

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Xultophy 100 jedinica/ml + 3,6 mg/ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 100 jedinica degludek inzulina* i 3,6 mg liraglutida*.

*Proizveden tehnologijom rekombinantne DNA u *Saccharomyces cerevisiae*.

Jedna napunjena brizgalica sadrži 3 ml što odgovara 300 jedinica degludek inzulina i 10,8 mg liraglutida.

Jedan odmjerni korak sadrži 1 jedinicu degludek inzulina i 0,036 mg liraglutida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna, izotonična otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xultophy je indiciran za liječenje odraslih osoba s nedostatno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2 radi poboljšanja regulacije glikemije, kao dodatak dijeti i tjelovježbi u kombinaciji s drugim peroralnim lijekovima za liječenje šećerne bolesti. Za rezultate ispitivanja s obzirom na kombinacije, učinke na kontrolu glikemije te ispitivane populacije, vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Xultophy se primjenjuje supkutano jednom dnevno. Xultophy se može primijeniti u bilo koje doba dana, po mogućnosti u isto vrijeme svakoga dana.

Xultophy se treba dozirati sukladno individualnim potrebama bolesnika. Preporučuje se optimizirati regulaciju glikemije prilagodbom doze na osnovi razine glukoze u plazmi natašte.

Prilagodba doze može biti potrebna ako bolesnici pojačaju tjelesnu aktivnost, promijene uobičajenu prehranu ili tijekom istodobne bolesti.

Bolesnicima koji zaborave jednu dozu, preporučuje se da je primijene čim to primijete te da se nakon toga vrate uobičajenom rasporedu doziranja jednom dnevno. Između dviju injekcija uvijek treba proteći najmanje 8 sati. To se također odnosi na slučajeve kada primjena u isto doba dana nije moguća.

Xultophy se primjenjuje u odmjernim koracima. Jedan odmjerni korak sadrži 1 jedinicu degludek inzulina i 0,036 mg liraglutida. Napunjena brizgalica može isporučiti dozu od 1 do 50 odmjernih koraka po injekciji u stupnjevima od jednog odmjernog koraka. Najveća dnevna doza lijeka Xultophy je 50 odmjernih koraka (50 jedinica degludek inzulina i 1,8 mg liraglutida). Brojčanik doze na brizgalici pokazuje broj odmjernih koraka.

Dodatak peroralnim lijekovima za snižavanje razine glukoze

Preporučena početna doza lijeka Xultophy je 10 odmjernih koraka (10 jedinica degludek inzulina i 0,36 mg liraglutida).

Xultophy se može dodati postojećem liječenju oralnim antidijabeticima. Kada se Xultophy dodaje liječenju sulfonilurejom, treba razmotriti smanjenje doze sulfonilureje (vidjeti dio 4.4).

Prijelaz s agonista GLP-1 receptora

Liječenje agonistima GLP-1 receptora mora se prekinuti prije početka terapije lijekom Xultophy. Prilikom prelaska s liječenja agonistom GLP-1 receptora, preporučena početna doza lijeka Xultophy je 16 odmjernih koraka (16 jedinica degludek inzulina i 0,6 mg liraglutida) (vidjeti dio 5.1). Preporučena početna doza ne smije se prekoračiti. U slučaju prijelaza s dugodjelujućeg agonista GLP-1 receptora (npr. doziranje jedanput tjedno), treba uzeti u obzir produljeno djelovanje. Liječenje lijekom Xultophy treba započeti u trenutku kad je trebala biti primijenjena sljedeća doza dugodjelujućeg agonista GLP-1 receptora. Tijekom prijelaza i u tjednima nakon toga preporučuje se pomno pratiti razine glukoze.

Prijelaz s bilo kojeg inzulinskog režima liječenja koje uključuje bazalni inzulin kao sastavnicu

Liječenje drugim inzulinskim režimima mora se prekinuti prije početka terapije lijekom Xultophy. Prilikom prelaska s bilo kojeg drugog liječenja inzulinom, koje uključuje bazalni inzulin kao sastavnicu, preporučena početna doza lijeka Xultophy je 16 odmjernih koraka (16 jedinica degludek inzulina i 0,6 mg liraglutida) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Preporučena početna doza ne smije se prekoračiti, ali se u određenim slučajevima može smanjiti kako bi se izbjegla hipoglikemija. Tijekom prijelaza i u tjednima nakon toga preporučuje se pomno pratiti razine glukoze.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥65 godina)

Xultophy se može primjenjivati u starijih bolesnika. Treba pojačano pratiti razinu glukoze te individualno prilagoditi dozu.

