

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xultophy 100 enheder/ml + 3,6 mg/ml injektionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml opløsning indeholder 100 enheder insulin degludec* og 3,6 mg liraglutid*.

*Fremstillet i *Saccharomyces cerevisiae* ved rekombinant DNA-teknologi.

En fyldt pen indeholder 3 ml svarende til 300 enheder insulin degludec og 10,8 mg liraglutid.

Et dosistrin indeholder 1 enhed insulin degludec og 0,036 mg liraglutid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs, isotonisk opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Xultophy er indiceret til behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus for at opnå forbedret glykæmisk kontrol, i tillæg til kost og motion, som supplement til andre orale lægemidler til behandling af diabetes. For forsøgsresultater vedrørende kombinationer, virkning på glykæmisk kontrol og de undersøgte populationer henvises til pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Xultophy indgives én gang dagligt ved subkutan administration. Xultophy kan indgives på et hvilket som helst tidspunkt af dagen, fortrinsvis samme tidspunkt hver dag.

Xultophy skal doseres i overensstemmelse med patientens individuelle behov. Det anbefales at optimere den glykæmiske kontrol via dosisjustering baseret på faste-plasmagluucose.

Justering af dosis kan blive nødvendig, hvis patienter udøver øget fysisk aktivitet, ændrer deres kostvaner eller under samtidig anden sygdom.

Patienter, som glemmer en dosis, rådes til at tage den, når de opdager forglemmelsen, og derefter genoptage deres sædvanlige doseringsplan med dosering en gang dagligt. Der skal altid gå mindst 8 timer mellem injektionerne. Dette gælder også, hvis administration på samme tidspunkt af dagen ikke er mulig.

Xultophy administreres i dosistrin. Et dosistrin indeholder 1 enhed insulin degludec og 0,036 mg liraglutid. Den fyldte pen kan levere fra 1 til 50 dosistrin i én injektion med en stigning på ét dosistrin ad gangen. Den maksimale daglige dosis Xultophy er 50 dosistrin (50 enheder insulin degludec og 1,8 mg liraglutid). Dosistælleren på pennen viser antallet af dosistrin.

Supplement til orale antidiabetika

Den anbefalede startdosis af Xultophy er 10 dosistrin (10 enheder insulin degludec og 0,36 mg liraglutid).

Xultophy kan anvendes som supplement til en eksisterende oral antidiabetisk behandling. Når Xultophy anvendes som supplement til behandling med sulfonylurinstof, skal det overvejes at reducere dosis af sulfonylurinstof (se pkt. 4.4).

Skift fra GLP-1-receptoragonist

Behandling med GLP-1 receptoragonister bør seponeres, inden Xultophy initieres. Ved skift fra en GLP-1 receptoragonist er den anbefalede startdosis af Xultophy 16 dosistrin (16 enheder insulin degludec og 0,6 mg liraglutid) (se pkt. 5.1). Den anbefalede startdosis bør ikke overskrides. Hvis der skiftes fra en langtidsvirkende GLP-1-receptoragonist (f.eks. dosering én ugentlig dosering), skal den langvarige effekt tages i betragtning. Behandling med Xultophy skal initieres på det tidspunkt, hvor den næste dosis langtidsvirkende GLP-1-receptoragonist skulle have været indgivet. Hyppig blodglucosekontrol anbefales i overgangsperioden og i de efterfølgende uger.

Skift fra enhver insulinbehandling, som inkluderer en basal-insulinkomponent

Behandling med andre insulinregimer skal seponeres, inden Xultophy initieres. Ved skift fra enhver anden behandling med insulin, som inkluderer en basal-insulinkomponent, er den anbefalede startdosis af Xultophy 16 dosistrin (16 enheder insulin degludec og 0,6 mg liraglutid) (se pkt. 4.4 og 5.1). Den anbefalede startdosis bør ikke overskrides, men kan i udvalgte tilfælde reduceres for at undgå hypoglykæmi. Hyppig blodglucosekontrol anbefales i overgangsperioden og i de følgende uger.

Særlige patientgrupper

Ældre patienter (≥65 år)

Xultophy kan anvendes til ældre patienter. Monitorering af glucose skal intensiveres og dosis justeres individuelt.

Nedsat nyrefunktion

Når Xultophy anvendes til patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion, skal monitorering af glucose intensiveres og dosis justeres individuelt. Xultophy kan ikke anbefales til patienter med terminal nyreinsufficiens (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Xultophy kan anvendes til patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion. Monitorering af glucose skal intensiveres, og dosis skal justeres individuelt. På grund af liraglutid-bestanddelen anbefales Xultophy ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for Xultophy i den pædiatriske population.

Administration

Xultophy er kun til subkutan anvendelse. Xultophy må ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

Xultophy administreres subkutan ved injektion i abdominalvæggen, låret, overarmen, deltoid- eller glutealregionen. Injektionsstedet bør altid skiftes inden for samme område for at reducere risikoen for lipodystrofi og kutan amyloidose (se pkt. 4.4 og 4.8). For yderligere instruktioner om administration, se pkt. 6.6.

Xultophy må ikke udtages fra cylinderampullen tilhørende den fyldte pen og ind i en sprøjte (se punkt 4.4).

Patienter skal instrueres i altid at bruge en ny nål. Genbrug af engangsnåle øger risikoen for blokerede nåle, hvilket kan føre til under- eller overdosering. I tilfælde af blokerede nåle, skal patienter følge instruktionerne beskrevet i brugervejledningen, som findes sammen med indlægssedlen (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for et eller begge aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Xultophy må ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes mellitus eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

Hypoglykæmi

Hypoglykæmi kan forekomme, hvis dosis af Xultophy er større end nødvendigt. Udeladelse af et måltid eller ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet kan medføre hypoglykæmi. I kombination med sulfonylurinstof kan risikoen for hypoglykæmi mindskes ved at reducere dosis af sulfonylurinstof. Samtidige sygdomme i nyrer, lever eller sygdomme, som påvirker binyrer, hypofyse eller thyreoidea, kan nødvendiggøre ændringer i dosis af Xultophy. Patienter, hvis blodglucosekontrol er væsentligt forbedret (f.eks. ved intensiveret behandling), kan opleve ændringer i deres sædvanlige advarselssymptomer på hypoglykæmi og skal orienteres herom. Sædvanlige advarselssymptomer (se pkt. 4.8) på hypoglykæmi kan udeblive hos patienter med mangeårig diabetes. Den langvarige virkning af Xultophy kan forsinke normalisering af blodsukkeret efter hypoglykæmi.

Hyperglykæmi

Utilstrækkelig dosering og/eller seponering af diabetesbehandlingen kan føre til hyperglykæmi og potentielt til hyperosmolært koma. Ved seponering af Xultophy, skal der efterfølgende sikres vejledning til initiering af en alternativ behandling med antidiabetika. Desuden kan samtidig sygdom, især infektioner, føre til hyperglykæmi og derved forårsage et øget behov for diabetesbehandling. De første symptomer på hyperglykæmi opstår normalt gradvist over en periode på timer eller dage. Symptomerne inkluderer tørst, hyppigere vandladning, kvalme, opkastning, døsighed, rødme og tør hud, mundtørhed, appetitløshed og acetoneånde. Administration af hurtigtvirkende insulin bør overvejes i situationer med alvorlig hyperglykæmi. Ubehandlede hyperglykæmiske tilfælde fører i sidste instans til hyperosmolært koma/diabetisk ketoacidose, som kan være dødelig.

Lidelser i hud og subkutane væv

Patienterne skal instrueres i løbende at skifte injektionssted for at reducere risikoen for udvikling af lipodystrofi og kutan amyloidose. Der er en potentiel risiko for forsinket absorption af insulin og forværret glykæmisk kontrol efter insulininjektioner på steder med disse reaktioner. Der er rapporteret om resulterende hypoglykæmi i forbindelse med en pludselig ændring af injektionsstedet til et uberørt område. Monitorering af blodglucose anbefales efter ændring af injektionsstedet fra et berørt til et uberørt område og dosisjustering af antidiabetiske lægemidler kan overvejes.

Kombinationsbehandling med pioglitazon og insulinpræparater

Tilfælde af hjerteinsufficiens er blevet rapporteret, når pioglitazon har været brugt i kombination med insulinpræparater, særligt hos patienter med risikofaktorer for udvikling af hjerteinsufficiens. Dette skal tages i betragtning, hvis kombinationsbehandling med pioglitazon og Xultophy overvejes. Hvis kombinationsbehandlingen anvendes, skal patienterne observeres for tegn og symptomer på hjerteinsufficiens, vægtforøgelse og ødemer. Pioglitazon skal seponeres, hvis der sker en forværring af hjertesymptomer.

Øjensygd

Intensivering af behandling med insulin, som er et indholdsstof i Xultophy, med en hurtig forbedret glykæmisk kontrol, kan være forbundet med en forbigående forværring af diabetisk retinopati, hvorimod forbedret glykæmisk kontrol gennem længere tid nedsætter risikoen for forværring af diabetisk retinopati.

Dannelse af antistoffer

Administration af Xultophy kan forårsage dannelse af antistoffer mod insulin degludec og/eller liraglutid. I sjældne tilfælde vil tilstedeværelsen af sådanne antistoffer nødvendiggøre dosisjustering af Xultophy for at korrigere en tendens til hyper- eller hypoglykæmi. Meget få patienter udviklede specifikke antistoffer mod insulin degludec, antistoffer der krydsreagerede på humant insulin, eller anti-liraglutidantistoffer efter behandling med Xultophy. Dannelse af antistoffer er ikke blevet forbundet med nedsat virkning af Xultophy.

Akut pankreatitis

Der er observeret akut pankreatitis i forbindelse med brugen af GLP-1-receptoragonister, herunder liraglutid. Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på akut pankreatitis. Hvis der er mistanke om pankreatitis, skal Xultophy seponeres. Hvis akut pankreatitis bliver bekræftet, må behandling med Xultophy ikke genoptages.

Thyreoidea-relaterede bivirkninger

Thyreoidea-relaterede bivirkninger, f.eks. struma er blevet rapporteret i kliniske studier med GLP-1 receptoragonister, herunder liraglutid, og særligt hos patienter med allerede eksisterende thyreoideasygdom. Xultophy skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter.

Inflammatorisk tarmsygdom og diabetisk gastroparese

Der er ingen erfaring med Xultophy til behandling af patienter med inflammatorisk tarmsygdom og diabetisk gastroparese. Xultophy anbefales derfor ikke til disse patienter.

Dehydrering

Tegn og symptomer på dehydrering, inklusive nedsat nyrefunktion og akut nyresvigt, er blevet rapporteret i kliniske studier med GLP-1 receptoragonister, herunder liraglutid, som er et indholdsstof i Xultophy. Patienter, der behandles med Xultophy, skal informeres om den potentielle risiko for dehydrering i relation til bivirkninger fra mave-tarm-kanalen og tage forholdsregler for at undgå væskemangel.

Forebyggelse af medicineringsfejl

Patienterne skal instrueres i altid at kontrollere penetiketten før hver injektion for at undgå utilsigtet forveksling mellem Xultophy og andre injicerbare antidiabetika.

Patienterne skal visuelt kontrollere de indstillede enheder på pennens dosistæller. Derfor er kravet til patienter, der selv injicerer, at de kan aflæse dosistælleren på pennen. Patienter, der er blinde eller har nedsat syn, skal have besked på altid at få hjælp/assistance fra en anden person med et normalt syn og som har fået undervisning i brug af insulinpennen.

For at undgå doseringsfejl og potentiel overdosering, skal patienter og sundhedspersonale aldrig anvende en sprøjte til at udtage lægemidlet fra cylinderampullen i den fyldte pen.

I tilfælde af blokerede nåle, skal patienter følge instruktionerne beskrevet i brugervejledningen, som findes sammen med indlægssedlen.

Ikke-undersøgte patientgrupper

Skift til Xultophy fra basalinsulindoser <20 og >50 enheder er ikke blevet undersøgt.

Der er ingen erfaring med behandling af patienter med kongestiv hjerteinsufficiens, *New York Heart Association* (NYHA)-klasse IV, og anvendelse af Xultophy anbefales derfor ikke til disse patienter.

Hjælpestoffer

Xultophy indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, og lægemidlet er derfor stort set "natriumfrit".

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakodynamiske interaktioner

Der er ikke udført interaktionstudier med Xultophy.

En række stoffer påvirker glucosemetabolismen og kan nødvendiggøre en dosisjustering af Xultophy.

Følgende stoffer kan nedsætte behovet for Xultophy:

Antidiabetika, monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere), betablokkere, ACE-hæmmere, salicylater, anabolske steroider og sulfonamider.

Følgende stoffer kan øge behovet for Xultophy:

Orale kontraktiva, thiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika, væksthormoner og danazol.

Betablokkere kan maskere symptomerne på hypoglykæmi.

Octreotid/lanreotid kan enten øge eller reducere behovet for Xultophy.

Alkohol kan øge eller reducere den hypoglykæmiske effekt af Xultophy.

Farmakokinetiske interaktioner

In vitro-data tyder på, at potentialet for farmakokinetisk lægemiddelinteraktion relateret til CYP-interaktion og proteinbinding er lavt for både liraglutid og insulin degludec.

Den mindre forsinkelse af ventrikeltømningen, som liraglutid forårsager, kan påvirke absorptionen af samtidigt oralt indgivne lægemidler. Interaktionsstudier har ikke påvist nogen klinisk relevant forsinkelse af absorptionen.

Warfarin og andre coumarinderivater

Der er ikke udført interaktionsstudier. En klinisk relevant interaktion med aktive stoffer med lav opløselighed eller med et snævert terapeutisk indeks, såsom warfarin, kan ikke udelukkes. Ved initiering af behandling med Xultophy hos patienter i behandling med warfarin eller andre coumarinderivater anbefales hyppigere overvågning af INR (International Normalised Ratio).

