

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xultophy 100 yksikköä/ml + 3,6 mg/ml injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 100 yksikköä degludekinsuliinia* ja 3,6 mg liraglutidia*.

*Tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Saccharomyces cerevisiae* -hiivassa.

Yksi esitäytetty kynä sisältää 3 ml vastaten 300 yksikköä degludekinsuliinia ja 10,8 mg liraglutidia.

Yksi annosaskelma sisältää 1 yksikön degludekinsuliinia ja 0,036 mg liraglutidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön, isotoninen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xultophy on tarkoitettu aikuisille riittämättömässä hoitotasapainossa olevan tyypin 2 diabetes mellituksen hoitoon glukoositasapainon parantamiseksi ruokavalion ja liikunnan apuna ja lisättynä muihin diabeteksen hoitoon käytettäviin, suun kautta otettaviin lääkevalmisteisiin. Tutkimustulokset eri yhdistelmähoidoista, vaikutuksista glukoositasapainoon ja tutkimuspopulaatioista ovat luettavissa kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Xultophy annetaan kerran vuorokaudessa ihon alle. Xultophy voidaan antaa mihin tahansa kellonaikaan, mieluiten samaan aikaan joka päivä.

Xultophy annostellaan potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaisesti. On suositeltavaa optimoida verenglukoositasapaino säätämällä annosta paastoplasman glukoosipitoisuuden perusteella.

Annoksen tarkistus voi olla tarpeen, jos potilaan fyysinen rasitus lisääntyy, tavanomainen ruokavalio muuttuu tai hänellä on muu samanaikainen sairaus.

Jos potilas unohtaa annoksen, häntä neuvotaan ottamaan se heti, kun hän muistaa asian, ja jatkamaan sen jälkeen normaalin annostusaikataulun mukaista kerran päivässä -annostusta. Pistosten välisen ajan on kuitenkin oltava aina vähintään 8 tuntia. Näin myös silloin, kun antaminen samaan aikaan päivästä ei ole mahdollista.

Xultophy annetaan annosaskelmina. Yksi annosaskelma sisältää 1 yksikön degludekinsuliinia ja 0,036 mg liraglutidia. Esitäytetyllä kynällä voi yhdellä pistoksella ottaa 1–50 annosaskelmaa yhden annosaskelman lisäyksin. Xultophy-valmisteen enimmäisvuorokausiannos on 50 annosaskelmaa (50 yksikköä degludekinsuliinia ja 1,8 mg liraglutidia). Annosaskelmien määrä näkyy kynän

annoslaskurissa.

Suun kautta otettavien, veren glukoosipitoisuutta alentavien lääkevalmisteiden lisänä

Xultophy-valmisteen suositeltu aloitusannos on 10 annosaskelmaa (10 yksikköä degludekinsuliinia ja 0,36 mg liraglutidia).

Xultophy voidaan lisätä käytössä olevaan, suun kautta otettavaan diabeteslääkitykseen. Kun Xultophy lisätään sulfonyyliurealääkitykseen, sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä tulee harkita (ks. kohta 4.4).

Siirtyminen GLP-1-reseptoriagonistista

GLP-1-reseptoriagonistihoido on lopetettava ennen Xultophy-hoidon aloittamista. Kun siirrytään GLP-1-reseptoriagonistista, suositeltu Xultophy-aloitusannos on 16 annosaskelmaa (16 yksikköä degludekinsuliinia ja 0,6 mg liraglutidia) (ks. kohta 5.1). Suositeltua aloitusannosta ei saa ylittää. Jos siirrytään pitkävaikutteisesta GLP-1-reseptoriagonistista (esimerkiksi kerran viikossa annosteltava), on pitkittynyt vaikutus otettava huomioon. Xultophy-hoido aloitetaan sillä hetkellä kun seuraava annos pitkävaikutteisesta GLP-1-reseptoriagonistista otettaisiin. Verengluukoosin tarkka seuranta on suositeltavaa siirtymisvaiheen aikana ja sitä seuraavina viikkoina.

Siirtyminen mistä tahansa perusinsuliinia sisältävästä insuliinihoidosta

Muu insuliinihoito on lopetettava ennen Xultophy-hoidon aloittamista. Kun siirrytään mistä tahansa muusta perusinsuliinia sisältävästä insuliinihoidosta, suositeltu Xultophy-aloitusannos on 16 annosaskelmaa (16 yksikköä degludekinsuliinia ja 0,6 mg liraglutidia) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Suositeltua aloitusannosta ei saa ylittää, mutta sitä voidaan pienentää hypoglykemian välttämiseksi valikoiduissa tapauksissa. Verengluukoosin tarkka seuranta on suositeltavaa siirtymisvaiheen aikana ja sitä seuraavina viikkoina.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Xultophy-valmistetta voidaan käyttää iäkkäiden potilaiden hoitoon. Verengluukoosin seurantaa on tehostettava ja annosta on säädettävä yksilöllisesti.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Kun Xultophy-valmistetta käytetään potilaille, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, glukoosin seurantaa on tehostettava ja annosta on säädettävä yksilöllisesti. Xultophy-valmistetta ei voida suositella potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Xultophy-valmistetta voidaan käyttää lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Glukoosin seurantaa on tehostettava ja annosta on säädettävä yksilöllisesti. Liraglutidikomponentin vuoksi Xultophy-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Xultophy-valmistetta pediatrialle potilaille.

Antotapa

Xultophy annetaan vain ihonalaisena pistoksena. Xultophy-valmistetta ei saa pistää laskimoon tai lihakseen.

Xultophy pistetään ihon alle reiteen, olkavarteen tai vatsan alueelle. Pistoskohtia on vaihdeltava sovitun pistosalueen sisällä lipodystrofian ja ihoamyloidoosin vaaran pienentämiseksi (ks. kohta 4.4 ja 4.8). Lisätietoja annostuksesta on kohdassa 6.6.

Xultophy-liuosta ei saa vetää esitäytetyn kynän sylinteriampullista ruiskuun (ks. kohta 4.4).

Potilaita pitää ohjeistaa käyttämään aina uutta neulaa. Insuliinikynän neulojen uudelleenkäyttö lisää tukkeutuneiden neulojen riskiä, mikä voi aiheuttaa yli- tai aliannostelua. Jos neula on tukossa, potilaan pitää seurata pakkausselosteen mukana tulevissa käyttöohjeissa kuvattuja ohjeita (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys toiselle tai molemmille vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Xultophy-valmistetta ei saa käyttää tyypin 1 diabetes mellituksen tai diabeettisen ketoasidoosin hoitoon.

Hypoglykemia

Hypoglykemiaa saattaa esiintyä, jos Xultophy-annos on suurempi kuin tarvitaan. Aterian laiminlyöminen tai suunnittelematon, voimakas fyysinen rasitus voi johtaa hypoglykemiaan. Sulfonyyliurean kanssa käytettäessä hypoglykemian riskiä voidaan pienentää sulfonyyliurea-annosta pienentämällä. Samanaikainen munuais- tai maksasairaus tai lisämunuaisen, aivolisäkkeen tai kilpirauhasen toimintahäiriöt saattavat vaatia muutoksia Xultophy-annokseen. Potilaat, joiden verengluukoositasapaino paranee huomattavasti (esim. tehostetun hoidon ansiosta), saattavat kokea muutoksen tavanomaisissa hypoglykemiasta varoittavissa oireissaan. Potilaille tulee kertoa asiasta ja antaa asianmukaista ohjausta. Tavanomaiset hypoglykemiasta varoittavat oireet (ks. kohta 4.8) saattavat hävitä diabetesta pitkään sairastaneilta potilailta. Xultophy-valmisteen pitkittynyt vaikutus voi viivästyttää hypoglykemiasta toipumista.

Hyperglykemia

Diabeteshoidon riittämätön annostus ja/tai hoidon keskeytyminen saattavat johtaa hyperglykemiaan ja mahdollisesti hyperosmolaariseen koomaan. Mikäli Xultophy-hoito lopetetaan, on varmistettava, että ohjeita vaihtoehtoisen diabeteshoidon aloittamiseksi noudatetaan. Lisäksi muut samanaikaiset sairaudet, varsinkin tulehdukset, voivat johtaa hyperglykemiaan ja lisätä siten potilaan diabeteshoidon tarvetta. Hyperglykemian ensimmäiset oireet ilmaantuvat yleensä vähitellen tuntien tai päivien kuluessa. Oireisiin sisältyvät jano, tihentynyt virtsaaminen, pahoinvointi, oksentelu, uneliaisuus, ihon punoitus ja kuivuminen, suun kuivuminen, ruokahaluttomuus sekä asetonin haju hengityksessä. Pikavaikutteisen insuliinin antoa suositellaan vaikeissa hyperglykemia-tilanteissa. Hoitamattomat hyperglykemia-tilanteet johtavat lopulta hyperosmolaariseen koomaan/diabeettiseen ketoasidoosiin, joka saattaa johtaa kuolemaan.

Iho ja ihonalainen kudos

Potilaita on ohjeistettava vuorottelevaan pistoskohtaa jatkuvasti lipodystrofian ja ihoamyloidosisin kehittymisen vaaran vähentämiseksi. Jos insuliinin pistämistä jatketaan niihin kohtiin, joilla esiintyy näitä muutoksia, on olemassa mahdollinen vaara, että insuliinin imeytyminen hidastuu ja verensokerin hallinta heikentyy. Injektiokohdan äkillisestä vaihtamisesta terveelle alueelle on ilmoitettu aiheutuvan hypoglykemiaa. Verensokerin seuranta suositellaan pistoskohdan vaihtamisen jälkeen alueelta, jolla esiintyy muutoksia, terveelle alueelle, ja diabeteslääkkeiden annoksen muuttamista voidaan harkita.

Pioglitatsonin ja insuliinivalmisteiden yhteiskäyttö

Sydämen vajaatoimintatapauksia on raportoitu esiintyneen, kun pioglitatsonia oli käytetty yhdessä insuliinivalmisteiden kanssa, erityisesti potilailla, joilla on riskitekijöitä sydämen vajaatoiminnan kehittymiselle. Tämä tulee pitää mielessä, jos harkitaan pioglitatsonin ja Xultophy-valmisteen yhteiskäyttöä. Jos valmisteita käytetään yhdessä, potilailta tulee seurata sydämen vajaatoiminnan, painonnousun ja turvotuksen merkkejä ja oireita. Pioglitatsonihoito tulee lopettaa, jos sydänoireet pahenevat.

Silmäsairaudet

Xultophy-valmiste sisältää insuliinia, ja insuliinihoidon tehostamisella aikaansaatuun äkilliseen glukoositasapainon paranemiseen saattaa liittyä diabeettisen retinopatian tilapäinen vaikeutuminen, mutta pitkäaikainen glukoositasapainon paraneminen vähentää diabeettisen retinopatian etenemisriskiä.

Vasta-aineiden muodostus

Xultophy-valmisteen antaminen voi aiheuttaa degludekinsuliinin vasta-aineiden ja/tai liraglutidin vasta-aineiden muodostumista. Tällaisten vasta-aineiden olemassaolo saattaa harvoissa tapauksissa edellyttää Xultophy-annoksen säätämistä korjaamaan hyper- tai hypoglykemia-tilaa. Hyvin harvoille potilaille kehittyi degludekinsuliinispesifisiä vasta-aineita, humaani-insuliiniin ristireagoivia vasta-aineita tai liraglutidivasta-aineita Xultophy-hoidon jälkeen. Vasta-aineiden muodostumisen ei ole todettu heikentävän Xultophy-valmisteen tehoa.

Akuutti haimatulehdus

GLP-1-reseptoriagonistien, mukaan lukien liraglutidin, käytön yhteydessä on todettu akuutteja haimatulehduksia. Potilaille tulee kertoa akuutille haimatulehdukselle tyypillisistä oireista. Jos haimatulehduksia epäillään, Xultophy-hoito on keskeytettävä. Jos akuutti haimatulehdus varmistuu, Xultophy-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen.

Kilpirauhaseen liittyvät haittatapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa on GLP-1-reseptoriagonistien, kuten liraglutidin, käytön yhteydessä raportoitu esiintyneen kilpirauhaseen liittyviä haittatapahtumia, kuten struuma, erityisesti potilailla, joilla on aiemmin ollut kilpirauhas sairaus. Xultophy-valmistetta pitää siksi käyttää varoen näillä potilailla.

Tulehduksellinen suolistosairaus ja diabeettinen gastropareesi

Xultophy-valmisteen vaikutuksesta potilaisiin, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus tai diabeettinen gastropareesi, ei ole kokemusta. Xultophy-valmistetta ei sen vuoksi suositella näille potilaille.

Kuivuminen

Kliinisissä tutkimuksissa GLP-1-reseptoriagonisteilla, kuten Xultophy-valmisteen sisältämällä liraglutidilla, hoidetuilla potilailla on raportoitu esiintyneen merkkejä ja oireita kuivumisesta, mukaan lukien munuaisten toimintahäiriötä ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa. Xultophy-valmisteen hoidettaville potilaille tulee kertoa mahdollisesta kuivumisriskistä, joka liittyy ruoansulatuselimistöön kohdistuviin haittavaikutuksiin, ja heitä pitää ohjeistaa ryhtymään varotoimiin nestevajauksen estämiseksi.

Lääkitysvirheiden välttäminen

Potilaita on neuvottava tarkistamaan kynän etiketti aina ennen pistämistä, jotta Xultophy-valmiste ja muut pistettävät diabetesvalmisteet eivät menisi vahingossa sekaisin.

Potilaiden on tarkistettava valitut yksiköt kynän annoslaskurista. Jotta potilas voi pistää itse annoksen, hänen on kyettävä lukemaan kynän annoslaskurin lukema. Jos potilas on sokea tai hänellä on heikko näkö, häntä on kehoitettava pyytämään aina apua sellaiselta henkilöltä, jolla on hyvä näkö ja joka on saanut opastuksen insuliinin annosteluvälineen käyttöön.

Annostusvirheiden ja mahdollisen liian suuren annoksen välttämiseksi potilaiden ja terveydenhuollon ammattilaisten ei pidä koskaan käyttää ruiskua vetääkseen lääkettä esitäytetyn kynän sylinteriampullista.

Jos neula on tukossa, potilaan pitää seurata pakkausselosteen mukana tulevissa käyttöohjeissa kuvattuja ohjeita (ks. kohta 6.6).

Aspiraatio yleisanestesian tai syvän sedaation yhteydessä

GLP-1-reseptoriagonisteja yleisanestesiassa tai syvässä sedaatiossa saaneilla potilailla on ilmoitettu aspiraatiopneumoniatapauksista. Siksi on otettava huomioon lisääntynyt riski mahaan jääneestä sisällöstä viivästyneen tyhjentymisen takia (ks. kohta 4.8) ennen yleisanestesian tai syvän sedaation aikana suoritettavia toimenpiteitä.

Potilasryhmät, joita ei ole tutkittu

Siirtymistä alle 20 ja yli 50 yksikön perusinsuliiniannoksista Xultophy-hoitoon ei ole tutkittu.

New York Heart Associationin (NYHA) luokan IV sydämen vajaatoimintapotilaiden hoidosta ei ole terapeuttista kokemusta, ja sen vuoksi Xultophy-valmistetta ei suositella käytettäväksi näille potilaille.

Apuaineet

Xultophy sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Xultophy-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Lukuisat aineet vaikuttavat glukoosiaineenvaihduntaan ja voivat edellyttää Xultophy-annoksen säätämistä.

Seuraavat aineet saattavat vähentää Xultophy-valmisteiden tarvetta:

Diabeteslääkkeet, monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjät, beetasalpaajat, angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät, salisylaatit, anaboliset steroidit ja sulfonamidit.

Seuraavat aineet saattavat lisätä Xultophy-valmisteiden tarvetta:

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, tiatsidit, glukokortikoidit, kilpirauhashormonit, sympatomimeetit, kasvuhormonit ja danatsoli.

Beetasalpaajat saattavat peittää hypoglykemian oireet.

