

# Xultophy® - Riassunto delle caratteristiche del prodotto

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Una penna preriempita contiene 3 mL equivalenti a 300 unità di insulina degludec e 10,8 mg di liraglutide. Una dose unitaria contiene 1 unità di insulina degludec e 0,036 mg di liraglutide. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile. Soluzione isotonica, limpida e incolore.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Xultophy® è indicato per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato per migliorare il controllo glicemico in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico in associazione con altri medicinali orali per il trattamento del diabete. Per i risultati degli studi clinici riguardo alle combinazioni, agli effetti sul controllo glicemico, alle popolazioni studiate, vedere i paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Posologia** - Xultophy® si somministra una volta al giorno per via sottocutanea. Xultophy® può essere somministrato a qualsiasi ora del giorno, preferibilmente alla stessa ora ogni giorno. La dose di Xultophy® deve essere determinata sulla base delle necessità individuali dei pazienti. Si raccomanda di ottimizzare il controllo glicemico mediante aggiustamenti della dose sulla base della glicemia a digiuno. Un aggiustamento della dose può rendersi necessario se i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante. I pazienti che dimenticano una dose devono iniettarla non appena se ne accorgono e devono riprendere quindi lo schema di monosomministrazione giornaliera abituale. Deve essere sempre garantito un minimo di 8 ore tra un'iniezione e l'altra. Questo vale anche per i casi in cui la somministrazione alla stessa ora del giorno non sia possibile. Xultophy® si somministra dosi unitarie. Una dose unitaria contiene 1 unità di insulina degludec e 0,036 mg di liraglutide. La penna preriempita può erogare da 1 a 50 dosi unitarie in un'unica iniezione, con incrementi di una dose unitaria. La dose massima giornaliera di Xultophy® è 50 dosi unitarie (50 unità di insulina degludec e 1,8 mg di liraglutide). Il contatore della dose della penna mostra il numero delle dosi unitarie.

**In aggiunta a medicinali ipoglicemizzanti orali** - La dose iniziale raccomandata di Xultophy® è 10 dosi unitarie (10 unità di insulina degludec e 0,36 mg di liraglutide). Xultophy® può essere aggiunto al trattamento antidiabetico orale in corso. Quando Xultophy® viene aggiunto alla terapia con sulfanilurea, si deve considerare una riduzione della dose di sulfanilurea (vedere paragrafo 4.4).

#### Trasferimento dagli agonisti del recettore del GLP-1

La terapia con gli agonisti del recettore del GLP-1 deve essere interrotta prima di iniziare il trattamento con Xultophy®. Nel trasferimento dagli agonisti del recettore del GLP-1, la dose iniziale raccomandata di Xultophy® è 16 dosi unitarie (16 unità di insulina degludec e 0,6 mg di liraglutide) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Non si deve superare la dose iniziale raccomandata. Se il trasferimento avviene dagli agonisti del recettore del GLP-1 a lunga durata (ad esempio una dose somministrata una volta a settimana), l'azione prolungata deve essere considerata. Il trattamento con Xultophy® deve iniziare quando la dose successiva del recettore del GLP-1 ad azione prolungata deve essere somministrata. Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il trasferimento e nelle settimane seguenti.

#### Trasferimento da qualsiasi regime insulinico che include una componente di insulina basale

La terapia con altri regimi insulinici deve essere interrotta prima di iniziare il trattamento con Xultophy®. Nel trasferimento da qualsiasi altra terapia con insulina che include una componente di insulina basale, la dose iniziale raccomandata di Xultophy® è 16 dosi unitarie (16 unità di insulina degludec e 0,6 mg di liraglutide) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La dose iniziale raccomandata non deve essere superata, ma può essere ridotta in casi selezionati per evitare l'ipoglicemia. Si raccomanda un monitoraggio costante della glicemia durante il trasferimento e nelle settimane seguenti.

#### Popolazioni particolari

##### Pazienti anziani (≥65 anni)

Xultophy® può essere utilizzato in pazienti anziani. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia e aggiustare la dose su base individuale.

##### Compromissione della funzionalità renale

Quando Xultophy® viene somministrato a pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve, moderata o severa, occorre intensificare il monitoraggio della glicemia e aggiustare la dose su base individuale. L'uso di Xultophy® non può essere raccomandato in pazienti con malattia renale all'ultimo stadio (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

##### Compromissione della funzionalità epatica

Xultophy® può essere usato in pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata. Occorre intensificare il monitoraggio della glicemia e aggiustare la dose su base individuale. A causa della componente di liraglutide, Xultophy® non è raccomandato per l'uso in pazienti con compromissione della funzionalità epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

##### Popolazione pediatrica

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

##### Modo di somministrazione

Xultophy® è esclusivamente per uso sottocutaneo. Xultophy® non deve essere somministrato per via endovenosa o intramuscolare. Xultophy® si somministra per via sottocutanea tramite iniezione nella coscia, nella parte superiore del braccio o

nell'addome. I siti di iniezione devono essere sempre ruotati all'interno della stessa area per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4, e 4.8). Per ulteriori istruzioni sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Xultophy® non deve essere aspirato in una siringa dalla cartuccia della penna preriempita (vedere paragrafo 4.4). I pazienti devono essere istruiti ad utilizzare sempre un nuovo ago. Il riutilizzo degli aghi per penna da insulina aumenta il rischio di ostruzione degli aghi stessi, che può causare un dosaggio inferiore o un sovradosaggio. In presenza di aghi ostruiti, i pazienti devono seguire le istruzioni descritte nelle istruzioni per l'uso presenti nel foglio illustrativo (vedere paragrafo 6.6).

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

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

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** - Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio ematico dopo avere cambiato sito di iniezione da un'area interessata ad un'area non interessata; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

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

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

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

**Pancreatite acuta** - Pancreatite acuta è stata osservata durante l'uso di agonisti del recettore del GLP-1, incluso liraglutide. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta. Se si sospetta pancreatite, Xultophy® deve essere interrotto; se la pancreatite acuta viene confermata, il trattamento con Xultophy® non deve essere ripreso.

**Eventi avversi tiroidei** - Negli studi clinici condotti con agonisti del recettore del GLP-1, incluso liraglutide, sono stati riportati eventi avversi tiroidei come il gozzo e in particolare nei pazienti con patologie tiroidee preesistenti. Pertanto, Xultophy® deve essere usato con cautela in questi pazienti.

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

**Disidratazione** - Segni e sintomi di disidratazione, compresi compromissione della funzionalità renale e insufficienza renale acuta, sono stati riportati nel corso di studi clinici condotti con agonisti del recettore del GLP-1, incluso liraglutide che è un componente di Xultophy®. I pazienti trattati con Xultophy® devono essere informati del potenziale rischio

di disidratazione in caso di effetti indesiderati gastrointestinali e prendere precauzioni per evitare deplezione dei fluidi.

**Prevenzione di errori terapeutici** - I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta della penna prima di ogni iniezione al fine di evitare associazioni accidentali di Xultophy® e altri medicinali antidiabetici iniettabili. I pazienti devono controllare visivamente le unità misurate sul contatore della dose della penna. Pertanto, si richiede che i pazienti che si auto-iniettano possano leggere il contatore della dose sulla penna. I pazienti non vedenti o che hanno problemi di vista devono essere istruiti per avere sempre aiuto/assistenza di un'altra persona con una buona vista e istruita nell'utilizzo del dispositivo per insulina. Per evitare errori di dosaggio e potenziali sovradosaggi, i pazienti e gli operatori sanitari non devono mai usare una siringa per aspirare il medicinale dalla cartuccia della penna preriempita.

In presenza di aghi ostruiti, i pazienti devono seguire le istruzioni descritte nelle istruzioni per l'uso presenti nel foglio illustrativo (vedere paragrafo 6.6).