Paracetamol

Liraglutid ændrede ikke den overordnede eksponering for paracetamol efter én enkelt dosis på 1.000 mg. C_{max} for paracetamol blev reduceret med 31%, og medianværdien for t_{max} blev forsinket med op til 15 min. Dosisjustering ved samtidig brug af paracetamol er ikke nødvendig.

Atorvastatin

Liraglutid ændrede ikke den overordnede eksponering for atorvastatin i klinisk relevant grad efter administration af én enkelt dosis på 40 mg atorvastatin. Dosisjustering af atorvastatin er derfor ikke nødvendig ved administration sammen med liraglutid. C_{\max} for Atorvastatin blev reduceret med 38%, og medianværdien for t_{\max} blev forsinket fra 1 time til 3 timer med liraglutid.

Griseofulvin

Liraglutid ændrede ikke den overordnede eksponering for griseofulvin efter administration af én enkelt dosis på 500 mg griseofulvin. C_{\max} for Griseofulvin steg med 37%, mens medianværdien for t_{\max} var uændret. Dosisjustering af griseofulvin og andre forbindelser med lav opløselighed og høj permeabilitet er ikke nødvendig.

Digoxin

Administration af én enkelt dosis på 1 mg digoxin sammen med liraglutid resulterede i en reduktion af AUC for digoxin på 16%, og C_{\max} blev reduceret med 31%. Digoxins mediantid til maksimumkoncentration (t_{\max}) blev forsinket fra 1 time til 1,5 time. Baseret på disse resultater er dosisjustering for digoxin ikke nødvendig.

Lisinopril

Administration af én enkelt dosis på 20 mg lisinopril sammen med liraglutid resulterede i en reduktion af AUC for lisinopril på 15%, og C_{\max} blev reduceret med 27%. Medianværdien for t_{\max} for lisinopril sammen med liraglutid blev forsinket fra 6 timer til 8 timer. Baseret på disse resultater er dosisjustering af lisinopril ikke nødvendig.

Oral kontrception

Liraglutid sænkede C_{\max} for ethinylestradiol og levonorgestrel med henholdsvis 12% og 13% efter administration af én enkelt dosis af et oralt kontraceptionsmiddel. T_{\max} blev forsinket med 1,5 time med liraglutid for begge forbindelser. Der var ingen klinisk relevant virkning på den overordnede eksponering for hverken ethinylestradiol eller levonorgestrel. Det forventes derfor ikke, at kontraceptionsmidlernes virkning påvirkes ved samtidig administration med liraglutid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ingen kliniske erfaringer med anvendelsen af Xultophy, insulin degludec eller liraglutid til gravide kvinder. Hvis en patient ønsker at blive gravid, eller der konstateres graviditet, bør behandling med Xultophy seponeres.

Reproduktionsstudier med insulin degludec hos dyr har ikke vist nogen forskelle mellem insulin degludec og humant insulin med hensyn til embryotoksicitet og teratogenicitet. Dyreforsøg med liraglutid har påvist reproduktionstoksicitet, se pkt. 5.3. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Amning

Der foreligger ingen kliniske erfaringer med anvendelsen af Xultophy under amning. Det er ukendt, om insulin degludec eller liraglutid udskilles i human mælk. På grund af den manglende erfaring må Xultophy ikke anvendes under amning.

Hos rotter blev insulin degludec udskilt i mælken. Koncentrationen i mælk var lavere end i plasma. Dyreforsøg har påvist, at liraglutid og metabolitter, der er nært strukturelt beslægtede, kun i ringe omfang blev udskilt i modermælken. Ikke-kliniske studier med liraglutid har påvist en behandlingsrelateret reduktion af neonatal vækst hos diende rotteunger (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske erfaringer med virkningen af Xultophy i relation til fertilitet. Reproduktionsstudier med insulin degludec hos dyr har ikke vist nogen bivirkninger på fertiliteten. Ud over et let fald i antallet af levedygtige implantationer, indikerede studier hos dyr med liraglutid ikke nogen skadelig effekt, hvad angår fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patientens koncentrations- og reaktionsevne kan være svækket på grund af hypoglykæmi. Dette kan udgøre en risiko i situationer, hvor disse evner er af speciel vigtighed (f.eks. ved bilkørsel eller brug af maskiner).

Patienter skal informeres om at tage forholdsregler for at undgå hypoglykæmi, når de kører bil. Det er især vigtigt for personer, som har nedsat eller manglende fornemmelse af advarselssymptomer på hypoglykæmi eller hyppige episoder med hypoglykæmi. Det skal overvejes, om bilkørsel er tilrådeligt under disse omstændigheder.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Det kliniske udviklingsprogram for Xultophy omfattede ca. 1.900 patienter, der blev behandlet med Xultophy.

De hyppigst rapporterede bivirkninger under behandling med Xultophy var hypoglykæmi og gastrointestinale bivirkninger (se afsnittet "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor).

Skema over bivirkninger

De bivirkninger, der er forbundet med Xultophy, er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighedskategorieme er defineret som følger: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger rapporteret i kontrollerede fase 3-studier

MedDRA Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Immunsystemet	Ikke almindelig	Urticaria
	Ikke almindelig	Overfølsomhed
	Ikke kendt	Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Hypoglykæmi
	Almindelig	Nedsat appetit
	Ikke almindelig	Dehydrering
Nervesystemet	Almindelig	Svimmelhed
	Ikke almindelig	Dysgeusi
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme, diarré, opkastning, konstipation, dyspepsi, gastritis, abdominalsmerter, gastroøsofageal refluxsygdom, abdominal distension
	Ikke almindelig	Ructus, flatulens
	Ikke kendt	Pankreatitis (herunder nekrotiserende pankreatitis) Forsinket ventrikeltømning
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Cholelithiasis
	Ikke almindelig	Cholecystitis

MedDRA Systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning
Hud og subkutane væv	Ikke almindelig	Udslæt
	Ikke almindelig	Pruritus
	Ikke almindelig	Erhvervet lipodystrofi
	Ikke kendt	Kutan amyloidose†
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Reaktion på injektionsstedet
	Ikke kendt	Perifert ødem
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet lipase
	Almindelig	Forhøjet amylase
	Ikke almindelig	Øget hjertefrekvens

†Bivirkninger indrapporteret efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypoglykæmi

Hypoglykæmi kan forekomme, hvis dosis af Xultophy er større end nødvendigt. Alvorlig hypoglykæmi kan medføre bevidstløshed og/eller kramper og kan resultere i midlertidig eller permanent hjerneskade eller i værste fald død. Symptomerne på hypoglykæmi opstår normalt pludseligt. De kan omfatte koldsved, kold bleg hud, udmattelse, nervøsitet eller tremor, ængstelse, usædvanlig træthed eller svaghed, forvirring, koncentrationsbesvær, døsigthed, overdreven sult, synsforstyrrelser, hovedpine, kvalme og hjertebanken. Vedrørende hyppigheder for hypoglykæmi, se pkt. 5.1.

Allergiske reaktioner

Allergiske reaktioner (som har vist sig ved tegn og symptomer såsom urticaria (0,3% af de patienter, der blev behandlet med Xultophy), udslæt (0,7%), pruritus (0,5%) og/eller hævelse i ansigtet (0,2%)) er blevet rapporteret for Xultophy. Få tilfælde af anafylaktiske reaktioner med yderligere symptomer som hypotension, palpitationer, dyspnø og ødem er blevet rapporteret ved brug af liraglutid efter markedsføring. Anafylaktiske reaktioner kan være potentielt livstruende.

Gastrointestinale bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger kan forekomme hyppigere i starten af behandlingen med Xultophy og aftager normalt inden for få dage eller uger ved fortsat behandling. Kvalme blev rapporteret hos 7,8% af patienterne og var af forbigående karakter for de fleste patienter. Den del af patienterne, der rapporterede kvalme, lå pr. uge på et hvilket som helst tidspunkt i behandlingen på under 4%. Diarré og opkastning blev rapporteret hos henholdsvis 7,5% og 3,9% af patienterne. Hyppigheden af kvalme og diarré var "Almindelig" for Xultophy og "Meget almindelig" for liraglutid. Desuden blev konstipation, dyspepsi, gastritis, abdominalsmerter, gastroøsofageal refluks sygdom, abdominal distension, ructus, flatulens og nedsat appetit rapporteret hos op til 3,6% af de patienter, der blev behandlet med Xultophy.

Reaktioner på injektionsstedet

Reaktioner på injektionsstedet (inklusive hæmatom, smerter, hæmologi, erytem, knuder, hævelse, misfarvning, pruritus, varme samt fortykkelse på injektionsstedet) er blevet rapporteret hos 2,6% af de patienter, der blev behandlet med Xultophy. Sædvanligvis var disse reaktioner milde og forbigående, og de forsvinder normalt af sig selv under fortsat behandling.

Lidelser i hud og subkutane væv

Lipodystrofi (inklusive lipohypertrofi og lipoatrofi) og kutan amyloidose kan forekomme på injektionsstedet og forsinke den lokale absorption af insulin. Kontinuerligt skift af injektionssted inden for det givne injektionsområde kan medvirke til at reducere eller forebygge disse reaktioner (se pkt. 4.4).

Øget hjertefrekvens

En gennemsnitlig stigning i hjertefrekvensen fra baseline på 2 til 3 slag i minuttet er blevet observeret i kliniske studier med Xultophy. I LEADER-studiet blev der ikke observeret nogen langsigtet klinisk effekt af stigning i hjertefrekvensen på risikoen for kardiovaskulære hændelser med liraglutid (en bestanddel af Xultophy) (se pkt. 5.1).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

De tilgængelige data vedrørende overdosering af Xultophy er begrænsede.

Hypoglykæmi kan forekomme, hvis en patient får en større dosis Xultophy end nødvendigt:

- Mild hypoglykæmi, som kan behandles med oral indtagelse af glucose eller andre sukkerholdige produkter. Det anbefales derfor, at patienten altid bærer sukkerholdige produkter på sig
- Alvorlig hypoglykæmi, hvor patienten ikke er i stand til at behandle sig selv, kan behandles med glucagon administreret intramuskulært, subkutant eller intranasalt af en instrueret person eller med glucose administreret intravenøst af sundhedspersonale. Glucose skal gives intravenøst, hvis patienten ikke reagerer på glucagon inden for 10 til 15 minutter. Efter at bevidstheden er genvundet, anbefales det at give patienten kulhydrater oralt for at forhindre et tilbagefald.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika. Insuliner og analoger til injektion, langtidsvirkende.
ATC-kode: A10AE56.

Virkningsmekanisme

Xultophy er et kombinationslægemiddel, der består af insulin degludec og liraglutid med komplementære virkningsmekanismer for at forbedre den glykæmiske kontrol.

Insulin degludec er et basalinsulin, som efter subkutan injektion danner opløselige multihexamerer, hvorved der opstår et depot, hvorfra insulin degludec kontinuerligt og langsomt absorberes i kredsløbet, og derved fører til en flad og stabil glucosesænkende virkning af insulin degludec med en lav dag-til-dag-variation i insulinets virkning.

Insulin degludec bindes specifikt til humaninsulinreceptoren og medfører samme farmakologiske virkninger som humant insulin.

Den evne, insulin degludec har til at sænke blodglucosen, skyldes den faciliterede optagelse af glucose, efter at insulin er bundet til receptorer på muskel- og fedtceller, og den samtidige inhibering af glucosefrigivelse fra leveren.

Liraglutid er en GLP-1-analog (glucagon-lignende peptid-1-analog) med 97% sekvenshomologi til humant GLP-1, der bindes til og aktiverer GLP-1 receptoren (GLP-1R). Efter subkutan administration er den langvarige virkningsprofil baseret på tre mekanismer: selvassociering, der resulterer i langsom absorption; binding til albumin samt højere enzymstabilitet for DPP-IV- og NEP-enzymene (dipeptidylpeptidase-IV og neutral endopeptidase), hvilket resulterer i lang plasmahalveringstid.

Virkningen af liraglutid medieres via en specifik interaktion med GLP-1 receptorer og forbedrer den glykæmiske kontrol ved at sænke fasteglucose og postprandial glucose i blodet. Liraglutid stimulerer insulinsekretion og sænker en uhensigtsmæssigt høj glucagonsekretion glucoseafhængigt. Når glucoseniveauet i blodet er højt, stimuleres insulinsekretionen således, mens glucagonsekretionen hæmmes. Omvendt mindsker liraglutid insulinsekretionen under hypoglykæmi uden at hæmme glucagonsekretionen. Sænkingsmekanismen for glucose i blodet involverer desuden en mindre forsinkelse af ventrikeltømning.

Liraglutid reducerer legemsvægt og kropsfedtmasse gennem mekanismer, der involverer reduceret sult og nedsat energiindtag.

GLP-1 er en fysiologisk regulator af appetit og fødeindtagelse, men den eksakte virkningsmekanisme er ikke fuldstændigt klarlagt. I dyreforsøg førte perifer administration (i ekstremitet) af liraglutid til optagelse i specifikke hjemeregioner involveret i appetitreguleringen. Liraglutid forstærkede væsentlige mæthedssignaler og svækkede væsentlige sultsignaler, via specifik aktivering af GLP-1R, hvilket fører til nedsat legemsvægt.

GLP-1-receptorer udtrykkes også specifikke steder i hjertet, vaskulaturen, immunsystemet og nyrerne. I musemodeller af aterosklerose forhindrede liraglutid progression af aortisk plaque og reducerede inflammation i plaquen. Liraglutid havde desuden en gavnlig virkning på plasmalipider. Liraglutid reducerede ikke plaque-størrelsen ved allerede etablerede plaques.