Oktreotidi ja lanreotidi voivat joko lisätä tai vähentää Xultophy-valmisteiden tarvetta.

Alkoholi saattaa tehostaa tai vähentää Xultophy-valmisteiden verengluukoosia alentavaa vaikutusta.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että liraglutidilla ja degludekinsuliinilla on vähäinen potentiaali aiheuttaa farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia CYP-järjestelmän ja proteiineihin sitoutumisen välityksellä.

Liraglutidi hidastaa hieman mahan tyhjentymistä, joten se saattaa vaikuttaa samanaikaisesti suun kautta otettavien lääkkeiden imeytymiseen. Yhteisvaikutustutkimuksissa ei ole osoitettu kliinisesti merkitsevää imeytymisviivettä.

Varfariini ja muut kumariinijohdokset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Ei voida sulkea pois kliinisesti merkitsevää yhteisvaikutusta sellaisten vaikuttavien aineiden kanssa, jotka liukenevat niukasti tai joilla on kapea terapeuttinen indeksi, kuten varfariini. On suositeltavaa, että varfariinia tai muita kumariinijohdoksia saavien potilaiden INR-arvoa (International Normalised Ratio) seurataan useammin Xultophy-hoidon alussa.

Parasetamoli

Liraglutidi ei muuttanut parasetamolin kokonaisaltistusta 1 000 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Parasetamolin C_{max} pieneni 31 % ja mediaani- t_{max} viivästyi enintään 15 minuuttia. Samanaikaisesti annettavan parasetamolin annosta ei tarvitse muuttaa.

Atorvastatiini

Liraglutidi ei muuttanut kliinisesti merkitsevissä määrin atorvastatiinin kokonaisaltistusta 40 mg:n atorvastatiinikerta-annoksen jälkeen. Siksi atorvastatiiniannosta ei tarvitse muuttaa, kun se annetaan liraglutidin kanssa. Atorvastatiinin C_{max} pieneni 38 % ja mediaani- t_{max} viivästyi 1 tunnista 3 tuntiin, kun atorvastatiinia annettiin yhdessä liraglutidin kanssa.

Griseofulviini

Liraglutidi ei muuttanut griseofulviinin kokonaisaltistusta 500 mg:n griseofulviinikerta-annoksen jälkeen. Griseofulviinin C_{max} suureni 37 %, mediaani- t_{max} ei muuttunut. Griseofulviinin ja muiden heikosti liukenevien ja solukalvoja hyvin läpäisevien aineiden annoksia ei tarvitse muuttaa.

Digoksiini

Liraglutidin anto digoksiinin (kerta-annos 1 mg) kanssa johti digoksiinin AUC-arvon pienentymiseen 16 %:lla; C_{max} pieneni 31 %. Digoksiinin mediaaniaika enimmäispitoisuuteen (t_{max}) viivästyi 1 tunnista 1,5 tuntiin. Näiden tulosten perusteella digoksiinin annosta ei tarvitse muuttaa.

Lisinopriili

Liraglutidin anto lisinopriilin (kerta-annos 20 mg) kanssa johti lisinopriilin AUC-arvon pienentymiseen 15 %:lla; C_{max} pieneni 27 %. Liraglutidi viivästytti lisinopriilin mediaani- t_{max} -aikaa 6 tunnista 8 tuntiin. Näiden tulosten perusteella lisinopriilin annosta ei tarvitse muuttaa.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Liraglutidi pienensi etinyyliestradiolin C_{max} -arvoa 12 % ja levonorgestreelin C_{max} -arvoa 13 % ehkäisyvalmisteen kerta-annoksen jälkeen. Liraglutidi viivästytti kummankin aineen t_{max} -aikaa 1,5 h. Liraglutidilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta etinyyliestradiolin eikä myöskään levonorgestreelin kokonaisaltistukseen. Liraglutidin samanaikaisen käytön ei siis odoteta vaikuttavan ehkäisyvalmisteiden tehoon.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliinistä kokemusta Xultophy-valmisteen, degludekinsuliinin tai liraglutidin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, Xultophy-hoito tulee lopettaa.

Sikiövaurioita ja teratogeenisuutta koskevissa eläinten lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu eroa degludekinsuliinin ja ihmisinsuliinin välillä. Liraglutidilla tehdyissä eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Imetys

Kliinistä kokemusta Xultophy-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole. Ei tiedetä, erittyvätkö degludekinsuliini tai liraglutidi ihmisen rintamaitoon. Kokemuksen puutteen vuoksi Xultophy-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Rotilla degludekinsuliini erittyi maitoon. Sen pitoisuus maidossa oli pienempi kuin plasmassa.

Eläinkokeissa liraglutidin ja sitä rakenteellisesti muistuttavien metaboliittien siirtyminen rintamaitoon oli vähäistä. Imeväisikäisillä rotanpoikasilla tehdyissä prekliinisissä liraglutidin tutkimuksissa on todettu hoitoon liittyvää neonataalivaiheen kasvun hidastumista (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Kliinistä kokemusta Xultophy-valmisteesta liittyen hedelmällisyyteen ei ole.

Eläinten lisääntymistutkimuksissa degludekinsuliinilla ei ole havaittu olevan haittavaikutuksia hedelmällisyyteen. Lukuun ottamatta elävien sikiöiden lukumäärän hienoista vähenemistä, liraglutidin eläinkokeet eivät osoittaneet haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaan keskittymis- ja reaktiokyky saattavat heikentyä hypoglykemian seurauksena. Tämä voi aiheuttaa vaaratilanteita silloin, kun keskittymis- ja reaktiokykyä erityisesti tarvitaan (esim. autolla ajo tai koneiden käyttö).

Potilaita on neuvottava ryhtymään varotoimiin hypoglykemian välttämiseksi ajon aikana. Tämä on erityisen tärkeää niille diabeetikoille, joiden tuntemukset hypoglykemiasta varoittavista oireista ovat vähentyneet tai puuttuvat tai joilla on usein ollut hypoglykemia. Tällaisissa tapauksissa autolla ajamisen tarkoituksenmukaisuutta on syytä harkita tarkkaan.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Xultophy-valmisteen kliinisessä kehitysohjelmassa oli noin 1 900 potilasta, jotka saivat Xultophy-hoitoa.

Xultophy-hoidon aikana yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat hypoglykemia ja maha-suolikanavan haittavaikutukset (ks. alla oleva kohta "Valittujen haittavaikutusten kuvaus").

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Xultophy-valmisteseen liittyvät haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluettelon ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1 Faasi 3 kontrolloiduissa tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Nokkosihottuma
	Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Tuntematon	Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Hypoglykemia
	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
	Melko harvinainen	Kuivuminen
Hermosto	Yleinen	Huimaus
	Melko harvinainen	Dysgeusia

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ummetus, dyspepsia, mahatulehdus, ylävatsan kivut, gastroesofageaalinen refluksitauti, vatsan turvotus
	Melko harvinainen	Röyhtäily, ilmavaivat
	Tuntematon	Haimatulehdus (mukaan lukien nekrotisoiva haimatulehdus) Viivästynyt mahan tyhjeneminen [†] Suolitukos [†]
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Sappikivitauti
	Melko harvinainen	Sappirakkotulehdus
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Ihottuma
	Melko harvinainen	Kutina
	Melko harvinainen	Hankinnainen lipodystrofia
	Tuntematon	Ihoamyloidosis [†]
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Pistoskohdan reaktio
	Tuntematon	Perifeerinen turvotus
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut lipaasiarvo
	Yleinen	Suurentunut amylaasiarvo
	Melko harvinainen	Nopeutunut sydämen syke

[†] Myyntiintulon jälkeen ilmennyt lääkkeen aiheuttama haittavaikutus.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

Hypoglykemiaa saattaa esiintyä, jos Xultophy-annos on suurempi kuin tarvitaan. Vaikea hypoglykemia saattaa johtaa tajuttomuuteen ja/tai aiheuttaa kouristuksia, tilapäisen tai pysyvän aivojen toimintahäiriön tai jopa kuoleman. Hypoglykemian oireet ilmaantuvat yleensä yllättäen. Oireisiin saattaa sisältyä kylmänhikisyys, kalpea ja viileä iho, uupumus, hermostuneisuus tai vapina, ahdistus, epätavallinen väsymys tai heikkous, sekavuus, keskittymisvaikeudet, uneliaisuus, kova nälkä, näköhäiriöt, päänsärky, pahoinvointi ja sydämentykytys. Hypoglykemian esiintymistiheydet, ks. kohta 5.1.

Allergiset reaktiot

Allergisia reaktioita (ilmenivät esimerkiksi nokkosihottuman [0,3 % Xultophy-hoitoa saaneista potilaista], ihottuman [0,7 %], kutinan [0,5 %] ja/tai kasvojen turvotuksen [0,2 %] kaltaisina merkkeinä ja oireina) on raportoitu Xultophy-valmisteen yhteydessä. Harvoja anafylaktisia reaktioita, joissa on lisäoireina esim. matalaa verenpainetta, sydämentykytystä, hengenahdistusta ja turvotusta, on raportoitu liraglutidin kauppaantuonnin jälkeisessä käytössä. Anafylaktiset reaktiot voivat olla mahdollisesti hengenvaarallisia.

Ruoansulatuselimistön haittavaikutukset

Ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia saattaa esiintyä useammin Xultophy-hoidon alussa ja tavallisesti ne vähenevät muutamassa päivässä tai viikossa hoidon jatkuessa. Pahoinvointia raportoitiin 7,8 %:lla potilaista ja useimmilla se oli ohimenevää. Niiden potilaiden, jotka raportoivat pahoinvointia viikoittain missä tahansa vaiheessa hoitoa, osuus oli alle 4 %. Ripulia raportoitiin 7,5 %:lla potilaista ja oksentelua 3,9 %:lla. Pahoinvoinnin ja ripulin esiintymistiheys oli ”yleinen” Xultophy-valmisteen osalta ja ”hyvin yleinen” liraglutidin osalta. Lisäksi ummetusta, dyspepsiaa, mahatulehdusta, ylävatsan kipuja, gastroesofageaalista refluksitautia, vatsan turvotusta, röyhtäilyä, ilmavaivoja ja ruokahaluttomuutta on raportoitu enintään 3,6 %:lla Xultophy-valmisteella hoidetuista potilaista.

Pistoskohdan reaktiot

Xultophy-valmisteella hoidetuista potilaista 2,6 %:lla on raportoitu pistoskohdan reaktioita (mukaan lukien pistoskohdan hematooma, kipu, verenvuoto, eryteema, kyhmyt, turvotus, värinmuutos, kutina, lämpö ja pistoskohdan patti). Nämä oireet olivat yleensä lieviä ja ohimeneviä, ja ne tavallisesti hävisivät hoitoa jatkettaessa.

Iho ja ihonalainen kudokset

Lipodystrofiaa (mukaan lukien lipohypertrofiaa ja lipoatrofiaa) ja ihoamyloidosia voi ilmentyä pistoskohtaan. Ne viivästyttävät insuliinin paikallista imeytymistä. Pistoskohdan jatkuva vuorottelu sovitulla pistosalueella saattaa vähentää tai ehkäistä näitä muutoksia (ks. kohta 4.4).

Nopeutunut sydämen syke

Keskimääräinen sydämen sykkeen nopeutuminen lähtötasosta 2–3 lyönnillä minuutissa on havaittu Xultophy-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa. LEADER-tutkimuksessa liraglutidilla (Xultophy-valmisteen ainesosa) ei todettu nopeutuneen sydämensykkeen pitkäkestoisia kliinisiä vaikutuksia sydän- ja verisuonitapahtumiin (ks. kohta 5.1).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Xultophy-valmisteen yliannostuksesta on saatavilla niukasti tietoja.

Hypoglykemia saattaa kehittyä, jos potilas saa enemmän Xultophy-valmistettä kuin hän tarvitsee:

- Lievä hypoglykemia voidaan hoitaa antamalla suun kautta rypälesokeria tai muita sokeria sisältäviä tuotteita. Siksi on suositeltavaa, että potilas pitää aina mukanaan sokeria sisältäviä tuotteita.
- Vaikea hypoglykemia, jolloin potilas ei pysty itse hoitamaan itseään, voidaan hoitaa antamalla glukagonia lihakseen, ihon alle tai nenään tai antamalla glukoosia laskimoon. Lihaksensisäisen, ihonalaisen ja nenänsisäisen glukagonin voi antaa riittävän koulutuksen saanut henkilö. Laskimonsisäisen glukoosin antaa terveydenhuollon ammattilainen. Glukoosia on annettava laskimoon, jos glukagonin antoon ei tule vastetta 10–15 minuutin kuluessa. On suositeltavaa, että tajunnan palattua potilaalle annetaan suun kautta hiilihydraatteja hypoglykemian uusiutumisen estämiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet. Insuliinit ja insuliinijohdokset, ylipitkävaikutteiset. ATC-koodi: A10AE56.

Vaikutusmekanismi

Xultophy on yhdistelmävalmiste, joka sisältää degludekinsuliinia ja liraglutidia, ja näiden toisiaan täydentävät vaikutusmekanismit parantavat glukoositasapainoa.

Degludekinsuliini on perusinsuliini, joka ihonalaisena injektiona annettuna muodostaa liukenevia moniheksameereja. Tuloksena on varasto, josta degludekinsuliini imeytyy hitaasti ja tasaisesti verenkiertoon, jolloin degludekinsuliinin verengluukoosipitoisuutta alentava vaikutus on tasainen ja vakaa, ja insuliinin vaikutuksen päivittäinen vaihtelevuus on vähäistä.

Degludekinsuliini sitoutuu ihmisinsuliinireseptoriin, ja sen farmakologiset vaikutukset ovat samat kuin ihmisinsuliinilla.

Degludekinsuliinin verenglukoosipitoisuutta alentava vaikutus perustuu glukoosin soluunoton helpottumiseen, kun insuliini sitoutuu lihas- ja rasvasolujen insuliinireseptoreihin, ja samanaikaiseen maksan glukoosin tuotannon estymiseen.

Liraglutidi on glukagoninkaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) analogi, jonka aminohappojärjestys on 97 %:sesti homologinen ihmisen GLP-1:n kanssa. Se sitoutuu GLP-1-reseptoreihin (GLP-1R) ja aktivoi niitä. Subkutaanista antoa seuraava pitkäaikaisvaikutus perustuu kolmeen mekanismiin: molekyylien yhteenliittymiseen (joka mahdollistaa hitaan imeytymisen), albumiiniin sitoutumiseen, sekä parempaan entsymaattiseen vakauteen dipeptidyylipeptidaasi-IV:ää (DPP-IV) ja neutraalia endopeptidaasia (NEP) vastaan, mikä pidentää puoliintumisaikaa plasmassa.

Liraglutidin vaikutus välittyy spesifisen GLP-1-reseptori-interaktion välityksellä ja se parantaa glukoositasapainoa laskemalla paastoverenglukoosia ja aterianjälkeistä verenglukoosia. Liraglutidi stimuloi insuliinin eritystä ja vähentää glukagonin liiallista eritystä glukoosista riippuvaisesti. Kun verenglukoosi on korkea, liraglutidi stimuloi insuliinin eritystä ja estää glukagonin eritystä. Hypoglykemian aikana se puolestaan vähentää insuliinin eritystä eikä vaikuta glukagonin eritykseen. Verenglukoosia alentavaan vaikutukseen liittyy myös lievä mahan tyhjenemisen hidastuminen.

Liraglutidi alentaa painoa ja vähentää kehon rasvan määrää vähentämällä näläntunnetta ja elimistön energiansaantia.

GLP-1 on fysiologinen ruokahalun ja ravinnonoton säätelijä, mutta tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta täysin. Eläinkokeissa liraglutidi, perifeerisesti annettuna, kulkeutui tiettyihin aivojen alueisiin, jotka osallistuvat ruokahalun säätelyyn. Liraglutidi lisäsi GLP-1R:n spesifin aktivoinnin kautta kylläisyyttä ja vähensi nälkäsignaaleja, mikä johti painon laskuun.