**Popolazioni non studiate** - Il trasferimento a Xultophy® da dosi di insulina basale <20 e >50 unità non è stato studiato. Non vi è nessuna esperienza clinica nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia di classe IV secondo la *New York Heart Association* (NYHA) e quindi Xultophy® non è raccomandato per l'uso in questi pazienti.

**Eccipienti** - Xultophy® contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, pertanto il medicinale è essenzialmente "senza sodio".

**Tracciabilità** Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

**Interazioni farmacodinamiche** - Non sono stati effettuati studi di interazione con Xultophy®. Varie sostanze alterano il metabolismo del glucosio e potrebbero rendere necessario un aggiustamento della dose di Xultophy®. Le seguenti sostanze possono ridurre il fabbisogno di Xultophy®: Medicinali antidiabetici, inibitori delle monoamminossidasi (IMAO), beta-bloccanti, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonamidi. Le seguenti sostanze possono aumentare il fabbisogno di Xultophy®: Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, simpaticomimetici, ormoni della crescita e danazolo. I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia. Octreotide e lanreotide possono aumentare o ridurre il fabbisogno di Xultophy®. L'alcool può intensificare o ridurre gli effetti ipoglicemici di Xultophy®.

**Interazioni farmacocinetiche** - I dati *in vitro* suggeriscono un basso potenziale di interazioni farmacocinetiche correlate all'interazione con il CYP e al legame delle proteine sia per liraglutide sia per l'insulina degludec. Il lieve ritardo nello svuotamento gastrico indotto da liraglutide può alterare l'assorbimento di medicinali orali assunti in concomitanza. Gli studi d'interazione non hanno mostrato alcun ritardo clinicamente rilevante nell'assorbimento.

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

**Paracetamolo** - Liraglutide non ha modificato l'esposizione totale di paracetamolo dopo una dose singola di 1.000 mg. La C<sub>max</sub> del paracetamolo è diminuita del 31% e il t<sub>max</sub> mediano è stato ritardato fino a 15 min. Non è richiesto un aggiustamento della dose per l'uso concomitante di paracetamolo.

**Atorvastatina** - Liraglutide non ha modificato l'esposizione totale di atorvastatina in maniera clinicamente rilevante dopo la somministrazione di una dose singola di atorvastatina da 40 mg. Pertanto, non è richiesto l'aggiustamento della dose di atorvastatina quando somministrata con liraglutide. La C<sub>max</sub> dell'atorvastatina è diminuita del 38% e il t<sub>max</sub> mediano è stato ritardato da 1 ora a 3 ore con liraglutide.

**Griseofulvina** - Liraglutide non ha modificato l'esposizione totale di griseofulvina dopo la somministrazione di una dose singola di griseofulvina da 500 mg. La C<sub>max</sub> della griseofulvina è aumentata del 37%, mentre il t<sub>max</sub> mediano non è cambiato. Non è richiesto l'aggiustamento della dose di griseofulvina e di altri composti con bassa solubilità ed elevata permeabilità.

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Orticaria
	Non comune	Ipersensibilità
	Non nota	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Ipoglicemia
	Comune	Appetito ridotto
	Non comune	Disidratazione
Disturbi del sistema nervoso	Comune	Capogiro
	Non comune	Disgeusia
	Patologie gastrointestinali	Comune
Non comune		Eruttazione, flatulenza
Non nota		Pancreatite (compresa pancreatite necrotizzante), svuotamento gastrico ritardato
Patologie epatobiliari	Non comune	Colelitiasi
	Non comune	Colicistite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Eruzione cutanea
	Non comune	Prurito
	Non comune	Lipodistrofia acquisita
	Non nota	Amiloidosi cutanea <sup>†</sup>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Reazione in sede di iniezione
	Non nota	Edema periferico
Esami diagnostici	Comune	Lipasi aumentata
	Comune	Amilasi aumentata
	Non comune	Frequenza cardiaca aumentata

**Digossina** - La somministrazione di una dose singola di digossina da 1 mg insieme a liraglutide ha portato a una riduzione dell'AUC della digossina del 16%; la C<sub>max</sub> è diminuita del 31%. Il tempo mediano alla concentrazione massima della digossina (t<sub>max</sub>) è stato ritardato da 1 ora a 1,5 ore. Sulla base di questi risultati non è richiesto l'aggiustamento della dose della digossina.

**Lisinopril** - La somministrazione di una dose singola di lisinopril da 20 mg insieme a liraglutide ha portato a una riduzione dell'AUC di lisinopril del 15%; la C<sub>max</sub> è diminuita del 27%. Il t<sub>max</sub> mediano di lisinopril è stato ritardato da 6 ore a 8 ore con liraglutide. Sulla base di questi risultati, non è richiesto l'aggiustamento della dose di lisinopril.

**Contraccettivi orali** - Liraglutide ha ridotto la C<sub>max</sub> di etinilestradiolo e levonorgestrel rispettivamente del 12% e del 13% successivamente alla somministrazione di una dose singola di un contraccettivo orale. Il t<sub>max</sub> è stato ritardato di 1,5 ore con liraglutide per entrambi i composti. Non si sono osservati effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione generale di etinilestradiolo o levonorgestrel. Si prevede pertanto che l'effetto contraccettivo non venga alterato in caso di somministrazione concomitante con liraglutide.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

**Gravidanza** Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Xultophy®, insulina degludec o liraglutide in donne in gravidanza. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza o se si verifica una gravidanza, il trattamento con Xultophy® deve essere interrotto. Studi sulla riproduzione animale con insulina degludec non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina degludec e l'insulina umana relativamente all'embriotossicità e alla teratogenicità. Gli studi su animali con liraglutide hanno evidenziato una tossicità riproduttiva, vedere paragrafo 5.3. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

**Allattamento** Non sono disponibili dati clinici relativi all'uso di Xultophy® durante l'allattamento. Non è noto se l'insulina degludec o liraglutide vengano escrete nel latte materno. Poiché non vi è esperienza, Xultophy® non deve essere usato durante l'allattamento al seno. Nei ratti, l'insulina degludec è stata secreta nel latte; la concentrazione nel latte era inferiore a quella nel plasma. Gli studi condotti su animali hanno mostrato che il trasferimento nel latte di liraglutide e dei metaboliti con relazione strutturale simile era basso. Gli studi non clinici con liraglutide hanno mostrato una riduzione della crescita neonatale correlata al trattamento in ratti lattanti (vedere paragrafo 5.3).

**Fertilità** Non sono disponibili dati clinici relativi all'effetto di Xultophy® sulla fertilità. Studi con l'insulina degludec sulla riproduzione animale non hanno rivelato effetti avversi per la fertilità. Ad eccezione di una leggera diminuzione del numero di attecchimenti, gli studi su animali con liraglutide non hanno indicato effetti negativi sulla fertilità.

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

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un veicolo o si utilizzano macchinari). I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze si deve considerare se sia opportuno guidare.

#### 4.8 Effetti indesiderati

**Riassunto del profilo di sicurezza** - Il programma di sviluppo clinico di Xultophy® ha incluso circa 1.900 pazienti trattati con Xultophy®. L'ipoglicemia e le reazioni avverse gastrointestinali sono state le reazioni avverse osservate più di frequente durante il trattamento con Xultophy® (vedere paragrafo 'Descrizione di reazioni avverse selezionate' sotto riportato).

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

<sup>†</sup>ADR da fonti post-marketing

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### Ipotiglicemia

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

### Reazioni allergiche

Con Xultophy® sono state segnalate reazioni allergiche (manifestatesi con segni e sintomi quali orticaria (0,3% dei pazienti trattati con Xultophy®), eruzione cutanea (0,7%), prurito (0,5%) e/o gonfiori del viso (0,2%). Pochi casi di reazioni anafilattiche con sintomi addizionali come ipotensione, palpitazioni, dispnea e edema sono stati riportati durante la commercializzazione di liraglutide. Le reazioni anafilattiche potrebbero essere potenzialmente letali.