Farmakodynamisk virkning

Xultophy har en stabil farmakodynamisk profil med en virkningsvarighed, der afspejler kombinationen af insulin degludecs og liraglutids individuelle virkningsprofiler, som muliggør administration af Xultophy én gang dagligt på et hvilket som helst tidspunkt på dagen med eller uden mad. Xultophy forbedrer den glykæmiske kontrol efter alle måltider, gennem vedvarende sænkning af faste-plasmaglucoseniveauet og det postprandiale glucoseniveau.

Postprandial glucosereduktion blev bekræftet i et delstudie ved en 4-timers standardiseret måltidstest hos patienter ukontrolleret på metformin alene eller i kombination med pioglitazon. Xultophy sænkede det postprandiale plasmaglucoseudsving (gennemsnit over 4 timer) signifikant mere end insulin degludec. Resultaterne var ens for Xultophy og liraglutid.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og virkningen af Xultophy blev evalueret i syv randomiserede, kontrollerede fase 3-studier med parallelgrupper i forskellige populationer af forsøgspersoner med type 2-diabetes, som er defineret ved tidligere antidiabetesbehandling. Komparatorbehandlinger omfattede basalinsulin, GLP-1 RA-terapi, placebo og et basalt bolus regime. Studierne var af 26 ugers varighed, og mellem 199 og 833 patienter blev randomiseret til Xultophy. Et studie blev yderligere udvidet til 52 uger. I alle studier blev startdosis givet forskriftsmæssigt, og der blev anvendt et titreringsregime på to gange om ugen for Xultophy (se tabel 2). Den samme titreringsalgoritme blev anvendt til basalinsulin-komparatorer. I seks studier viste Xultophy klinisk og statistisk signifikante forbedringer i glykæmisk kontrol *versus* komparatorer målt ved glykeret hæmoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), hvorimod et studie viste en tilsvarende reduktion af HbA_{1c} i begge behandlingsarme.

Tabel 2 Titrering af Xultophy

Plasmagluose før morgenmad*		Dosisjustering (to gange ugentligt)
mmol/l	mg/dl	Xultophy (dosistrin)
<4,0	<72	-2
4,0-5,0	72-90	0
>5,0	>90	+2

*Selv-monitorering af plasmagluose. I studiet, hvor Xultophy blev undersøgt som supplement til sulfonylurinstof, var målet 4,0-6,0 mmol/l

- Glykæmisk kontrol

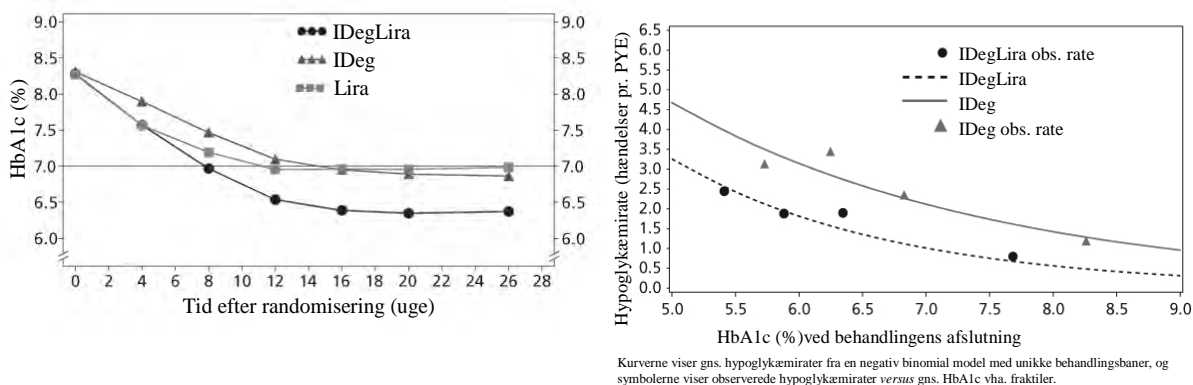
Supplement til orale antidiabetika

I et 26 uges randomiseret, kontrolleret, åbent studie, hvor Xultophy blev anvendt som supplement til metformin alene eller i kombination med pioglitazon, medførte dette at 60,4% af de patienter, der blev behandlet med Xultophy, nåede et mål på HbA_{1c} <7% uden bekræftede hypoglykæmiske episoder efter 26 ugers behandling. Denne procentdel var signifikant større end den procentdel, der blev observeret med insulin degludec (40,9%, oddsratio 2,28; p<0,0001), og tæt på den procentdel, som blev observeret med liraglutid (57,7%, oddsratio 1,13; p=0,3184). De vigtigste resultater fra studiet er vist i figur 1 og tabel 3.

Raten af bekræftet hypoglykæmi var lavere med Xultophy end med insulin degludec uanset den glykæmiske kontrol, se figur 1. Raten pr. patienteksponeringsår (procentdel af patienterne) for alvorlig hypoglykæmi defineret som en episode, der kræver hjælp fra en anden person, var 0,01 (2 patienter ud af 825) for Xultophy, 0,01 (2 patienter ud af 412) for insulin degludec og 0,00 (0 patienter ud af 412) for liraglutid. Raten for natlige hypoglykæmiske hændelser var sammenlignelig ved behandling med Xultophy og insulin degludec.

Patienter behandlet med Xultophy oplevede overordnet set færre gastrointestinale bivirkninger end patienter behandlet med liraglutid. Dette kan skyldes den langsommere stigning i dosis for liraglutid-bestanddelen under initiering af behandlingen ved brug af Xultophy i forhold til ved brug af liraglutid alene.

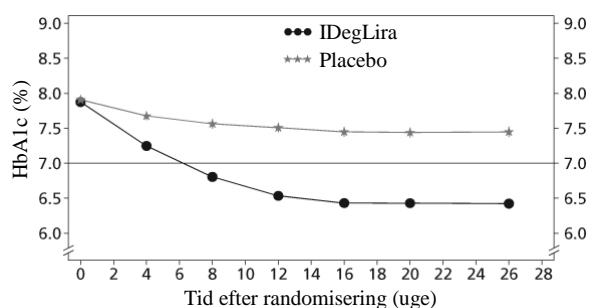
Virkingen og sikkerheden af Xultophy blev fastholdt i op til 52 ugers behandling. Reduktionen af HbA_{1c} fra baseline til 52 uger var 1,84% med Xultophy med en estimeret behandlingsforskel på -0,65% sammenlignet med liraglutid (p<0,0001) og -0,46% sammenlignet med insulin degludec (p<0,0001). Legemsvægten blev reduceret med 0,4 kg med en estimeret behandlingsforskel mellem Xultophy og insulin degludec på -2,80 kg (p <0,0001), og antallet af bekræftede hypoglykæmiske tilfælde forblev 1,8 hændelser pr. patientår med eksponering, der fastholdt en signifikant reduktion i den samlede risiko for bekræftede hypoglykæmiske tilfælde sammenlignet med insulin degludec.



IDegLira=Xultophy, IDeg=insulin degludec, Lira=liraglutid, obs. rate=observeret rate, PYE=patienteksponeringsår

Figur 1 Gennemsnitlig HbA_{1c} (%) efter behandlingsuge (til venstre) og raten af bekræftet hypoglykæmi pr. patienteksponeringsår versus gennemsnitlig HbA_{1c} (%) (til højre) hos patienter med type 2-diabetes mellitus, der var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin alene eller i kombination med pioglitazon

Xultophy som supplement til sulfonylurinstof alene eller i kombination med metformin blev undersøgt i et 26-ugers randomiseret, placebo-kontrolleret, dobbeltblindet studie. De vigtigste resultater fra studiet er vist i figur 2 og tabel 3.



IDegLira=Xultophy

Figur 2 Gennemsnitlig HbA_{1c} (%) efter behandlingsuge hos patienter med type 2-diabetes mellitus, der var utilstrækkeligt kontrolleret på sulfonylurinstof alene eller i kombination med metformin

Raten pr. patienteksponeringsår (procentdel af patienter) for alvorlig hypoglykæmi var 0,02 (2 patienter ud af 288) for Xultophy og 0,00 (0 patienter ud af 146) for placebo.

Tabel 3 Resultater efter 26 uger - supplement til orale antidiabetika

	Supplement til metformin ± pioglitazon			Supplement til sulfonylurinstof ± metformin	
	Xultophy	Insulin degludec	Liraglutid	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%) Baseline→Studiets afsl. Gns. ændring Estimeret forskel	8,3→6,4 -1,91	8,3→6,9 -1,44 -0,47 ^{AB} [-0,58; -0,36]	8,3→7,0 -1,28 -0,64 ^{AB} [-0,75; -0,53]	7,9→6,4 -1,45	7,9→7,4 -0,46 -1,02 ^{AB} [-1,18; -0,87]
Patienter (%), der når HbA_{1c} < 7% Alle patienter Estimeret oddsratio	80,6	65,1 2,38 ^B [1,78; 3,18]	60,4 3,26 ^B [2,45; 4,33]	79,2	28,8 11,95 ^B [7,22; 19,77]
Patienter (%), der når HbA_{1c} ≤6,5% Alle patienter Estimeret oddsratio	69,7	47,5 2,82 ^B [2,17; 3,67]	41,1 3,98 ^B [3,05; 5,18]	64,0	12,3 16,36 ^B [9,05; 29,56]
Hyppeghed for bekræftet hypoglykæmi* pr. patienteksponeringsår (procent af patienter) Estimeret forhold	1,80 (31,9%)	2,57 (38,6%) 0,68 ^{AC} [0,53; 0,87]	0,22 (6,8%) 7,61 ^B [5,17; 11,21]	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1%) 3,74 ^B [2,28; 6,13]
Kropsvægt (kg) Baseline→Studiets afsl. Gns. ændring Estimeret forskel	87,2→86,7 -0,5	87,4→89,0 1,6 -2,22 ^{AB} [-2,64; -1,80]	87,4→84,4 -3,0 2,44 ^B [2,02; 2,86]	87,2→87,7 0,5	89,3→88,3 -1,0 1,48 ^B [0,90; 2,06]
FPG mmol/l Baseline→Studiets afsl. Gns. ændring Estimeret forskel	9,2→5,6 -3,62	9,4→5,8 -3,61 -0,17 [-0,41; 0,07]	9,0→7,3 -1,75 -1,76 ^B [-2,0; -1,53]	9,1→6,5 -2,60	9,1→8,8 -0,31 -2,30 ^B [-2,72; -1,89]
Dosis ved studiets afsl. Insulin degludec (enh.) Liraglutid (mg) Estimeret forskel, insulin degludec-dosis	38 1,4	53 - -14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]	- 1,8	28 1,0	- - -

Baseline, Studiets afsl. og ændringsværdier er observeret. Sidste observation fremført. 95%-konfidensintervallet er anført i "[]"

[†]Bekræftet hypoglykæmi defineret som alvorlig hypoglykæmi (episode, der kræver hjælp fra en anden person) og/eller mild hypoglykæmi (plasmaglukose <3,1 mmol/l, uanset symptomer)

^A Endepunkter med bekræftet superioritet for Xultophy versus komparator

^B p<0,0001

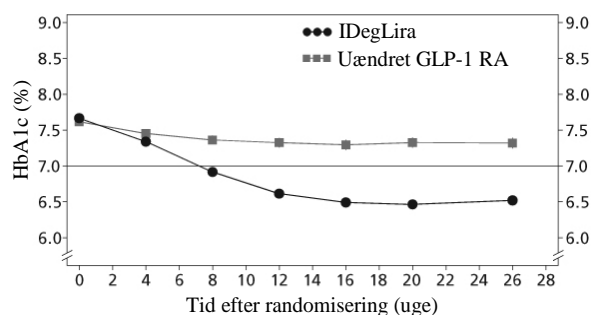
^C p<0,05

I et åbent studie, som sammenlignede virkning og sikkerhed af Xultophy og insulin glargin 100 enheder/ml, begge som tillæg til SGLT2i ± OAD, var Xultophy bedre end insulin glargin til at reducere det gennemsnitlige HbA_{1c} efter 26 uger med 1,9% (fra 8,2% til 6,3%) versus 1,7% (fra 8,4% til 6,7%) med en estimeret behandlingsforskel på -0,36% [-0,50; -0,21]. Sammenlignet med baseline resulterede behandling med Xultophy i en uændret gennemsnitlig kropsvægt, hvorimod der sås en gennemsnitlig stigning i kropsvægt på 2,0 kg hos patienter behandlet med insulin glargin (estimeret behandlingsforskel på -1,92 kg [95% CI: -2,64; -1,19]). Procentdelen af patienter, som fik alvorlig eller blodglucose-bekræftet symptomatisk hypoglykæmi var 12,9% i gruppen med Xultophy og 19,5% i gruppen med insulin glargin (estimeret behandlingsratio på 0,42 [95% CI: 0,23; 0,75]). Den gennemsnitlige daglige insulindosis ved studiets afslutning var 36 enheder for patienter behandlet med Xultophy og 54 enheder for patienter behandlet med insulin glargin.

Skift fra behandling med GLP-1 receptoragonist

Skift fra GLP-1-receptoragonist til Xultophy sammenlignet med uændret behandling med GLP-1 receptoragonist (dosis i henhold til den godkendte dosering), blev undersøgt i et 26-ugers randomiseret, åbent studie hos patienter med type 2-diabetes mellitus, der var utilstrækkeligt kontrolleret med en GLP-1 receptoragonist og metformin alene (74,2%) eller i kombination med pioglitazon (2,5%), sulfonylunrinstof (21,2%) eller begge dele (2,1%).

De vigtigste resultater fra studiet er vist i figur 3 og tabel 4.



IDegLira=Xultophy, GLP-1 RA=GLP-1-receptoragonist

Figur 3 Gennemsnitlig HbA_{1c} (%) efter behandlingsuge hos patienter med type 2-diabetes mellitus, der var utilstrækkeligt kontrolleret med GLP-1-receptoragonister

Andelen af patienter med alvorlig hypoglykæmi pr. patienteksponeringsår (procentdel af patienter) var 0,01 (1 patient ud af 291) for Xultophy og 0,00 (0 patienter ud af 199) for GLP-1-receptoragonister.