GLP-1-reseptorit ilmentyvät myös tietyissä kohdissa sydämessä, verisuonistossa, immuunijärjestelmässä ja munuaisissa. Ateroskleroosia tutkivissa hiirimalleissa liraglutidi ehkäisi aorttaplakin etenemistä ja vähensi plakin tulehdusta. Lisäksi liraglutidilla oli hyödyllinen vaikutus plasman lipideihin. Liraglutidi ei vähentänyt plakin kokoa jo muodostuneissa plakeissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Xultophy-valmisteella on vakaa farmakodynaaminen profiili, jonka vaikutuksen kesto heijastelee degludekinsuliinin ja liraglutidin yksittäisten vaikutusprofiilien yhdistelmää, mikä mahdollistaa Xultophy-valmisteen annon kerran vuorokaudessa mihin aikaan tahansa aterian yhteydessä tai ilman aterialla. Xultophy parantaa glukoositasapainoa laskemalla pitkäkestoisesti paastoplasman glukoosipitoisuutta ja aterianjälkeisiä verenglukoosipitoisuuksia kaikkien aterioiden jälkeen.

Aterianjälkeisen verenglukoosin lasku varmennettiin 4 tunnin vakioidulla ateriatestillä, joka tehtiin osatutkimuksena potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön pelkällä metformiinilla tai metformiinin ja pioglitatsonin yhdistelmällä. Xultophy pienensi aterianjälkeisen plasman glukoosipitoisuuden nousua (keskiarvo 4 tunnin ajalta) merkittävästi enemmän kuin degludekinsuliini. Tulokset olivat samanlaisia Xultophy-valmisteella ja liraglutidilla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Xultophy-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin seitsemässä satunnaistetussa, kontrolloidussa, rinnakkaisryhmiä sisältävässä faasin 3 tutkimuksessa, joissa oli erilaisia ryhmiä tyyppin 2 diabetesta sairastavia tutkittavia, jotka oli määriteltä aiemman diabeteshoidon mukaan. Vertailuhoidoissa oli perusinsuliini, GLP-1 RA -hoito, lumelääke ja ateria-perusinsuliinihoito. Tutkimukset kestivät 26 viikkoa ja Xultophy-valmistelle oli satunnaistettuna 199–833 potilasta. Yhtä tutkimusta jatkettiin edelleen 52 viikkoon. Kaikissa tutkimuksissa aloitusannos annettiin pakkausohjeiden mukaan ja

Xultophy-annos säädettiin kahden viikon aikana (ks. taulukko 2). Samaa säätöalgoritmia käytettiin vertailtavaan perusinsuliiniin. Kuudessa tutkimuksessa Xultophy paransi kliinisesti ja tilastollisesti merkittävästi glukoositasapainoa verrattuna vertailuvalmisteisiin, mitattuna glykoituneena hemoglobiinina A_{1c} (HbA_{1c}), kun taas yhdessä tutkimuksessa molemmissa hoitoryhmissä todettiin samanlainen HbA_{1c}:n lasku.

Taulukko 2 Xultophy-valmisteen titraus

Aamiaista edeltävä plasman glukoosi*		Annoksen säätäminen (kahdesti viikossa) Xultophy (annosaskelmat)
mmol/l	mg/dl	
< 4,0	< 72	-2
4,0–5,0	72–90	0
> 5,0	> 90	+2

* Itsemitattu plasman glukoosi. Tutkimuksessa, jossa tutkittiin Xultophy-valmistetta sulfonyyliurean lisänä, tavoite oli 4,0-6,0 mmol/l

• Glukoositasapaino

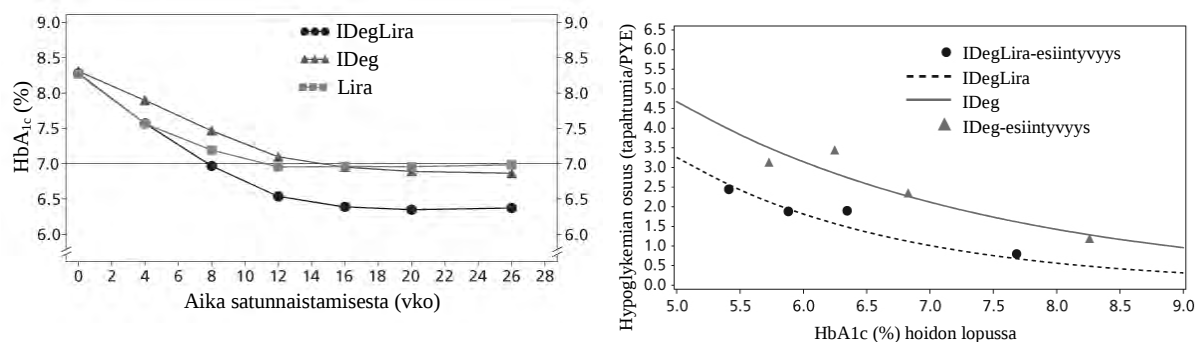
Suun kautta otettavien, glukoosipitoisuutta laskevien lääkevalmisteiden lisänä

Kun Xultophy lisättiin metformiiniin yksinään tai yhdistelmänä pioglitatsonin kanssa 26 viikon satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa tutkimuksessa, Xultophy-hoitoa saaneista potilaista 60,4 % saavutti HbA_{1c}-tavoitteen < 7 % ilman vahvistettuja hypoglykemiaepisodeja 26 viikon hoidon jälkeen. Osuus oli merkittävästi suurempi kuin degludekinsuliinilla (40,9 %, kerroinsuhde 2,28, $p < 0,0001$) ja samanlainen kuin liraglutidilla (57,7 %, kerroinsuhde 1,13, $p < 0,3184$). Tutkimuksen tärkeimmät tulokset on listattu kuvassa 1 ja taulukossa 3.

Vahvistettujen hypoglykemia-episodien osuudet olivat pienempiä Xultophy-valmisteella kuin degludekinsuliinilla glukoositasapainosta riippumatta. Ks. kuva 1. Vaikean hypoglykemian, joka määritetään toisen henkilön apua vaativaksi tapahtumaksi, esiintymisaste potilasaltistusvuotta kohden (potilaiden prosenttiosuus) oli 0,01 (2 potilasta 825 potilaasta) Xultophy-valmisteella, 0,01 (2 potilasta 412 potilaasta) degludekinsuliinilla ja 0,00 (0 potilasta 412 potilaasta) liraglutidilla. Yöllisten hypoglykemia-episodien esiintyvyys oli samanlainen Xultophy- ja degludekinsuliinihoitoa saaneilla.

Xultophy-valmisteella hoidetuilla potilailla esiintyi vähemmän ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia kuin liraglutidilla hoidetuilla potilailla. Tämä voi johtua liraglutidikomponentin annoksen hitaammasta suurenemisesta Xultophy-hoidon alussa verrattuna pelkän liraglutidin käyttöön.

Xultophy-valmisteen teho ja turvallisuus säilyi jopa 52 viikon hoidon ajan. HbA_{1c}-arvon lasku lähtötasosta viikkoon 52 oli 1,84 % Xultophy-valmisteella, ja hoitoero oli arviolta -0,65 % verrattuna liraglutidiin ($p < 0,0001$) ja -0,46 % verrattuna degludekinsuliiniin ($p < 0,0001$). Paino laski 0,4 kg:lla, arvioitu hoitoero Xultophy-valmisteen ja degludekinsuliinin välillä oli -2,80 kg ($p < 0,0001$). Varmistettujen hypoglykemioiden esiintymisaste pysyi 1,8 tapahtumassa potilasaltistusvuotta kohden, eli vahvistettujen hypoglykemioiden kokonaisriskin merkittävä pienentyminen säilyi verrattuna degludekinsuliiniin.

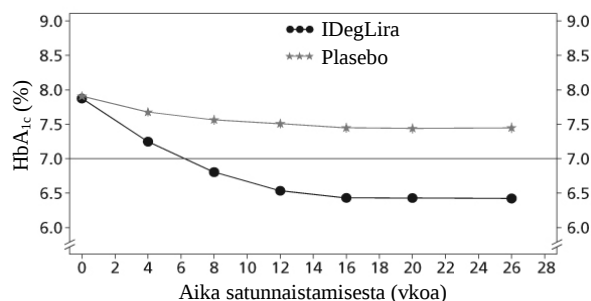


IDegLira = Xultophy, IDeg = degludekinsuliini, Lira = liraglutidi, osuus = havaittu osuus, PYE = potilasaltistusvuosi

Kuva 1 Keskimääräinen HbA_{1c} (%) hoitoviikon mukaan (vasen) ja vahvistettujen hypoglykemioiden esiintyvyys potilasaltistusvuotta kohden vs. keskimääräinen HbA_{1c} (%) (oikea) potilailla, joiden tyyppin 2 diabetes mellituksen hoitotasapaino oli riittämätön pelkällä metformiinilla tai metformiinin ja pioglitatsonin yhdistelmällä

Xultophy-valmistetta tutkittiin pelkän sulfonyyliurean lisänä tai sulfonyyliurean ja metformiinin lisänä 26 viikon satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa.

Tutkimuksen tärkeimmät tulokset on esitetty kuvassa 2 ja taulukossa 3.



IDegLira = Xultophy

Kuva 2 Keskimääräinen HbA_{1c} (%) hoitoviikon mukaan potilailla, joiden tyyppin 2 diabetes mellituksen hoitotasapaino oli riittämätön pelkällä sulfonyyliurealla tai sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmällä

Vaikean hypoglykemian esiintymisaste potilasaltistusvuotta kohden (potilaiden prosenttimäärä) oli 0,02 (2 potilasta 288 potilaasta) Xultophy-valmisteella ja 0,00 (0 potilasta 146 potilaasta) lumelääkkeellä.

Taulukko 3 Tulokset 26 viikon kohdalla - Suun kautta otettavien verenglukoosia alentavien lääkevalmisteiden lisänä

	Metformiinin ± pioglitatsonin lisänä			Sulfonyyliurean ± metformiinin lisänä	
	Xultophy	Degludekinsuliini	Liraglutidi	Xultophy	Lumelääke
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%) Lähtötaso → Tutkimuksen loppu Keskimääräinen muutos Arvioitu ero	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]
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c} < 7 % Kaikki potilaat Arvioitu kerroinsuhde	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]
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c} ≤ 6,5 % Kaikki potilaat Arvioitu kerroinsuhde	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]
Vahvistetun hypoglykemian* esiintymisaste potilasaltistusvuotta kohti (potilaiden prosenttimäärä) Arvioitu suhde	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]

	Metformiinin ± pioglitatsonin lisänä			Sulfonyyliurean ± metformiinin lisänä	
	Xultophy	Degludekinsuliini	Liraglutidi	Xultophy	Lumelääke
Paino (kg)					
Lähtötaso →					
Tutkimuksen loppu	87,2→86,7	87,4→89,0	87,4→84,4	87,2→87,7	89,3→88,3
Keskimääräinen muutos	-0,5	1,6	-3,0	0,5	-1,0
Arvioitu ero		-2,22 ^{AB} [-2,64; -1,80]	2,44 ^B [2,02; 2,86]		1,48 ^B [0,90; 2,06]
FPG (mmol/l)					
Lähtötaso →					
Tutkimuksen loppu	9,2→5,6	9,4→5,8	9,0→7,3	9,1→6,5	9,1→8,8
Keskimääräinen muutos	-3,62	-3,61	-1,75	-2,60	-0,31
Arvioitu ero		-0,17 [-0,41; 0,07]	-1,76 ^B [-2,0; -1,53]		-2,30 ^B [-2,72; -1,89]
Annos tutkimuksen lopussa					
Degludekinsuliini (yksikköä)	38	53	-	28	-
Liraglutidi (mg)	1,4	-	1,8	1,0	-
Arvioitu ero, degludekinsuliiniannos		-14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]			-

Lähtötaso-, tutkimuksen loppu- ja muutosarvot on laskettu käyttämällä LOCF (Last observation carried forward) -menetelmää. 95 %:n luottamusväli on mainittu kohdassa "[]"

*Vahvistettu hypoglykemia määriteltynä vaikeaksi hypoglykemiaksi (tapahtuma, joka edellyttää toisen henkilön apua) ja/tai lieväksi hypoglykemiaksi (plasman glukoosi < 3,1 mmol/l oireista riippumatta)

^A Päätetapahtumat, joilla vahvistettu Xultophy-valmisteen paremmuus verrattuna vertailuvalmisteeseen

^B p < 0,0001

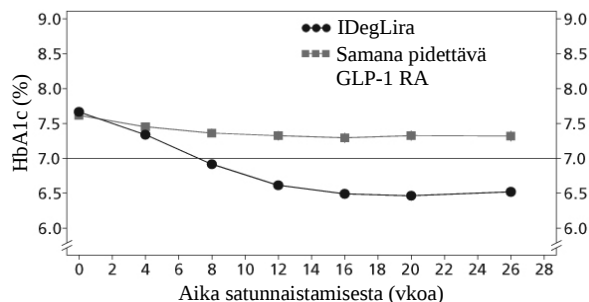
^C p < 0,05

Avoimessa tutkimuksessa, jossa verrattiin Xultophy-valmisteen ja glargininsuliinin (100 yksikköä/ml) tehoa ja turvallisuutta SGLT2-estäjähoidon ja muun suun kautta otettavan diabeteslääkityksen yhdistelmän tai pelkän SGLT2-estäjähoidon lisänä, Xultophy pienensi 26 viikon hoidon jälkeen keskimääräistä HbA_{1c}-arvoa tehokkaammin kuin glargininsuliini eli 1,9 % (8,2 %:sta 6,3 %:iin) vs. 1,7 % (8,4 %:sta 6,7 %:iin), ja arvioitu hoitoero oli -0,36 % [-0,50; -0,21]. Lähtötasoon verrattuna Xultophy ei vaikuttanut painoon, kun taas glargininsuliinilla hoidettujen potilaiden paino nousi keskimäärin 2,0 kg (arvioitu hoitoero -1,92 kg [95 %:n luottamusväli: -2,64; -1,19]). 12,9 %:lla Xultophy-ryhmän potilaista ja 19,5 %:lla glargininsuliiniryhmän potilaista ilmeni vakavia tai verengluukoosista varmennettuja oireisia hypoglykemioita (arvioitu hoitojen välinen suhde 0,42 [95 %:n luottamusväli: 0,23; 0,75]). Insuliinin keskimääräinen vuorokausiannos tutkimuksen lopussa oli 36 yksikköä Xultophy-hoitoa saaneilla potilailla ja 54 yksikköä glargininsuliinia saaneilla potilailla.

Siirtyminen GLP-1-reseptoriagonistihoidosta

GLP-1-reseptoriagonistista Xultophy-valmisteeseen siirtymistä verrattuna muuttumattomaan GLP-1-reseptoriagonistihoidoon (annostelu ohjeen mukaisesti) tutkittiin 26 viikon satunnaistetussa, avoimessa tutkimuksessa, johon osallistui tyyppin 2 diabetes mellitusta sairastavia potilaita, joiden hoitotasapaino oli riittämätön GLP-1-reseptoriagonistilla ja metformiinilla (74,2 %) pelkästään tai yhdistettynä pioglitatsoniin (2,5 %), sulfonyyliureaan (21,2 %) tai molempiin (2,1 %).

Tutkimuksen tärkeimmät tulokset on esitetty kuvassa 3 ja taulukossa 4.



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

Kuva 3 Keskimääräinen HbA_{1c} (%) hoitoviikottain tyyppin 2 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön GLP-1-reseptoriagonistilla

Vaikean hypoglykemian esiintymisaste potilasaltistusvuotta kohden (potilaiden prosenttiosuus) oli 0,01 (1 potilas 291 potilaasta) Xultophy-valmisteella ja 0,00 (0 potilasta 199 potilaasta) GLP-1-reseptoriagonistilla.

