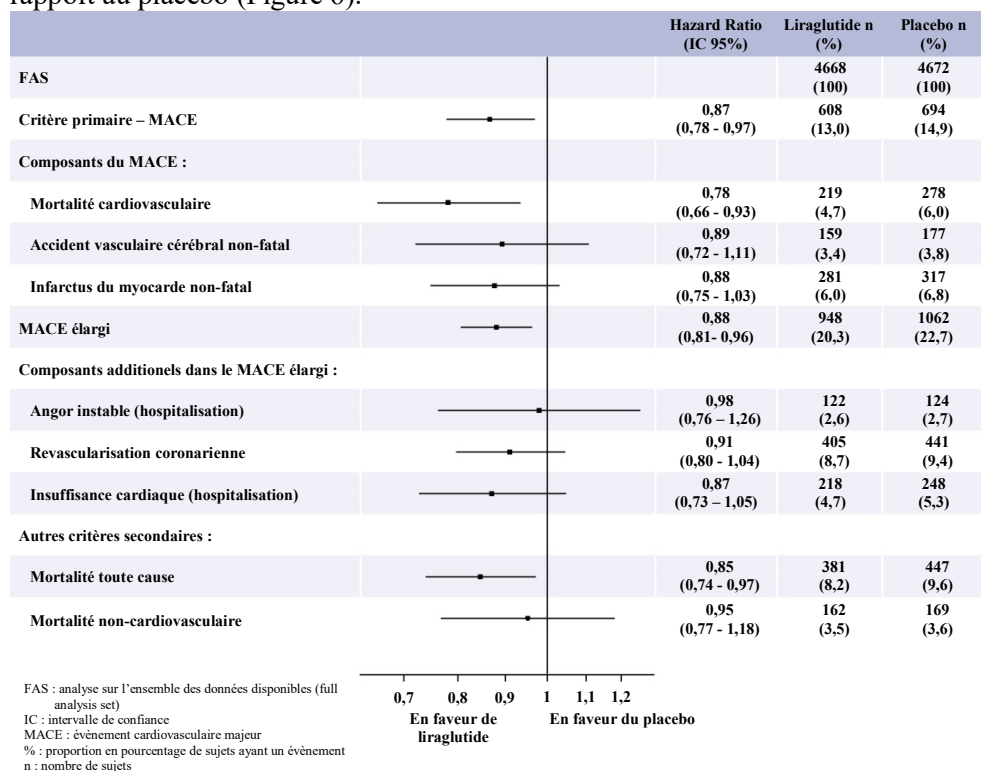
- Sécurité cardiovasculaire

Il n'y a pas eu d'essais cardiovasculaires réalisés avec Xultophy.

### Liraglutide (Victoza)

L'essai LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) est un essai clinique multicentrique, en double-aveugle, contrôlé versus placebo. 9 340 patients ont été randomisés afin de recevoir soit du liraglutide (4 668) soit un placebo (4 672), en association avec une prise en charge standard de l'HbA<sub>1c</sub> et des facteurs de risque cardiovasculaires. Le critère primaire, ou le statut vital en fin d'essai, était disponible pour respectivement 99,7 % et 99,6 % des patients randomisés pour recevoir soit du liraglutide soit du placebo. La durée de l'observation était de 3,5 années minimum et pouvait aller jusqu'à 5 ans maximum. La population de l'essai incluait des patients ≥ 65 ans (n = 4 329), des patients ≥ 75 ans (n = 836) et des patients présentant une insuffisance rénale légère (n = 3 907), modérée (n = 1 934) ou sévère (n = 224). L'âge moyen était de 64 ans et l'IMC moyen était de 32,5 kg/m<sup>2</sup>. L'ancienneté moyenne du diabète était de 12,8 ans.

Le critère primaire était le délai de survenue depuis la randomisation du premier événement cardiovasculaire majeur (MACE) : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non-fatal ou accident vasculaire cérébral non-fatal. Le liraglutide était supérieur dans la prévention du MACE par rapport au placebo (Figure 6).



**Figure 6 Analyses des types d'événements cardiovasculaires individuels (graphique en forêt) – Analyse de la population FAS**

Une réduction de l'HbA<sub>1c</sub> de l'inclusion jusqu'au 36<sup>ème</sup> mois a été observée avec le liraglutide par rapport au placebo, en ajout à une prise en charge standard (-1,16 % vs -0,77 % ; différence de traitement estimée [DTE] -0,40 % [-0,45 ; -0,34]).

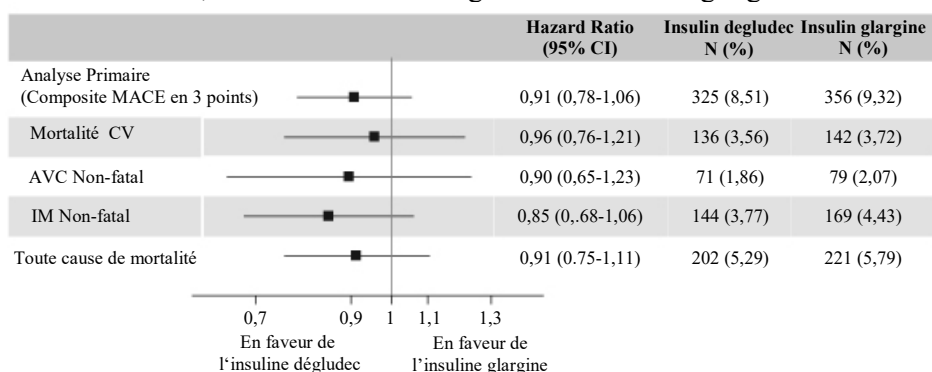
### Insuline dégludec (Tresiba)

DEVOTE est un essai clinique randomisé, en double-aveugle et mené en fonction des événements avec une durée moyenne de 2 ans comparant la sécurité cardiovasculaire de l'insuline dégludec versus l'insuline glargine (100 unités/ml) chez 7 637 patients présentant un diabète de type 2 avec un risque élevé d'événements cardiovasculaires.

L'analyse primaire était le délai de survenue, depuis la randomisation, du premier événement cardiovasculaire majeur (MACE) comprenant 3 composantes définies par mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal. L'essai a été conçu comme un essai de non-infériorité afin d'exclure une marge de risque pré-spécifiée de 1,3 pour le hazard ratio

du MACE comparant l'insuline dégludec à l'insuline glargine. La sécurité cardiovasculaire de l'insuline dégludec en comparaison à l'insuline glargine a été confirmée (Hazard Ratio 0,91 [0,78 ; 1,06]) (Figure 7).

La valeur de l'HbA<sub>1c</sub> à l'inclusion était de 8,4 % dans les deux groupes de traitement et après deux ans l'HbA<sub>1c</sub> était de 7,5 % avec l'insuline dégludec et l'insuline glargine.



n : nombre de sujets avec un premier événement confirmé pendant l'essai par le EAC (Comité d'arbitrage d'événements). % : Pourcentage de sujets avec un premier événement confirmé par le EAC relatif au nombre de sujets randomisés. EAC : comité d'arbitrage d'événements. CV : Cardiovasculaire. IM : Infarctus du myocarde. IC : Intervalle de confiance à 95 %.

**Figure 7 Graphique en forêt de l'Analyse du critère composite MACE en 3 points et des critères d'évaluation cardiovasculaires individuels dans DEVOTE**

- **Sécrétion de l'insuline / fonction bêta-cellulaire**

Xultophy améliore la fonction bêta-cellulaire par rapport à l'insuline dégludec, telle que mesurée selon l'évaluation du modèle d'homéostasie de la fonction bêta-cellulaire (HOMA-B). Une amélioration de la sécrétion d'insuline, en réponse à un test réalisé après un repas standard, a été démontrée par rapport à l'insuline dégludec chez 260 patients diabétiques de type 2 après 52 semaines de traitement. Il n'y a pas de données disponibles au-delà de 52 semaines de traitement.