Tabel 4 Resultater efter 26 uger - skift fra GLP-1 receptoragonister

	Skift fra GLP-1 receptoragonister	
	Xultophy	GLP-1 receptoragonister
N	292	146
HbA_{1c} (%)		
Baseline→Studiets afsl.	7,8→6,4	7,7→7,4
Gns. ændring	-1,3	-0,3
Estimeret forskel		-0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Patienter (%), der når HbA_{1c} <7%		
Alle patienter	75,3	35,6
Estimeret oddsratio		6,84 ^B [4,28; 10,94]
Patienter (%), der når HbA_{1c} ≤6,5%		
Alle patienter	63,0	22,6
Estimeret oddsratio		7,53 ^B [4,58; 12,38]

	Skift fra GLP-1 receptoragonister	
	Xultophy	GLP-1 receptoragonister
N	292	146
Hyppeghed for bekræftet hypoglykæmi* pr. patienteksponeringsår (procent af patienter) <i>Estimeret forhold</i>	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%) 25,36 ^B [10,63; 60,51]
Kropsvægt (kg) <i>Baseline→Studiets afsl.</i> Gns. ændring <i>Estimeret forskel</i>	95,6→97,5 2,0	95,5→94,7 -0,8 2,89 ^B [2,17; 3,62]
FPG mmol/l <i>Baseline→Studiets afsl.</i> Gns. ændring <i>Estimeret forskel</i>	9,0→6,0 -2,98	9,4→8,8 -0,60 -2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Dosis ved studiets afsl. Insulin degludec (enh.) Liraglutid (mg) <i>Estimeret forskel, insulin degludec-dosis</i>	43 1,6	<i>Dosis GLP-1 receptoragonist skulle fortsætte uændret fra baseline</i>

Baseline, Studiets afsl. og ændringsværdier er observeret. Sidste observation fremført. 95%-konfidensintervallet er anført i "[]"

*Bekræftet hypoglykæmi defineret som alvorlig hypoglykæmi (episode, der kræver hjælp fra en anden person) og/eller mild hypoglykæmi (plasmaglukose <3,1 mmol/l, uanset symptomer)

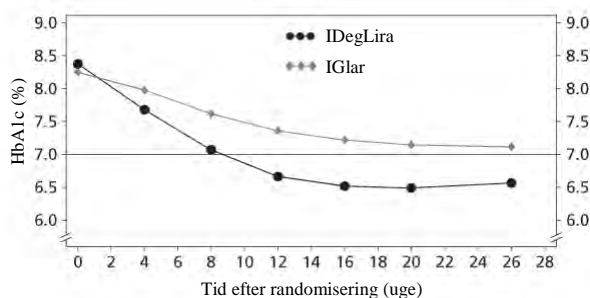
^A Endepunkter med bekræftet superioritet for Xultophy *versus* komparator

^B p<0,0001

Skift fra behandling med basalinsulin

Patienter, som skiftede fra insulin glargin (100 enheder/ml) til Xultophy eller intensivning af behandling med insulin glargin hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret på insulin glargin (20-50 enheder) og metformin, blev undersøgt i et 26-ugers studie. Den maksimalt tilladte dosis i studiet var 50 dosistrin for Xultophy, mens der ikke var nogen maksimal dosis for insulin glargin. 54,3% af de patienter, der blev behandlet med Xultophy, nåede målet på HbA_{1c} <7% uden bekræftede hypoglykæmiske episoder, sammenlignet med 29,4% af de patienter, der blev behandlet med insulin glargin (oddsratio 3,24; p<0,001).

De vigtigste resultater fra studiet er vist i figur 4 og tabel 5.



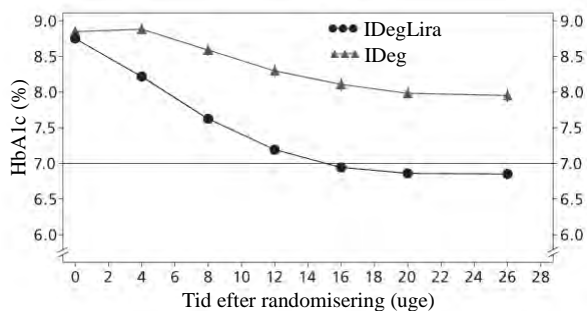
IDegLira=Xultophy, IGlar=insulin glargin

Figur 4 Gennemsnitlig HbA_{1c} (%) efter behandlingsuge hos patienter med type 2-diabetes mellitus, der var utilstrækkeligt kontrolleret med insulin glargin

Andelen af alvorlig hypoglykæmi pr. patienteksponeringsår (procentdel af patienter) var 0,00 (0 patienter ud af 278) for Xultophy og 0,01 (1 patient ud af 279) for insulin glargin. Andelen af natlige hypoglykæmiske hændelser var signifikant lavere ved behandling med Xultophy sammenlignet med insulin glargin (estimeret behandlingsratio 0,17; p<0,001).

I et andet studie blev overførslen fra basalinsulin til Xultophy eller insulin degludec undersøgt i et 26-ugers randomiseret, dobbeltblindet studie med patienter, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret på basalinsulin (20-40 enheder) og metformin alene eller i kombination med sulfonylurinstof/glinider. Basalinsulin og sulfonylurinstof/glinider blev seponeret ved randomisering. Den maksimalt tilladte

dosis var 50 dosistrin for Xultophy og 50 enheder for insulin degludec. 48,7% af patienterne, som blev behandlet med Xultophy, nåede målet for HbA_{1c} på <7% uden bekræftede hypoglykæmiske tilfælde. Dette var en signifikant større procentdel end den, der blev observeret med insulin degludec (15,6%, oddsratio 5,57; p<0,0001). De vigtigste resultater fra studiet er vist i figur 5 og tabel 5.



IDegLira=Xultophy, IDeg=insulin degludec

Figur 5 Gennemsnitlig HbA_{1c} (%) efter behandlingsuge hos patienter med type 2-diabetes mellitus, der var utilstrækkeligt kontrolleret på basalinsulin

Andelen af alvorlig hypoglykæmi pr. patienteksponeringsår (procentdel af patienter) var 0,01 (1 patient ud af 199) for Xultophy og 0,00 (0 patienter ud af 199) for insulin degludec. Andelen af natlige hypoglykæmiske hændelser var den samme ved behandling med Xultophy og insulin degludec.

Tabel 5 Resultater efter 26-uger - skift fra basalinsulin

	Skift fra insulin glargin (100 enheder/ml)		Skift fra basalinsulin (NPH, insulin detemir, insulin glargin)	
	Xultophy	Insulin glargin, ingen begrænsning af dosis	Xultophy	Insulin degludec, maksimalt 50 enheder tilladt
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%) <i>Baseline</i> →Studiets afsl. Gns. ændring <i>Estimeret forskel</i>	8,4→6,6 -1,81	8,2→7,1 -1,13 -0,59 ^{AB} [-0,74; -0,45]	8,7→6,9 -1,90	8,8→8,0 -0,89 -1,05 ^{AB} [-1,25; -0,84]
Patienter (%), der når HbA_{1c} <7% Alle patienter <i>Estimeret oddsratio</i>	71,6	47,0 3,45 ^B [2,36; 5,05]	60,3	23,1 5,44 ^B [3,42; 8,66]
Patienter (%), der når HbA_{1c} ≤6,5% Alle patienter <i>Estimeret oddsratio</i>	55,4	30,8 3,29 ^B [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66 ^B [3,37; 9,51]
Hypoglykæmi* pr. patienteksponeringsår (procent af patienter) <i>Estimeret forhold</i>	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%) 0,43 ^{AB} [0,30; 0,61]	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%) 0,66 [0,39; 1,13]
Kropsvægt (kg) <i>Baseline</i> →Studiets afsl. Gns. ændring <i>Estimeret forskel</i>	88,3→86,9 -1,4	87,3→89,1 1,8 -3,20 ^{AB} [-3,77; -2,64]	95,4→92,7 -2,7	93,5→93,5 0,0 -2,51 ^B [-3,21; -1,82]
FPG (mmol/l) <i>Baseline</i> →Studiets afsl. Gns. ændring <i>Estimeret forskel</i>	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 ^C [-1,19; -0,27]
Dosis ved studiets afsl. Insulin (enheder) Liraglutid (mg) <i>Estimeret forskel, basalinsulin dosis</i>	41 1,5	66 ^D - -25,47 ^B [-28,90; -22,05]	45 1,7	45 - -0,02 [-1,88; 1,84]

Værdier ved *baseline* og studiets afslutning samt ændringsværdier er observeret. Sidste observation fremført. 95%-konfidensintervallet er anført i "[]"

*Bekræftet hypoglykæmi defineret som alvorlig hypoglykæmi (episode, der kræver hjælp fra en anden person) og/eller mild hypoglykæmi (plasmaglukose <3,1 mmol/l, uanset symptomer)

^A Endepunkter med bekræftet superioritet for Xultophy *versus* komparator

^B p<0,0001

^C p<0,05

^D Den gennemsnitlige dosis af insulin glargin inden indtrædelse i studiet var 32 enheder

Behandling med Xultophy sammenlignet med et basal-bolusinsulin regime bestående af basalinsulin (insulin glargin 100 enheder/ml) i kombination med bolusinsulin (insulin aspart) blev undersøgt i et 26-ugers studie hos patienter med type 2 diabetes mellitus utilstrækkeligt kontrolleret på insulin glargin og metformin og viste en tilsvarende reduktion i HbA_{1c} i de to grupper (gennemsnitsværdi fra 8,2% til 6,7% i begge grupper). I begge grupper opnåede 66%-67% et HbA_{1c} på <7%. Sammenlignet med *baseline* var der en gennemsnitlig reduktion af kropsvægt på 0,9 kg for Xultophy og en gennemsnitlig øgning på 2,6 kg for patienter behandlet med et basal-bolus regime, og den anslåede behandlingsforskel var -3,67 kg [95% CI: -4,19; -2,95]. Andelen af patienter, som oplevede alvorlig eller blodglucose-bekræftet symptomatisk hypoglykæmi var 19,8% i gruppen behandlet med Xultophy og 52,6% i gruppen behandlet med basal-bolusinsulin, og den anslåede rate ratio var 0,11 [95% CI: 0,08 -0,17]. Den totale daglige insulindosis ved studiets afslutning var 40 enheder for patienter behandlet med Xultophy og 84 enheder (52 enheder basalinsulin og 32 enheder bolusinsulin) for patienter behandlet med et basal-bolusinsulin regime.

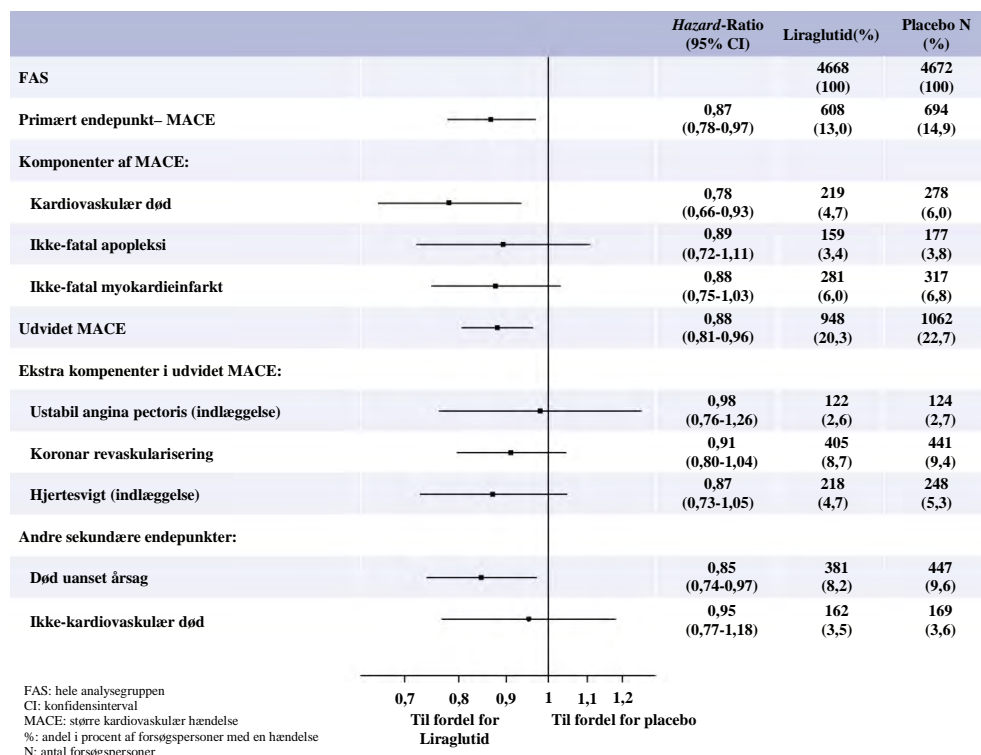
- Kardiovaskulær sikkerhed

Der er ikke udført studier med kardiovaskulære endepunkter for Xultophy.

Liraglutid (Victoza)

LEADER-studiet (*The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) (vurdering af liraglutids effekt på kardiovaskulære endepunkter i diabetes) var et placebokontrolleret, dobbeltblindet klinisk multicenterstudie. 9.340 patienter blev randomiseret til enten liraglutid (4.668) eller placebo (4.672), begge som supplement til standardbehandling af HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer. Det primære resultat eller den vitale status ved afslutningen af studiet var tilgængeligt for 99,7% og 99,6% af deltagerne randomiseret til henholdsvis liraglutid og placebo. Observationsvarigheden var mindst 3,5 år op til maksimalt 5 år. Studiepopulationen omfattede patienter ≥ 65 år (n=4.329) og ≥ 75 år (n=836), og patienter med let (n=3.907), moderat (n=1.934) eller svært (n=224) nedsat nyrefunktion. Gennemsnitsalderen var 64 år, og den gennemsnitlige BMI var 32,5 kg/m². Gennemsnitsvarigheden af diabetes var 12,8 år.