Taulukko 4 Tulokset 26 viikon kohdalta - Siirtyminen GLP-1-reseptoriagonistista

	Siirtyminen GLP-1-reseptoriagonistista	
	Xultophy	GLP-1-reseptoriagonisti
N	292	146
HbA_{1c} (%)		
Lähtötaso→Tutkimuksen loppu	7,8→6,4	7,7→7,4
Keskimääräinen muutos	-1,3	-0,3
Arvioitu ero		-0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c} < 7 %		
Kaikki potilaat	75,3	35,6
Arvioitu kerroinsuhde		6,84 ^B [4,28; 10,94]
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c} ≤ 6.5 %		
Kaikki potilaat	63,0	22,6
Arvioitu kerroinsuhde		7,53 ^B [4,58; 12,38]
Vahvistetun hypoglykemian* esiintymisaste potilasaltistusvuotta kohti (potilaiden prosenttiosuus)		
Arvioitu suhde	2,82 (32,0 %)	0,12 (2,8 %)
		25,36 ^B [10,63; 60,51]
Paino (kg)		
Lähtötaso→Tutkimuksen loppu	95,6→97,5	95,5→94,7
Keskimääräinen muutos	2,0	-0,8
Arvioitu ero		2,89 ^B [2,17; 3,62]
FPG (mmol/l)		
Lähtötaso→Tutkimuksen loppu	9,0→6,0	9,4→8,8
Keskimääräinen muutos	-2,98	-0,60
Arvioitu ero		-2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Annos tutkimuksen lopussa		
Degludekinsuliini (yksikköä)	43	GLP-1-reseptoriagonistiannosta
Liraglutidi (mg)	1,6	jatkettiin muuttumattomana
Arvioitu ero, degludekinsuliiniannos		lähtötasosta

Lähtötaso-, tutkimuksen loppu- ja muutosarvot on laskettu käyttämällä LOCF (Last observation carried forward) -menetelmää. 95 %:n luottamusväli on mainittu kohdassa "[]".

*Vahvistettu hypoglykemia määriteltynä vaikeaksi hypoglykemiaksi (tapahtuma, joka edellyttää toisen henkilön apua) ja/tai lieväksi hypoglykemiaksi (plasman glukoosi < 3,1 mmol/l oireista riippumatta)

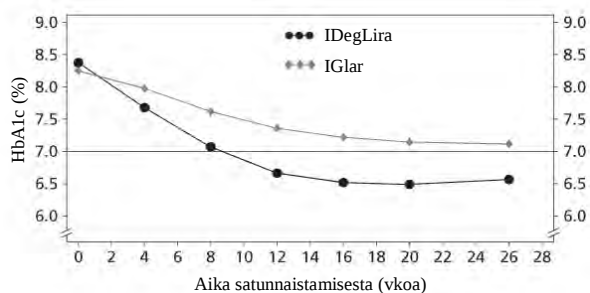
^A Päätetapahtumat, joilla on vahvistettu Xultophy-valmisteen paremmuus verrattuna vertailuvalmisteeseen

^B p < 0,001

Siirtyminen perusinsuliinihoidosta

Potilaiden siirtymistä glargininsuliinista (100 yksikköä/ml) Xultophy-valmisteeseen tai glargininsuliinin tehostamista potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön glargininsuliinilla (20–50 yksikköä) ja metformiinilla, tutkittiin 26 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa. Tutkimuksessa suurin sallittu Xultophy-annos oli 50 annosaskelmaa, mutta glargininsuliinille ei ollut suurinta annosta. Xultophy-valmistetta saaneista potilaista 54,3 % saavutti HbA_{1c}-tavoitteen < 7 % ilman vahvistettuja hypoglykemia tapahtumia verrattuna 29,4 %:iin glargininsuliinia saaneista potilaista (kerroinsuhde 3,24, p < 0,001).

Tutkimuksen tärkeimmät tulokset on esitetty kuvassa 4 ja taulukossa 5.

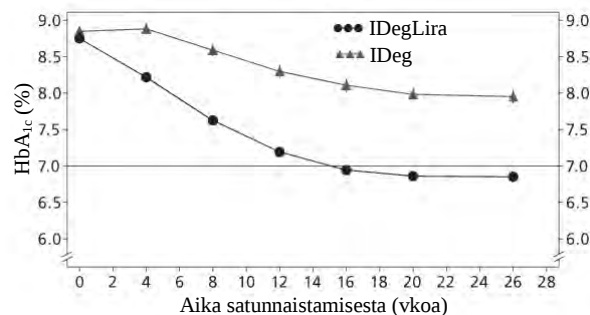


IDegLira=Xultophy, IGLar=glargininsuliini

Kuva 4 Keskimääräinen HbA_{1c} (%) hoitoviikon mukaan tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön glargininsuliinilla

Vaikean hypoglykemian esiintymisaste potilasaltistusvuotta kohden (potilaiden prosenttimäärä) oli 0,00 (0 potilasta 278 potilaasta) Xultophy-valmisteella ja 0,01 (1 potilas 279 potilaasta) glargininsuliinilla. Yöllisten hypoglykemia tapahtumien esiintymisaste oli merkitsevästi pienempi Xultophy-valmisteella kuin glargininsuliinilla (arvioitu hoitojen välinen suhde 0,17, $p < 0,001$).

Toisessa tutkimuksessa, 26 viikon satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jossa potilaiden hoitotasapaino oli riittämätön pelkällä perusinsuliinilla (20–40 yksikköä) ja pelkällä metformiinilla tai metformiinin ja sulfonyyliurean/glinidien yhdistelmällä, tutkittiin siirtymistä perusinsuliinista Xultophy-valmisteeseen tai degludekinsuliiniin. Perusinsuliini ja sulfonyyliurea/glinidit keskeytettiin satunnaistamisen yhteydessä. Suurin sallittu Xultophy-annos oli 50 annosaskelmaa ja degludekinsuliiniannos 50 yksikköä. 48,7 % Xultophy-valmisteella hoidetuista potilaista saavutti HbA_{1c}-tavoitteen $< 7\%$ ilman vahvistettuja hypoglykemia tapahtumia. Tämä oli merkittävästi suurempi osuus kuin degludekinsuliinilla havaittiin (15,6 %, kerroinsuhde 5,57, $p < 0,0001$). Tutkimuksen tärkeimmät tulokset on esitetty kuvassa 5 ja taulukossa 5.



IDegLira = Xultophy, IDeg = degludekinsuliini

Kuva 5 Keskimääräinen HbA_{1c} (%) hoitoviikon mukaan tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavilla potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön perusinsuliinilla

Vaikean hypoglykemian kokonaisaltistus potilasvuotta kohden (potilaiden prosenttimäärä) oli 0,01 (1 potilas 199:stä) Xultophy-valmisteella ja 0,00 (0 potilasta 199:stä) degludekinsuliinilla. Yöllisten hypoglykemia tapahtumien esiintymisaste oli samanlainen Xultophy- ja degludekinsuliinia saaneilla.

Taulukko 5 Tulokset 26 viikon kohdalta - Siirtyminen perusinsuliinista

	Siirtyminen glargininsuliinista (100 yksikköä/ml)		Siirtyminen perusinsuliinista (NPH-insuliini, detemirinsuliini, glargininsuliini)	
	Xultophy	Glargininsuliini, ei annosrajoitusta	Xultophy	Degludekinsuliini, enintään 50 yksikköä
N	278	279	199	199
HbA _{1c} (%)				
Lähtötaso →	8,4→6,6	8,2→7,1	8,7→6,9	8,8→8,0
Tutkimuksen loppu			-1,90	
Keskimääräinen muutos	-1,81	-1,13		-0,89
Arvioitu ero				

	Siirtyminen glargininsuliinista (100 yksikköä/ml)		Siirtyminen perusinsuliinista (NPH-insuliini, detemirinsuliini, glargininsuliini)	
	Xultophy	Glargininsuliini, ei annosrajoitusta	Xultophy	Degludekinsuliini, enintään 50 yksikköä
		-0,59 ^{AB} [-0,74; -0,45]		-1,05 ^{AB} [-1,25; -0,84]
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c} < 7 % Kaikki potilaat Arvioitu kerroinsuhde	71,6	47,0 3,45 ^B [2,36; 5,05]	60,3	23,1 5,44 ^B [3,42; 8,66]
Potilaat (%), jotka saavuttivat HbA_{1c} ≤ 6,5 % Kaikki potilaat Arvioitu kerroinsuhde	55,4	30,8 3,29 ^B [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66 ^B [3,37; 9,51]
Vahvistetun hypoglykemian* esiintymisaste potilasaltistusvuotta kohti (potilaiden prosenttimäärä) Arvioitu suhde	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]
Paino (kg) Lähtötaso → Tutkimuksen loppu Keskimääräinen muutos Arvioitu ero	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) Lähtötaso → Tutkimuksen loppu Keskimääräinen muutos Arvioitu ero	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]
Annos tutkimuksen lopussa Insuliini (yksikköä) Liraglutidi (mg) Arvioitu ero, perusinsuliiniannos	41 1,5	66 ^D - -25,47 ^B [-28,90; -22,05]	45 1,7	45 - -0,02 [-1,88; 1,84]

Lähtötaso-, tutkimuksen loppu- ja muutosarvot on laskettu käyttämällä LOCF (Last observation carried forward) -menetelmää. 95 %:n luottamusväli on mainittu kohdassa "[]"

*Vahvistettu hypoglykemia määritettynä vaikeaksi hypoglykemiaksi (tapahtuma, joka edellyttää toisen henkilön apua) ja/tai lieväksi hypoglykemiaksi (plasman glukoosi < 3,1 mmol/l oireista riippumatta)

^A Päätetapahtumat, joilla vahvistettu Xultophy-valmisteen paremmuus verrattuna vertailuvalmisteeseen

^B p < 0,0001

^C p < 0,05

^D Tutkimusta edeltänyt glargininsuliiniannos oli keskimäärin 32 yksikköä.

26 viikon tutkimuksessa, jossa oli tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavia potilaita, joiden hoitotasapaino oli riittämätön glargininsuliinilla ja metformiinilla, tutkittiin Xultophy-hoitoa verrattuna perus-ateriainsuliinihoitoon, jossa oli perusinsuliini (glargininsuliini 100 yksikköä/ml) yhdistettynä ateriainsuliiniin (aspartinsuliini). Tutkimuksessa HbA_{1c} laski samankaltaisesti näissä kahdessa ryhmässä (keskimäärin 8,2 %:sta 6,7 %:iin molemmissa ryhmissä). Molemmissa ryhmissä 66-67 % saavutti HbA_{1c}-tason < 7 %. Lähtötasoon verrattuna Xultophy sai aikaan keskimäärin 0,9 kg painonlaskun ja perus-ateriainsuliinihoito keskimäärin 2,6 kg painonlisäyksen. Arvioitu hoitoero oli -3,57 kg [95 %:n luottamusväli: -4,19; -2,95]. 19,8 % Xultophy-ryhmän potilaista ja 52,6 % perusinsuliini-ateriainsuliiniryhmän potilaista koki vakavia tai verengluukoosista varmennettuja oireisia hypoglykemioita. Arvioitu ilmaantuvuus suhde oli 0,11 [95 %:n luottamusväli: 0,08 -0,17]. Insuliinin kokonaispäiväannos tutkimuksen lopussa oli 40 yksikköä Xultophy-hoitoa saaneilla potilailla ja 84 yksikköä (52 yksikköä perusinsuliinia ja 32 yksikköä ateriainsuliinia) perusinsuliini-ateriainsuliinihoitoa saaneilla potilailla.

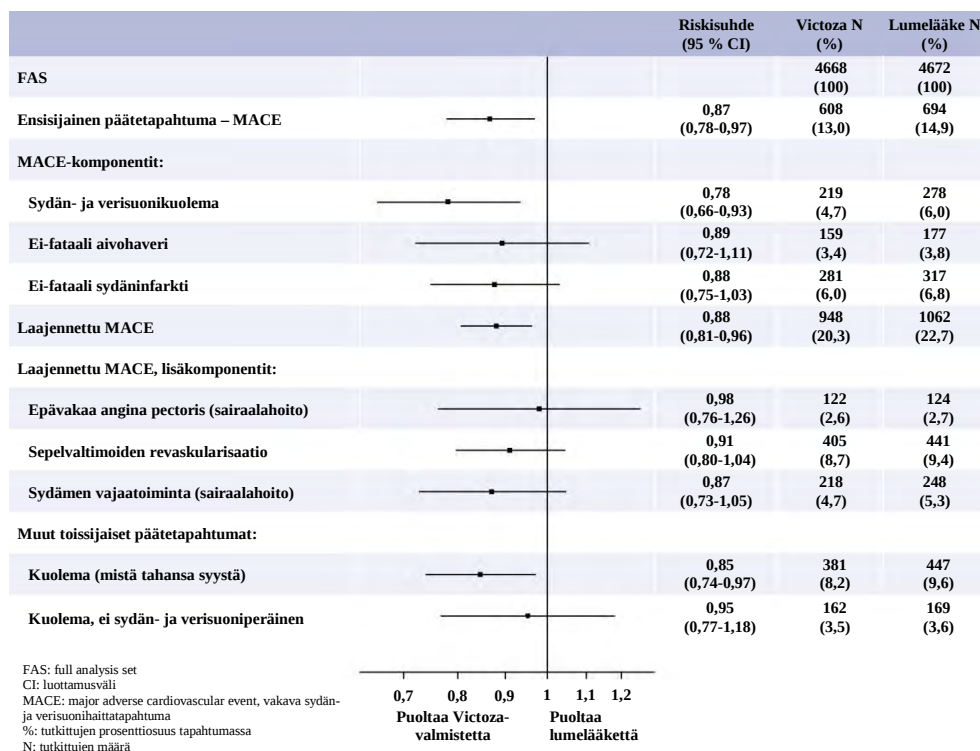
- Sydän- ja verisuoniturvallisuus

Kultophy-valmisteella ei ole tehty sydän- ja verisuonivaikutustutkimuksia.

Liraglutidi (Victoza)

Liraglutidin pitkäaikainen sydän- ja verisuonivaikutustutkimus (LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results)) oli monikeskus, lumelääkekontrolloitu, kaksoissokkoutettu kliininen tutkimus, jossa 9 340 potilasta jaettiin satunnaisesti joko liraglutidi- (4,668) tai lumelääkeryhmään (4,672). Molemmilla ryhmillä oli tavanomainen HbA_{1c} -hoito ja hoito sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöihin. Ensisijainen päätetapahtuma tai vitaalitali tutkimuksen lopussa oli saatavilla tutkimukseen osallistuneille 99,7 %:lle liraglutidi-ryhmän ja vastaavasti 99,6 % lumelääkeryhmän potilaista. Altistumisen kesto oli vähintään 3,5 vuotta ja enintään 5 vuotta. Tutkimuspopulaatioon kuului ≥ 65 -vuotiaita potilaita (n=4,329) ja ≥ 75 -vuotiaita potilaita (n=836), ja potilaita joilla oli lievä (n=3,907), keskivaikea (n=1,934) tai vaikea (n=224) munuaisten vajaatoiminta. Potilaiden keski-ikä oli 64 vuotta ja keskimääräinen BMI oli 32,5 kg/m². Keskimääräinen diabeteksen kesto oli 12,8 vuotta.

Ensisijainen päätetapahtuma oli aika satunnaistamisesta ensimmäiseen mihin tahansa vakavaan sydän- ja verisuonihaittatapahtumaan (major adverse cardiovascular event, MACE): sydän- ja verisuonikuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus. Liraglutidi oli superiorinen verrattuna lumelääkkeeseen MACE-tapahtumien ennaltaehkäisyssä (kuva 6).