### Reazioni avverse gastrointestinali

Le reazioni avverse gastrointestinali possono manifestarsi con maggiore frequenza all'inizio della terapia con Xultophy® e in genere si attenuano nell'arco di alcuni giorni o settimane di trattamento continuato. È stata segnalata nausea nel 7,8% dei pazienti, di natura transitoria nella maggior parte dei casi. La percentuale di pazienti per settimana che hanno segnalato nausea in qualsiasi momento durante il trattamento era inferiore al 4%. Diarrea e vomito sono stati segnalati rispettivamente nel 7,5% e nel 3,9% dei pazienti. La frequenza della nausea e della diarrea era 'Comune' per Xultophy® e 'Molto comune' per liraglutide. Inoltre, in non oltre il 3,6% dei pazienti trattati con Xultophy® sono stati segnalati stipsi, dispepsia, gastrite, dolore addominale, eruttazione, flatulenza, malattia da reflusso gastroesofageo, distensione dell'addome e appetito ridotto.

### Reazioni al sito di iniezione

Sono state segnalate reazioni al sito di iniezione (compresi ematoma, dolore, emorragia, eritema, noduli, tumefazione, alterazione del colore della pelle, prurito, calore e formazione di masse nel sito di iniezione) nel 2,6% dei pazienti trattati con Xultophy®. Queste reazioni di solito erano lievi e transitorie e normalmente scomparivano proseguendo il trattamento.

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Si possono verificare lipodistrofia (includendo lipoipertrofia, lipoatrofia) e amiloidosi cutanea nel sito di iniezione che rallentano l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area di iniezione può contribuire a ridurre o prevenire l'insorgenza di queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

### Frequenza cardiaca aumentata

Nel corso di studi clinici con Xultophy® è stato osservato un aumento medio della frequenza cardiaca di 2-3 battiti al minuto rispetto al baseline. Nello studio LEADER, nessun impatto clinico a lungo termine dell'aumento della frequenza cardiaca sul rischio di eventi cardiovascolari è stato osservato con liraglutide (un componente di Xultophy®) (vedere paragrafo 5.1).

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## 4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili dati limitati relativi al sovradosaggio di Xultophy®. Può svilupparsi ipoglicemia se la dose di Xultophy® somministrata a un paziente è più alta di quella necessaria.

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati per il diabete. Insuline e analoghi per iniezione, ad azione prolungata. Codice ATC: A10AE56.

**Meccanismo d'azione** - Xultophy® è un prodotto di associazione costituito da insulina degludec e liraglutide e possiede meccanismi di azione complementari per migliorare il controllo glicemico. L'insulina degludec è un'insulina basale che forma multi-esameri solubili quando viene iniettata per via sottocutanea, determinando un deposito da cui viene assorbita continuamente e lentamente nella circolazione portando a un effetto ipoglicemizzante uniforme e stabile dell'insulina degludec con una bassa variabilità da giorno a giorno dell'azione dell'insulina. L'insulina degludec si lega specificamente al recettore dell'insulina umana e induce gli stessi effetti farmacologici dell'insulina umana. L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina degludec è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori presenti sulle cellule muscolari e adipose e la simultanea inibizione del rilascio del glucosio dal fegato. Liraglutide è un analogo del peptide-1 simil-glucagone (GLP-1), con un'omologia di sequenza del 97% rispetto al GLP-1 umano, che si lega al recettore del GLP-1 (GLP-1R) attivandolo. A seguito di somministrazione per via sottocutanea, il profilo d'azione prolungato si basa su tre meccanismi: l'auto-associazione, che induce un assorbimento lento; il legame con l'albumina; e la maggiore stabilità enzimatica verso gli enzimi dipeptidil-peptidasi-IV (DPP-IV) ed endopeptidasi neutra (NEP), che ha come conseguenza una lunga emivita plasmatica. L'azione di liraglutide è mediata da un'interazione specifica con i recettori del GLP-1 e migliora il controllo glicemico riducendo la glicemia a digiuno e postprandiale.

Liraglutide stimola la secrezione di insulina e riduce la secrezione inappropriatamente elevata di glucagone in modo glucosio-dipendente. Quindi, quando la glicemia è elevata, la secrezione di insulina viene stimolata mentre viene inibita quella di glucagone. Contrariamente, durante l'ipoglicemia, liraglutide riduce la secrezione di insulina e non ostacola quella di glucagone. Il meccanismo ipoglicemizzante comporta anche un lieve ritardo nello svuotamento gastrico. Liraglutide riduce il peso corporeo e la massa grassa mediante meccanismi che comportano la diminuzione dell'appetito e il ridotto introito calorico. Il GLP-1 è un regolatore fisiologico dell'appetito e dell'assunzione di cibo, ma l'esatto meccanismo d'azione non è completamente chiaro. Negli studi su animali, la somministrazione periferica di liraglutide ne ha permesso l'assorbimento in specifiche regioni cerebrali deputate alla regolazione dell'appetito, dove liraglutide, attraverso un'attivazione specifica del GLP-1R, ha aumentato i principali segnali chiave della sazietà e diminuito quelli della fame, inducendo, quindi, una riduzione del peso corporeo. I recettori del GLP-1 sono anche espressi in sedi specifiche del cuore, del sistema vascolare, del sistema immunitario e dei reni. Nei modelli aterosclerotici di topo, liraglutide previene la progressione della placca aortica e riduce l'infiammazione nella placca. Inoltre, liraglutide ha effetti benefici sui lipidi plasmatici. Liraglutide non riduce le dimensioni di placche aterosclerotiche già formate.

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

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

**Efficacia e sicurezza clinica** - La sicurezza e l'efficacia di Xultophy® sono state valutate in sette studi clinici di fase 3 randomizzati, controllati, a gruppi paralleli in differenti popolazioni di soggetti con diabete di tipo 2 definiti da precedenti trattamenti antidiabetici. I trattamenti di confronto comprendevano insulina basale, terapia con GLP-1 RA, placebo e un regime basale-bolo. Gli studi hanno avuto una durata di 26 settimane randomizzando tra 199 e 833 pazienti a Xultophy®. Uno studio è stato ulteriormente esteso a 52 settimane. In tutti gli studi, la dose iniziale è stata somministrata secondo etichettatura ed è stato utilizzato un regime di titolazione due volte alla settimana per Xultophy® (vedere Tabella 2).

Lo stesso algoritmo di titolazione è stato applicato ai trattamenti di confronto che comprendevano insulina basale. In sei studi, Xultophy® ha prodotto miglioramenti clinicamente e statisticamente significativi nel controllo glicemico rispetto ai trattamenti di confronto come misurato dall'emoglobina glicata A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), mentre uno studio ha dimostrato una riduzione simile di HbA<sub>1c</sub> in entrambi i bracci di trattamento.