Det primære endepunkt var tiden fra randomisering til første forekomst af en større kardiovaskulær hændelse (MACE (*major adverse cardiovascular events*)): kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardie-infarkt eller ikke-dødelig apopleksi. Liraglutid var bedre end placebo til at forhindre MACE (Figur 6).



Figur 6: Forest-plot af analyser af individuelle kardiovaskulære hændelsestyper – FAS-population

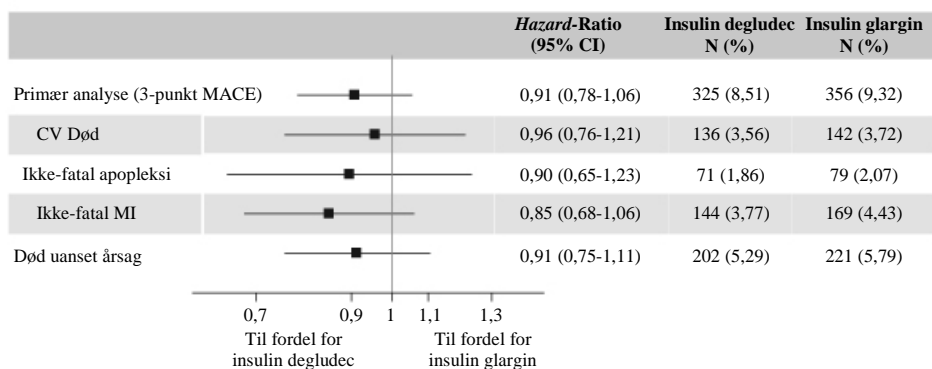
En reduktion i HbA_{1c} fra *baseline* til måned 36 blev observeret med liraglutid *versus* placebo givet som supplement til standardbehandlingen (-1,16% *versus* -0,77%; estimeret behandlingsforskel [ETD] -0,40% [-0,45; -0,34]).

Insulin degludec (Tresiba)

DEVOTE var et randomiseret, dobbeltblindet og hændelsesdrevet klinisk studie med en medianvarighed på 2 år, der sammenlignede den kardiovaskulære sikkerhed af insulin degludec *versus* insulin glargin (100 enheder/ml) hos 7.637 patienter med type 2-diabetes mellitus med høj risiko for kardiovaskulære hændelser.

Den primære analyse var tidspunktet fra randomisering til første forekomst af en 3-komponent større uønsket kardiovaskulær hændelse (MACE) defineret som kardiovaskulær død, ikke-dødelig myokardieinfarkt eller ikke-dødelig apopleksi. Studiet blev udformet som et ikke-inferioritetsforsøg for at udelukke en forud specificeret risikomargin på 1,3 for *hazard*-ratio (HR) for MACE, der sammenlignede insulin degludec med insulin glargin. Den kardiovaskulære sikkerhed af insulin degludec sammenlignet med insulin glargin blev bekræftet (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Figur 7).

Ved baseline var HbA_{1c} 8,4% i begge behandlingsgrupper, og efter 2 år var HbA_{1c} 7,5% både med insulin degludec og insulin glargin.



N: Antal forsøgspersoner med en første EAC-bekræftet hændelse under studiet. %: Procentdel af forsøgspersoner med en første EAC-bekræftet hændelse i forhold til antallet af randomiserede forsøgspersoner. EAC: Bedømmelseskomité for hændelser. CV: Kardiovaskulær. MI: Myokardieinfarkt. CI: 95% konfidensinterval.

Figur 7: Forest-plot af analyse af den sammensatte 3-punkts MACE og individuelle kardiovaskulære endepunkter i DEVOTE

- Insulinsekretion/betacellefunktion

Xultophy forbedrer betacellefunktionen sammenlignet med insulin degludec målt via HOMA- β -index (homeostasemodelvurdering for betacellefunktion). Der blev påvist forbedret insulinsekretion sammenlignet med insulin degludec som respons på en standardiseret måltidstest hos 260 patienter med type 2-diabetes efter 52 ugers behandling. Der er ingen tilgængelige data ud over 52 ugers behandling.

- Blodtryk

Hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på metformin alene eller i kombination med pioglitazon, reducerede Xultophy det gennemsnitlige systoliske blodtryk med 1,8 mmHg sammenlignet med en reduktion på 0,7 mmHg med insulin degludec og 2,7 mmHg med liraglutid. Hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på sulfonylurinstof alene eller i kombination med metformin, var reduktionen 3,5 mmHg med Xultophy og 3,2 mmHg med placebo. Forskellene var ikke statistisk signifikante. I tre studier hos patienter, der var utilstrækkeligt kontrolleret på basalinsulin, blev det systoliske blodtryk reduceret med henholdsvis 5,4 mmHg for Xultophy og 1,7 mmHg for insulin degludec - en statistisk signifikant estimeret behandlingsforskel på -3,71 mmHg ($p=0,0028$), reduceret med 3,7 mmHg med Xultophy *versus* 0,2 mmHg med insulin glargin, - en statistisk signifikant estimeret behandlingsforskel på -3,57 mmHg ($p=0,001$) og reduceret med 4,5 mmHg med Xultophy *versus* 1,16 mmHg med insulin glargin U100 plus insulin aspart, med en statistisk signifikant anslået behandlingsforskel på -3,70 mmHg ($p=0,0003$).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Xultophy i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Samlet set blev farmakokinetikken for insulin degludec og liraglutid ikke påvirket på en klinisk relevant måde, når de blev administreret som Xultophy, sammenlignet med uafhængige injektioner af insulin degludec og liraglutid.

Det følgende er udtryk for farmakokinetiske egenskaber af Xultophy, medmindre det er angivet, at de viste data vedrører administration af insulin degludec eller liraglutid alene.

Absorption

Den samlede eksponering for insulin degludec var ækvivalent efter administration af Xultophy som ved insulin degludec alene, mens C_{\max} var 12% højere. Den samlede eksponering for liraglutid var ækvivalent efter administration af Xultophy som ved liraglutid alene, mens C_{\max} var 23% lavere. Forskellene anses ikke for at være klinisk relevante, da Xultophy blev initieret og titreret efter den enkelte patients blodglucosemål.

Eksponeringen for insulin degludec og liraglutid steg proportionalt med dosis af Xultophy inden for det fulde dosisinterval baseret på en populations-farmakokinetisk analyse.

Den farmakokinetiske profil på Xultophy stemmer overens med dosering én gang dagligt, og *steady state*-koncentrationen for insulin degludec og liraglutid opnås efter 2-3 dages daglig administration.

Fordeling

Insulin degludec og liraglutid bindes i udstrakt grad til plasmaproteiner (henholdsvis >99% og >98%).

Biotransformation

Insulin degludec

Nedbrydningen af insulin degludec er tilsvarende nedbrydningen af humant insulin. Alle metabolitter, som dannes, er inaktive.

Liraglutid

I løbet af de 24 timer efter administration af én enkelt dosis radioaktivt mærket [^3H]-liraglutid hos raske forsøgspersoner var den største bestanddel i plasma intakt liraglutid. Der blev konstateret to mindre plasmametabolitter ($\leq 9\%$ og $\leq 5\%$ af den samlede plasmaeksponering for radioaktivitet). Liraglutid metaboliseres på samme måde som store proteiner, uden at ét bestemt organ kan udpeges som den væsentligste elimineringsvej.

Elimination

Halveringstiden for insulin degludec er ca. 25 timer, og halveringstiden for liraglutid er ca. 13 timer.

Særlige patientgrupper

Ældre patienter

Alder havde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af Xultophy baseret på resultaterne af en analyse af en populations-farmakokinetisk analyse, der omfattede voksne patienter på op til 83 år, som blev behandlet med Xultophy.

Køn

Køn havde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af Xultophy baseret på resultaterne af en analyse af en populations-farmakokinetisk analyse.

Etnisk oprindelse

Etnisk oprindelse havde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken af Xultophy baseret på resultaterne af en populations-farmakokinetisk analyse hos hvide, sorte, indiske, asiatiske og latinamerikanske patienter.

Nedsat nyrefunktion

Insulin degludec

Der er ingen forskel i de farmakokinetiske egenskaber af insulin degludec mellem raske forsøgspersoner og patienter med nedsat nyrefunktion.

Liraglutid

Eksponeringen for liraglutid var reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Eksponeringen for liraglutid var reduceret med 33%, 14%, 27% og 26% hos patienter med henholdsvis let (kreatinin-clearance, CrCl 50-80 ml/min), moderat (CrCl 30-50 ml/min) og alvorlig (CrCl <30 ml/min) nedsat nyrefunktion samt dialysekrævende terminal nyreinsufficiens.

I et 26 ugers klinisk studie havde patienter med type 2-diabetes og moderat nedsat nyrefunktion (CrCl 30-59 ml/min) tilsvarende 26% lavere eksponering for liraglutid, sammenlignet med type 2-diabetespatienter med normal nyrefunktion eller let nedsat nyrefunktion i et separat studie.

Nedsat leverfunktion

Insulin degludec

Der er ingen forskel i de farmakokinetiske egenskaber af insulin degludec mellem raske forsøgspersoner og patienter med nedsat leverfunktion.

Liraglutid

Farmakokinetikken af liraglutid blev vurderet hos patienter med varierende grader af nedsat leverfunktion i et enkelt-dosisstudie. Eksponeringen for liraglutid var reduceret med 13%-23% hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Eksponeringen var signifikant lavere (44%) hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion (*Child Pugh*-score >9).

Pædiatrisk population

Der er ikke udført studier med Xultophy hos børn og unge under 18 år.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Det non-kliniske udviklingsprogram for insulin degludec/liraglutid omfattede pivotale kombinationstoksicitetsstudier af op til 90 dages varighed hos én enkelt art (wistar-rotter) for at understøtte det kliniske udviklingsprogram. Lokal tolerance blev vurderet hos kaniner og grise.

Prækliniske sikkerhedsdata viste ingen speciel sikkerhedsrisiko for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet efter gentagne doser.

De lokale vævsreaktioner i de to studier hos henholdsvis kaniner og grise var begrænset til milde inflammatoriske reaktioner.

Der er ikke udført studier med kombinationen af insulin degludec/liraglutid til vurdering af karcinogenese, mutagenese eller nedsat fertilitet. De følgende data er baseret på studier med insulin degludec og liraglutid enkeltvis.

Insulin degludec

Prækliniske data viser ingen speciel sikkerhedsrisiko for mennesker vurderet ud fra studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, karcinogenicitet samt reproduktionstoksicitet. Forholdet mellem mitogenetisk og metabolisk styrke for insulin degludec er uændret sammenlignet med humant insulin.

Liraglutid

Prækliniske data viser ingen risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet. Der blev konstateret ikke-dødelige C-celletumorer i thyreoidea under 2-årige karcinogenicitetsforsøg med rotter og mus. Hos rotter blev et "niveau, der ikke medfører observeret skadelig virkning" (no observed adverse effect level - NOAEL) ikke observeret. Tilsvarende tumorer blev ikke konstateret hos aber, der blev behandlet i 20 måneder. Resultaterne hos gnaverne skyldes en ikke-genotoksisk, specifik GLP-1 receptormedieret mekanisme, som gnavere er særligt følsomme overfor. Relevansen af dette for mennesker er med stor sandsynlighed lav, men kan ikke fuldstændig udelukkes. Der er ikke konstateret øvrige behandlingsrelaterede tumorer.

Dyreforsøg har ikke indikeret direkte skadelige effekter på fertiliteten, men en let øget incidens af tidlig fosterdødelighed ved maksimumdosis. Dosering af liraglutid i midten af graviditeten forårsagede en reduktion af moderens vægt og fosterets tilvækst med usikre virkninger på ribben hos rotter og skeletvariationer hos kaniner. Den neonatale vækst blev reduceret hos rotter, der blev eksponeret for liraglutid. I den gruppe, der havde fået maksimumdosis, var virkningen vedvarende efter dieperioden. Det er ukendt, hvorvidt ungeres reducerede vækst skyldes nedsat modermælkeindtag på grund af en direkte virkning af GLP-1 eller reduceret mælkeproduktion hos moderen på grund af nedsat kalorieindtag.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Glycerol
Phenol
Zinkacetat
Saltsyre (til pH-justering)
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Lægemidler, som tilsættes til Xultophy, kan medføre nedbrydning af de aktive stoffer.

Xultophy må ikke tilsættes til infusionsvæsker.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter ibrugtagning kan lægemidlet opbevares i 21 dage ved en maksimum temperatur på 30°C. Lægemidlet skal kasseres 21 dage efter ibrugtagning.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Før ibrugtagning: Opbevares i køleskab (2°C - 8°C). Må ikke opbevares tæt på køleelementet. Må ikke fryses. Opbevar den fyldte pen med hættens påsat for at beskytte mod lys.

Efter ibrugtagning: Opbevares ved maksimalt 30°C. Kan også opbevares i køleskab (2°C - 8°C). Må ikke fryses. Opbevar den fyldte pen med hættens påsat for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter ibrugtagning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

3 ml opløsning i en cylinderampul (type 1-glas) med et stempel (halobutyl) og en prop (halobutyl/polyisopren) i en fyldt engangspen til flergangsbrug af polypropylen, polycarbonat og acrylonitral-butadiene-styren.

Pakningsstørrelser på 1, 3, 5 og multipakning indeholdende 10 (2 pakker med 5) fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den fyldte pen er beregnet til anvendelse sammen med NovoTwist eller NovoFine engangsnåle med en længde på op til 8 mm og så tynde som 32G.