Kuva 6: Forest plot -analyysi yksittäisistä sydän- ja verisuonitapahtumien tyypeistä – FAS-joukko

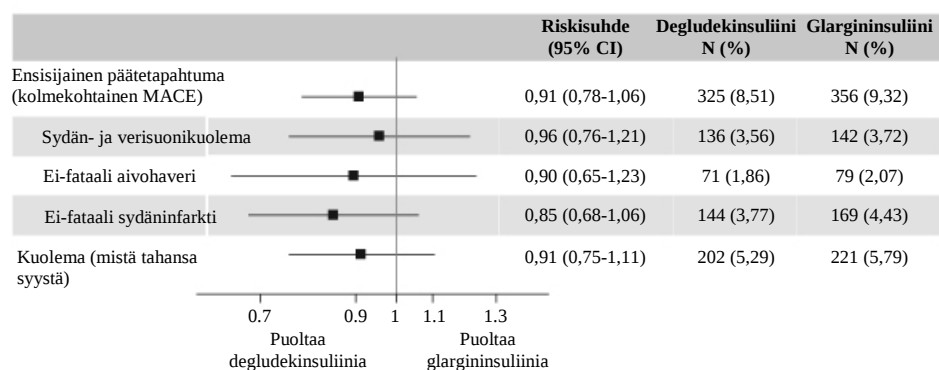
HbA_{1c}-arvon lasku lähtötilanteesta 36 kuukauteen asti oli havaittavissa liraglutidilla verrattuna lumelääkkeeseen, perushoidon lisänä (-1,16 % vs. -0,77 %, arvioitu hoitoero [estimated treatment difference, ETD] -0,40 % [-0,45; -0,34]).

Degludekinsuliini (Tresiba)

DEVOTE oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja tapahtumaperusteinen (event-driven) kliininen tutkimus, jonka mediaanikesto-ikä oli 2 vuotta ja jossa verrattiin degludekinsuliinin sydän- ja verisuoniturvallisuutta glargininsuliiniin (100 yksikköä/ml) 7 637 potilaalla, joilla oli tyyppin 2 diabetes mellitus ja korkea riski sydän- ja verisuonitapahtumille.

Ensisijainen päätetapahtuma oli aika satunnaistamisesta ensimmäiseen kolmekohtaiseen vakavaan sydän- ja verisuonihaittatapahtumaan (major adverse cardiovascular event, MACE): sydän- ja verisuonikuolema, ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohaveri. Tutkimus oli suunniteltu vertailukelpoisuustutkimukseksi (non-inferiority trial), jossa suljettiin pois etukäteen määritetty 1,3:n riskimarginaali MACE:n riskisuhteelle (hazard ratio, HR), verraten degludekinsuliinia glargininsuliiniin. Degludekinsuliinin sydän- ja verisuoniturvallisuus verrattuna glargininsuliiniin (HR 0,91 [0,78; 1,06]) vahvistettiin (kuva 7).

Lähtötilanteessa HbA_{1c} oli molemmissa hoitoryhmissä 8,4 % ja 2 vuoden kuluttua HbA_{1c} oli molemmissa, degludekinsuliini- ja glargininsuliini-ryhmissä, 7,5 %.



N: Tutkittavien määrä ensimmäisessä EAC-vahvistetussa tapahtumassa tutkimuksen aikana. %: Tutkittavien prosenttiosuus ensimmäisessä EAC-vahvistetussa tapahtumassa suhteessa satunnaistettujen tutkittavien määrään. EAC: Event Adjudication Committee (tapahtumista päättävä komitea). CV: Sydän- ja verisuonielimistö. MI: Sydäninfarkti. CI: 95 % luottamusväli.

Kuva 7 DEVOTE-tutkimuksen yhdistetyn kolmekohtaisen MACE-tapahtuman ja yksilöllisten sydän- ja verisuonipäätetapahtumien Forest plot -analyysi

- Insuliinin erityis/beetasolufunktio
Xultophy parantaa beetasolujen toimintaa verrattuna degludekinsuliiniin, kun mittarina käytetään beetasolutoiminnan homeostaasimäärittäystä (HOMA-β). Parantunut insuliinin erityis verrattuna degludekinsuliiniin osoitettiin vakioitussa ateriatestissä tyypin 2 diabetesta sairastavilla 260 potilaalla 52 viikon hoidon jälkeen. Tietoja ei ole saatavilla 52 viikon hoidon jälkeiseltä ajalta.

- Verenpaine
Potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön pelkällä metformiinilla tai metformiinin ja pioglitatsonin yhdistelmällä, Xultophy alensi keskimääräistä systolista verenpainetta 1,8 mmHg, kun sitä vastoin degludekinsuliini 0,7 mmHg ja liraglutidi 2,7 mmHg. Potilailla, joiden hoitotasapaino oli riittämätön pelkällä sulfonyyliurealla tai sulfonyyliurean ja metformiinin yhdistelmällä, alenema oli Xultophy-valmisteella 3,5 mmHg ja lumelääkkeellä 3,2 mmHg. Erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Kolmeen tutkimukseen osallistui potilaita, joiden hoitotasapaino oli riittämätön perusinsuliinilla. Yhdessä tutkimuksessa Xultophy alensi systolista verenpainetta 5,4 mmHg ja degludekinsuliini 1,7 mmHg; tilastollisesti merkitsevä arvioitu hoitoero oli -3,71 mmHg (p = 0,0028). Toisessa tutkimuksessa Xultophy alensi systolista verenpainetta 3,7 mmHg ja glargininsuliini 0,2 mmHg; tilastollisesti merkitsevä arvioitu hoitoero oli -3,57 mmHg (p < 0,001). Kolmannessa tutkimuksessa Xultophy alensi systolista verenpainetta 4,5 mmHg ja glargininsuliini 100 yksikköä yhdessä aspartinsuliinin kanssa 1,16 mmHg; tilastollisesti merkitsevä arvioitu hoitoero oli -3,70 mmHg (p = 0,0003).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Xultophy-valmisteen käytöstä tyypin 2 diabetes mellituksen hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Degludekinsuliinin ja liraglutidin farmakokinetiikka ei muuttunut kliinisesti merkittävästi, kun niitä annettiin Xultophy-valmisteena, verrattuna erillisiin degludekinsuliinin ja liraglutidin pistoksiin.

Seuraavat tiedot kuvaavat Xultophy-valmisteen farmakokineettisiä ominaisuuksia, ellei mainita, että esitetyt tiedot koskevat vain degludekinsuliinin tai liraglutidin antamista.

Imeytyminen

Degludekinsuliinin kokonaisaltistus oli vastaava annettaessa Xultophy-valmistetta tai pelkkää degludekinsuliinia, kun taas $C_{\max}$ oli 12 % korkeampi. Liraglutidin kokonaisaltistus oli vastaava annettaessa Xultophy-valmistetta tai pelkkää liraglutidia, kun taas $C_{\max}$ oli 23 % pienempi. Eroja ei katsota kliinisesti merkittäviksi, koska Xultophy-hoito aloitetaan ja annos titrataan yksittäisen potilaan verengluukoositavoitteiden mukaisesti.

Degludekinsuliinin ja liraglutidin altistus suureni Xultophy-annoksen mukaisesti koko annosvälillä populaatiofarmakokinetiikka-analyysin perusteella.

Xultophy-valmisteen farmakokineettinen profiili sopii kerran vuorokaudessa annosteluun ja vakaan tilan pitoisuus saavutetaan, kun degludekinsuliinia ja liraglutidia on annettu päivittäin 2-3 vuorokauden ajan.

Jakautuminen

Yli 99 % degludekinsuliinista ja yli 98 % liraglutidista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio

Degludekinsuliini

Degludekinsuliini hajoaa samalla tavoin kuin ihmisinsuliini. Kaikki muodostuvat metaboliitit ovat inaktiivisia.

Liraglutidi

Kun terveille koehenkilöille annettiin kerta-annoksena radioleimattua [^3H]-liraglutidia, 24 tunnin aikana todettu pääasiallinen ainesosa plasmassa oli muuttumatonta liraglutidia. Plasmassa havaittiin kaksi metaboliittia ($\leq 9\%$ ja $\leq 5\%$ kokonaisradioaktiivisuudesta plasmassa). Liraglutidi metaboloituu samalla tavoin kuin suuret proteiinit, eikä mitään tiettyä elintä ole osoitettu pääasialliseksi eliminoitumisreitiksi.

Eliminaatio

Degludekinsuliinin puoliintumisaika on noin 25 tuntia ja liraglutidin puoliintumisaika on noin 13 tuntia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Xultophy-hoitoa saaneiden, 83-vuotiaiden ja sitä nuorempien aikuispotilaiden tiedoista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta Xultophy-valmisteen farmakokinetiikkaan.

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sukupuolella ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta Xultophy-valmisteen farmakokinetiikkaan.

Rotu

Valkoihoisista ja mustaihoisista sekä intialaista, aasialaista ja latinalaista alkuperää olevista henkilöistä tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella rodulla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta Xultophy-valmisteen farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Degludekinsuliini

Degludekinsuliinin farmakokinetiikassa ei havaittu eroa terveiden henkilöiden ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden välillä.

Liraglutidi

Liraglutidille altistuminen oli vähäisempää, kun potilailla oli munuaisten vajaatoimintaa, verrattuna henkilöihin, joilla oli normaali munuaistoiminta. Altistuminen liraglutidille oli 33 % vähäisempää, kun potilaalla oli lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma CrCl 50-80 ml/min), 14 % vähäisempää, kun potilaalla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30-50 ml/min), 27 % vähäisempää, kun potilaalla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl < 30 ml/min), ja 26 % vähäisempää, kun potilaalla oli dialyysia vaativa loppuvaiheen munuaissairaus. Samoin 26 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli tyypin 2 diabetes ja keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCl 30-59 ml/min), altistuminen liraglutidille oli 26 % vähäisempää verrattuna toisessa tutkimuksessa olleisiin tyypin 2 diabetesta sairastaviin potilaisiin, joilla oli normaali munuaistoiminta tai lievä munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Degludekinsuliini

Degludekinsuliinin farmakokinetiikassa ei havaittu eroa terveiden henkilöiden ja maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden välillä.

Liraglutidi

Kerta-annostutkimuksessa arvioitiin liraglutidin farmakokinetiikkaa potilaissa, joilla oli eriasteista maksan vajaatoimintaa. Liraglutidille altistuminen oli 13-23 % pienempi, kun potilailla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin. Altistuminen oli merkittävästi vähäisempää (44 %), kun potilaalla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child Pugh -pisteet olivat > 9).

Pediatriset potilaat

Xultophy-valmistetta koskeviin tutkimuksiin ei ole osallistunut alle 18 vuoden ikäisiä lapsia ja nuoria.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Degludekinsuliinin/liraglutidin prekliininen kehitysohjelma sisälsi kliinisen kehitysohjelman tueksi keskeisiä yhdistelmätoksisuustutkimuksia, jotka kestivät enintään 90 päivää yhdellä relevantilla lajilla (Wistar-rotat). Paikallinen siedettävyyden arvioitiin kaneilla ja sioilla.

Prekliinisten, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kanien ja sikojen kahdessa tutkimuksessa ilmenneet paikalliset kudokset rajoittuivat lieviin tulehdusreaktioihin.

Degludekinsuliinin/liraglutidin yhdistelmällä ei ole tehty tutkimuksia, joissa olisi arvioitu karsinogeenisuutta, mutageenisuutta tai vaikutusta hedelmällisyyteen. Seuraavat tiedot perustuvat degludekinsuliinin ja liraglutidin erillisiin tutkimuksiin.

Degludekinsuliini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien non-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa turvallisuuteen liittyviin huolenaiheisiin ihmisille.

Degludekinsuliinin mitogeenisen ja metabolisen vaikutuksen suhde on muuttumaton verrattuna ihmisinsuliiniin.

Liraglutidi

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai genotoksisuutta koskevien konventionaalisten, non-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja hiirillä tehdyissä 2-vuotisissa karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin ei-letaaleja kilpirauhasen C-solukasvaimia. Rotilla ei todettu NOAEL-arvoa (no observed adverse effect level). Näitä kasvaimia ei havaittu apinoissa 20 kuukauden hoitajakson aikana. Jyrsijöistä tehdyt havainnot johtuvat ei-genotoksisesta, erityisestä GLP-1-reseptorivälitteisestä mekanismista, jolle jyrsijät ovat erityisen herkkiä. Merkitys ihmiselle on todennäköisesti pieni, mutta sitä ei voida sulkea täysin pois. Muita hoitoon liittyviä kasvaimia ei ole havaittu.

Eläinkokeet eivät osoittaneet suoria haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, mutta suurimmilla annoksilla esiintyi hieman enemmän varhaisvaiheen sikiökuolemia. Kun liraglutidia annettiin sikiöiän keskivaiheilla, se aiheutti emon painon alenemista ja sikiöiden kasvun hidastumista, epäselviä kylkiluumuutoksia rotilla ja luuston rakennemuutoksia kaneissa. Liraglutidille altistettujen vastasyntyneiden rottien kasvu hidastui ja pysyi hitaana vieroituksen jälkeen niillä rotilla, jotka oli altistettu suurille annoksille. Ei ole tiedossa, johtuuko poikasten kasvun hidastuminen suoran GLP-1-vaikutuksen aiheuttamasta maidon saannin vähenemisestä vai vähentyneen energiamäärän aiheuttamasta emon maidontuotannon vähenemisestä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli
Fenoli
Sinkkiasetaatti
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Xultophy-valmisteeseen lisätyt aineet saattavat aiheuttaa vaikuttavien aineiden hajoamista.

Xultophy-valmistetta ei saa lisätä infuusionesteisiin.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen lääkevalmistetta voi säilyttää enintään 21 päivän ajan enintään 30 °C:n lämpötilassa. Lääkevalmiste on hävitettävä 21 päivää ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Ennen ensimmäistä avaamista: Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C), ei kuitenkaan lähellä pakastelokeroa tai takaseinän kylmälevyä. Ei saa jäätyä. Pidä esitäytetyn kynän suojus paikoillaan. Herkkä valolle.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Säilytä enintään 30 °C:ssa tai säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Pidä esitäytetyn kynän suojus paikoillaan. Herkkä valolle.

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

3 ml liuosta sylinteriampullissa (tyypin 1 lasia), joka sisältää halobutyylistä valmistetun kumimännän ja halobutyylistä/polyisopreenista valmistetun kumitulpan. Sylinteriampulli on esitätettyssä, kertakäyttöisessä, polypropeenista, polykarbonaatista ja akrylonitriilibutadieenistyyrenistä valmistetussa moniannoskynässä.

Pakkauskoot: 1, 3, 5 ja monipakkaus, joka sisältää 10 (2x5) esitätettyä kynää.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esitätetty kynä on suunniteltu käytettäväksi enintään 8 mm:n pituisten ja jopa 32 G ohuiden NovoTwist- tai NovoFine-injektioneulojen kanssa.

Esitätetty kynä on tarkoitettu vain henkilökohtaiseen käyttöön.

Xultophy-valmistetta ei saa käyttää, jos liuos ei ole kirkasta ja väritöntä.

Jäätynyttä Xultophy-valmistetta ei saa käyttää.

Aina ennen jokaista käyttöä on kiinnitettävä uusi neula. Neuloja ei saa käyttää uudelleen. Potilaan on hävitettävä neula jokaisen pistoksen jälkeen.

Jos neula on tukossa, potilaan pitää seurata pakkausselosteen mukana tulevissa käyttöohjeissa kuvattuja ohjeita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Katso yksityiskohtaiset käyttöohjeet pakkausselosteesta.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08. heinäkuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJAT
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT
VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisten vaikuttavien aineiden valmistajan nimi ja osoite

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

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa ennen kauppaantuloa koulutuspaketti kaikille lääkäreille ja sairaanhoitajille, joiden oletetaan osallistuvan diabetespotilaiden hoitoon ja seurantaan sekä apteekkihenkilökunnalle, joiden oletetaan toimittavan Xultophy-valmistetta.

Myyntiluvan haltijan tulee sopia jokaisen jäsenmaan kansallisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalin lopullisesta sisällöstä ja jakelutavoista sekä tiedotussuunnitelmasta ennen kuin koulutuspakettia jaetaan jäsenvaltiossa.

Koulutuspaketin tarkoituksena on lisätä tietoisuutta, että Xultophy sisältää yhdistelmänä degludekinsuliinia ja liraglutidia (GLP-1-pohjainen valmiste), ja minimoida riski Xultophy-valmisteeseen liittyviin lääkitysvirheisiin.