- **Pression artérielle**

Chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine seule ou associée à de la pioglitazone, Xultophy a diminué la pression artérielle systolique moyenne de 1,8 mmHg, par rapport à une diminution de 0,7 mmHg avec l'insuline dégludec et de 2,7 mmHg avec le liraglutide. Chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous sulfamide hypoglycémiant seul ou associé à la metformine, la diminution était de 3,5 mmHg avec Xultophy et de 3,2 mmHg avec le placebo. Les différences n'étaient pas statistiquement significatives. Dans les trois essais chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous insuline basale, la pression artérielle systolique a diminué de 5,4 mmHg avec Xultophy et de 1,7 mmHg avec l'insuline dégludec, avec une différence liée au traitement statistiquement significative estimée à -3,71 mmHg (p = 0,0028). La pression artérielle systolique a diminué de 3,7 mmHg avec Xultophy versus 0,2 mmHg avec l'insuline glargine, avec une différence liée au traitement statistiquement significative estimée à -3,57 mmHg (p < 0,001) et a diminué de 4,5 mmHg avec Xultophy versus 1,16 mmHg avec l'insuline glargine U100 plus l'insuline aspartate, avec une différence liée au traitement statistiquement significative de -3,70 mmHg (p=0,0003).

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xultophy dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique avec le traitement du diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Globalement, les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline dégludec et du liraglutide n'ont pas été affectées de manière cliniquement pertinente lors de leur administration conjointe sous forme de

Xultophy, par rapport aux injections indépendantes d'insuline dégludec et de liraglutide.

Les éléments suivants reflètent les propriétés pharmacocinétiques de Xultophy, à moins qu'une indication ne stipule que les données présentées ne soient valables que pour l'administration d'insuline dégludec seule ou de liraglutide seul.

### Absorption

L'exposition totale à l'insuline dégludec était équivalente après administration de Xultophy et après administration d'insuline dégludec seule, tandis que la  $C_{max}$  était plus élevée de 12 %. L'exposition totale au liraglutide était équivalente après administration de Xultophy et après administration de liraglutide seul, tandis que la  $C_{max}$  était plus basse de 23 %. Les différences sont considérées comme n'étant pas pertinentes sur le plan clinique car Xultophy a été initié et titré en fonction des cibles de glycémie des patients individuels.

Une analyse pharmacocinétique de population a montré que l'exposition à l'insuline dégludec et au liraglutide augmente de manière proportionnelle avec la dose de Xultophy dans la totalité de l'intervalle de doses.

Le profil pharmacocinétique de Xultophy est cohérent avec une administration une fois par jour, et la concentration à l'équilibre de l'insuline dégludec et du liraglutide est atteinte après 2 à 3 jours d'administration quotidienne.

### Distribution

L'insuline dégludec et le liraglutide se lient largement aux protéines plasmatiques (respectivement > 99 % et > 98 %).

### Biotransformation

#### *Insuline dégludec*

La dégradation de l'insuline dégludec est semblable à celle de l'insuline humaine. Tous les métabolites formés sont inactifs.

#### *Liraglutide*

Durant les 24 heures suivant l'administration d'une dose unique de [<sup>3</sup>H]-liraglutide radiomarqué à des patients sains, le principal composant plasmatique était le liraglutide intact. Deux métabolites plasmatiques mineurs ont été détectés ( $\leq 9$  % et  $\leq 5$  % de la radioactivité plasmatique totale). Le liraglutide est métabolisé de la même manière que les grosses protéines et aucun organe en particulier n'a été identifié comme étant la voie d'élimination principale.

### Élimination

La demi-vie de l'insuline dégludec est d'environ 25 heures, et celle du liraglutide, d'environ 13 heures.

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

L'âge n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de Xultophy d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des patients adultes jusqu'à 83 ans traités avec Xultophy.

#### *Sexe*

Le sexe n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de Xultophy d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population.

### Origine ethnique

L'origine ethnique n'a aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de Xultophy d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des personnes d'ethnie blanche, noire, indienne, asiatique et hispanique.

### Insuffisance rénale

#### *Insuline dégludec*

Aucune différence de la pharmacocinétique de l'insuline dégludec n'a été observée entre les patients sains et les patients présentant une insuffisance rénale.

#### *Liraglutide*

L'exposition au liraglutide s'est révélée plus faible chez les patients qui présentaient une insuffisance rénale par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. L'exposition au liraglutide a diminué de 33 %, 14 %, 27 % et 26 % chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine  $Cl_{cr}$  de 50 à 80 ml/min), modérée ( $Cl_{cr}$  de 30 à 50 ml/min), sévère ( $Cl_{cr}$  < 30 ml/min) et en insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse, respectivement. De même, dans un essai clinique de 26 semaines chez des patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale modérée ( $Cl_{cr}$  de 30 à 59 ml/min), l'exposition au liraglutide était diminuée de 26 % en comparaison aux résultats observés dans un essai clinique chez des patients diabétiques de type 2 présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère.

### Insuffisance hépatique

#### *Insuline dégludec*

Aucune différence de la pharmacocinétique de l'insuline dégludec n'a été observée entre les patients sains et les patients présentant une insuffisance hépatique.

#### *Liraglutide*

La pharmacocinétique du liraglutide a été évaluée chez des patients présentant un degré variable d'insuffisance hépatique dans un essai en dose unique. L'exposition au liraglutide a diminué de 13 à 23 % chez les patients qui présentaient une insuffisance hépatique légère à modérée par rapport aux patients sains. L'exposition était significativement diminuée (44 %) chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child Pugh > 9).

### Population pédiatrique

Aucune étude portant sur Xultophy n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Pour soutenir le programme de développement clinique, le programme de développement non clinique de l'association d'insuline dégludec et de liraglutide a comporté des études combinées pivots de toxicité d'une durée allant jusqu'à 90 jours chez une seule espèce pertinente (rats Wistar). La tolérance locale a été évaluée chez les lapins et chez les cochons.

Les données non cliniques de sécurité issues des études de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé d'éléments préoccupants pour la sécurité humaine.

Les réactions tissulaires locales dans les deux études chez les lapins et les cochons étaient des réactions inflammatoires, respectivement limitées et légères.

Aucune étude portant sur l'association d'insuline dégludec et de liraglutide n'a été menée pour évaluer la carcinogénèse, la mutagénèse ou l'atteinte de la fertilité. Les données suivantes se basent sur des études portant sur l'insuline dégludec et sur le liraglutide individuellement.

#### *Insuline dégludec*

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé d'éléments

préoccupants pour la sécurité humaine.

Le rapport du pouvoir mitogène sur le potentiel métabolique de l'insuline dégludec est semblable à celui de l'insuline humaine.

### *Liraglutide*

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Des tumeurs non létales des cellules C de la thyroïde ont été observées lors d'études de carcinogénicité sur deux ans chez le rat et la souris. Chez le rat, aucune dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a été observée. Ces tumeurs n'ont pas été observées chez des singes traités pendant 20 mois. Ces résultats décrits chez les rongeurs sont dus à un mécanisme non génotoxique, spécifique, médié par les récepteurs du GLP-1, auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. La pertinence de ces résultats pour l'homme est probablement faible mais ne peut pas être complètement exclue. Aucun autre type de tumeurs liées au traitement n'a été identifié.