Den fyldte pen er kun beregnet til én person.

Xultophy må ikke anvendes, hvis opløsningen ikke er klar og farveløs.

Xultophy, som har været frosset, må ikke anvendes.

Der skal altid påsættes en ny nål inden brug. Nåle må ikke genbruges. Patienten skal kassere nålen efter hver injektion.

I tilfælde af blokerede nåle, skal patienter følge instruktionerne beskrevet i brugervejledningen, som findes sammen med indlægssedlen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Se detaljeret brugervejledning på indlægssedlen.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. september 2014

Dato for seneste fornyelse: 08. juli 2019

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- 6. FREMSTILLERE AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

6. FREMSTILLERE AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af de biologisk aktive stoffer

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé, DK-4400 Kalundborg, Danmark

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danmark

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danmark

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

• **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal ved lancering sikre, at læger og sygeplejersker, som forventes at være involverede i behandling af personer med diabetes, og alle farmaceuter, som forventes at udlevere Xultophy, er blevet forsynet med en undervisningspakke.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal blive enig om det endelige indhold og modaliteten af distribution af undervisningspakken, samt en kommunikationsplan med den pågældende myndighed i hvert medlemsland før distribution af uddannelsespakken.

Undervisningspakken er beregnet til at øge opmærksomheden omkring det faktum, at Xultophy indeholder en fast kombination af insulin decgludec og liraglutid (et GLP-1 baseret indholdsstof) og for at minimere risikoen af fejlmedicinering med Xultophy.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alt sundhedspersonale er informeret om, at alle patienter, som får udskrevet Xultophy, skal trænes i korrekt brug af den fyldte pen før udskrivning eller dispensering af Xultophy.

Undervisningspakken skal indeholde:

- Produktresumé og indlægsseddel
- Sundhedspersonale-brochure, som skal indeholde følgende nøgleelementer:
 - Dette lægemiddel indeholder en fast kombination af insulin decgludec og liraglutid (et GLP-1 baseret indholdsstof), som udgør et nyt behandlingsparadigme ved behandlingen af patienter med type 2-diabetes. Relevante foranstaltninger som beskrevet i produktresumeeet skal fremhæves.
 - En tydelig forklaring af dosering af lægemidlet og betydningen af ”dosistrin” – med henvisning til dosis af hvert lægemiddelstof for hver dosistrin.
 - En påmindelse om nødvendigheden ved at rapportere alle fejlmedicineringer, uanset om de har resulteret i en bivirkning eller ej.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

6. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xultophy 100 enheder/ml + 3,6 mg/ml injektionsvæske, opløsning
insulin degludec + liraglutid

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Én fyldt pen indeholder 300 enheder insulin degludec og 10,8 mg liraglutid i 3 ml opløsning
1 ml opløsning indeholder 100 enheder insulin degludec og 3,6 mg liraglutid
Ét dosistrin indeholder 1 enhed insulin degludec og 0,036 mg liraglutid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Glycerol, phenol, zinkacetat, saltsyre og natriumhydroxid (til pH-justering), og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1x3 ml

3x3 ml

5x3 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Anbefales til brug sammen med NovoTwist eller NovoFine engangsnåle
Nåle forhandles separat
Læs indlægssedlen inden brug
Subkutan anvendelse

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Brug kun en klar, farveløs opløsning
Kun beregnet til én person
Udtag ikke opløsning fra pennen

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter ibrugtagning: Anvendes inden 21 dage

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke fryses

Efter ibrugtagning: Opbevares ved maksimalt 30°C. Kan også opbevares i køleskab

Opbevar pennen med hættten påsat for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kassér nålen efter hver injektion

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/14/947/001 1 fyldt pen

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

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

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Xultophy

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

PEN ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ

Xultophy 100 enheder/ml + 3,6 mg/ml injektionsvæske, opløsning
insulin degludec + liraglutid
s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

3 ml

6. ANDET

Novo Nordisk A/S

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**MULTIPAKNING ETIKET (med blue box)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xultophy 100 enheder/ml + 3,6 mg/ml injektionsvæske, opløsning
insulin degludec + liraglutid

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Én fyldt pen indeholder 300 enheder insulin degludec og 10,8 mg liraglutid i 3 ml opløsning
1 ml opløsning indeholder 100 enheder insulin degludec og 3,6 mg liraglutid
Ét dosistrin indeholder 1 enhed insulin degludec og 0,036 mg liraglutid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Glycerol, phenol, zinkacetat, saltsyre og natriumhydroxid (til pH-justering), og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 10 (2 pakninger med 5) fyldte penne à 3 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Anbefales til brug sammen med NovoTwist eller NovoFine engangsnåle
Nåle forhandles separat
Læs indlægssedlen inden brug
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Brug kun en klar, farveløs opløsning
Kun beregnet til én person
Udtag ikke opløsning fra pennen

8. UDLØBSDATO

EXP
Efter ibrugtagning: Anvendes inden 21 dage

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke fryses

Efter ibrugtagning: Opbevares ved maksimalt 30°C. Kan også opbevares i køleskab

Opbevar pennen med hættten påsat for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kassér nålen efter hver injektion

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Xultophy

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**KARTON TIL MULTIPAKNING (uden blue box)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xultophy 100 enheder/ml + 3,6 mg/ml injektionsvæske, opløsning
insulin degludec + liraglutid

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Én fyldt pen indeholder 300 enheder insulin degludec og 10,8 mg liraglutid i 3 ml opløsning
1 ml opløsning indeholder 100 enheder insulin degludec og 3,6 mg liraglutid
Ét dosistrin indeholder 1 enhed insulin degludec og 0,036 mg liraglutid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Glycerol, phenol, zinkacetat, saltsyre og natriumhydroxid (til pH-justering), og vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

5 fyldte penne med 3 ml. En del af en multipakning, kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Anbefales til brug sammen med NovoTwist eller NovoFine engangsnåle
Nåle forhandles separat
Læs indlægssedlen inden brug
Subkutan anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Brug kun en klar, farveløs opløsning
Kun beregnet til én person
Udtag ikke opløsning fra pennen

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter ibrugtagning: Anvendes inden 21 dage

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab

Må ikke fryses

Efter ibrugtagning: Opbevares ved maksimalt 30°C. Kan også opbevares i køleskab

Opbevar pennen med hættten påsat for at beskytte mod lys

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kassér nålen efter hver injektion

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

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

13. BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Xultophy

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Xultophy 100 enheder/ml + 3,6 mg/ml injektionsvæske, opløsning insulin degludec + liraglutid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Xultophy
3. Sådan skal du bruge Xultophy
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad anvendes Xultophy til

Xultophy anvendes til at forbedre niveauet af blodglucose (blodsukker) hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus (sukkersyge). Du har diabetes, fordi din krop:

- ikke danner insulin nok til at kontrollere blodsukkerniveauet, eller
- ikke er i stand til at udnytte insulinet ordentligt.

Sådan virker Xultophy

Xultophy indeholder to aktive stoffer, som hjælper din krop med at kontrollere blodsukkeret:

- insulin degludec – et langtidsvirkende basalinsulin, der sænker blodsukkerniveauet.
- liraglutid – en ”GLP-1-analog”, som hjælper din krop med at danne mere insulin under måltider og sænker den mængde sukker, din krop danner.

Xultophy og orale lægemidler til behandling af diabetes

Xultophy anvendes sammen med orale lægemidler til behandling af diabetes (f.eks. metformin, pioglitazon og sulfonylurinstof). Det ordineres, når disse lægemidler (anvendt alene eller med GLP-1 behandling eller sammen med basalinsulin) ikke er nok til at kontrollere dit blodsukkerniveau.

Hvis du er i behandling med en GLP-1-analog

Du skal stoppe behandlingen med GLP-1-analogen, før du begynder at bruge Xultophy.

Hvis du bruger insulin

Du skal stoppe behandlingen med insulin, før du begynder at bruge Xultophy.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Xultophy

Brug ikke Xultophy

- hvis du er allergisk over for insulin degludec eller liraglutid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xultophy (angivet under punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Xultophy.

- Hvis du også tager et sulfonylurinstof (såsom glimepirid eller glibenclamid), vil din læge måske bede dig om at reducere din dosis af sulfonylurinstof afhængigt af dit blodsukkerniveau.
- Brug ikke Xultophy, hvis du har type 1-diabetes mellitus, eller hvis du har ketoacidose (en tilstand, hvor syre ophobes i blodet).
- Xultophy anbefales ikke til brug hos patienter med inflammatorisk tarmsygdom eller forsinket tømning af mavesækken (diabetisk gastroparese).

Vær specielt opmærksom på følgende, når du bruger Xultophy:

- Lavt blodsukker (hypoglykæmi) – hvis dit blodsukker er lavt, skal du følge rådene under punkt 4 ”Lavt blodsukker (hypoglykæmi)”.
- Højt blodsukker (hyperglykæmi) – hvis dit blodsukker er højt, skal du følge rådene under punkt 4 ”Højt blodsukker (hyperglykæmi)”.
- Sikre, at du anvender den rigtige type insulin – kontrollér altid etiketten før hver injektion for at undgå utilsigtet forveksling af Xultophy og andre præparater.

Vigtige ting, du bør vide, før du bruger dette lægemiddel:

Fortæl det til lægen, hvis du:

- har øjenproblemer. Hurtigt forbedret blodsukkerkontrol kan gøre diabetiske øjenproblemer værre for en kort periode. Langvarigt forbedret blodsukkerkontrol kan lette øjenproblemerne.
- har eller har haft en sygdom i skjoldbruskkirtlen.

Vigtige ting, du bør vide, mens du bruger dette lægemiddel:

- Hvis du har alvorlig mavepine, der ikke går væk, skal du fortælle det til lægen – det kan være et tegn på betændelse i bugspytkirtlen (akut pankreatitis).
- Dehydrering (tab af kropsvæske) kan forekomme, hvis du har kvalme, kaster op eller har diarré – det er vigtigt at drikke rigeligt med væske for at stoppe væskemangel.

Hudforandringer på injektionsstedet

Injektionsstedet bør løbende skiftes for at hjælpe med at forebygge forandringer i fedtvævet under huden, f.eks. fortykkelse af huden, hud der trækker sig sammen eller knuder under huden. Hvis du injicerer insulinet i et område af huden med knuder, hud, der har trukket sig sammen eller er fortykket, kan det være, at insulinet ikke virker så godt (se punkt 3, Sådan skal du bruge Xultophy). Kontakt lægen, hvis du bemærker forandringer i huden ved injektionsstedet. Kontakt lægen, hvis du for øjeblikket injicerer i disse berørte områder, før du begynder at injicere i et andet område. Det kan være, at lægen vil fortælle dig, at du skal kontrollere dit blodsukker oftere og tilpasse insulindosen eller dosen af andre antidiabetiske lægemidler.

Børn og unge

Giv ikke dette lægemiddel til børn eller unge. Der er ingen erfaring med Xultophy til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Xultophy

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Nogle lægemidler påvirker blodsukkeret – det kan betyde, at din dosis af Xultophy skal ændres.

Nedenstående liste omfatter de mest kendte lægemidler, som kan påvirke din behandling med Xultophy.

Dit blodsukkerniveau kan falde, hvis du tager:

- andre lægemidler til behandling af diabetes (tabletter eller injektioner)
- sulfonamider – mod infektioner
- anabolske steroider – såsom testosteron
- betablokkere – mod forhøjet blodtryk. De kan gøre det vanskeligere at genkende advarselssignalerne på lavt blodsukker (se punkt 4 ”Advarselssignaler på lavt blodsukker – disse kan komme pludseligt”)
- acetylsalicylsyre (og lægemidler, der kaldes salicylater) – mod smerter og mild feber
- MAO (monoaminoxidase)-hæmmere – mod depression
- ACE (angiotensin-konverteringsenzym)-hæmmere – mod visse hjertelidelser eller forhøjet blodtryk.

Dit blodsukkerniveau kan stige, hvis du tager:

- danazol – et lægemiddel, der påvirker ægløsning
- oral prævention – p-piller
- skjoldbruskkirtelhormoner – mod sygdom i skjoldbruskkirtlen
- væksthormon – mod lavt niveau af væksthormon
- lægemidler kaldet ”glukokortikoider”, såsom kortison – mod betændelse
- lægemidler kaldet ”sympatomimetika”, såsom epinefrin (adrenalin), salbutamol eller terbutalin – mod astma
- vanddrivende tabletter kaldet ”thiazider” – mod forhøjet blodtryk eller for meget vand i kroppen (væskeophobning).

Octreotid og lanreotid – til behandling af en sjælden lidelse hvor der produceres for meget væksthormon (akromegali). De kan øge eller reducere dit blodsukkerniveau.

Pioglitazon – lægemiddel i tabletform til behandling af type 2-diabetes mellitus. Nogle patienter med årelang type 2-diabetes og hjertesygdom eller tidligere slagtilfælde, som er blevet behandlet med pioglitazon og insulin, oplevede hjertesvigt. Fortæl det straks til din læge, hvis du oplever symptomer på hjertesvigt, såsom usædvanlig kortåndethed, hurtig vægtstigning eller lokale væskeansamlinger (ødem).

Warfarin eller andre blodfortyndende lægemidler – til forebyggelse af blodpropper. Fortæl det til lægen, hvis du tager warfarin eller andre blodfortyndende lægemidler, da du muligvis skal have taget blodprøver oftere for at få målt, hvor tykt dit blod er (kaldet ”*International Normalised Ratio*” eller INR-test).

Brug af Xultophy sammen med alkohol

Hvis du drikker alkohol, kan dit behov for Xultophy ændres. Dit blodsukkerniveau kan enten stige eller falde. Du skal derfor kontrollere dit blodsukkerniveau oftere end normalt.