Myyntiluvan haltijan tulee varmistaa, että terveydenhuollon ammattilaisia on informoitu, että kaikille potilaille, joille määrätään Xultophy-valmistetta, tulisi kouluttaa käyttämään oikein esitetyä kynää, ennen kuin Xultophy-valmistetta määrätään tai annetaan potilaalle.

Koulutuspaketin tulee sisältää:

- Valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste;
- Terveydenhuollon ammattilaisille osoitettu esite, jonka tulee sisältää seuraavat avainasiat:
 - tämä valmiste sisältää yhdistelmänä degludekinsuliinia ja liraglutidia (GLP-1-pohjainen valmiste) ja se edustaa uutta ajatusmallia tyypin 2 diabetespotilaiden hoidossa. Tässä yhteydessä tulee korostaa valmisteyhteenvedossa mainittuja tarvittavia varotoimia.
 - selkeä selvitys valmisteen annostuksesta ja ‘annosaskelmien’ merkityksestä - viitaten kummankin ainesosaan annokseen jokaisessa annosaskelmassa
 - muistutus tarpeesta raportoida kaikki lääkitysvirheet riippumatta siitä johtivatko ne hättätapahtumiin vai eivät.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xultophy 100 yksikköä/ml + 3,6 mg/ml injektioneste, liuos
degludekinsuliini + liraglutidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi esitäytetty kynä sisältää 300 yksikköä degludekinsuliinia ja 10,8 mg liraglutidia 3 ml:ssa liuosta
1 ml liuosta sisältää 100 yksikköä degludekinsuliinia ja 3,6 mg liraglutidia
Yksi annosaskelma sisältää 1 yksikön degludekinsuliinia ja 0,036 mg liraglutidia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Glyserolia, fenolia, sinkkiasetaattia, kloorivetyhappoa ja natriumhydroksidia (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävää vettä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 x 3 ml

3 x 3 ml

5 x 3 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suosittelaa käytettäväksi kertakäyttöisten NovoTwist- tai NovoFine-neulojen kanssa
Neulat eivät sisälly pakkaukseen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

Käytä vain kirkasta, väritöntä liuosta
Vain henkilökohtaiseen käyttöön
Älä vedä liuosta kynästä

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP/

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Käytä 21 päivän aikana

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätyä

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Säilytä enintään 30°C:ssa tai säilytä jääkaapissa

Pidä kynän suojus paikallaan. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä neula jokaisen pistoksen jälkeen

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Tanska

12. MYYNTELUVAN NUMEROT

EU/1/14/947/001 1 esitäytetty kynä

EU/1/14/947/002 3 esitäytettyä kynää

EU/1/14/947/003 5 esitäytettyä kynää

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Xultophy

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Xultophy 100 yksikköä/ml + 3,6 mg/ml injektioneste, liuos
insulin degludec + liraglutide
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP/

4. ERÄNUMERO

Lot:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 ml

6. MUUTA

Novo Nordisk A/S

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN ETIKETTI (sisältää blue box -tekstin)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xultophy 100 yksikköä/ml + 3,6 mg/ml injektioneste, liuos
degludekinsuliini + liraglutidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi esitäytetty kynä sisältää 300 yksikköä degludekinsuliinia ja 10,8 mg liraglutidia 3 ml:ssa liuosta
1 ml liuosta sisältää 100 yksikköä degludekinsuliinia ja 3,6 mg liraglutidia
Yksi annosaskelma sisältää 1 yksikön degludekinsuliinia ja 0,036 mg liraglutidia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Glyserolia, fenolia, sinkkiasetaattia, kloorivetyhappoa ja natriumhydroksidia (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävää vettä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Monipakkaus: 10 (2 pakkausta, joissa 5 kynää) 3 ml:n esitäytettyä kynää

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suosittelaa käytettäväksi kertakäyttöisten NovoTwist- tai NovoFine-neulojen kanssa
Neulat eivät sisälly pakkaukseen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

Käytä vain kirkasta, väritöntä liuosta
Vain henkilökohtaiseen käyttöön
Älä vedä liuosta kynästä

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP/

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Käytä 21 päivän aikana

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätyä

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Säilytä enintään 30°C:ssa tai säilytä jääkaapissa

Pidä kynän suojus paikallaan. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä neula jokaisen pistoksen jälkeen

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) esitäytettyä kynää

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Xultophy

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSEN KOTELO (ilman blue box -tekstiä)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Xultophy 100 yksikköä/ml + 3,6 mg/ml injektioneste, liuos
degludekinsuliini + liraglutidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi esitäytetty kynä sisältää 300 yksikköä degludekinsuliinia ja 10,8 mg liraglutidia 3 ml:ssa liuosta
1 ml liuosta sisältää 100 yksikköä degludekinsuliinia ja 3,6 mg liraglutidia
Yksi annosaskelma sisältää 1 yksikön degludekinsuliinia ja 0,036 mg liraglutidia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Glyserolia, fenolia, sinkkiasetaattia, kloorivetyhappoa ja natriumhydroksidia (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävää vettä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

5 kappaletta 3 ml:n esitäytettyjä kyniä. Monipakkauksen osa, ei voida myydä erikseen

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suosittelaa käytettäväksi kertakäyttöisten NovoTwist- tai NovoFine-neulojen kanssa
Neulat eivät sisälly pakkaukseen
Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Ihon alle

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

Käytä vain kirkasta, väritöntä liuosta
Vain henkilökohtaiseen käyttöön
Älä vedä liuosta kynästä

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP/

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Käytä 21 päivän aikana

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa

Ei saa jäätyä

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Säilytä enintään 30°C:ssa tai säilytä jääkaapissa

Pidä kynän suojus paikallaan. Herkkä valolle

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä neula jokaisen pistoksen jälkeen

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Tanska

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) esitäytettyä kynää

13. ERÄNUMERO

Lot:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Xultophy

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Xultophy 100 yksikköä/ml + 3,6 mg/ml injektioneste, liuos degludekinsuliini + liraglutidi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Xultophy on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xultophy-valmistetta
3. Miten Xultophy-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Xultophy-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Xultophy on ja mihin sitä käytetään

Mihin Xultophy-valmistetta käytetään

Xultophy-valmistetta käytetään verensokeritasojen parantamiseen tyypin 2 diabetes mellitusta sairastavilla aikuisilla potilailla. Sinulla on diabetes, koska elimistösi:

- ei valmista tarpeeksi insuliinia säätelemään verensokeritasoasi tai
- ei pysty käyttämään insuliinia kunnolla.

Miten Xultophy vaikuttaa

Xultophy sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, jotka auttavat elimistöä säätelemään verensokeria:

- degludekinsuliini – pitkävaikutteinen perusinsuliini, joka alentaa verensokeritasojasi
- liraglutidi – ”GLP-1-analogi”, joka auttaa elimistöäsi valmistamaan enemmän insuliinia aterioiden aikana ja vähentää elimistösi tuottaman sokerin määrää.

Xultophy ja suun kautta otettavat diabeteslääkkeet

Xultophy-valmistetta käytetään suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa (kuten metformiini, pioglitatsoni ja sulfonyyliurea). Sitä määrätään, kun nämä lääkkeet (käytettynä yksin tai GLP-1-hoidon kanssa tai perusinsuliinin kanssa) eivät riitä verensokeritasojen säätelyyn.

Jos käytät GLP-1-hoitoa

Lopeta GLP-1-hoito, ennen kuin aloitat Xultophy-hoidon.

Jos käytät insuliinia

Lopeta insuliinihoito, ennen kuin aloitat Xultophy-hoidon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Xultophy-valmistetta

Älä käytä Xultophy-valmistetta

- jos olet allerginen degludekinsuliinille tai liraglutidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Xultophy-valmistetta.

- Jos otat myös sulfonyyliureaa (kuten glimepiridiä tai glibenklamidia), lääkäri voi neuvoa sinua pienentämään sulfonyyliurean annosta verensokeritasoistasi riippuen.
- Älä käytä Xultophy-valmistetta, jos sinulla on tyypin 1 diabetes mellitus tai ”ketoasidoosi” (tila, jossa vereen kertyy happoja).
- Xultophy-valmisteen käyttöä ei suositella potilaille, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus tai viivästynyt mahalaukun tyhjeneminen (diabeettinen gastropareesi).
- Jos tiedossa on anestesiaa (nukutusta) vaativa kirurginen toimenpide, kerro lääkärille käyttäväsi Xultophy-valmistetta.

Huomaa erityisesti seuraavat asiat, kun käytät Xultophy-valmistetta:

- matala verensokeri (hypoglykemia) – jos verensokerisi on matala, noudata kohdan 4 ”Matala verensokeri (hypoglykemia)” ohjeita.
- korkea verensokeri (hyperglykemia) – jos verensokerisi on korkea, noudata kohdan 4 ”Korkea verensokeri (hyperglykemia)” ohjeita.
- Oikean lääkkeen varmistaminen – tarkista kynän etiketti aina ennen pistämistä, jotta Xultophy ja muut valmisteet eivät menisi vahingossa sekaisin.

Tärkeää tietoa ennen tämän lääkkeen käyttämistä:

Kerro lääkärille, jos:

- sinulla on silmävaivoja. Verensokeritasapainon nopea paraneminen saattaa johtaa diabeettisten silmäsairauksien tilapäiseen pahenemiseen. Verensokeritasapainon pitkäkestoinen paraneminen saattaa helpottaa diabeettisia silmäsairauksia.
- sinulla on tai on ollut kilpirauhassairaus.

Tärkeää tietää tämän lääkkeen käytön aikana:

- kerro lääkärille jos sinulla on kovaa vatsakipua, joka ei helpota. Se voi olla merkki akuutista haimatulehduksesta (akuutti pankreatiitti).
- kuivumista (elimistön nesteiden menetystä) voi tapahtua, jos voit pahoin tai oksentelet tai sinulla on ripulia – on tärkeää juoda paljon nestettä kuivumisen estämiseksi.

Ihomuutokset pistoskohdassa

Pistoskohtaa on vaihdeltava ihonalaisen rasvakudoksen muutosten, kuten ihon paksuuntumisen, ihon kutistumisen tai ihonalaisten kyhmyjen, ehkäisemiseksi. Insuliini ei välttämättä tehoa hyvin, jos pistät sitä kyhmyiselle, kutistuneelle tai paksuuntuneelle alueelle (ks. kohta 3, Miten Xultophy-valmistetta käytetään). Kerro lääkärille, jos havaitset ihomuutoksia pistoskohdassa. Jos tällä hetkellä pistät insuliinia alueille, joilla ilmenee tällaisia muutoksia, keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin alat pistää sitä muualle. Lääkäri voi kehottaa sinua seuraamaan verensokeriarvoja nykyistä tiiviimmin ja muuttamaan insuliinin tai muiden diabeteslääkkeidesi annosta.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille tai nuorille, sillä Xultophy-valmisteen käytöstä alle 18 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille ei ole kokemusta.

Muut lääkevalmisteet ja Xultophy

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Jotkut lääkkeet vaikuttavat verensokeritasoon – tämä saattaa tarkoittaa sitä, että Xultophy-annostasi on muutettava.

Alla on lueteltu yleisimmät lääkkeet, jotka voivat vaikuttaa Xultophy-hoitoosi.

Verensokeritasosi saattaa laskea, jos otat:

- muita diabeteslääkkeitä (tabletteja tai pistoksia)
- sulfonamideja – infektioihin

- anabolisia steroideja – kuten testosteronia
- beetasalpaajia – korkeaan verenpaineeseen. Ne voivat vaikeuttaa liian matalasta verensokerista varoittavien oireiden havaitsemista (ks. kohta 4 "Matalasta verensokerista varoittavat oireet – nämä saattavat tulla äkillisesti")
- asetyylisalisyylihappoa (ja "salisylaateiksi" kutsuttuja lääkkeitä) – särkyyn ja lievään kuumeeseen
- monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjiä – masennukseen
- angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjiä – joihinkin sydänvaivoihin tai korkeaan verenpaineeseen.

Verensokeritasosi saattaa nousta, jos otat:

- danatsolia – ovulaatioon vaikuttava lääke
- suun kautta otettavia ehkäisyvalmisteita – ehkäisytabletteja
- kilpirauhashormoneja – kilpirauhas sairauteen
- kasvuhormonia – kasvuhormonin mataliin tasoihin
- glukokortikoideja kuten "kortisonia" – tulehdukseen
- sympatomimeetteja, kuten epinefriiniä (adrenaliinia), salbutamolia tai terbutaliinia – astmaan
- nesteenpoistolääkkeitä eli "tiatsideja" – korkeaan verenpaineeseen tai jos elimistöön kertyy liikaa nestettä (nesteretentio).

Oktreotidi ja lanreotidi – käytetään hoitamaan akromegaliaa (harvinaista sairautta, jossa elimistö tuottaa liian paljon kasvuhormonia). Ne voivat nostaa tai laskea verensokeritasoasi.

Pioglitatsoni – tabletit, joita käytetään tyypin 2 diabetes mellituksen hoitoon. Muutamille tyypin 2 diabetes mellitusta pitkään sairastaneille potilaille, joilla oli sydänsairaus tai aiempi aivohalvaus, kehittyi sydämen vajaatoiminta, kun heitä hoidettiin pioglitatsonilla ja insuliinilla. Kerro lääkäriillesi välittömästi, jos huomaat sydämen vajaatoiminnan oireita, kuten epätavallista hengenahdistusta, nopeaa painon nousua tai paikallista turvotusta (edeema).

Varfariini tai muut verenohennuslääkkeet – lääkkeitä, joilla estetään veren hyytymistä. Kerro lääkäriillesi, jos käytät varfariinia tai muita verenohennuslääkkeitä, koska sinulta on ehkä otettava verikokeita useammin veren paksuuden määrittämiseksi (nk. 'International Normalised Ratio' tai INR-testi).

Xultophy alkoholin kanssa

Jos juot alkoholia, Xultophy-valmisteen annostarve voi muuttua. Verensokeritasosi voi joko nousta tai laskea. Sinun on siksi seurattava verensokeritasoasi tavallista useammin.

Raskaus ja imetys

Älä käytä Xultophy-valmistetta, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Kerro lääkäriillesi, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista. Ei tiedetä, vaikuttaako Xultophy vauvaan.

Älä käytä Xultophy-valmistetta, jos imetät. Ei tiedetä, erittyykö Xultophy ihmisen rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Matala tai korkea verensokeri saattaa vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää työkaluja tai koneita. Jos verensokerisi on matala tai korkea, se saattaa vaikuttaa keskittymis- ja reaktiokykyysi. Tämä voi olla vaarallista itsellesi tai muille. Kysy lääkäriltäsi, voitko ajaa autoa, jos:

- verensokerisi on usein matala
- sinun on vaikea tunnistaa matalan verensokerin oireita.

Tärkeää tietoa Xultophy-valmisteen sisältämisestä aineista

Xultophy sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton".

3. Miten Xultophy-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Jos olet sokea tai sinulla on heikko näkö etkä kykene lukemaan kynän annoslaskurin lukemaa, älä käytä tätä kynää ilman apua. Pyydä apua sellaiselta henkilöltä, jolla on hyvä näkö ja joka on saanut opastuksen esitetytyn Xultophy-kynän käyttöön.

Lääkäri kertoo sinulle:

- kuinka paljon Xultophy-valmistetta tarvitset päivittäin
- milloin sinun on tarkistettava verensokeritasosi
- miten annosta muutetaan.

Xultophy-annos annetaan ”annosaskelmina”. Kynän annoslaskurissa näkyy annosaskelmien määrä.