Les études effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucun effet délétère direct sur la fertilité mais une légère augmentation des morts embryonnaires précoces a été observée à la dose la plus élevée. L'administration de liraglutide en milieu de gestation a entraîné une perte de poids maternelle et une diminution de la croissance fœtale, avec des effets ambigus sur la cage thoracique chez le rat et une modification du squelette chez le lapin. Chez les rats exposés au liraglutide, on a observé un ralentissement de la croissance néonatale, qui a persisté après le sevrage chez le groupe recevant des doses élevées. Il n'est pas établi si le retard de croissance des jeunes rats est imputable à une consommation de lait réduite due à un effet direct du GLP-1 ou à une baisse de la production de lait maternel induite par une réduction de l'apport calorique.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Glycérol

Phénol

Acétate de zinc

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Certaines substances mélangées à Xultophy peuvent entraîner une dégradation des substances actives.

Xultophy ne doit pas être ajouté aux solutés de perfusion.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

Après la première ouverture, le médicament peut être conservé pendant 21 jours à une température ne dépassant pas 30°C. Le médicament doit être jeté 21 jours après sa première ouverture.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Avant la première ouverture : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler. Conserver le capuchon sur le stylo prérempli, à l'abri de la lumière.

Après la première ouverture : à conserver à une température maximale de 30°C ou à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le capuchon sur le stylo prérempli, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première ouverture, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Solution de 3 ml en cartouche (verre de type 1) munie d'un piston (halobutyle) et d'un bouchon (halobutyle/polyisoprène) contenue dans un stylo prérempli multidose jetable en polypropylène, polycarbonate et acrylonitrile butadiène styrène.

Boîtes de 1, 3, 5 et emballage multiple contenant 10 stylos préremplis (2 boîtes de 5).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Le stylo prérempli est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoTwist ou NovoFine d'une longueur maximale de 8 mm et d'un diamètre minimal de 32G.

Le stylo prérempli est réservé à l'utilisation par un seul patient.

Xultophy ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas limpide et incolore.

Xultophy ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Une aiguille neuve doit toujours être fixée avant chaque utilisation. Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées. Le patient doit jeter l'aiguille après chaque injection.

En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Consulter la notice pour des instructions détaillées d'utilisation.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 18 Septembre 2014  
Date de dernier renouvellement : 08 Juillet 2019

#### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANNEXE II**

- A. FABRICANTS DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANTS DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse des fabricants des substances actives d'origine biologique

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

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

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra fournir, avant la mise sur le marché, des supports d'éducation à tous les médecins et infirmiers/ères susceptibles d'être impliqués dans le traitement et la prise en charge des patients diabétiques, ainsi qu'à tous les pharmaciens susceptibles

de délivrer Xultophy.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre pour approbation à l'Autorité nationale compétente de chaque Etat membre le contenu final et les modalités de distribution des supports d'éducation avec un plan de communication, avant la distribution de ces supports d'éducation dans l'Etat membre concerné.

Les supports d'éducation ont pour but de sensibiliser au fait que Xultophy contient une association fixe d'insuline dégludec et de liraglutide (un médicament à base de GLP-1) et de réduire le risque d'erreurs médicamenteuses avec Xultophy.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra s'assurer que les professionnels de santé sont bien informés que tous les patients, chez lesquels Xultophy est prescrit, doivent être formés à l'utilisation correcte du stylo prérempli, avant la prescription ou la délivrance de Xultophy.

Les supports d'éducation devront contenir :

- le résumé des caractéristiques du produit et la notice ;
- une brochure à destination des professionnels de santé contenant les principaux éléments suivants :
  - ce médicament contient une association fixe d'insuline dégludec et de liraglutide (un médicament à base de GLP-1), ce qui constitue un nouveau paradigme dans le traitement des patients diabétiques de type 2. Dans ce contexte, les précautions importantes indiquées dans le RCP devront être mises en évidence.
  - une explication claire de la posologie du médicament et de la signification du terme « dose unitaire » - avec une référence à la dose de chaque composant pour chaque dose unitaire
  - un rappel à la nécessité de déclarer toutes les erreurs médicamenteuses indépendamment du fait qu'elles aient ou non conduit à un évènement indésirable.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## **MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

### **EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

#### **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xultophy 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable  
insuline dégludec + liraglutide

#### **2. COMPOSITION EN PRINCIPES ACTIFS**

Un stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide dans 3 ml de solution  
1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec et 3,6 mg de liraglutide  
Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide

#### **3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Glycérol, phénol, acétate de zinc, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables

#### **4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

1 x 3 ml  
3 x 3 ml  
5 x 3 ml

#### **5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Recommandé pour être utilisé avec les aiguilles NovoTwist ou NovoFine à usage unique  
Les aiguilles ne sont pas incluses  
Lire la notice avant utilisation  
Voie sous-cutanée

#### **6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

#### **7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**

N'utilisez la solution que si elle est limpide et incolore  
Réservé à l'utilisation par un seul patient  
Ne pas prélever la solution du stylo

#### **8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après la première ouverture : à utiliser dans les 21 jours

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Après la première ouverture : à conserver à une température maximale de 30°C ou à conserver au réfrigérateur

Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Jeter l'aiguille après chaque injection

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/947/001 1 stylo prérempli  
EU/1/14/947/002 3 stylos préremplis  
EU/1/14/947/003 5 stylos préremplis

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xultophy

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU STYLO**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Xultophy 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable  
insuline dégludec + liraglutide  
Voie SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

3 ml

**6. AUTRES**

Novo Nordisk A/S

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****ÉTIQUETTE DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (avec cadre bleu)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xultophy 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable  
insuline dégludec + liraglutide

**2. COMPOSITION EN PRINCIPES ACTIFS**

Un stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide dans 3 ml de solution  
1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec et 3,6 mg de liraglutide  
Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Glycérol, phénol, acétate de zinc, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

Emballage multiple : 10 stylos préremplis de 3 ml (2 boîtes de 5)

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Recommandé pour être utilisé avec les aiguilles NovoTwist ou NovoFine à usage unique  
Les aiguilles ne sont pas incluses  
Lire la notice avant utilisation  
Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**

N'utilisez la solution que si elle est limpide et incolore  
Réservé à l'utilisation par un seul patient  
Ne pas prélever la solution du stylo

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après la première ouverture : à utiliser dans les 21 jours

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Après la première ouverture : à conserver à une température maximale de 30°C ou à conserver au réfrigérateur

Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Jeter l'aiguille après chaque injection

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/947/004 10 stylos préremplis (2 boîtes de 5)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xultophy

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERNE****CARTON DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (sans cadre bleu)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Xultophy 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable  
insuline dégludec + liraglutide

**2. COMPOSITION EN PRINCIPES ACTIFS**

Un stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide dans 3 ml de solution  
1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec et 3,6 mg de liraglutide  
Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Glycérol, phénol, acétate de zinc, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

5 stylos préremplis de 3 ml. Élément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Recommandé pour être utilisé avec les aiguilles NovoTwist ou NovoFine à usage unique  
Les aiguilles ne sont pas incluses  
Lire la notice avant utilisation  
Voie sous-cutanée

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

**7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**

N'utilisez la solution que si elle est limpide et incolore  
Réservé à l'utilisation par un seul patient  
Ne pas prélever la solution du stylo

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après la première ouverture : à utiliser dans les 21 jours

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

Après la première ouverture : à conserver à une température maximale de 30°C ou à conserver au réfrigérateur

Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Jeter l'aiguille après chaque injection

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/14/947/004 10 stylos préremplis (2 boîtes de 5)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Xultophy

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

### **Xultophy 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable** insuline dégludec + liraglutide

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que Xultophy et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xultophy ?
3. Comment utiliser Xultophy ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Xultophy ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Xultophy et dans quel cas est-il utilisé ?**

##### **Dans quel cas Xultophy est-il utilisé**

Xultophy est utilisé pour améliorer le taux de sucre dans le sang chez les patients adultes diabétiques de type 2. Vous avez un diabète parce que votre corps :

- ne produit pas assez d'insuline pour contrôler votre taux de sucre dans le sang ou
- n'est pas capable d'utiliser l'insuline correctement.