Tabella 2. Titolazione di Xultophy®

Glicemia prima di colazione*		Aggiustamento della dose (due volte alla settimana)
mmol/L	mg/dL	Xultophy® (dosi unitarie)
<4,0	<72	-2
4,0-5,0	72-90	0
>5,0	>90	+2

\*Glicemia auto-misurata. Nello studio che ha esaminato Xultophy® in aggiunta a sulfonilurea, l'obiettivo era 4,0-6,0 mmol/L

- Controllo glicemico

### In aggiunta a medicinali ipoglicemizzanti orali

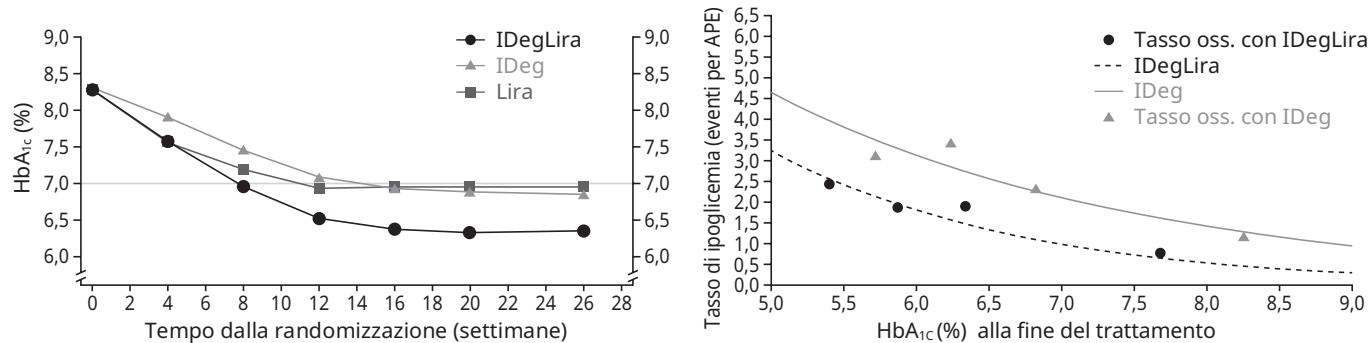
In uno studio controllato, randomizzato, in aperto della durata di 26 settimane l'aggiunta di Xultophy® a metformina in monoterapia o in associazione con pioglitazone, il 60,4% dei pazienti trattati con Xultophy® ha raggiunto il valore desiderato di HbA<sub>1c</sub> <7% senza episodi ipoglicemici confermati dopo 26 settimane di trattamento. La percentuale era significativamente maggiore rispetto a quella osservata con l'insulina degludec (40,9%, odds ratio 2,28, p<0,0001) e simile a quella riscontrata con liraglutide (57,7%, odds ratio 1,13, p=0,3184). I risultati chiave dello studio sono elencati in Figura 1 e Tabella 3.

I tassi di ipoglicemia confermata erano inferiori con Xultophy® rispetto all'insulina degludec, indipendentemente dal controllo glicemico; vedere Figura 1. Il tasso per paziente-anno di esposizione (percentuale di pazienti) dell'ipoglicemia severa definita come episodio che necessita dell'assistenza di un'altra persona era 0,01 (2 pazienti su 825) per Xultophy®, 0,01 (2 pazienti su 412) per insulina degludec e 0,00 (0 pazienti su 412) per liraglutide. Il tasso di eventi ipoglicemici notturni era simile con il trattamento Xultophy® ed insulina degludec.

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

L'efficacia e la sicurezza di Xultophy® sono state mantenute fino a 52 settimane di trattamento. La riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> dal basale a 52 settimane è stata dell'1,84% con Xultophy®, con una differenza stimata tra i trattamenti di -0,65% rispetto a liraglutide (p<0,0001) e -0,46% rispetto ad insulina degludec (p<0,0001). Il peso corporeo è stato ridotto di 0,4 kg con una differenza stimata tra i trattamenti con Xultophy® e insulina degludec di -2,80 kg (p<0,0001), mentre il tasso di ipoglicemia confermata è rimasto di 1,8 eventi paziente-anno di esposizione mantenendo una riduzione significativa del rischio globale di ipoglicemia confermata rispetto ad insulina degludec.

**Figura 1.** HbA<sub>1c</sub> (%) media per settimana di trattamento (a sinistra) e tasso di ipoglicemia (a destra) confermata per paziente-anno di esposizione rispetto a HbA<sub>1c</sub> (%) media in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllati con metformina in monoterapia o in associazione con pioglitazone

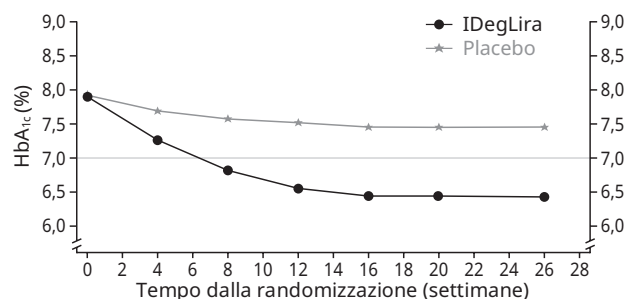


IDegLira= Xultophy®, IDeg= insulina degludec, Lira= liraglutide, tasso oss.= tasso osservato, APE= Esposizione anno-paziente

L'efficacia e la sicurezza di Xultophy® in aggiunta a sulfanilurea in monoterapia o in associazione con metformina sono state valutate nel corso di uno studio randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, della durata di 26 settimane. I risultati principali dello studio sono riportati in Figura 2 e Tabella 3.

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

**Figura 2.** HbA<sub>1c</sub> (%) media per settimana di trattamento in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllati con sulfanilurea in monoterapia o in associazione con metformina



IDegLira = Xultophy®

**Tabella 3**

Risultati a 26-settimane, - In aggiunta a medicinali ipoglicemizanti orali

	In aggiunta a metformina ± pioglitazone			In aggiunta a sulfanilurea ± metformina	
	Xultophy®	Insulina degludec	Liraglutide	Xultophy®	Placebo
N	833	413	414	289	146
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b> Basale→Fine dello studio Variazione media Differenza stimata	8,3→6,4 -1,91	8,3→6,9 -1,44 -0,47 <sup>AB</sup> [-0,58; -0,36]	8,3→7,0 -1,28 -0,64 <sup>AB</sup> [-0,75; -0,53]	7,9→6,4 -1,45	7,9→7,4 -0,46 -1,02 <sup>AB</sup> [-1,18; -0,87]
<b>Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b> Tutti i pazienti Odds ratio stimato	80,6	65,1 2,38 <sup>B</sup> [1,78; 3,18]	60,4 3,26 <sup>B</sup> [2,45; 4,33]	79,2	28,8 11,95 <sup>B</sup> [7,22; 19,77]
<b>Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%</b> Tutti i pazienti Odds ratio stimato	69,7	47,5 2,82 <sup>B</sup> [2,17; 3,67]	41,1 3,98 <sup>B</sup> [3,05; 5,18]	64,0	12,3 16,36 <sup>B</sup> [9,05; 29,56]
<b>Tasso di ipoglicemia confermata* per anno-paziente di esposizione (percentuale di pazienti)</b> Rapporto stimato	1,80 (31,9%)	2,57 (38,6%) 0,68 <sup>AC</sup> [0,53; 0,87]	0,22 (6,8%) 7,61 <sup>B</sup> [5,17; 11,21]	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1%) 3,74 <sup>B</sup> [2,28; 6,13]
<b>Peso corporeo (kg)</b> Basale→Fine dello studio Variazione media Differenza stimata	87,2→86,7 -0,5	87,4→89,0 1,6 -2,22 <sup>AB</sup> [-2,64; -1,80]	87,4→84,4 -3,0 2,44 <sup>B</sup> [2,02; 2,86]	87,2→87,7 0,5	89,3→88,3 -1,0 1,48 <sup>B</sup> [0,90; 2,06]
<b>FPG (mmol/L)</b> Basale→Fine dello studio Variazione media Differenza stimata	9,2→5,6 -3,62	9,4→5,8 -3,61 -0,17 [-0,41; 0,07]	9,0→7,3 -1,75 -1,76 <sup>B</sup> [2,0; -1,53]	9,1→6,5 -2,60	9,1→8,8 -0,31 -2,30 <sup>B</sup> [-2,72; -1,89]
<b>Dose alla fine dello studio</b> Insulina degludec (unità) Liraglutide (mg) Differenza stimata, dose di insulina degludec	38 1,4	53 - -14,90 <sup>AB</sup> [-17,14; -12,66]	- 1,8	28 1,0	- - -

I valori al basale, alla fine dello studio e alle variazioni sono stati ottenuti col metodo Last observation carried forward. L'intervallo di confidenza al 95% è indicato in [ ]. \*L'ipoglicemia confermata è definita come ipoglicemia severa (episodio che necessita dell'assistenza di un'altra persona) e/o ipoglicemia minore (glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l indipendentemente dai sintomi).