Annostusaika

- Käytä Xultophy-valmistetta kerran päivässä, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Valitse ajankohta, joka sopii sinulle parhaiten.
- Jos et voi käyttää Xultophy-valmistetta samaan aikaan joka päivä, voit käyttää sitä eri aikaan päivästä. Varmista, että annosten välinen aika on vähintään 8 tuntia.
- Sinun ei tarvitse ottaa Xultophy-valmistetta aterian yhteydessä.
- Noudata aina lääkärin ohjeita annoksesta ja annoksen säätämisestä.
- Jos haluat muuttaa tavanomaista ruokavaliotasi, kysy ensin neuvoa lääkäriltä, apteekkihenkilökunnalta tai sairaanhoitajalta, sillä ruokavalion muutos voi muuttaa Xultophy-valmisteen tarvetta.

Xultophy-valmisteen käsitleminen

Xultophy on esitötetty kynä, jolla annos on helppo valita.

- Xultophy annetaan ”annosaskelmina”. Kynän annoslaskurissa näkyy annosaskelmien määrä.
- Yksi annosaskelma sisältää 1 yksikön degludekinsuliinia ja 0,036 mg liraglutidia.
- Xultophy-valmisteen enimmäisvuorokausiannos on 50 annosaskelmaa (50 yksikköä degludekinsuliinia ja 1,8 mg liraglutidia).

Lue huolellisesti ”Käyttöohjeet” tämän pakkausselosteen toiselta puolelta ja käytä kynää ohjeiden mukaisesti.

Tarkista kynän etiketti aina ennen pistämistä, jotta varmasti käytät oikeaa kynää.

Miten pistät

Ennen kuin käytät Xultophy-valmistetta ensimmäisen kerran, lääkäri tai sairaanhoitaja näyttää sinulle kuinka sitä pistetään.

- Xultophy annetaan pistoksena ihon alle (subkutaanisti). Älä pistä sitä verisuoneen tai lihakseen.
- Parhaat pistosalueet ovat reisien etuosat, olkavarret tai vyötärön etuosa (vatsa).
- Vaihda joka päivä pistoskohtaa käyttämälläsi ihoalueella vähentääksesi riskiä, että ihoon tulee kohoumia tai kuoppia (ks. kohta 4).
- Käytä jokaiselle pistokselle aina uutta neulaa. Neulojen käyttäminen uudelleen voi lisätä tukkeutuneiden neulojen riskiä, johtaen väärään annosteluun. Hävitä neula turvallisesti jokaisen käytön jälkeen.
- Jotta välttäisit annostusvirheet ja mahdollisen yliannoksen, älä vedä kynästä liuosta ruiskulla.

Tämän pakkausselosteen toisella puolella on yksityiskohtaiset käyttöohjeet.

Älä käytä Xultophy-valmistetta:

- jos kynä on vahingoittunut tai sitä ei ole säilytetty oikein (ks. kohta 5)
- jos kynän ikkunasta näkyvä neste ei ole kirkasta ja väritöntä.

Käyttö iäkkäille potilaille (65-vuotiaille ja sitä vanhemmille)

Xultophy-valmistetta voidaan käyttää iäkkäille potilaille, mutta jos olet iäkäs, saatat joutua tarkistamaan verensokeritasosi useammin. Keskustele lääkärin kanssa annoksen muutoksista.

Jos sinulla on munuais- tai maksavaivoja

Jos sinulla on munuais- tai maksavaivoja, sinun on mahdollisesti tarkistettava verensokeritasosi useammin. Keskustele lääkärin kanssa annoksen muutoksista.

Jos otat enemmän Xultophy-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Xultophy-valmistetta kuin sinun pitäisi, verensokerisi saattaa laskea matalaksi (hypoglykemia) tai saatat tuntea pahoinvointia tai oksennella. Jos verensokerisi laskee matalaksi, katso ohjeet kohdasta 4 ”Matala verensokeri (hypoglykemia)”.

Jos unohdat ottaa Xultophy-valmistetta

Jos unohdat annoksen, pistä unohtamasi annos heti kun muistat asian, mutta varmista, että annosten välinen aika on vähintään 8 tuntia. Jos huomaat unohtaneesi edellisen annoksen vasta silloin, kun on aika ottaa seuraava normaalin aikataulun mukainen annos, älä ota kaksinkertaista annosta.

Jos lopetat Xultophy-valmisteen käytön

Älä lopeta Xultophy-valmisteen käyttöä keskustelematta lääkärin kanssa. Xultophy-valmisteen käytön lopettaminen voi johtaa erittäin korkeaan verensokeritasoon. Katso ohjeet kohdasta 4 ”Korkea verensokeri (hyperglykemia)”.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämän lääkkeen käytön yhteydessä voi ilmetä seuraavia vakavia haittavaikutuksia:

- Matala verensokeri (hyvin yleinen: saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä).
Jos verensokeritasosi laskee matalalle, saatat menettää tajuntasi. Vakava hypoglykemia saattaa aiheuttaa aivovaurion ja saattaa olla henkeä uhkaava. Jos sinulla on matalan verensokerin merkkejä, toimi välittömästi nostaaksesi verensokeritasoasi. Katso ohjeet kohdasta ”Matala verensokeri (hypoglykemia)” jäljempää tästä kappaleesta.
- Vakava allerginen reaktio (anafylaktinen reaktio) (tuntematon: esiintymistiheyttä ei voida arvioida, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).
Jos sinulla on vakava allerginen reaktio, joka johtuu jostakin Xultophy-valmisteen sisältämästä aineesta, lopeta Xultophy-valmisteen käyttö ja mene välittömästi lääkäriin. Vakavan allergisen reaktion oireet ovat seuraavat:
 - paikalliset reaktiot leviävät muihin kehon osiin
 - tunnet olosi yllättäen huonovointiseksi ja hikoilet
 - sinun on vaikea hengittää
 - sykkeesi on nopea tai sinua huimaa.

Ihomuutokset pistoskohdassa:

Jos pistät insuliinia samaan paikkaan, ihonalainen rasvakudos voi kutistua (lipoatrofia) tai paksuuntua (lipohypertrofia) (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta). Ihonalaisia kyhmyjä voi aiheuttaa myös amyloidi-nimisen proteiinin kertyminen (ihoamyloidosis, jonka yleisyys ei kuitenkaan ole tiedossa). Insuliini ei välttämättä tehoa hyvin, jos pistät sitä kyhmyiselle, kutistuneelle tai

paksuuntuneelle alueelle. Vaihda pistoskohtaa jokaisen pistoksen yhteydessä. Se auttaa ehkäisemään näitä ihomuutoksia.

Muihin haittavaikutuksiin sisältyvät:

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä kymmenestä)

- Huimaus.
- Vähentynyt ruokahalu, pahoinvointi tai oksentelu, ripuli, ummetus, ruoansulatushäiriö (dyspepsia), mahalaukun seinämien tulehdus (gastriitti), vatsakipu, närästys tai vatsan turvotus – nämä häviävät yleensä muutamassa päivässä tai viikossa.
- Pistoskohdan reaktiot. Merkkejä voivat olla mustelmat, verenvuoto, kipu, punoitus, nokkosihottuma, turvotus tai kutina – nämä häviävät yleensä muutamassa päivässä. Jos oireet eivät häviä muutamassa viikossa, mene lääkäriin. Jos reaktiot muuttuvat vakaviksi, lopeta Xultophy-valmisteen käyttö ja mene välittömästi lääkäriin.
- Suurentuneet haimaentsyymien (kuten lipaasi ja amylaasi) arvot.

Melko harvinaiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä sadasta)

- Nokkosihottuma (punaiset ihopaukammat, jotka joskus kutiavat).
- Allergiset reaktiot (yliherkkyys), kuten ihottuma, kutina ja kasvojen turvotus.
- Kuivuminen (elimistön nesteiden menetys) – on tärkeää juoda paljon nestettä kuivumisen estämiseksi.
- Röyhtäily ja ilmavaivat.
- Ihottuma.
- Kutina.
- Sydämentykytys.
- Sappikivet.
- Sappirakon tulehdus.
- Makuaistin muutos.

Tuntematon (esiintymistiheyttä ei voida arvioida, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- Haimatulehdus (pankreatiitti).
- Mahan tyhjenemisen viivästyminen.
- Käsivarsien tai säärtien turvotus (ääreisalueiden turvotus) – kun alat käyttää lääkettä, elimistöosi voi kertyä liikaa nestettä. Tämä aiheuttaa turvotusta nilkkaniveltesi ja muiden nivelten ympärille. Tämä on yleensä vain lyhytkestoista.
- Suolitukos. Ummetuksen vaikea muoto, jossa on lisäoireina vatsakipua, vatsan turvotusta, oksentelua jne.

Diabeteksen hoitoon liittyvät yleiset vaikutukset

► *Matala verensokeri (hypoglykemia)*

Verensokerisi saattaa laskea matalaksi, jos:

- juot alkoholia
- liikut tavallista enemmän
- syöt liian vähän tai sinulta jää ateria väliin
- käytät liikaa Xultophy-valmistetta.

Matalasta verensokerista varoittavat oireet – nämä saattavat tulla äkillisesti

Päänsärky, epäselvä puhe, sydämentykytys, kylmänhikisyys, kalpea ja viileä iho, pahoinvointi, kova nälkä, vapina, hermostuneisuus tai huolestuneisuus, epätavallinen väsymys, heikkous ja uneliaisuus tai sekavuus, keskittymisvaikeudet, lyhytkestoiset näköhäiriöt.

Mitä teet, jos verensokerisi laskee matalaksi:

- Ota glukoositabletteja tai nauti joku muu sokeripitoinen välipala, kuten makeisia, keksejä tai hedelmämehua (pidä aina kaiken varalta mukanasasi glukoositabletteja tai sokeripitoista välipalaa).

- Mikäli mahdollista, mittaa verensokerisi ja lepää. Saatat joutua mittaamaan verensokerisi useammin kuin kerran. Tämä johtuu siitä, että verensokerisi ei ehkä nouse heti.
- Odota, kunnes matalan verensokerin oireet ovat hävinneet tai kun verensokeritasosi on asettunut kohdalleen. Jatka sen jälkeen lääkohoitoa tavalliseen tapaan.

Mitä muiden on tehtävä, jos menetät tajuntasi:

Kerro kaikille, joiden kanssa vietät aikaa, että sinulla on diabetes. Kerro heille, mitä voi tapahtua, jos verensokerisi laskee matalaksi, mukaan lukien tajunnan menetyksen riski.

Kerro heille, että jos menetät tajuntasi:

- heidän täytyy kääntää sinut kyljellesi
- heidän täytyy toimittaa sinut välittömästi lääkärin hoitoon
- he **eivät** saa antaa sinulle syötävää tai juotavaa, koska voit tukehtua.

Toivut tajuttomuudesta mahdollisesti nopeammin, jos saat glukagonia. Sitä voi antaa vain henkilö, joka tietää kuinka glukagonia käytetään.

- Jos sinulle on annettu glukagonia, sinulle tulee heti tajunnan palattua antaa sokeria tai sokeripitoinen välipala.
- Jos glukagonihoito ei tehoa, tarvitset sairaalahoitoa.
- Jos vakavaa hypoglykemiaa ei hoideta ajoissa, se saattaa aiheuttaa aivovaurion. Se voi olla lyhytkestoinen tai pitkäkestoinen. Se voi aiheuttaa jopa kuoleman.

Kerro lääkärille, jos:

- verensokerisi on laskenut niin matalaksi, että olet menettänyt tajuntasi
- olet ottanut glukagonia
- verensokerisi on ollut matala muutamia kertoja viime aikoina.

Tee näin, koska Xultophy-annostasi, ruokavaliotasi tai liikuntatottumuksiasi on ehkä muutettava.

► Korkea verensokeri (hyperglykemia)

Verensokeri saattaa nousta korkeaksi, jos:

- juot alkoholia
- liikut tavallista vähemmän
- syöt tavallista enemmän
- sinulla on tulehdus tai kuumetta
- et ole ottanut tarpeeksi Xultophy-valmistetta, käytät vähemmän Xultophy-valmistetta kuin tarvitsisit, olet unohtanut ottaa Xultophy-annoksen tai lopettanut Xultophy-valmisteen käytön keskustelematta lääkärin kanssa.

Korkeasta verensokerista varoittavat oireet – nämä tulevat yleensä vähitellen

Ihon punoitus ja kuivuminen, uneliaisuus tai väsymys, suun kuivuminen, hedelmäinen (asetonin) haju hengityksessä, lisääntynyt virtsaaminen, jano, ruokahaluttomuus, pahoinvointi (kuvotus tai oksentelu). Oireet voivat olla osoitus hyvin vakavasta tilasta, nk. ketoasidoosista. Tämä tarkoittaa sitä, että vereen vapautuu happoja, koska elimistö hajottaa rasvaa sokerin sijaan. Tila voi hoitamattomana johtaa diabeettiseen koomaan ja lopulta kuolemaan.

Mitä teet, jos verensokerisi nousee liian korkeaksi:

- Tarkista verensokeritasosi.
- Tee veri- tai virtsakoe ketoaineiden määrittämiseksi.
- Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa

tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Xultophy-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kynän etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ennen avaamista

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C), ei kuitenkaan lähellä pakastelokeroa tai takaseinän kylmälevyä. Ei saa jäätyä.

Käytön aikana

Ei saa jäätyä. Voit kuljettaa Xultophy-valmistetta mukana ja säilyttää sitä huoneenlämmössä (alle 30°C) tai jääkaapissa (2°C - 8°C) enintään 21 päivän ajan. Valmiste on hävitettävä 21 päivää ensimmäisen avaamisen jälkeen.

Pidä aina esitätetyn kynän suojus paikoillaan, kun et käytä kynää. Herkkä valolle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Xultophy sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat degludekinsuliini ja liraglutidi. Jokainen ml liuosta sisältää 100 yksikköä degludekinsuliinia ja 3,6 mg liraglutidia. Jokainen käyttämätön esitätetty kynä (3 ml) sisältää 300 yksikköä degludekinsuliinia ja 10,8 mg liraglutidia.
- Muut aineet ovat glyseroli, fenoli, sinkkiasetaatti, kloorivetyhappo ja natriumhydroksidi (pH:n säätöön) ja injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso myös kohdasta 2 "Tärkeää tietoa Xultophy-valmisteen sisältämistä aineista" tietoa natriumista.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Xultophy on kirkas ja väritön liuos.

Pakkauskoot: 1, 3, 5 ja monipakkaus, jossa on 10 kappaletta (2 x 5) 3 ml:n kyniä. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Tanska

Käännä nyt pakkausseloste ja katso ohjeet kuinka esitätettyä kynää käytetään.

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Käyttöohje: Xultophy 100 yksikköä/ml + 3,6 mg/ml injektioneste, liuos

Lue nämä ohjeet huolellisesti, ennen kuin käytät esitäytettyä Xultophy-kynää.

Älä käytä kynää, ennen kuin lääkäri tai sairaanhoitaja **on opettanut sinulle kunnolla sen käytön**. Tarkista aluksi, että **kynä sisältää varmasti Xultophy 100 yksikköä/ml + 3,6 mg/ml -valmistetta**. Tutustu sen jälkeen kynän ja neulan eri osiin katsomalla alla olevia kuvia.

Jos olet sokea tai sinulla on heikko näkö etkä pysty lukemaan kynän annoslaskuria, älä käytä tätä kynää ilman apua. Pyydä apua sellaiselta henkilöltä, jolla on hyvä näkö ja joka on saanut opastuksen esitätetyn Xultophy-kynän käyttöön.

Xultophy on lääke, joka sisältää degludekinsuliinia ja liraglutidia. Xultophy annetaan ”annosaskelmina”. Yksi annosaskelma sisältää 1 yksikön degludekinsuliinia ja 0,036 mg liraglutidia.

Kynäsi on esitäytetty kynä, jolla annos on helppo valita. Se sisältää 3 ml Xultophy-liuosta ja siitä voidaan valita seuraavia annoksia:

- 1 annosaskelma
- **enintään 50 annosaskelmaa** (50 yksikköä degludekinsuliinia + 1,8 mg liraglutidia)

Kynästä valitaan annokset yhden annosaskelman lisäyksiin.