##### **Comment agit Xultophy**

Xultophy contient deux substances actives qui aident votre corps à contrôler votre taux de sucre dans votre sang :

- l'insuline dégludec, une insuline basale à durée d'action prolongée qui diminue votre taux de sucre dans le sang ;
- le liraglutide, un analogue du GLP-1 qui aide votre corps à produire plus d'insuline durant les repas et à diminuer la quantité de sucre que votre organisme produit.

##### **Xultophy et les médicaments oraux pour le traitement du diabète**

Xultophy est utilisé avec des médicaments oraux pour le traitement du diabète (comme la metformine, la pioglitazone et les sulfamides hypoglycémifiants). Il est prescrit lorsque ces médicaments (utilisés seuls, ou avec un traitement par GLP-1 ou une insuline basale) ne suffisent pas pour contrôler votre taux de sucre dans le sang.

##### **Si vous utilisez un traitement par GLP-1**

Vous devez arrêter votre traitement par GLP-1 avant de commencer le traitement par Xultophy.

##### **Si vous utilisez une insuline**

Vous devez arrêter votre traitement par insuline avant de commencer le traitement par Xultophy.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Xultophy ?**



### **N'utilisez jamais Xultophy**

- si vous êtes allergique à l'insuline dégludec, au liraglutide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Xultophy.

- Si vous prenez aussi un sulfamide hypoglycémiant (comme le glimépiride ou le glibenclamide), votre médecin pourra vous demander de réduire votre dose de sulfamide hypoglycémiant en fonction de votre taux de sucre dans le sang.
- N'utilisez pas Xultophy si vous avez un diabète de type 1 ou une acidocétose (un état caractérisé par une accumulation d'acide dans le sang).
- L'utilisation de Xultophy n'est pas recommandée chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin ou un ralentissement de la vidange gastrique (gastroparésie diabétique).

Lors de l'utilisation de Xultophy, veuillez particulièrement faire attention en cas de :

- faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) – si votre taux de sucre dans le sang est bas, suivez les conseils de la rubrique 4 « Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) ».
- taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) – si votre taux de sucre dans le sang est élevé, suivez les conseils de la rubrique 4 « Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) ».
- Assurez-vous d'utiliser le bon produit – vérifiez toujours l'étiquette du stylo avant chaque injection afin d'éviter une confusion accidentelle entre Xultophy et d'autres produits.

### **Informations importantes à connaître avant d'utiliser ce médicament :**

Informez votre médecin si :

- vous avez des problèmes au niveau des yeux. Une amélioration rapide de l'équilibre du taux de sucre dans le sang peut entraîner une aggravation des troubles diabétiques au niveau des yeux, pendant une courte période. L'amélioration à long terme de l'équilibre du taux de sucre dans le sang peut diminuer les problèmes oculaires.
- vous avez ou avez eu une maladie de la thyroïde.

### **Informations importantes à connaître lors de l'utilisation de ce médicament :**

- si vous avez des douleurs intenses et persistantes au niveau de l'estomac, dites-le à votre médecin – cela pourrait être un signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite aiguë).
- une déshydratation (perte de liquides de l'organisme) peut survenir en cas de nausées ou de vomissements ou si vous avez la diarrhée – il est important de stopper la déshydratation en buvant beaucoup.

### **Modifications cutanées au site d'injection**

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir les modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaissement, un amincissement ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaissement (voir rubrique 3 « Comment utiliser Xultophy ? »). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

### **Enfants et adolescents**

Ne donnez pas ce médicament aux enfants ou adolescents car il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de Xultophy chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

### **Autres médicaments et Xultophy**

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang – il se peut donc que votre dose de Xultophy doive être modifiée.

Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement par Xultophy sont indiqués ci-dessous.

**Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer si vous prenez :**

- d'autres médicaments pour le traitement du diabète (comprimés ou injections)
- des sulfamides – contre les infections
- des stéroïdes anabolisants – tels que la testostérone
- des bêtabloquants – contre l'hypertension artérielle. Il peut alors être plus difficile de reconnaître les signes annonciateurs d'un faible taux de sucre dans le sang (voir rubrique 4 « Signes annonciateurs d'un faible taux de sucre dans le sang – ils peuvent apparaître soudainement »)
- de l'acide acétylsalicylique (et médicaments appelés « salicylés ») – contre la douleur et une légère fièvre
- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) – contre la dépression
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) – contre certains problèmes cardiaques ou l'hypertension artérielle.

**Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter si vous prenez :**

- du danazol – médicament ayant un effet sur l'ovulation
- des contraceptifs oraux – pilules contraceptives
- des hormones thyroïdiennes – en cas de maladie de la thyroïde
- de l'hormone de croissance – en cas d'un faible taux de l'hormone de croissance
- des médicaments appelés « glucocorticoïdes », tels que la cortisone – contre l'inflammation
- des médicaments appelés « sympathomimétiques », tels que l'épinéphrine (adrénaline), le salbutamol ou la terbutaline – contre l'asthme
- des diurétiques appelés « thiazidiques » – contre l'hypertension artérielle ou si votre corps retient trop d'eau (rétention hydrique).

**Octréotide et lanréotide** – utilisés pour le traitement de l'acromégalie (une maladie rare se caractérisant par un excès d'hormone de croissance). Ils peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

**Pioglitazone** – comprimés utilisés pour le traitement du diabète de type 2. Certains patients ayant un diabète de type 2 ancien, présentant une maladie cardiaque ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin immédiatement si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

**Warfarine et autres fluidifiants du sang** – médicaments utilisés pour empêcher la coagulation du sang. Si vous prenez de la warfarine ou d'autres fluidifiants du sang, dites-le à votre médecin car vous pourriez avoir besoin de passer des analyses sanguines plus souvent pour mesurer la fluidité de votre sang (test appelé International Normalised Ratio ou INR).

**Xultophy avec de l'alcool**

Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en Xultophy peuvent changer. Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Vous devez donc contrôler votre taux de sucre dans le sang plus souvent que d'habitude.

**Grossesse et allaitement**

N'utilisez pas Xultophy si vous êtes enceinte ou planifiez une grossesse. Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, dites-le à votre médecin. Les effets de Xultophy sur le bébé ne sont pas connus.

N'utilisez pas Xultophy si vous allaitez. On ne sait pas si Xultophy est excrété dans le lait maternel.

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Un taux faible ou élevé de sucre dans le sang peut affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines. Si votre taux de sucre dans le sang est faible ou élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées. Ceci peut représenter un danger pour vous ou pour les autres. Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule si :

- vous avez souvent un taux faible de sucre dans le sang
- vous avez des difficultés à reconnaître quand votre taux de sucre dans le sang est bas.

### **Information importante concernant certains composants de Xultophy**

Xultophy contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose. Xultophy est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment utiliser Xultophy ?**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Si vous êtes aveugle ou malvoyant et n'êtes pas en mesure de lire le compteur de dose sur le stylo, n'utilisez pas ce stylo sans assistance. Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui a été formée à l'utilisation du stylo prérempli Xultophy.

#### **Votre médecin vous dira :**

- la quantité de Xultophy dont vous aurez besoin chaque jour
- à quel moment contrôler votre taux de sucre dans le sang
- de quelle manière ajuster la dose.

L'administration de votre dose de Xultophy s'effectue par « doses unitaires ». Le compteur de dose sur le stylo indique le nombre de doses unitaires.