Oštećenje funkcije bubrega

Kada se Xultophy koristi u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega, treba pojačano pratiti razinu glukoze te individualno prilagoditi dozu. Primjena lijeka Xultophy se ne može preporučiti u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Xultophy se može primjenjivati u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Treba pojačano pratiti razinu glukoze te individualno prilagoditi dozu. Primjena lijeka Xultophy se ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre zbog liraglutid sastavnice (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Xultophy u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Xultophy je namijenjen samo za supkutanu primjenu. Xultophy se ne smije primjenjivati intravenski ili intramuskularno.

Xultophy se primjenjuje supkutanom injekcijom u bedro, nadlakticu ili abdomen. Mjesta injiciranja unutar istog područja treba stalno mijenjati kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije i kožne amiloidoze (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Za daljnje upute za primjenu, vidjeti dio 6.6.

Xultophy se ne smije izvlačiti iz uloška napunjene brizgalice u štrcaljku (vidjeti dio 4.4).

Bolesnike treba uputiti da uvijek upotrijebe novu iglu. Ponovna uporaba iste igle za inzulinsku brizgalicu povećava rizik od začepljenja igle, što može dovesti do primjene premale ili prevelike doze

lijeka. U slučaju začepljenja igle, bolesnici moraju slijediti naputke navedene u uputama za uporabu koje dolaze s uputom o lijeku (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na jednu ili obje djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Xultophy se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Hipoglikemija

Hipoglikemija može nastupiti ako je doza lijeka Xultophy veća od potrebne. Izostavljanje obroka ili neplanirana naporna tjelovježba mogu dovesti do hipoglikemije. U kombinaciji sa sulfonilurejom, rizik od hipoglikemije može se smanjiti snižavanjem doze sulfonilureje. Istodobne bolesti bubrega, jetre, nadbubrežne žlijezde, hipofize ili štitnjače mogu zahtijevati promjenu doze lijeka Xultophy. U bolesnika u kojih je znatno poboljšana regulacija glikemije (primjerice intenziviranjem liječenja), može doći do promjene uobičajenih upozoravajućih simptoma hipoglikemije te ih o tome treba primjereno savjetovati. U osoba koje dugo boluju od šećerne bolesti uobičajeni upozoravajući simptomi hipoglikemije (vidjeti dio 4.8) mogu nestati. Produljeno djelovanje lijeka Xultophy može odgoditi oporavak od hipoglikemije.

Hiperglikemija

Neodgovarajuće doziranje i/ili prekid terapije lijekovima za šećernu bolest može dovesti do hiperglikemije, a potencijalno i do hiperosmolarne kome. U slučaju prekida liječenja lijekom Xultophy, obavezno slijedite upute za uvođenje drugog antidijabetičkog liječenja. Nadalje, istodobne bolesti, posebice infekcije, mogu dovesti do hiperglikemije te time prouzrokovati povećanu potrebu za liječenjem antidijabeticima. Obično se prvi simptomi hiperglikemije javljaju postupno tijekom nekoliko sati ili dana. Oni uključuju žeđ, učestalo mokrenje, mučninu, povraćanje, omamljenost, crvenu suhu kožu, suha usta, gubitak teka kao i acetonski zadah.

U teškoj hiperglikemiji potrebno je razmotriti primjenu brzodjelujućeg inzulina. Neliječena hiperglikemija u konačnici vodi do hiperosmolarne kome/dijabetičke ketoacidoze, što može biti smrtonosno.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Bolesnike se mora savjetovati da neprekidno mijenjaju mjesto injiciranja kako bi se smanjio rizik od nastanka lipodistrofije i kožne amiloidoze. Postoji potencijalni rizik od odgode apsorpcije inzulina i pogoršanja regulacije glikemije kod primjene injekcija inzulina na područjima na kojima su se javile te reakcije. Zabilježeno je da iznenadna promjena mjesta injekcije sa zahvaćenog na nezahvaćeno područje dovodi do hipoglikemije. Nakon promjene mjesta injiciranja sa zahvaćenog na nezahvaćeno područje preporučuje se praćenje razine glukoze u krvi, a može se razmotriti prilagodba doze antidijabetika.

Kombinacija pioglitazona i inzulinskih lijekova

Zabilježeni su slučajevi zatajivanja srca kod primjene pioglitazona u kombinaciji s inzulinskim lijekovima, osobito u bolesnika koji su imali rizične faktore za razvoj zatajivanja srca. Ovo treba imati na umu ako se razmatra liječenje kombinacijom pioglitazona i lijeka Xultophy. U slučaju primjene ove kombinacije, u bolesnika treba pratiti znakove i simptome zatajivanja srca, porasta tjelesne težine i edema. Liječenje pioglitazonom treba prekinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja srčanih simptoma.

Poremećaj oka

Intenziviranje terapije inzulinom, sastavnicom lijeka Xultophy, s naglim poboljšanjem regulacije glikemije može biti povezano s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije, dok dugoročno poboljšanje regulacije glikemije smanjuje rizik napredovanja dijabetičke retinopatije.