<sup>A</sup>Endpoint con superiorità confermata di Xultophy® rispetto al prodotto di confronto. <sup>B</sup>p < 0,0001. <sup>C</sup>p < 0,05.

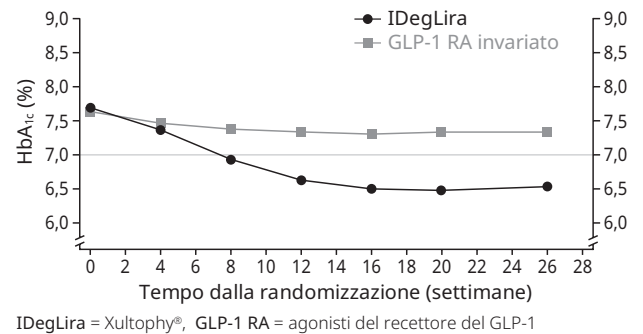
In uno studio in aperto di confronto sull'efficacia e sulla sicurezza di Xultophy® e di insulina glargine 100 unità/mL, entrambi in aggiunta a SGLT2i ± OAD, Xultophy® è risultato superiore all'insulina glargine nel ridurre l'HbA<sub>1c</sub> media dopo 26 settimane di 1,9% (da 8,2% a 6,3%) contro 1,7% (da 8,4% a 6,7%) con una differenza di trattamento stimata di -0,36% [-0,50; -0,21]. Rispetto al basale, Xultophy® ha comportato un invariato peso corporeo rispetto ad un aumento di peso medio di 2,0 kg nei pazienti trattati con insulina glargine (differenza stimata del trattamento -1,92 kg [IC 95%: -2,64; -1,19]). La percentuale di pazienti che ha manifestato ipoglicemie severe o ipoglicemie sintomatiche confermate è stata del 12,9% nel gruppo trattato con Xultophy® e del 19,5% nel gruppo trattato con insulina glargine (rapporto stimato del trattamento 0,42 [IC 95%: 0,23; 0,75]). La dose media giornaliera di insulina alla fine dello studio è stata di 36 unità per i pazienti trattati con Xultophy® e di 54 unità per i pazienti trattati con insulina glargine.

#### Trasferimento dalla terapia con gli agonisti del recettore del GLP-1

Trasferimento dagli agonisti del recettore del GLP-1 a Xultophy® rispetto agli agonisti del recettore del GLP-1 invariati (somministrati secondo etichettatura) sono state valutate in uno studio, randomizzato, in aperto della durata di 26 settimane in pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllati con agonisti del recettore del GLP-1 e metformina in monoterapia (74,2%) o in associazione con pioglitazone (2,5%), sulfanilurea (21,2%) o entrambi (2,1%). I risultati principali dello studio sono elencati in Figura 3 e Tabella 4.

Il tasso per anno-paziente di esposizione (percentuale di pazienti) all'ipoglicemia severa è stato 0,01 (1 paziente su 291) per Xultophy® e 0,00 (0 pazienti su 199) per gli agonisti del recettore del GLP-1.

**Figura 3.** HbA<sub>1c</sub> media (%) per settimana di trattamento in pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllati con agonisti del recettore del GLP-1



IDegLira = Xultophy®, GLP-1 RA = agonisti del recettore del GLP-1

**Tabella 4.** Risultati a 26-settimane – Trasferimento dagli agonisti del recettore del GLP-1

	Trasferimento dagli agonisti del recettore del GLP-1	
	Xultophy®	Agonista del recettore del GLP-1
<b>N</b>	292	146
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Basale→Fine dello studio	7,8→6,4	7,7→7,4
Variazione media	-1,3	-0,3
Differenza stimata		-0,94 <sup>AB</sup> [-1,11; -0,78]
<b>Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>		
Tutti i pazienti	75,3	35,6
Odds ratio stimato		6,84 <sup>B</sup> [4,28; 10,94]
<b>Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%</b>		
Tutti i pazienti	63,0	22,6
Odds ratio stimato		7,53 <sup>B</sup> [4,58; 12,38]
<b>Tasso di ipoglicemia confermata* per anno-paziente di esposizione (percentuale di pazienti)</b>		
Rapporto stimato	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%)
		25,36 <sup>B</sup> [10,63; 60,51]
<b>Peso corporeo (kg)</b>		
Basale→Fine dello studio	95,6→97,5	95,5→94,7
Variazione media	2,0	-0,8
Differenza stimata		2,89 <sup>B</sup> [2,17; 3,62]
<b>FPG (mmol/L)</b>		
Basale→Fine dello studio	9,0→6,0	9,4→8,8
Variazione media	-2,98	-0,60
Differenza stimata		-2,64 <sup>B</sup> [-3,03; -2,25]
<b>Dose alla fine dello studio</b>		
Insulina degludec (unità)	43	La dose dell'agonista del recettore del GLP-1 è rimasta invariata dal basale
Liraglutide (mg)	1,6	
Differenza stimata, dose di insulina degludec		

I valori al basale, alla fine dello studio e alle variazioni sono stati ottenuti col metodo Last observation carried forward. L'intervallo di confidenza al 95% è indicato in [ ]

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

<sup>A</sup>Endpoint con superiorità confermata di Xultophy® rispetto al prodotto di confronto. <sup>B</sup> p < 0,0001.

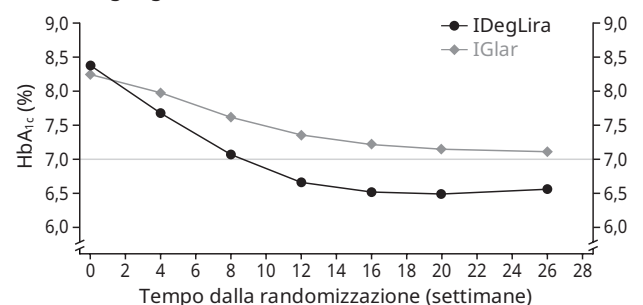
#### Trasferimento da trattamenti con insulina basale

Il trasferimento di pazienti da insulina glargine (100 unità/mL) a Xultophy® o l'intensificazione di insulina glargine in pazienti non adeguatamente controllati da insulina glargine (20-50 unità) e metformina sono stati valutati in uno studio della durata 26 settimane. La dose massima consentita era 50 dosi unitarie per Xultophy®, mentre non era prevista una dose massima per l'insulina glargine.

Il 54,3% dei pazienti trattati con Xultophy® ha raggiunto il valore desiderato di HbA<sub>1c</sub> < 7% senza episodi di ipoglicemie confermate, rispetto al 29,4% dei pazienti trattati con insulina glargine (odds ratio 3,24, p<0,001).

I risultati principali dello studio sono riportati in Figura 4 e Tabella 5.