#### **Moment d'administration**

- Utilisez Xultophy une fois par jour, de préférence au même moment chaque jour. Choisissez un moment de la journée qui vous convient particulièrement bien.
- Lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser Xultophy au même moment chaque jour, il peut être utilisé à un moment différent de la journée. Assurez-vous de toujours respecter un intervalle minimum de 8 heures entre deux doses.
- Il n'est pas obligatoire d'utiliser Xultophy au moment d'un repas.
- Suivez toujours les conseils de votre médecin en ce qui concerne la dose et l'ajustement de la dose.
- Si vous souhaitez modifier votre régime alimentaire habituel, parlez-en d'abord à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère car un changement dans le régime alimentaire peut modifier vos besoins en Xultophy.

#### **Comment manipuler Xultophy**

Xultophy est un stylo sélecteur de dose prérempli.

- L'administration de Xultophy s'effectue par « doses unitaires ». Le compteur de dose sur le stylo indique le nombre de doses unitaires.
- Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec et 0,036 mg de liraglutide.
- La dose quotidienne maximale de Xultophy est de 50 doses unitaires (50 unités d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide).

Veillez lire attentivement les « Instructions d'utilisation » qui figurent au verso de cette notice et utilisez le stylo comme décrit.

Vérifiez toujours l'étiquette du stylo avant d'injecter votre médicament pour vous assurer que vous utilisez le bon stylo.

#### **Comment injecter**

Avant d'utiliser Xultophy pour la première fois, votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment effectuer l'injection.

- Xultophy doit être administré par injection sous la peau (sous-cutanée). Ne l’injectez pas dans une veine ou dans un muscle.
- Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont le dessus de la cuisse, le haut du bras ou le ventre (abdomen).
- Changez tous les jours de site d’injection au sein de la zone que vous utilisez afin de réduire le risque de développer des épaissements ou des amincissements de la peau (voir rubrique 4).
- Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. La réutilisation des aiguilles peut augmenter le risque d’obstruction des aiguilles et conduire à une erreur de dose. Jetez l’aiguille de manière sécurisée après chaque utilisation.
- N'utilisez pas une seringue pour prélever la solution du stylo afin d’éviter des erreurs de dose et un surdosage potentiel.

Les instructions détaillées d’utilisation figurent au verso de cette notice.

**N’utilisez jamais Xultophy :**

- Si le stylo est endommagé ou n’a pas été conservé correctement (voir rubrique 5).
- Si l’aspect du liquide que vous pouvez apercevoir par la fenêtre du stylo n’est pas limpide et incolore.

**Utilisation chez les patients âgés (65 ans et plus)**

Xultophy peut être utilisé chez les patients âgés mais si vous êtes âgé, il pourra être nécessaire de contrôler plus souvent votre taux de sucre dans le sang. Discutez des changements de votre dose avec votre médecin.

**Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie**

Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie, il pourra être nécessaire de contrôler plus souvent votre taux de sucre dans le sang. Discutez des changements de votre dose avec votre médecin.

**Si vous avez utilisé plus de Xultophy que vous n’auriez dû**

Si vous avez utilisé plus de Xultophy que vous n’auriez dû, votre taux de sucre dans le sang risque de baisser (hypoglycémie) ou vous risquez d’être pris de nausées ou de vomissements. Si votre taux de sucre dans le sang est bas, suivez les conseils de la rubrique 4 « Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) ».

**Si vous oubliez d’utiliser Xultophy**

Si vous oubliez une dose, injectez la dose oubliée lorsque vous vous en rendez compte en respectant un minimum de 8 heures entre deux doses. Si, au moment d’injecter votre dose habituelle suivante, vous vous rendez compte que vous avez oublié votre dose précédente, n’injectez pas de dose double.

**Si vous arrêtez d’utiliser Xultophy**

N’arrêtez pas d’utiliser Xultophy sans en avoir parlé à votre médecin. Si vous arrêtez d’utiliser Xultophy, cela peut entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang, voir les conseils de la rubrique 4 « Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) ».

Si vous avez d’autres questions sur l’utilisation de ce médicament, demandez plus d’informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

**4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables graves suivants peuvent survenir avec ce médicament :

- Faible taux de sucre dans le sang (très fréquent : pouvant affecter plus d’une personne sur 10). Si votre taux de sucre dans le sang est bas, vous pouvez vous évanouir (perdre connaissance). Une hypoglycémie grave peut entraîner des lésions cérébrales et menacer le pronostic vital. Si

vous ressentez les symptômes d'un faible taux de sucre dans le sang, prenez immédiatement des mesures pour augmenter votre taux de sucre dans le sang. Suivez les conseils du paragraphe « Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) », plus loin dans cette rubrique.

- Réaction allergique grave (réaction anaphylactique) (fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Si vous faites une réaction allergique grave à l'un des composants de Xultophy, arrêtez d'utiliser Xultophy et consultez immédiatement un médecin. Les signes d'une réaction allergique grave sont :

- les réactions locales s'étendent à d'autres parties de votre corps
- vous ne vous sentez soudainement pas bien et vous transpirez
- vous avez des difficultés à respirer
- vous avez un rythme cardiaque rapide ou des vertiges.

### **Modifications cutanées au site d'injection :**

Si vous injectez votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie), soit plus épais (lipohypertrophie) (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée ; la fréquence à laquelle cela se produit est indéterminée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs, un amincissement ou un épaissement. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

Les autres effets indésirables sont :

#### **Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Diminution de l'appétit, nausées ou vomissements, diarrhée, constipation, indigestion (dyspepsie), inflammation de la paroi de l'estomac (gastrite), douleur au niveau de l'estomac, brûlures d'estomac ou ballonnements – ils disparaissent généralement après quelques jours ou quelques semaines.
- Réactions au site d'injection. Les signes peuvent inclure ecchymose (bleu), saignement, douleur, rougeur, urticaire, gonflement ou démangeaisons – ils disparaissent habituellement après quelques jours. S'ils ne disparaissent pas après quelques semaines, consultez votre médecin. S'ils deviennent graves, arrêtez d'utiliser Xultophy et consultez immédiatement un médecin.
- Augmentation des enzymes pancréatiques, telles que la lipase et l'amylase.

#### **Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Urticaire (plaques rouges épaisses sur votre peau qui provoquent parfois des démangeaisons).
- Réactions allergiques (hypersensibilité), telles qu'une éruption cutanée, des démangeaisons et un gonflement du visage.
- Déshydratation (perte de liquides de l'organisme) – il est important de stopper la déshydratation en buvant beaucoup.
- Rots (éructations) et gaz (flatulences).
- Éruption cutanée.
- Démangeaisons.
- Fréquence cardiaque augmentée.
- Calculs biliaires.
- Inflammation de la vésicule biliaire.

#### **Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Inflammation du pancréas (pancréatite).
- Gonflement des bras ou des jambes (œdème périphérique) – au début de votre traitement par ce médicament, votre organisme peut retenir trop d'eau. Ceci provoque un gonflement autour de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement.

### **Effets généraux du traitement du diabète**

### ► **Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie)**

#### **Un faible taux de sucre dans le sang peut arriver si :**

- vous buvez de l'alcool
- vous faites plus d'exercices physiques que d'habitude
- vous ne mangez pas assez ou vous sautez un repas
- vous utilisez trop de Xultophy.

#### **Signes annonciateurs d'un faible taux de sucre dans le sang – ils peuvent apparaître soudainement :**

Maux de tête, difficulté d'élocution, rythme cardiaque rapide, sueurs froides, pâleur et froideur de la peau, nausées, sensation de faim excessive, tremblement, sentiment de nervosité ou d'anxiété, sensation de fatigue, faiblesse et somnolence inhabituelles, confusion, difficultés de concentration, modifications transitoires de votre vue.

#### **Si votre taux de sucre dans le sang est bas :**

- Avalez des comprimés de glucose ou un autre aliment riche en sucre, comme des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit (vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre, si nécessaire).
- Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez mesurer votre taux de sucre dans le sang plus d'une fois car votre taux de sucre dans le sang ne s'améliorera peut-être pas tout de suite.
- Attendez que les signes du faible taux de sucre dans le sang aient disparu ou que votre taux de sucre dans le sang se soit stabilisé. Puis continuez votre médicament comme d'habitude.