Graviditet og amning

Brug ikke Xultophy, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid. Fortæl det til lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid. Det vides ikke, om Xultophy påvirker barnet.

Brug ikke Xultophy, hvis du ammer. Det vides ikke, om Xultophy passerer over i modermælken.

Trafik- og arbejdsikkerhed

Hvis dit blodsukker er for lavt eller for højt, kan det påvirke din evne til at køre bil eller arbejde med værktøj eller maskiner. Hvis dit blodsukker er lavt eller højt, kan det påvirke din koncentrations- eller reaktionsevne. Det kan være farligt for dig selv eller andre. Spørg din læge, om du må køre bil:

- hvis du ofte har lavt blodsukker
- hvis du har svært ved at vurdere, om du har lavt blodsukker.

Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i Xultophy

Xultophy indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Xultophy

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Hvis du er blind eller har nedsat syn og ikke kan aflæse dosistælleren på pennen, må du ikke bruge denne pen uden hjælp. Få hjælp af en person med normalt syn, som har fået undervisning i at bruge den fyldte pen med Xultophy.

Lægen vil fortælle dig:

- hvor meget Xultophy du har behov for hver dag
- hvornår du skal måle dit blodsukkerniveau
- hvordan du tilpasser din dosis.

Din dosis af Xultophy indgives som ”dosistrin”. Dosistælleren på pennen viser antallet af dosistrin.

Doseringstidspunkt

- Brug Xultophy én gang om dagen, fortrinsvis på samme tidspunkt hver dag. Vælg det tidspunkt på dagen, som passer dig bedst.
- Hvis det ikke er muligt at bruge Xultophy på samme tid hver dag, kan du bruge det på et andet tidspunkt i løbet af dagen. Der skal altid gå mindst 8 timer mellem doserne.
- Det er ikke nødvendigt at bruge Xultophy sammen med et måltid.
- Følg altid lægens råd om dosis og dosisjustering.
- Hvis du vil ændre din sædvanlige kost, skal du først tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, da en kostændring kan ændre dit behov for Xultophy.

Sådan skal du bruge Xultophy

Xultophy er en fyldt pen med dosisindstilling.

- Xultophy indgives som ”dosistrin”. Dosistælleren på pennen viser antallet af dosistrin.
- Ét dosistrin indeholder 1 enhed insulin degludec og 0,036 mg liraglutid.
- Den maksimale daglige dosis Xultophy er 50 dosistrin (50 enheder insulin degludec og 1,8 mg liraglutid).

Læs omhyggeligt ”Brugervejledning” på den anden side af denne indlægsseddel og brug pennen som beskrevet.

Kontrollér altid etiketten på pennen, før du injicerer medicinen for at sikre, at du bruger den korrekte pen.

Sådan skal du injicere

Før du tager Xultophy første gang, viser lægen eller sygeplejersken dig, hvordan du skal injicere.

- Xultophy gives som en injektion under huden (subkutant). Du må ikke injicere i en vene eller en muskel.
- De bedste steder til injektion er foran på låret, i overarmen eller foran i maveskindet.
- Skift injektionssted inden for det område, hvor du injicerer, hver dag. Hermed reducerer du risikoen for at udvikle knuder og fordybninger i huden (se punkt 4).
- Anvend altid en ny nål ved hver injektion. Genbrug af nåle kan øge risikoen for blokerede nåle, hvilket kan føre til upræcis dosering. Kassér nålen sikkert efter brug.
- For at undgå doseringsfejl og potentiel overdosering, må du aldrig anvende en sprøjte til at udtage lægemidlet fra pennen.

Der er en detaljeret brugervejledning på den anden side af denne indlægsseddel.

Brug ikke Xultophy:

- Hvis pennen er beskadiget eller ikke har været opbevaret korrekt (se punkt 5).
- Hvis den væske, du kan se gennem pennens vindue, ikke ser klar og farveløs ud.

Brug til ældre (65 år eller derover)

Xultophy kan bruges til ældre patienter, men hvis du er ældre, kan det være nødvendigt at kontrollere blodsukkerniveauet oftere. Tal med lægen om ændringer i din dosis.

Hvis du har nyre- eller leverproblemer

Hvis du har nyre- eller leverproblemer, kan det være nødvendigt at kontrollere blodsukkerniveauet oftere. Tal med lægen om ændringer i din dosis.

Hvis du har brugt for meget Xultophy

Hvis du bruger mere Xultophy, end du skal, kan dit blodsukker blive lavt (hypoglykæmi), eller du kan få kvalme eller kaste op. Se informationen under punkt 4 "Lavt blodsukker (hypoglykæmi)", hvis dit blodsukker bliver lavt.

Hvis du har glemt at bruge Xultophy

Hvis du glemmer en dosis, skal du injicere den glemte dosis, når du opdager forglemmelsen, men med mindst 8 timer mellem doserne. Hvis du opdager, at du har glemt din tidligere dosis, når det er tid til din næste regelmæssige planlagte dosis, må du ikke tage en dobbeltdosis.

Hvis du holder op med at bruge Xultophy

Du må ikke holde op med at bruge Xultophy uden først at have talt med din læge om det. Hvis du holder op med at tage Xultophy, kan det føre til et meget højt blodsukkerniveau, se informationen i punkt 4 "Højt blodsukker (hyperglykæmi)".

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende alvorlige bivirkninger kan forekomme ved brug af dette lægemiddel:

- Lavt blodsukker (meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede). Hvis dit blodsukkerniveau bliver lavt, kan du besvime (blive bevidstløs). Alvorlig hypoglykæmi kan forårsage hjerneskade og kan være livstruende. Hvis du har symptomer på lavt blodsukker, skal du straks sørge for at øge dit blodsukker. Se informationen i "Lavt blodsukker (hypoglykæmi)" længere nede i dette punkt.
- Alvorlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion) (ikke kendt: hyppigheden kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data). Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion over for et af indholdsstofferne i Xultophy, skal du stoppe med at tage Xultophy og straks kontakte lægen. Symptomer på alvorlig allergisk reaktion er:
 - lokale reaktioner spredt sig til resten af din krop
 - du pludselig føler dig dårlig og sveder
 - du har åndedrætsbesvær
 - du får hjertebanken eller føler dig svimmel.

Hudforandringer på injektionsstedet:

Hvis du injicerer insulin på samme sted, kan fedtvævet enten skrumpe (lipoatrofi) eller fortykkes (lipohypertrofi) (kan forekomme hos færre end 1 ud af 100 behandlede). Knuder under huden kan også skyldes ophobning af et protein, der kaldes amyloid (kutan amyloidose; hvor ofte dette forekommer er ikke kendt). Hvis du injicerer insulinet i et område med knuder, hud, der har trukket sig sammen eller er fortykket, kan det være, at insulinet ikke virker så godt. Skift injektionssted ved hver injektion for at hjælpe med at forebygge disse hudforandringer.

Andre bivirkninger inkluderer:

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos færre end 1 ud af 10 behandlede)

- Svimmelhed.
- Nedsat appetit, kvalme eller opkastning, diarré, forstoppelse, fordøjelsesproblemer (dyspepsi), betændt slimhinde i maven (gastritis), mavepine, halsbrand eller oppustethed – disse bivirkninger forsvinder normalt efter nogle få dage eller uger.
- Reaktioner på injektionsstedet. Symptomerne kan omfatte blå mærker, blødning, smerter, rødme, nældefeber, hævelse eller kløe – disse forsvinder normalt efter nogle få dage. Kontakt din læge, hvis reaktionerne ikke er forsvundet efter nogle uger. Hold op med at bruge Xultophy, og søg straks læge, hvis de bliver alvorlige.
- Forhøjet niveau af enzymer i bugspytkirtlen, såsom lipase og amylase.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos færre end 1 ud af 100 behandlede)

- Nældefeber (røde hævede områder på huden, der sommetider klør).
- Allergiske reaktioner (overfølsomhed), såsom udslæt, kløe og hævelse i ansigtet.
- Dehydrering (tab af kropsvæske) – det er vigtigt at drikke rigeligt med væske for at stoppe dehydrering.
- Bøvsen (opstød), tarmluft (flatulens).
- Udslæt.
- Kløe.
- Øget hjertefrekvens.
- Galdesten.
- Betændelse i galdeblæren.
- Ændring af hvordan ting smager.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- Betændt bugspytkirtel (pankreatitis).
- Forsinkelse i tømning af mavesækken.
- Hævede arme eller ben (perifert ødem) – når du påbegynder behandling med lægemidlet, kan kroppen ophobe mere vand, end den skal. Det giver hævelser omkring ankler og andre led. Det er normalt kun kortvarigt.

Generelle følger af behandling af diabetes

► *Lavt blodsukker (hypoglykæmi)*

Lavt blodsukker kan forekomme, hvis du:

- drikker alkohol
- motionerer mere end normalt
- spiser for lidt eller springer et måltid over
- bruger for meget Xultophy.

Advarselssignaler på lavt blodsukker – disse kan komme pludseligt

Hovedpine, sløret tale, hurtig hjertebanken, koldsved, kold og bleg hud, kvalme, usædvanlig stor sultfølelse, rysten, nervøsitet eller bekymring, unormal træthed, svaghed og dødsighed eller forvirring, koncentrationsbesvær, kortvarige synsforstyrrelser.

Hvad du skal gøre, hvis du får lavt blodsukker:

- Spis glucosetabletter (druesukker) eller et andet meget sukkerholdigt produkt – såsom slik, kiks eller frugtjuice (medbring for en sikkerheds skyld altid glucosetabletter eller et meget sukkerholdigt produkt).
- Mål dit blodsukker hvis det er muligt, og hvil dig. Det kan være nødvendigt at måle dit blodsukker mere end én gang. Det skyldes, at dit blodsukker måske ikke stiger lige med det samme.

- Vent indtil symptomerne på lavt blodsukker er forsvundet, eller dit blodsukker er stabiliseret. Derefter kan du fortsætte med din medicin som sædvanlig.

Hvad andre skal gøre, hvis du besvimer:

Fortæl alle, du er sammen med, at du har diabetes. Fortæl dem, hvad der kan ske, herunder risikoen for, at du besvimer, hvis dit blodsukker bliver lavt.

Fortæl dem, at hvis du besvimer, skal de:

- vende dig om på siden
- straks tilkalde lægehjælp
- **ikke** give dig noget at spise eller drikke, da du kan risikere at blive kvalt.

Du kan genvinde bevidstheden hurtigere, hvis du får glucagon. Det må kun gives af en person, der er instrueret i, hvordan det anvendes.

- Hvis du får glucagon, skal du også have glucose eller et sukkerholdigt produkt at spise, så snart du igen er ved bevidsthed.
- Hvis du ikke reagerer på glucagonbehandlingen, skal du behandles på hospitalet.
- Hvis alvorligt lavt blodsukker ikke behandles inden for en vis tid, kan det medføre hjerneskade. Dette kan være kort- eller langvarigt. Det kan i værste fald medføre døden.

Tal med din læge, hvis:

- dit blodsukker har været så lavt, at du er besvimet
- du har brugt glucagon
- du har haft lavt blodsukker nogle gange på det seneste.

Det kan nemlig være nødvendigt at ændre din dosis ved injektion af Xultophy, måltider eller motion.

► **Højt blodsukker (hyperglykæmi)**

Højt blodsukker kan forekomme, hvis du:

- drikker alkohol
- motionerer mindre end normalt
- spiser mere end normalt
- får en infektion eller feber
- ikke har brugt tilstrækkeligt Xultophy, gentagne gange bruger mindre Xultophy end du har brug for, glemmer at bruge Xultophy, eller stopper med at tage Xultophy uden at tale med din læge.

Advarselssignaler på højt blodsukker – disse kommer normalt gradvist

Rødme, tør hud, døsigthed eller træthed, mundtørhed, frugtagtig (acetonelugtende) ånde, hyppigere vandladning, tørst, nedsat appetit, kvalme eller opkastning.

Disse symptomer kan betyde, at du har en meget alvorlig tilstand kaldet ”ketoacidose”. Det er en ophobning af syre i blodet, da kroppen nedbryder fedt i stedet for sukker. Denne tilstand kan ubehandlet resultere i diabetisk koma og i værste fald død.

Hvad du skal gøre, hvis du får højt blodsukker:

- Mål dit blodsukkerniveau.
- Kontrollér blodet eller urinen for ketoner.
- Søg straks lægehjælp.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pennens etiket og karton efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Før ibrugtagning

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C). Må ikke opbevares tæt på køleelementet. Må ikke fryses.

Under brug

Må ikke fryses. Du kan medbringe Xultophy og opbevare det ved stuetemperatur (ikke over 30°C) eller i køleskab (2°C - 8°C) i op til 21 dage. Produktet skal kasseres 21 dage efter ibrugtagning.

Lad altid hættten sidde på den fyldte pen, når den ikke er i brug, for at beskytte den mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xultophy indeholder:

- Aktive stoffer: Insulin degludec og liraglutid. Hver ml opløsning indeholder 100 enheder insulin degludec og 3,6 mg liraglutid. Hver ubrugt fyldt pen (3 ml) indeholder 300 enheder insulin degludec og 10,8 mg liraglutid.
- Øvrige indholdsstoffer: Glycerol, phenol, zinkacetat, saltsyre og natriumhydroxid (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker. Se også punkt 2 "Vigtig information om nogle af indholdsstofferne i Xultophy" for yderligere information om natrium.

Udseende og pakningsstørrelser

Xultophy er en klar og farveløs opløsning.

Pakningsstørrelser på 1, 3, 5 og en multipakning indeholdende 10 (2 pakker med 5) penne à 3 ml. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danmark

Vend indlægssedlen for at få oplysninger om, hvordan du skal bruge den fyldte pen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Brugervejledning til Xultophy 100 enheder/ml + 3,6 mg/ml injektionsvæske, opløsning

Læs denne vejledning omhyggeligt, inden du bruger den fyldte Xultophy pen.