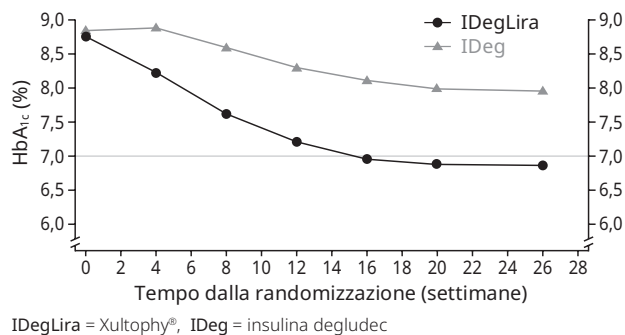
**Figura 4.** HbA<sub>1c</sub> media (%) per settimana di trattamento in pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllati con insulina glargine



IDegLira = Xultophy®, IGlar = insulina glargine

Il tasso per anno-paziente di esposizione (percentuale di pazienti) di ipoglicemia severa è stato 0,00 (0 pazienti su 278) per Xultophy® e 0,01 (1 paziente su 279) per insulina glargine. Il tasso di eventi ipoglicemici notturni è stato significativamente più basso con Xultophy® rispetto a insulina glargine (rapporto stimato del trattamento 0,17, p<0,001). In un secondo studio clinico, il trasferimento da insulina basale a Xultophy® o ad insulina degludec è stato osservato nel corso di uno studio di 26 settimane, randomizzato, in doppio cieco, in pazienti non adeguatamente controllati con insulina basale (20-40 unità) e metformina in monoterapia o in associazione con sulfanilurea/glinidi. L'insulina basale e la sulfanilurea/glinidi sono stati interrotti alla randomizzazione. La dose massima consentita era 50 dosi unitarie per Xultophy® e 50 unità per l'insulina degludec. Il 48,7% dei pazienti trattati con Xultophy® ha raggiunto il valore desiderato di HbA<sub>1c</sub> < 7% senza episodi ipoglicemici confermati. Questa era una percentuale significativamente più elevata rispetto a quella osservata con l'insulina degludec (15,6%, odds ratio 5,57, p<0,0001). I risultati principali dello studio sono riportati in Figura 5 e Tabella 5. Il tasso per **anno-paziente di esposizione (percentuale di pazienti) di ipoglicemia severa è stato 0,01 (1 paziente su 199) per Xultophy® e 0,00 (0 pazienti su 199) per l'insulina degludec. Il tasso di eventi ipoglicemici notturni è stato simile nel trattamento con Xultophy® e nel trattamento con insulina degludec.**

**Figura 5. HbA<sub>1c</sub> media (%) per settimana di trattamento in pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllati con insulina basale**



**Tabella 5. Risultati a 26-settimane - Trasferimento da insulina basale**

	Trasferimento da insulina glargine (100 unità/mL)		Trasferimento da insulina basale (NPH, insulina detemir, insulina glargine)	
	Xultophy®	Insulina glargine, nessuna limitazione della dose	Xultophy®	Insulina degludec, dose massima consentita 50 unità
N	278	279	199	199
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b> Basale→Fine dello studio Variazione media Differenza stimata	8,4→6,6 -1,81	8,2→7,1 -1,13 -0,59 <sup>ab</sup> [-0,74; -0,45]	8,7→6,9 -1,90	8,8→8,0 -0,89 -1,05 <sup>ab</sup> [-1,25; -0,84]
<b>Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b> Tutti i pazienti Odds ratio stimato	71,6	47,0 3,45 <sup>b</sup> [2,36; 5,05]	60,3	23,1 5,44 <sup>b</sup> [3,42; 8,66]
<b>Pazienti (%) che hanno raggiunto HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%</b> Tutti i pazienti Odds ratio stimato	55,4	30,8 3,29 <sup>b</sup> [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66 <sup>b</sup> [3,37; 9,51]
<b>Tasso di ipoglicemia confermata* per anno-paziente di esposizione (percentuale di pazienti)</b> Rapporto stimato	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%) 0,43 <sup>ab</sup> [0,30; 0,61]	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%) 0,66 [0,39; 1,13]
<b>Peso corporeo (kg)</b> Basale→Fine dello studio Variazione media Differenza stimata	88,3→86,9 -1,4	87,3→89,1 1,8 -3,20 <sup>ab</sup> [-3,77; -2,64]	95,4→92,7 -2,7	93,5→93,5 0,0 -2,51 <sup>b</sup> [-3,21; -1,82]
<b>FPG (mmol/L)</b> Basale→Fine dello studio Variazione media Differenza stimata	8,9→6,1 -2,83	8,9→6,1 -2,77 -0,01 [-0,35; 0,33]	9,7→6,2 -3,46	9,6→7,0 -2,58 -0,73 <sup>c</sup> [-1,19; -0,27]
<b>Dose alla fine dello studio</b> Insulina degludec (unità) Liraglutide (mg) Differenza stimata, dose di insulina degludec	41 1,5	66 <sup>d</sup> - -25,47 <sup>b</sup> [-28,90; -22,05]	45 1,7	45 - -0,02 [-1,88; 1,84]

I valori al basale, alla fine dello studio ed alle variazioni sono stati ottenuti col metodo Last observation carried forward. L'intervallo di confidenza al 95% è indicato in [I].  
\*L'ipoglicemia confermata è definita come ipoglicemia severa (episodio che necessita dell'assistenza di un'altra persona) e/o ipoglicemia minore (glucosio plasmatico < 3,1 mmol/l indipendentemente dai sintomi).  
<sup>a</sup>Endpoint con superiorità confermata di Xultophy® rispetto al prodotto di confronto. <sup>b</sup> p < 0,0001. <sup>c</sup> p < 0,05. <sup>d</sup> La media della dose di insulina glargine precedente lo studio era 32 unità.