#### **Ce que les autres doivent faire si vous vous évanouissez :**

Dites à toutes les personnes avec lesquelles vous passez du temps que vous êtes diabétique. Dites-leur ce qui pourrait se passer si votre taux de sucre dans le sang devient faible, comme le risque d'évanouissement.

Dites-leur que, si vous vous évanouissez, elles doivent :

- vous allonger sur le côté
- appeler immédiatement un médecin
- **ne rien** vous donner à manger **ni** à boire parce que vous pourriez vous étouffer.

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement avec une injection de glucagon. Seule une personne ayant appris à le faire peut vous faire cette injection.

- Si on vous injecte du glucagon, vous devrez aussi absorber du sucre ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance.
- Si vous ne répondez pas à une injection de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.
- En absence de traitement, un faible taux de sucre dans le sang sévère peut causer des lésions cérébrales. Celles-ci peuvent être temporaires ou permanentes. Le faible taux de sucre dans le sang sévère peut même conduire au décès.

#### **Adressez-vous à votre médecin si :**

- votre taux de sucre dans le sang a été si bas que vous vous êtes évanoui
- vous avez reçu une injection de glucagon
- vous avez eu récemment plusieurs fois un faible taux de sucre dans le sang.

Il est peut-être nécessaire de modifier votre dose de Xultophy, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

### ► **Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)**

#### **Un taux élevé de sucre dans le sang peut survenir si :**

- vous buvez de l'alcool
- vous faites moins d'exercices physiques que d'habitude
- vous mangez plus que d'habitude

- vous avez une infection ou de la fièvre
- vous n'avez pas injecté suffisamment de Xultophy, vous prenez de façon répétée une dose de Xultophy inférieure à vos besoins, vous avez oublié d'utiliser Xultophy ou vous avez arrêté d'utiliser Xultophy sans en parler à votre médecin.

### **Signes annonciateurs d'un taux élevé de sucre dans le sang – ils apparaissent habituellement de façon progressive**

Sécheresse et rougeur de la peau, somnolence ou fatigue, sécheresse de la bouche, odeur fruitée (acétonique) de l'haleine, envie plus fréquente d'uriner, sensation de soif, perte d'appétit, nausées ou vomissements.

Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé « acidocétose ». Il s'agit d'une accumulation d'acide dans le sang parce que l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre. En absence de traitement, l'acidocétose peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

### **Si votre taux de sucre dans le sang est élevé :**

- Contrôlez votre taux de sucre dans le sang.
- Recherchez la présence de corps cétoniques dans votre sang ou vos urines.
- Appelez immédiatement un médecin.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Xultophy ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

### **Avant ouverture**

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler.

### **En cours d'utilisation**

Ne pas congeler. Vous pouvez garder Xultophy sur vous et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pendant 21 jours maximum. Le produit doit être jeté 21 jours après la première ouverture.

Conservez toujours le capuchon sur le stylo prérempli quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Xultophy**

- Les substances actives sont l'insuline dégludec et le liraglutide. Chaque ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec et 3,6 mg de liraglutide. Chaque stylo prérempli non utilisé (3 ml) contient 300 unités d'insuline dégludec et 10,8 mg de liraglutide.

- Les autres composants sont le glycérol, le phénol, l'acétate de zinc, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables. Voir également rubrique 2 « Information importante concernant certains composants de Xultophy » pour plus d'informations sur la teneur en sodium.

### **Qu'est-ce que Xultophy et contenu de l'emballage extérieur**

Xultophy est une solution limpide et incolore.

Boîtes de 1, 3, 5 et emballage multiple contenant 10 stylos de 3 ml (2 boîtes de 5). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danemark

**Maintenant, tournez la page pour les instructions d'utilisation de votre stylo prérempli.**

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.



## Instructions d'utilisation de Xultophy 100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable

**Veillez lire attentivement ces instructions** avant d'utiliser votre stylo prérempli Xultophy.

**N'utilisez pas le stylo si vous n'avez pas eu une formation adéquate** donnée par votre médecin ou votre infirmier/ère.

Commencez par vérifier votre stylo pour **vous assurer qu'il contient Xultophy 100 unités/ml + 3,6 mg/ml**, puis regardez les illustrations ci-dessous pour apprendre à connaître les différentes parties de votre stylo et de l'aiguille.

**Si vous êtes aveugle ou malvoyant et si vous ne pouvez pas lire le compteur de dose du stylo, n'utilisez pas ce stylo sans assistance.** Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui a été formée à l'utilisation du stylo prérempli Xultophy.

**Xultophy est un médicament qui contient de l'insuline dégludec et du liraglutide. L'administration de Xultophy s'effectue par « doses unitaires ».** Une dose unitaire contient 1 unité d'insuline dégludec + 0,036 mg de liraglutide.

Votre stylo est un stylo sélecteur de dose prérempli contenant 3 ml de solution de Xultophy. Il délivre des doses allant de :

- 1 dose unitaire
- jusqu'à **un maximum de 50 doses unitaires** (50 unités d'insuline dégludec + 1,8 mg de liraglutide)

Votre stylo délivre les doses par paliers d'une dose unitaire.

N'effectuez pas de conversion de votre dose. Le nombre de doses unitaires que vous sélectionnez correspond au chiffre affiché par le compteur de dose.

Votre stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoTwist ou NovoFine à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm et d'un diamètre minimal de 32 G. Les aiguilles ne sont pas incluses dans la boîte.

### **Information importante**

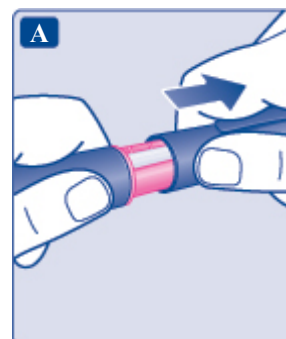
Accordez une attention particulière à ces instructions car elles sont importantes pour une utilisation du stylo de manière sécuritaire.

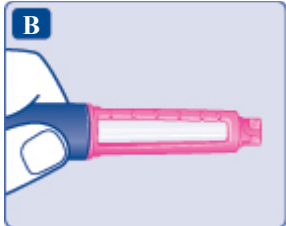
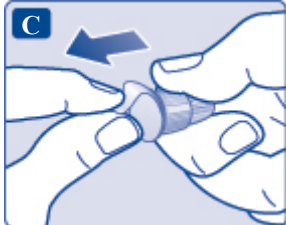
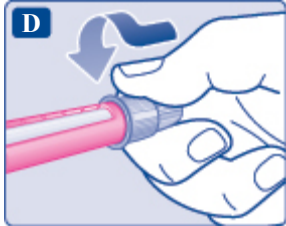
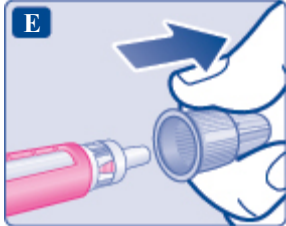
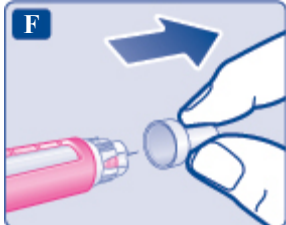
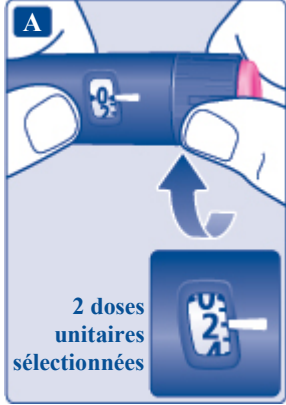
## Xultophy stylo prérempli et aiguille (exemple)