Tag ikke pennen i brug, før du har fået undervisning af lægen eller sygeplejersken.

Begynd med at kontrollere pennen for at **sikre dig, at den indeholder Xultophy 100 enheder/ml + 3,6 mg/ml**, og se derefter på nedenstående illustrationer, så du kan lære de forskellige dele af pennen og nålen at kende.

Hvis du er blind eller har nedsat syn og ikke kan aflæse dosistælleren på pennen, må du ikke bruge denne pen uden hjælp. Få hjælp af en person med godt syn, som har fået undervisning i at bruge den fyldte Xultophy pen.

Xultophy er et lægemiddel, der indeholder insulin degludec og liraglutid. Xultophy indgives som "dosistrin". Ét dosistrin indeholder 1 enhed insulin degludec + 0,036 mg liraglutid.

Pennen er en fyldt pen med dosisindstilling. Den indeholder 3 ml Xultophy opløsning. Den leverer doser fra:

- 1 dosistrin
- til **maksimalt 50 dosistrin** (50 enheder insulin degludec + 1,8 mg liraglutid).

Pennen leverer doser med en stigning på 1 dosistrin.

Lav ikke nogen ændring af din dosis. De valgte dosistrin svarer til det tal, der vises i dosistælleren.

Pennen er beregnet til anvendelse sammen med NovoTwist eller NovoFine engangsnåle med en længde på op til 8 mm og så tynde som 32G. Nåle medfølger ikke i pakningen.

Vigtig information

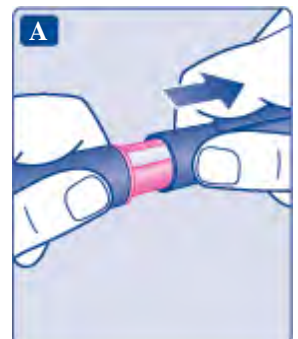
Vær særligt opmærksom på denne information, da den er vigtig for at kunne anvende pennen sikkert.

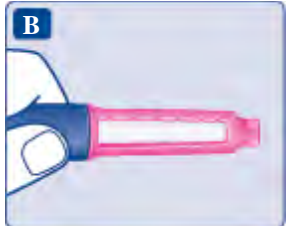





Xultophy fyldt pen og nål (eksempel)



1 Klargør pennen med en ny nål

- **Kontrollér navnet og den farvede etiket** på pennen for at sikre dig, at den indeholder Xultophy. Det er især vigtigt, hvis du tager flere typer injicerbar medicin. Det kan skade dit helbred at tage den forkerte medicin.
- **Træk penhætten af.**



<ul style="list-style-type: none"> • Kontrollér, at opløsningen i pennen er klar og farveløs. Kig igennem penvinduet. Hvis opløsningen virker uklar, må du ikke bruge pennen. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Tag en ny nål, og riv papirforseglingen af. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Skub nålen lige ind på pennen. Drej, indtil den sidder fast. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Fjern den ydre nålehætte, og gem den til senere. Du skal bruge den efter injektionen, når du skal fjerne nålen sikkert fra pennen. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Fjern den indre nålehætte, og kassér den. Hvis du forsøger at sætte den på igen, kan du komme til at stikke dig på nålen. En dråbe opløsning kan komme til syne på nålens spids. Dette er normalt, men du skal stadig kontrollere insulingennemløbet. Sæt ikke en ny nål på pennen, før du er klar til at tage din injektion. <p>⚠ Brug altid en ny nål til hver injektion. Derved kan tilstopning af nålene, urenheder, infektion og upræcis dosering undgås.</p> <p>⚠ Brug aldrig en bøjet eller beskadiget nål.</p>	
<p>2 Kontrollér gennemløbet</p> <ul style="list-style-type: none"> • Indstil dosisvælgeren på 2 dosistrin. Du skal sikre dig, at dosistælleren viser 2. • Dosistælleren og dosismarkøren viser, hvor mange dosistrin af Xultophy, du vælger. 	

- Hold pennen, så nålen vender opad.
Bank let på toppen af pennen et par gange, så eventuelle luftbobler stiger op til toppen af pennen.



- **Tryk på dosisknappen, og hold den inde**, indtil dosistælleren er tilbage på 0.
0 skal være lige ud for dosismarkøren.
En dråbe opløsning skal komme til syne på nålens spids.

En lille dråbe kan forblive ved nålspidsen, men den injiceres ikke.

Hvis der ikke kommer nogen dråbe til syne, gentages trin **2A** til **2C** op til 6 gange. Hvis der stadig ikke kommer nogen dråbe til syne, skiftes nålen, og trin **2A** til **2C** gentages én gang mere.

Hvis der stadig ikke kommer en dråbe opløsning til syne, skal du kassere pennen og tage en ny i brug.



- ⚠ **Kontrollér altid, at der kommer en dråbe til syne** ved nålspidsen, før du injicerer. Dette sikrer gennemløb af opløsningen. Hvis der ikke kommer en dråbe til syne, injicerer du **ikke** noget medicin, heller ikke selvom dosistælleren måske bevæger sig. **Det kan være et tegn på, at nålen er tilstoppet eller beskadiget.**



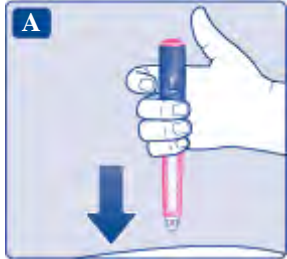
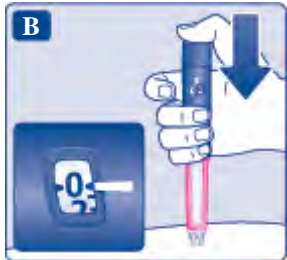

- ⚠ **Det er vigtigt altid at kontrollere gennemløbet, før du injicerer.** Hvis du ikke kontrollerer gennemløbet, får du måske for lidt eller slet ikke noget medicin. Det kan føre til et for højt blodsukkerniveau.

3 Indstil dosis

- **Indstil dosisvælgeren til den dosis, du har behov for.**
Dosistælleren viser dosis i dosistrin.
Hvis du vælger en forkert dosis, kan du dreje dosisvælgeren frem eller tilbage til den rigtige dosis.
Pennen kan indstilles til højst 50 dosistrin.
Dosisvælgeren ændrer antallet af dosistrin.
Kun dosistælleren og dosismarkøren viser, hvor mange dosistrin du vælger per dosis.
Du kan vælge op til 50 dosistrin per dosis. Når pennen indeholder mindre end 50 dosistrin, stopper dosistælleren ved det antal dosistrin, der er tilbage.
Dosisvælgeren klikker forskelligt, når den drejes frem, tilbage eller forbi det antal dosistrin, der er tilbage. Tæl ikke antal klik.

- ⚠ **Brug altid dosistælleren og dosismarkøren til at se, hvor mange dosistrin du har valgt, før du injicerer medicinen.**
Tæl ikke antal klik. Hvis du vælger og injicerer en forkert dosis, kan dit blodsukkerniveau blive for højt eller for lavt.
Du må ikke bruge penskalaen, den viser ikke nøjagtigt hvor meget opløsning, der er tilbage i pennen.



<p>Hvor meget opløsning er der tilbage?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penskalaen viser hvor meget opløsning, der cirka er tilbage i pennen. 	<p>A</p>  <p>Ca. så meget opløsning tilbage</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Brug dosistælleren til at se præcis hvor meget opløsning, der er tilbage: Drej dosisvælgeren, indtil dosistælleren stopper. Hvis den viser 50, er der mindst 50 dosistrin tilbage i pennen. Hvis den viser mindre end 50, er det viste tal antallet af dosistrin, der er tilbage i pennen. • Hvis du skal bruge mere medicin end det, der er tilbage i pennen, kan du dele din dosis mellem to penne. <p>⚠ Vær omhyggelig med at regne rigtigt, hvis du deler din dosis. Hvis du er i tvivl, tager du den fulde dosis med en ny pen. Hvis du deler din dosis forkert, injicerer du for lidt eller for meget medicin. Det kan få dit blodsukkerniveau til at blive højt eller lavt.</p>	<p>B</p>  <p>Eksempel Dosistæller stoppet: 42 dosistrin tilbage</p>
<p>4 Injicér dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stik nålen ind under huden, som lægen eller sygeplejersken har vist dig. • Kontrollér, at du kan se dosistælleren. Du må ikke dække for den med fingrene. Det kan afbryde injektionen. 	<p>A</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • Tryk på dosisknappen, og hold den inde, indtil dosistælleren viser 0. 0 skal være lige ud for dosismarkøren. Du kan nu måske høre eller mærke et klik. 	<p>B</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • Lad nålen forblive under huden, efter dosistælleren er vendt tilbage på 0, og tæl langsomt til 6. • Hvis nålen fjernes tidligere, vil du måske se en stråle af opløsning, der kommer fra nålens spids. I så fald bliver den fulde dosis ikke leveret, og du skal kontrollere dit blodsukkerniveau hyppigere. 	<p>C Tæl langsomt:</p>  <p>1-2-3-4-5-6</p>

- **Fjern nålen fra huden.**

Hvis der kommer blod til syne ved injektionsstedet, trykker du let på det. Du må ikke gnide på stedet.

Du vil måske se en dråbe opløsning ved nålens spids efter injektionen. Dette er normalt og påvirker ikke din dosis.

- ⚠ **Hold altid øje med dosistælleren, så du ved, hvor mange dosistrin, du injicerer.** Hold dosisknappen inde, indtil dosistælleren viser 0. Hvis dosistælleren ikke går tilbage til 0, er den fulde dosis ikke blevet leveret, og det kan føre til for højt blodsukkerniveau.

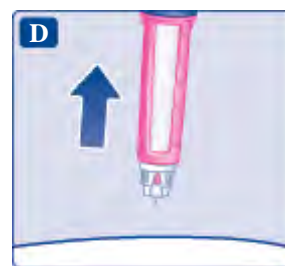
Sådan opdager du, om nålen er tilstoppet eller beskadiget

- Hvis dosistælleren ikke viser 0, når du bliver ved med at trykke på dosisknappen, har du måske brugt en tilstoppet eller beskadiget nål.
- I så fald har du **ikke** modtaget **noget** medicin, selv om dosistælleren har bevæget sig fra den oprindelige dosis, du valgte.

Sådan håndteres en tilstoppet nål

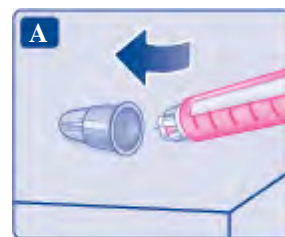
Udskift nålen som beskrevet i punkt 5, og gentag alle trin med start fra punkt 1: Klargør pennen med en ny nål. Sørg for, at du vælger den fulde dosis, du har behov for.

Rør aldrig ved dosistælleren, når du injicerer. Dette kan afbryde injektionen.

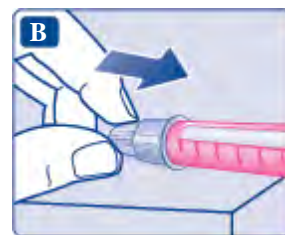


5 Efter injektionen

- **Før nålespidsen ind i den ydre nålehætte,** mens den ligger på en plan overflade uden at røre ved nålen eller den ydre nålehætte.



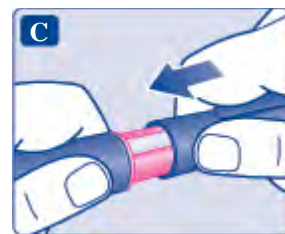
- Når nålen er dækket, **skubbes den ydre nålehætte omhyggeligt helt på.**
- **Skru nålen af,** og bortskaf den sikkert, som lægen eller sygeplejersken har fortalt dig.



- **Sæt penhætten på** pennen efter brug for at beskytte opløsningen mod lys.


Kassér altid nålen efter hver injektion for at sikre, at nålen, der bruges, er spids og for at forhindre tilstopning af nålene. Hvis nålen er tilstoppet, injicerer du **ikke** noget medicin.

Når pennen er tom, kasserer du den **uden** en nål påsat, som anvist af lægen, sygeplejersken, apotekspersonalet eller de lokale sundhedsmyndigheder.



- ⚠ **Forsøg aldrig at sætte den indre nålehætte på nålen igen.** Du kan komme til at stikke dig på nålen.

- ⚠ **Fjern altid nålen fra pennen efter hver injektion.** Dette kan forhindre tilstopning af nålene, urenheder, infektion, udsivning af opløsning og upræcis dosering.

<p> Yderligere vigtig information</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hav altid en ekstra pen og nye nåle parat i tilfælde af tab eller beskadigelse. • Opbevar altid pennen og nålene ude af syne og utilgængeligt for andre, især børn. • Du må aldrig dele din pen med andre. Din medicin kan skade deres helbred. • Du må aldrig dele dine nåle med andre. Det kan føre til krydsinfektion. • Omsorgspersoner skal håndtere brugte nåle meget forsigtigt – for at undgå stikuheld og krydsinfektioner. 	
<p>Vedligeholdelse af din pen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Du må ikke efterlade pennen i bilen eller andre steder, hvor den kan blive for varm eller for kold. • Opbevar ikke din pen ved temperaturer over 30°C. • Udsæt ikke din pen for støv, snavs eller væske. • Pennen må ikke vaskes, iblødsættes eller smøres. Hvis det er nødvendigt, kan den rengøres med et mildt rengøringsmiddel på en fugtig klud. • Undgå at tabe pennen eller slå den mod hårde overflader. Hvis du taber den eller har mistanke om et problem, skal du sætte en ny nål på og kontrollere gennemløbet, før du injicerer. • Forsøg ikke at genopfylde din pen. Når den er tom, skal den kasseres. • Forsøg ikke at reparere din pen eller skille den ad. 	