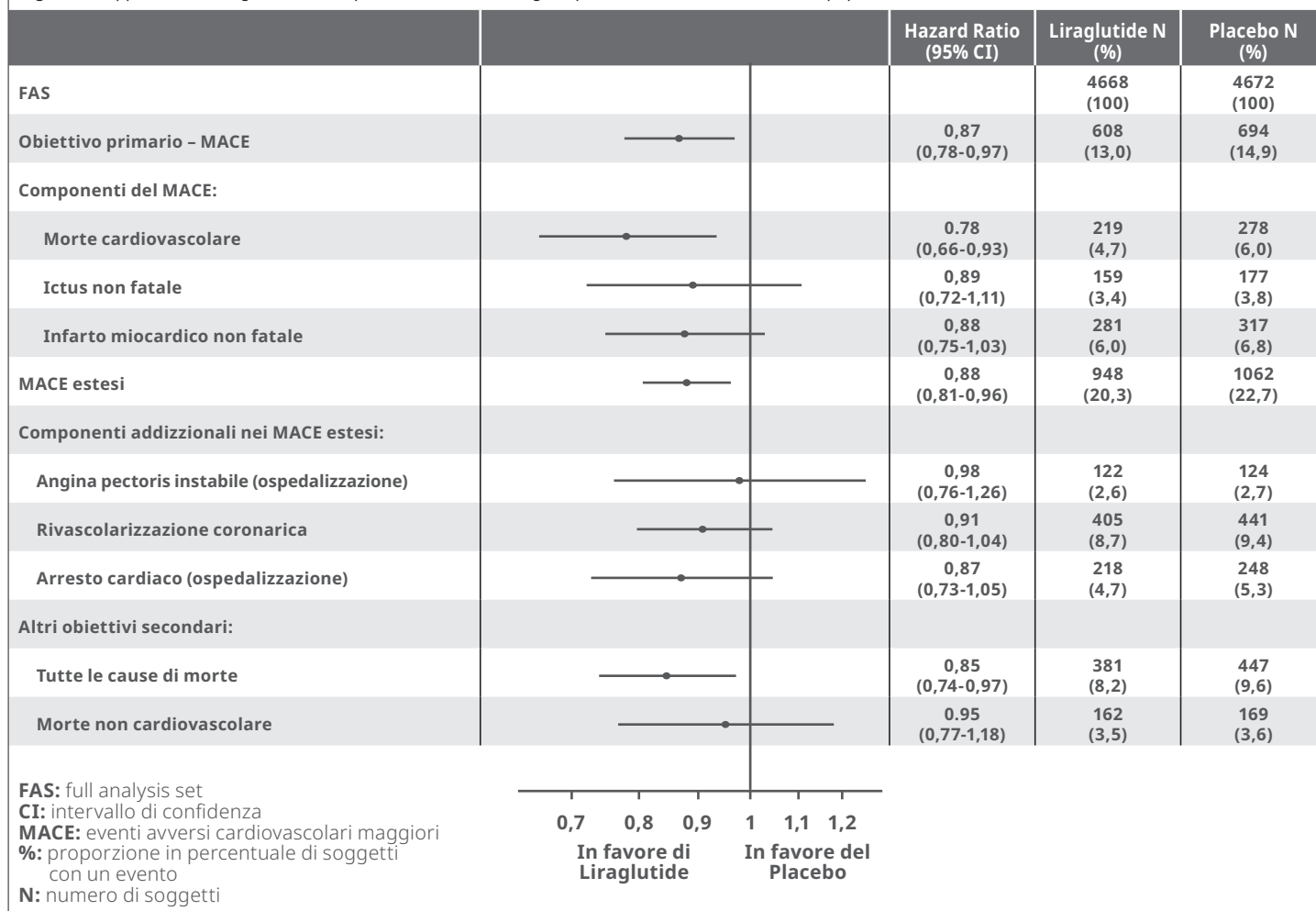
Il trattamento con Xultophy® rispetto ad un regime insulinico basale-bolo costituito da insulina basale (insulina glargine 100 unità /mL) in combinazione con bolo insulinico (insulina aspart), valutato in uno studio di 26 settimane in pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllati con insulina glargine e metformina, ha dimostrato una riduzione di HbA<sub>1c</sub> simile nei due gruppi (valore medio da 8,2% a 6,7% in entrambi i gruppi). In entrambi i gruppi il 66%–67% ha raggiunto HbA<sub>1c</sub> < 7%. Rispetto al baseline, vi è stata una riduzione media del peso corporeo di 0,9 kg per Xultophy® e un incremento medio di 2,6 kg nei pazienti trattati con un regime basale-bolo e la differenza stimata tra i trattamenti è stata di -3,57 kg [95% CI: 4,19; -2,95]. La percentuale di pazienti che ha manifestato ipoglicemie severe o ipoglicemie sintomatiche confermate è stata del 19,8% nel gruppo con Xultophy® e del 52,6% nel gruppo con il basale-bolo, e il rapporto di rischio stimato è stato 0,11 [95% CI: 0,08-0,17]. La dose giornaliera totale di insulina alla fine dello studio è stata di 40 unità per i pazienti trattati con Xultophy® e di 84 unità (52 unità di insulina basale e 32 unità di bolo) per i pazienti trattati con un regime insulinico basale-bolo.

• **Sicurezza cardiovascolare**  
Non è stato eseguito nessun studio clinico con finalità cardiovascolare con Xultophy®.

**Liraglutide (Victoza®)**

Lo studio Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results (LEADER) è uno studio clinico multicentrico, placebo-controllato, doppio cieco. Ha coinvolto 9.340 pazienti che sono stati randomizzati al trattamento con liraglutide (4.688) o placebo (4.672), entrambi in aggiunta agli standard di cura riguardo l'HbA<sub>1c</sub> e i fattori di rischio cardiovascolari (CV). L'obiettivo primario o lo stato di salute al termine dello studio clinico è stato disponibile per il 99,7% e per il 99,6% dei partecipanti randomizzati rispettivamente a liraglutide e placebo. La durata dell'osservazione è stata da un minimo di 3,5 anni fino ad un massimo di 5 anni. La popolazione dello studio comprendeva pazienti con età ≥ 65 anni (n=4.329) e ≥ 75 anni (n=836) e pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve (n=3.907), moderata (n=1.934) o severa (n=224). L'età media era di 64 anni e il BMI medio di 32,5 kg/m<sup>2</sup>. La durata media del diabete era 12,8 anni. L'endpoint primario è stato la stima del tempo intercorso tra la randomizzazione fino alla comparsa del primo degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE): morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale. Liraglutide è stata superiore nella prevenzione dei MACE rispetto al placebo (Figura 6).

**Figura 6.** Rappresentazione grafica (forest plot) dell'analisi dei singoli tipi di eventi cardiovascolari - FAS popolazione



È stata osservata una riduzione di HbA<sub>1c</sub> dal basale fino a 36 mesi con liraglutide rispetto al placebo, in aggiunta agli standard di cura (-1,16% vs -0,77%; differenza stimata trattamento [ETD] -0,40% [-0,45; -0,34]).

**Insulina degludec (Tresiba®)**

Il DEVOTE è uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco e guidato dagli eventi della durata media di 2 anni, che ha messo a confronto la sicurezza cardiovascolare di insulina degludec rispetto all'insulina glargine (100 unità/mL) in 7.637 pazienti con il diabete mellito tipo 2 ad elevato rischio di eventi cardiovascolari.

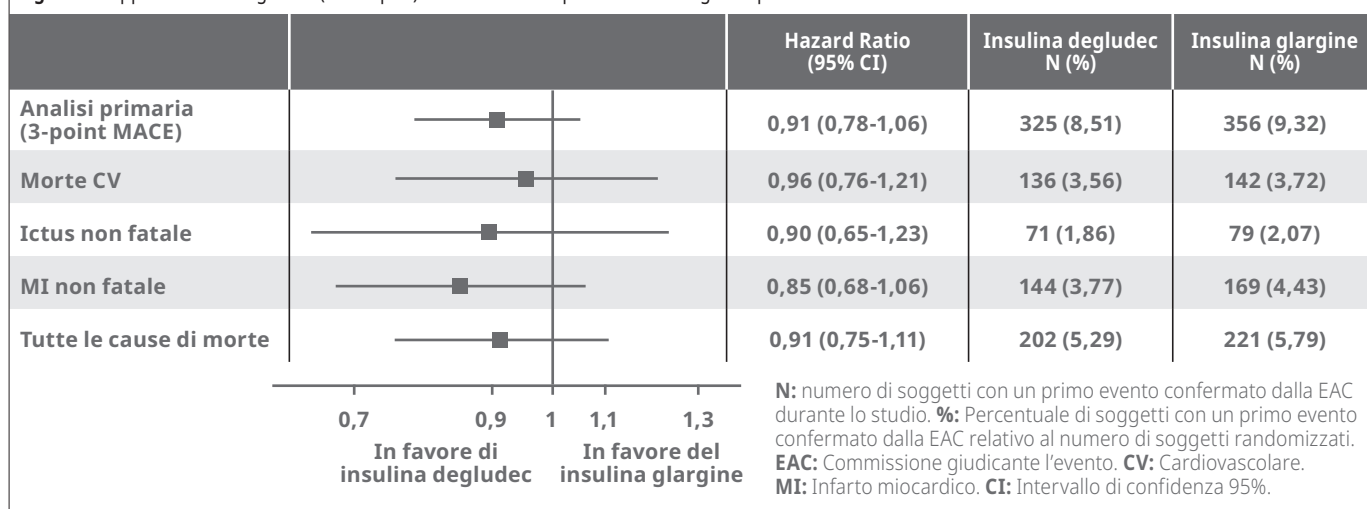
L'analisi primaria è stata la stima del tempo intercorso tra la randomizzazione fino alla

comparsa del primo dei 3 eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) definiti come morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale.

Lo studio clinico è stato progettato come uno studio di non inferiorità per escludere un margine di rischio prespecificato di 1,3 del rapporto di rischio (HR) dei MACE tra insulina degludec e insulina glargine. La sicurezza cardiovascolare di insulina degludec confrontata con l'insulina glargine è stata confermata (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Figura 7).