### 1 Préparation de votre stylo avec une aiguille neuve

- **Contrôlez le nom et l'étiquette de couleur** de votre stylo pour vous assurer qu'il contient Xultophy. Ceci est particulièrement important si vous utilisez plus d'un type de médicament injectable. Si vous n'utilisez pas le bon médicament, cela pourrait être néfaste pour votre santé.
- **Retirez le capuchon du stylo.**



<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vérifiez que la solution présente dans votre stylo est limpide et incolore.</b> Regardez à travers la fenêtre du stylo. Si la solution paraît trouble, n'utilisez pas le stylo.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prenez une aiguille neuve</b> et retirez la languette en papier.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Insérez l'aiguille de manière bien droite sur le stylo. Tournez jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée.</b></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.</b> Vous en aurez besoin après l'injection pour retirer l'aiguille du stylo de manière sécuritaire.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Retirez la protection interne de l'aiguille et jetez-la.</b> Si vous essayez de la remettre, vous risquez de vous piquer accidentellement avec l'aiguille. Une goutte de solution peut apparaître au bout de l'aiguille. Ceci est normal, mais vous devez quand même vérifier l'écoulement. <b>Ne mettez pas d'aiguille neuve</b> sur votre stylo tant que vous n'êtes pas prêt à effectuer l'injection.</li> </ul> <p>⚠ <b>Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection.</b> Ceci pourra prévenir le risque d'obstruction des aiguilles, de contamination, d'infection et de dose incorrecte.</p> <p>⚠ <b>N'utilisez jamais une aiguille pliée ou endommagée.</b></p>	
<p><b>2 Vérification de l'écoulement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tournez le sélecteur de dose afin de <b>sélectionner 2 doses unitaires.</b> Vérifiez que le compteur de dose affiche le chiffre 2.</li> <li>• Le compteur de dose et l'indicateur de dose montrent le nombre de doses unitaires de Xultophy que vous sélectionnez.</li> </ul>	 <p>2 doses unitaires sélectionnées</p>

- Maintenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.  
**Tapotez doucement le haut du stylo** plusieurs fois afin de laisser remonter les éventuelles bulles d'air vers le haut.



- **Appuyez sur le bouton de dose et maintenez-le enfoncé** jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à 0.  
Le chiffre 0 doit s'aligner en face de l'indicateur de dose.  
Une goutte de solution doit apparaître au bout de l'aiguille.

Une petite goutte peut rester au bout de l'aiguille, mais elle ne sera pas injectée.

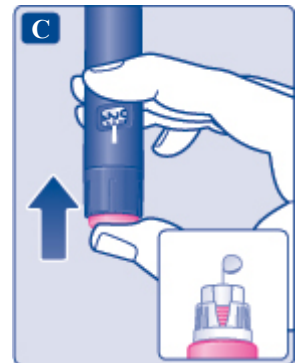
**Si aucune goutte n'apparaît**, répétez les étapes 2A à 2C jusqu'à 6 fois. S'il n'y a toujours pas de goutte, changez l'aiguille et répétez à nouveau les étapes 2A à 2C.

**Si vous ne voyez toujours pas de goutte de solution**, jetez le stylo et utilisez un stylo neuf.

- ⚠ **Assurez-vous toujours qu'une goutte apparaisse** au bout de l'aiguille avant d'injecter. Ceci permet de s'assurer de l'écoulement de la solution.

Si aucune goutte n'apparaît, vous **n'injecterez pas** de médicament, même si le compteur de dose bouge. **Cela peut indiquer que l'aiguille est bouchée ou endommagée.**

- ⚠ **Il est important de toujours contrôler l'écoulement avant de réaliser l'injection.** Si vous ne contrôlez pas l'écoulement, vous risquez de ne pas recevoir assez ou de recevoir trop de médicament ou de ne pas en recevoir du tout. Cela peut entraîner un taux élevé de sucre dans le sang.



### 3 Sélection de votre dose

- **Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner la dose dont vous avez besoin.**

Le compteur de dose indique la dose en doses unitaires.

Si vous n'avez pas sélectionné la bonne dose, vous pouvez tourner le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre pour sélectionner la dose correcte.

Le stylo vous permet de sélectionner jusqu'à 50 doses unitaires maximum.

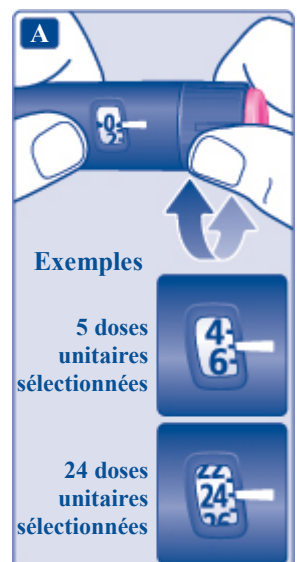
Le sélecteur de dose modifie le nombre de doses unitaires.


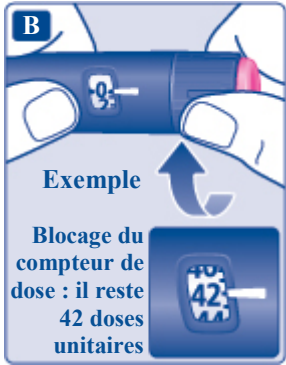
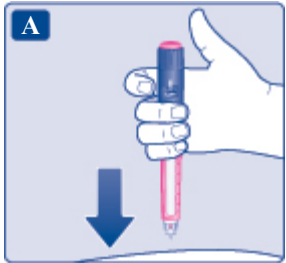
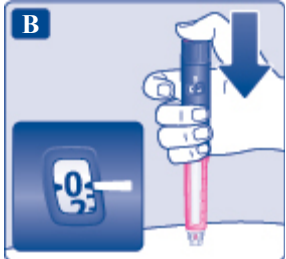
Seuls le compteur de dose et l'indicateur de dose montreront le nombre de doses unitaires que vous sélectionnez par dose.

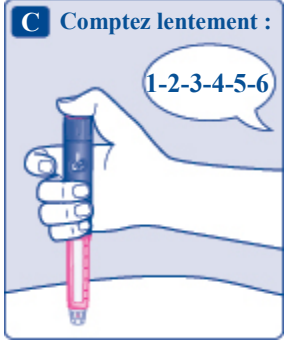
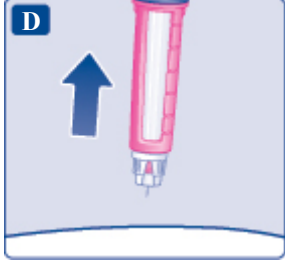
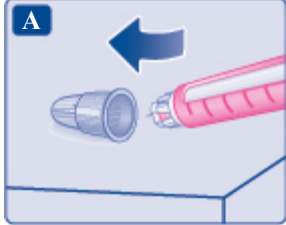
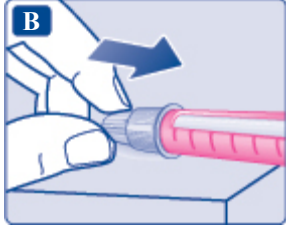
Vous pouvez sélectionner jusqu'à 50 doses unitaires par dose. Si votre stylo contient moins de 50 doses unitaires, le compteur de dose se bloque au nombre de doses unitaires restantes.

Le sélecteur de dose émet des clics différents lorsque vous le tournez dans un sens ou dans l'autre, ou lorsque vous dépassez le nombre de doses unitaires restantes. Ne comptez pas les clics du stylo.