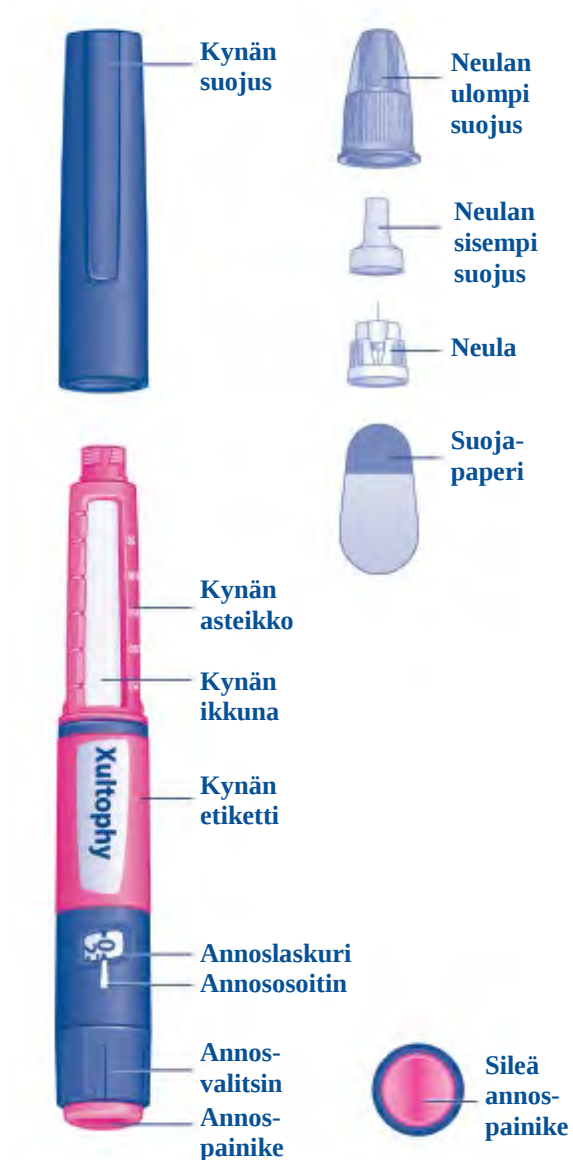
Älä tee muunnoksia annokseesi. Valittu annosaskelmamäärä on juuri annoslaskurissa näkyvä määrä.

Kynä on suunniteltu käytettäväksi kertakäyttöisten NovoTwist- tai NovoFine-neulojen kanssa, joiden pituus on enintään 8 mm ja läpimitta ohuimmillaan 32G. Neulat eivät sisälly pakkaukseen.

Tärkeää tietoa

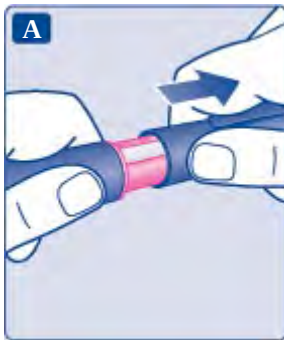
Kiinnitä erityistä huomiota näihin huomautuksiin, sillä ne ovat tärkeitä kynän turvallisen käytön kannalta.

Xultophy esitöyötetty kynä ja neula (esimerkki)

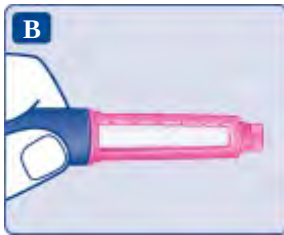


1 Kynän alkuvalmistelut uudella neulalla

- **Tarkista nimi ja kynäsi värillinen etiketti** varmistaaksesi, että se sisältää Xultophy-valmistetta.
Tämä on erityisen tärkeää, jos käytät useampaa kuin yhtä pistettävää lääkettä. Väärän lääkkeen ottaminen voi aiheuttaa haittaa terveydellesi.
- **Ota kynän suojuus pois.**



- **Tarkista, että kynässä oleva liuos on kirkasta ja väritöntä.** Katso kynän ikkunaa. Jos liuos näyttää samealta, älä käytä kynää.



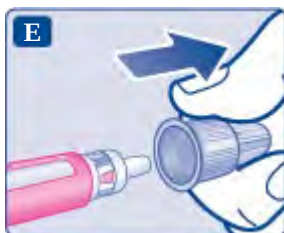
- **Ota uusi neula ja repäise suojapaperi irti.**



- **Työnnä neula suoraan kynään. Kierrä, kunnes se on tiukasti kiinni kynässä.**



- **Poista neulan ulompi suojuks ja säästä se.** Tarvitset sitä pistoksen jälkeen voidaksesi turvallisesti poistaa neulan kynästä.



- **Vedä neulan sisempi suojuks pois ja hävitä se.** Jos yrität laittaa sen takaisin, saatat vahingossa pistää itseäsi neulalla. Neulan päähän voi ilmestyä pisara liuosta. Tämä on normaalia, mutta sinun on silti tarkistettava ulosvirtaus. **Älä kiinnitä uutta neulaa** kynääsi, ennen kuin olet valmis ottamaan pistoksen.

- ! **Käytä aina uutta neulaa jokaista pistosta varten.**
Näin on mahdollista välttää neulojen tukkeutuminen, kontaminoituminen, tulehdukset ja epätarkka annostelu.
- ! **Älä koskaan käytä taipunutta tai vahingoittunutta neulaa.**



2 Tarkista ulosvirtaus

- Kierrä annosvalitsinta **valitaksesi 2 annosaskelmaa**. Varmista, että annoslaskurissa näkyy numero 2.
- Annoslaskuri ja annososoitin näyttävät, kuinka monta Xultophy-annosaskelmaa olet valinnut.



- Pidä kynää neula ylöspäin.
- Napauta kynän yläosaa kevyesti** muutaman kerran, jotta mahdolliset ilmakuplat nousevat kynän yläosaan.



- Paina annospainiketta ja pidä se alas painettuna**, kunnes annoslaskuri palautuu numeroon 0. Numeron 0 on oltava annososoittimen kohdalla. Neulan kärjessä tulisi näkyä pisara liuosta.

Neulan kärkeen voi jäädä pieni pisara, mutta se ei tule mukaan pistokseen.

Ellei pisaraa näy, toista kohdat 2A – 2C korkeintaan 6 kertaa. Jos pisaraa ei edelleenkään näy, vaihda neula ja toista kohdat 2A – 2C vielä kerran.

Jos liuospisaraa ei vielä näy, hävitä kynä ja käytä uutta.

- ! **Varmista aina, että pisara ilmestyy** neulan kärkeen ennen pistämistä. Näin varmistetaan, että liuosta virtaa ulos.
- Jos pisaraa ei näy, **et** voi pistää lääkettä, vaikka annoslaskuri liikkuisikin. **Tämä voi olla**

merkki neulan tukkeutumisesta tai vahingoittumisesta.

- !** **On tärkeää aina tarkistaa virtaus ennen pistämistä.** Jos et tarkista virtausta, saatat saada liian vähän lääkettä tai jäädä kokonaan ilman lääkettä. Tällöin verensokeri saattaa nousta korkeaksi.



3 Valitse annos

- **Käännä annosvalitsinta valitaksesi tarvitsemasi annoksen.**
Annoslaskurissa näkyy annos annosaskelmina.
Jos valitset väärän annoksen, voit korjata annoksen oikeaksi kääntämällä annosvalitsinta eteen- tai taaksepäin.
Voit valita kynän annokseksi enintään 50 annosaskelmaa.
Voit muuttaa annosaskelmamäärää annosvalitsimella.
Vain annoslaskurista ja annososoittimesta näet, kuinka monta annosaskelmaa olet valinnut annokseksi.
Voit valita annokseksi enintään 50 annosaskelmaa. Kun kynässä on vähemmän kuin 50 annosaskelmaa jäljellä, annoslaskuri pysähtyy jäljellä olevan annosaskelmamäärän kohdalle. Annosvalitsin naksahuttaa eri tavalla silloin, kun sitä käännetään eteenpäin kuin taaksepäin käännettäessä tai kun valitset enemmän annosaskelmia kuin kynässä on jäljellä. Älä laske kynän naksahduksia.
- **!** **Tarkista aina annoslaskurista ja annososoittimesta, kuinka monta annosaskelmaa olet valinnut, ennen kuin pistät lääkkeen.**
Älä laske kynän naksahduksia. Jos valitset ja pistät väärän annoksen, verensokeritasosi voi nousta tai laskea.
Älä valitse annosta kynän asteikkoja katsomalla. Siitä näet vain sen, kuinka paljon liuosta kynässä on suunnilleen jäljellä.



Kuinka paljon liuosta on jäljellä?

- **Kynän asteikosta** näet, kuinka paljon liuosta kynässä on **suunnilleen** jäljellä.

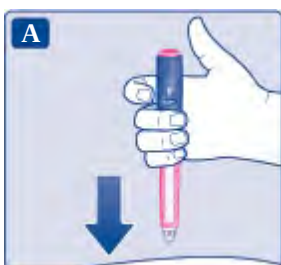


- **Nähdäksesi jäljellä olevan liuoksen tarkan määrän** käytä annoslaskuria:
Käännä annosvalitsinta, kunnes **annoslaskuri pysähtyy**.
Jos siinä näkyy luku 50, kynässä on **vähintään 50** annosaskelmaa jäljellä. Jos siinä näkyvä luku on **alle 50**, kyseinen luku on kynässä jäljellä olevien annosaskelmien määrä.
 - Jos tarvitset enemmän lääkettä kuin kynässä on jäljellä, voit jakaa annoksesi kahdelle kynälle.
- ! Tarkista huolellisesti, että lasket oikein, jos jaat annoksesi kahteen kynään.**
Jos epäröit, ota koko annos uudesta kynästä. Jos jaat annoksen väärin, pistät liian vähän tai liian paljon lääkettä. Verensokeritasosi voi tällöin joko nousta tai laskea.

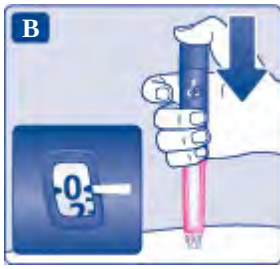


4 Pistä annos

- **Työnnä neula ihon alle** siten, kuin lääkäri tai sairaanhoitaja on neuvonut.
- **Varmista, että näet annoslaskurin.** Älä peitä annoslaskuria sormillasi. Se saattaa keskeyttää pistoksen.



- **Paina annospainiketta ja pidä se alas painettuna, kunnes annoslaskurissa näkyy numero 0.** Numeron 0 on oltava annososoittimen kohdalla. Saatat silloin kuulla tai tuntea naksahduksen.



- **Anna neulan olla ihon alla sen jälkeen**, kun annoslaskuri on palannut nollaan, ja **laske hitaasti kuuteen**.
- Jos poistat neulan aiemmin, saatat nähdä liuosvanan valuvan neulan kärjestä. Jos näin käy, et ole saanut koko annosta ja sinun täytyy seurata verensokeritasoasi useammin.



- **Poista neula ihosta.**
Jos pistoskohdasta tulee verta, paina sitä kevyesti. Älä hankaa pistosaluetta.

Neulan päähän voi ilmestyä pisara liuosta pistoksen jälkeen. Se on normaalia eikä sillä ole vaikutusta annokseen.

- ⚠ **Tarkasta aina annoslaskuri, jotta tiedät, kuinka monta annosaskelmaa pistät.** Pidä annospainiketta alas painettuna, kunnes annoslaskurissa näkyy numero 0. Jos annoslaskuri ei palaa nollaan, koko annosta ei ole annettu, mikä voi aiheuttaa korkean verensokerin.

Tukkeutuneen tai vahingoittuneen neulan tunnistaminen

- Jos numero 0 ei tule näkyviin annoslaskuriin, vaikka olet painanut annospainiketta yhtäjaksoisesti, neula voi olla tukkeutunut tai vahingoittunut.
- Tässä tapauksessa **et** ole saanut **yhtään** lääkettä, vaikka annoslaskuri on liikkunut määrittämästäsi alkuperäisestä annoksesta.

Tukkeutuneen neulan käsitteleminen

Vaihda neula kohdan 5 ohjeiden mukaisesti ja toista kaikki toimet lähtien kohdasta 1: Kynän alkuvalmistelut uudella neulalla. Varmista, että valitset tarvitsemasi kokonaisen annoksen.

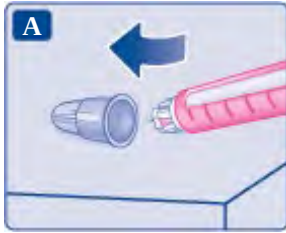
Älä koskaan kosketa annoslaskuria, kun pistät lääkettä. Se saattaa keskeyttää pistoksen.



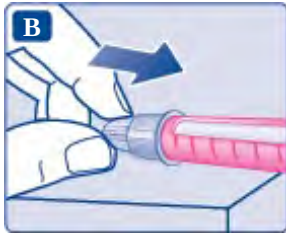
5 Pistoksen jälkeen

- **Ohjaa neulan kärki neulan ulompaan suojukseen** tasaisella alustalla koskematta neulaan tai

neulan ulompaan suojukseen.



- Kun neula on suojassa, **paina varovasti neulan ulompi suojus kokonaan neulan päälle.**
- **Kierrä neula irti** ja hävitä se huolellisesti lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeiden mukaisesti.



- **Pane kynän suojus paikoilleen** jokaisen käyttökerran jälkeen liuoksen suojaamiseksi valolta.

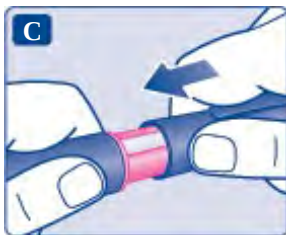
Hävitä neula aina jokaisen pistoksen jälkeen. Näin varmistat, että käytät terävää neulaa ja estät neulan tukkeutumisen. Jos neula on tukossa, **et** voi pistää lääkettä.

Kun kynä on tyhjä, hävitä se **ilman** neulaa lääkäriltä, sairaanhoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta saamiesi ohjeiden tai paikallisten viranomaisvaatimusten mukaisesti.

⚠ Älä koskaan yritä laittaa neulan sisempää suojusta takaisin neulaan. Voit pistää itseäsi neulalla.

⚠ Poista aina neula kynästä jokaisen pistoksen jälkeen.

Näin on mahdollista välttää neulojen tukkeutuminen, kontaminoituminen, tulehdukset, liuoksen vuotaminen ja epätarkka annostus.



⚠ Tärkeää lisätietoa

- **Pidä aina mukanasasi ylimääräinen kynä ja uusia neuloja** siltä varalta, että kynäsi katoaa tai vahingoittuu.
- Pidä aina kynä ja neulat **poissa muiden**, erityisesti lasten, **ulottuvilta ja näkyviltä.**
- **Älä koskaan anna kynää** kenenkään toisen käyttöön. Lääkkeesi voi aiheuttaa haittaa heidän terveydelleen.
- **Älä koskaan anna neuloja** kenenkään toisen käyttöön. Se voi aiheuttaa risti-infektion.
- Hoitajien **on oltava erityisen varovaisia käsitellessään käytettyjä neuloja** välttääkseen neulojen aiheuttamat vammat ja risti-infektiot.

Kynän hoitaminen

- **Älä jätä kynää autoon** tai muuhun sellaiseen paikkaan, jossa voi olla liian lämmintä tai liian kylmää.
- **Säilytä kynä alle 30°C:n lämpötilassa.**
- **Älä altista kynääsi pölylle, lialle tai nesteille.**
- **Älä pese, liota tai voitele kynääsi.** Puhdista se tarvittaessa mietoon pesuaineeseen kostutetulla kankaalla.
- **Älä tiputa kynääsi** tai kolhi sitä kovia pintoja vasten.
Jos kynä putoaa tai epäilet, että siinä on jotain vikaa, kiinnitä siihen uusi neula ja tarkista liuoksen ulosvirtaus ennen pistämistä.
- **Älä yritä täyttää kynääsi uudestaan.** Kun kynä on tyhjä, se on hävitettävä.
- **Älä yritä korjata kynääsi** tai irrottaa siitä osia.