Al basale, HbA<sub>1c</sub> era 8,4% in entrambi i gruppi di trattamento e dopo 2 anni HbA<sub>1c</sub> è stata 7,5% sia con insulina degludec che con insulina glargine.

**Figura 7.** Rappresentazione grafica (forest plot) dell'analisi dei 3-point MACE e degli endpoints cardiovascolari individuali nel DEVOTE



• **Secrezione insulinica/funzionalità delle cellule beta**

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

• **Pressione arteriosa**

In pazienti non adeguatamente controllati con metformina in monoterapia o in associazione con pioglitazone, Xultophy® ha ridotto la pressione sistolica media di 1,8 mmHg rispetto alla riduzione di 0,7 mmHg con insulina degludec e di 2,7 mmHg con

liraglutide. Nei pazienti non adeguatamente controllati con sulfanilurea in monoterapia o in associazione con metformina, la riduzione è stata di 3,5 mmHg con Xultophy® e di 3,2 mmHg con placebo. Le differenze non sono state statisticamente significative. Nel corso di tre studi con pazienti non adeguatamente controllati con insulina basale, la pressione arteriosa sistolica è stata ridotta di 5,4 mmHg con Xultophy® e di 1,7 mmHg con insulina degludec, con una differenza stimata statisticamente significativa tra i trattamenti di -3,71 mmHg (p=0,0028), ed è stata ridotta di 3,7 mmHg con Xultophy® rispetto a 0,2 mmHg con insulina glargine, con una differenza stimata statisticamente significativa tra i trattamenti di -3,57 mmHg (p<0,001) ed è stata ridotta di 4,5 mmHg con Xultophy® rispetto a 1,16 mmHg con insulina glargine 100 U più insulina aspart, con una differenza stimata statisticamente significativa tra i trattamenti di -3,70 mmHg (p=0,0003).

## Popolazione pediatrica

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

### Assorbimento

L'esposizione totale all'insulina degludec era equivalente dopo la somministrazione di Xultophy® rispetto alla sola insulina degludec mentre la C<sub>max</sub> era più elevata del 12%. L'esposizione totale a liraglutide era equivalente dopo la somministrazione di Xultophy® rispetto alla sola liraglutide, mentre la C<sub>max</sub> era più bassa del 23%. Le differenze sono considerate senza rilevanza clinica perché Xultophy® viene iniziato e aggiustato secondo gli obiettivi glicemici del singolo paziente. In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'esposizione a insulina degludec e liraglutide aumentava in modo proporzionale alla dose di Xultophy® a tutti i livelli di dose. Il profilo farmacocinetico di Xultophy® è corrispondente alla monosomministrazione giornaliera e la concentrazione allo stato stazionario di insulina degludec e liraglutide viene raggiunta dopo 2-3 giorni di somministrazione giornaliera.

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

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

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

### Eliminazione

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

### Popolazioni particolari

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

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

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

### Compromissione della funzionalità renale

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

**Liraglutide** L'esposizione a liraglutide era ridotta nei pazienti con compromissione della funzionalità renale rispetto a quelli con funzionalità renale normale. L'esposizione a liraglutide era ridotta rispettivamente del 33%, 14%, 27% e 26% nei pazienti con compromissione della funzionalità renale lieve (clearance della creatinina, CrCl 50-80 mL/min), moderata (CrCl 30-50 mL/min) e severa (CrCl < 30 mL/min) e nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio che richiede dialisi. Similmente, in uno studio clinico della durata di 26 settimane, i pazienti con diabete tipo 2 e compromissione della funzionalità renale moderata (CrCl 30-59 mL/min) hanno avuto un'esposizione a liraglutide ridotta del 26% se confrontata con un altro studio che includeva pazienti con diabete tipo 2 e funzionalità renale normale o compromissione della funzionalità renale lieve.

### Compromissione della funzionalità epatica

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

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

### Popolazione pediatrica

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

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

seguito sono basati su studi condotti con insulina degludec e liraglutide separatamente. **Insulina degludec** I dati preclinici non evidenziano preoccupazioni per la sicurezza per l'uomo sulla base di studi farmacologici di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione. Il rapporto della potenza mitogena rispetto a quella metabolica per l'insulina degludec è immutato rispetto a quello dell'insulina umana.

**Liraglutide** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali farmacologici di sicurezza, tossicità a dosi ripetute o genotossicità. Negli studi di carcinogenicità a 2 anni condotti su ratti e topi sono stati osservati tumori benigni delle cellule C tiroidee. Nei ratti non è stata rilevata una dose senza evento avverso osservabile (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL). Questi tumori non sono stati osservati nelle scimmie trattate per 20 mesi. Tali risultati nei roditori sono causati da un meccanismo non genotossico, mediato dal recettore specifico del GLP-1, a cui i roditori sono particolarmente sensibili. La rilevanza per l'uomo è verosimilmente bassa ma non può essere completamente esclusa. Non si sono osservati altri tumori correlati al trattamento. Gli studi condotti su animali non hanno indicato effetti dannosi diretti relativamente alla fertilità, ma si è osservato un lieve aumento dei decessi precoci degli embrioni alla dose più elevata. La somministrazione di liraglutide durante il periodo centrale della gravidanza ha causato una riduzione del peso della madre e della crescita del feto con effetti equivoci sulle coste nei ratti e variazioni scheletriche nei conigli. La crescita neonatale risultava ridotta nei ratti durante l'esposizione a liraglutide e persisteva nel periodo post-svezzamento nel gruppo trattato con la dose elevata. Non è noto se la riduzione della crescita neonatale sia causata dalla riduzione del consumo di latte dovuta a un effetto diretto del GLP-1 o dalla riduzione della produzione di latte materno dovuta alla diminuzione dell'apporto calorico.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo; Fenolo; Acetato di zinco; Acido cloridrico (per aggiustamento del pH); Idrossido di sodio (per aggiustamento del pH); Acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2 Incompatibilità

Sostanze aggiunte a Xultophy® possono causare degradazione dei principi attivi.

Xultophy® non deve essere miscelato ai liquidi infusionali.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni. Dopo la prima apertura, il medicinale può essere conservato per 21 giorni a una temperatura massima di 30°C. Il medicinale deve essere eliminato 21 giorni dopo la prima apertura.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima della prima apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere lontano dagli elementi refrigeranti. Non congelare. Tenere il cappuccio sulla penna preriempita per proteggere il medicinale dalla luce. Dopo la prima apertura: conservare ad una temperatura massima di 30°C o conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere il cappuccio sulla penna preriempita per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 mL di soluzione in una cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (alobutile) e un tappo (alobutile/poli-isoprene) contenuti in una penna preriempita multidose in polipropilene, policarbonato e acrilonitrilbutadienstirene. Confezione da 1, 3, 5 e confezione multipla contenente 10 (2 confezioni da 5) penne preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La penna preriempita è progettata per essere usata con aghi per iniezione NovoTwist o NovoFine lunghi fino a 8 mm e sottili fino a 32G. La penna preriempita è per l'uso di una sola persona. Xultophy® non deve essere usato se la soluzione non appare limpida e incolore. Se Xultophy® è stato congelato, non deve essere utilizzato. Prima di ogni iniezione deve essere sempre utilizzato un nuovo ago. Gli aghi non devono essere riutilizzati. Il paziente deve gettare l'ago dopo ogni iniezione. In caso di aghi ostruiti, i pazienti devono seguire le istruzioni descritte nelle istruzioni per l'uso presenti nel foglio illustrativo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Per istruzioni dettagliate per l'uso, vedere il foglio illustrativo.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 Settembre 2014

Data dell'ultimo rinnovo: 08 Luglio 2019

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

12/2023

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