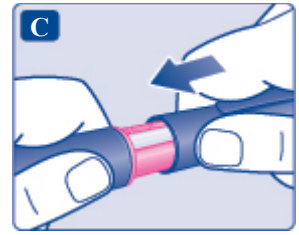
- ⚠ **Avant d'injecter le médicament, utilisez toujours le compteur de dose et l'indicateur de dose pour voir le nombre de doses unitaires sélectionné.**



<p>Ne comptez pas les clics du stylo. Si vous n'avez pas sélectionné et injecté la bonne dose, votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer.</p> <p>N'utilisez pas la graduation du stylo car elle ne donne qu'une indication approximative de la quantité de solution qui reste dans votre stylo.</p>	
<p><b>Quelle quantité de solution reste-t-il ?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La <b>graduation du stylo</b> vous donne une indication <b>approximative</b> de la quantité de solution qui reste dans votre stylo.</li> </ul>	<p><b>A</b></p>  <p>Quantité restante approximative</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Pour voir précisément combien il reste de solution</b>, utilisez le compteur de dose : Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que <b>le compteur de dose se bloque</b>. S'il indique 50, il reste <b>au moins 50</b> doses unitaires dans votre stylo. S'il indique <b>moins que 50</b>, le chiffre indiqué est le nombre de doses unitaires qui reste dans votre stylo.</li> <li>Si vous avez besoin de plus de médicament qu'il n'en reste dans votre stylo, vous pouvez diviser votre dose en utilisant deux stylos.</li> </ul> <p><b>⚠ Si vous divisez votre dose, soyez très vigilant pour calculer correctement.</b> En cas de doute, prenez toute la dose à partir d'un stylo neuf. Si vous ne divisez pas la dose correctement, vous risquez d'injecter trop peu ou trop de médicament, ce qui pourrait provoquer une augmentation ou une diminution de votre taux de sucre dans le sang.</p>	<p><b>B</b></p>  <p>Exemple</p> <p>Blocage du compteur de dose : il reste 42 doses unitaires</p>
<p><b>4 Injection de votre dose</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Insérez l'aiguille dans votre peau</b> comme votre médecin ou votre infirmier/ère vous l'a montré.</li> <li><b>Assurez-vous que vous pouvez voir le compteur de dose.</b> Ne le recouvrez pas avec vos doigts. Cela pourrait interrompre l'injection.</li> </ul>	<p><b>A</b></p> 
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Appuyez sur le bouton de dose et maintenez-le enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose affiche 0.</b> Le chiffre 0 doit s'aligner en face de l'indicateur de dose. Vous pourrez alors entendre ou sentir un clic.</li> </ul>	<p><b>B</b></p> 

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une fois que le compteur de dose est revenu à 0, <b>maintenez l'aiguille dans votre peau et comptez lentement jusqu'à 6.</b></li> <li>• Si l'aiguille est retirée prématurément, vous pourriez voir un flux de solution s'écoulant de la pointe de l'aiguille. Dans ce cas, toute la dose n'aura pas été délivrée, et vous devrez contrôler votre taux de sucre dans le sang plus souvent.</li> </ul>	<p><b>C</b> Comptez lentement :</p> 
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Retirez l'aiguille de votre peau.</b> Si du sang apparaît au niveau du site d'injection, appuyez légèrement. Ne frottez pas la zone.</li> </ul> <p>Vous pourrez éventuellement voir une goutte de solution au bout de l'aiguille après l'injection. Ceci est normal et n'affecte pas votre dose.</p> <p><b>⚠ Pour savoir combien de doses unitaires vous injectez, regardez toujours le compteur de dose.</b> Appuyez sur le bouton de dose et maintenez-le enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose indique 0. Si le compteur de dose ne revient pas sur 0, la dose n'a pas été totalement délivrée, ce qui peut entraîner un taux élevé de sucre dans le sang.</p> <p><b>Comment détecter qu'une aiguille est bouchée ou endommagée ?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si le compteur de dose n'affiche pas 0 alors que le bouton de dose a été maintenu enfoncé, l'aiguille que vous avez utilisée est peut-être bouchée ou endommagée.</li> <li>• Dans ce cas, vous <b>n'avez pas</b> reçu de médicament <b>du tout</b>, même si le compteur de dose a bougé par rapport à la dose sélectionnée au départ.</li> </ul> <p><b>Comment manipuler une aiguille bouchée ?</b> Changez l'aiguille comme décrit à la rubrique 5 et répétez toutes les étapes en commençant par la rubrique 1 « Préparation de votre stylo avec une aiguille neuve ». Assurez-vous que vous sélectionnez la totalité de la dose qu'il vous faut.</p> <p><b>Ne touchez jamais le compteur de dose en cours d'injection.</b> Cela pourrait interrompre l'injection.</p>	<p><b>D</b></p> 
<p><b>5 Après votre injection</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Placez l'extrémité de l'aiguille à l'intérieur du capuchon externe de l'aiguille</b>, sur une surface plane, sans toucher l'aiguille ni le capuchon externe.</li> </ul>	<p><b>A</b></p> 
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lorsque l'aiguille est recouverte, <b>emboîtez complètement et avec précaution le capuchon externe de l'aiguille.</b></li> <li>• <b>Dévissez l'aiguille</b> et jetez-la avec précaution selon les instructions de votre médecin ou de votre infirmière.</li> </ul>	<p><b>B</b></p> 

- **Remettez le capuchon sur** votre stylo après chaque utilisation pour protéger la solution de la lumière.
- Jetez toujours l'aiguille après chaque injection** afin de garantir l'utilisation d'une aiguille perforante et d'éviter l'obstruction des aiguilles. Si l'aiguille est bouchée, vous **n'injecterez pas** de médicament du tout.
- Lorsque le stylo est vide, jetez-le **sans** l'aiguille, selon les instructions de votre médecin, de votre infirmier/ère, de votre pharmacien ou des autorités locales.
- ⚠ **N'essayez jamais de remettre la protection interne de l'aiguille une fois que vous l'avez retirée de l'aiguille.** Vous risqueriez de vous piquer.
  - ⚠ **Retirez toujours l'aiguille de votre stylo après chaque injection.** Ceci pourra prévenir le risque d'obstruction des aiguilles, de contamination, d'infection, de fuite de la solution et de dose incorrecte.



- ⚠ **Informations supplémentaires importantes**
- **Ayez toujours sur vous un stylo de rechange et des aiguilles neuves** au cas où vous perdriez ou endommageriez votre stylo ou l'aiguille.
  - Tenez toujours votre stylo et vos aiguilles **hors de la vue et de la portée des autres personnes**, en particulier des enfants.
  - **Ne partagez jamais votre stylo** avec d'autres personnes. Votre médicament pourrait nuire à leur santé.
  - **Ne partagez jamais vos aiguilles** avec d'autres personnes. Cela pourrait entraîner des infections croisées.
  - Le personnel soignant **doit être très attentif lors de la manipulation des aiguilles usagées** afin de prévenir le risque de blessure avec l'aiguille et d'infection croisée.

### Entretien de votre stylo

- **Ne laissez pas le stylo dans une voiture** ou un autre endroit où il pourrait faire trop chaud ou trop froid.
- **Conservez votre stylo à une température ne dépassant pas 30°C.**
- **N'exposez pas votre stylo à la poussière, à la saleté ou à un liquide.**
- **Ne lavez pas votre stylo, ne le trempez pas et ne le graissez pas.** Vous pouvez, si nécessaire, le nettoyer à l'aide d'un chiffon imbibé de détergent doux.
- **Ne laissez pas tomber votre stylo** et ne le heurtez pas contre des surfaces dures.  
Si vous le laissez tomber ou si vous avez l'impression qu'il y a un problème, mettez une aiguille neuve et vérifiez l'écoulement avant de réaliser l'injection.
- **N'essayez pas de remplir votre stylo.** Une fois qu'il est vide, il doit être jeté.
- **N'essayez pas de réparer votre stylo** ou de le démonter.