Stvaranje protutijela

Primjena lijeka Xultophy može uzrokovati stvaranje protutijela na degludek inzulin i/ili liraglutid. U rijetkim slučajevima, prisutnost takvih protutijela može zahtijevati prilagodbu doze lijeka Xultophy kako bi se izbjegla sklonost hiperglikemiji ili hipoglikemiji. Vrlo je malo bolesnika nakon liječenja lijekom Xultophy razvilo specifična protutijela na degludek inzulin, protutijela koja križno reagiraju na humani inzulin ili protutijela na liraglutid. Stvaranje protutijela nije povezano sa smanjenom djelotvornošću lijeka Xultophy.

Akutni pankreatitis

Kod primjene agonista GLP-1 receptora uključujući liraglutid, primijećen je akutni pankreatitis. Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti primjenu lijeka Xultophy; ako se potvrdi akutni pankreatitis, liječenje lijekom Xultophy se ne smije ponovno započeti.

Štetni događaji povezani sa štitnjačom

Štetni događaji povezani sa štitnjačom, kao što je struma, prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima s agonistima GLP-1 receptora uključujući liraglutid, a osobito u bolesnika s prethodno postojećom bolesti štitnjače. Stoga je potreban oprez kod primjene lijeka Xultophy u tih bolesnika.

Upalna bolest crijeva i dijabetička gastropareza

Nema iskustva s lijekom Xultophy u bolesnika s upalnom bolesti crijeva i dijabetičkom gastroparezom. Stoga se primjena lijeka Xultophy u takvih bolesnika ne preporučuje.

Dehidracija

Znakovi i simptomi dehidracije, uključujući oštećenje funkcije bubrega i akutno zatajenje bubrega, prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima s agonistima GLP-1 receptora, uključujući liraglutid, sastavnicu lijeka Xultophy. Bolesnike liječene lijekom Xultophy treba upozoriti na mogući rizik od dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava i na to da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine.

Izbjegavanje medikacijskih pogrešaka

Bolesnicima se mora objasniti da prije svakog injiciranja uvijek provjere naljepnicu na brizgalici kako ne bi došlo do slučajne zamjene lijeka Xultophy i drugih lijekova za šećernu bolest koji se injiciraju.

Bolesnici moraju vizualno provjeriti odabrane jedinice na brojčaniku doze na brizgalici. Stoga je uvjet za samostalno injiciranje da bolesnik može pročitati prikazano na brojčaniku doze na brizgalici. Bolesnicima koji su slijepi ili slabovidni mora se objasniti da uvijek zatraže pomoć druge osobe koja ima dobar vid i koja je naučila koristiti inzulinsko pomagalo.

Kako bi izbjegli pogreške pri doziranju i moguće predoziranje, bolesnici i zdravstveni radnici nikada ne smiju štrcaljkom izvlačiti lijek iz uloška koji se nalazi u napunjenoj brizgalici.

U slučaju začepljenja igle, bolesnici moraju slijediti naputke navedene u uputama za uporabu koje dolaze s uputom o lijeku (vidjeti dio 6.6).

Aspiracija povezana s općom anestezijom ili dubokom sedacijom

U bolesnika liječenih agonistima GLP-1 receptora koji su podvrgnuti općoj anesteziji ili dubokoj sedaciji zabilježeni su slučajevi plućne aspiracije. Stoga bi prije provođenja postupaka pod općom anestezijom ili dubokom sedacijom trebalo razmotriti povećan rizik od rezidualnog želučanog sadržaja zbog odgođenog pražnjenja želuca (vidjeti dio 4.8).

Neispitivane populacije

Prelazak s doza bazalnog inzulina <20 i >50 jedinica na lijek Xultophy nije ispitivan.

Nema terapijskog iskustva u bolesnika s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji pa se stoga primjena lijeka Xultophy ne preporučuje u tih bolesnika.

Pomoćne tvari

Xultophy sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom Xultophy.

Postoji niz tvari koje utječu na metabolizam glukoze i mogu zahtijevati prilagodbu doze lijeka Xultophy.

Sljedeće tvari mogu smanjiti potrebu za lijekom Xultophy:

Antidijabetici, inhibitori monoamino oksidaze (MAO inhibitori), beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), salicilati, anabolički steroidi i sulfonamidi.

Sljedeće tvari mogu povećati potrebu za lijekom Xultophy:

Oralni kontraceptivi, tiazidi, glukokortikoidi, hormoni štitnjače, simpatomimetici, hormon rasta i danazol.

Beta-blokatori mogu prikriti simptome hipoglikemije.

Oktreotid/lanreotid mogu ili povećati ili smanjiti potrebu za lijekom Xultophy.

Alkohol može pojačati ili smanjiti hipoglikemijski učinak lijeka Xultophy.

Farmakokinetičke interakcije

In vitro podaci upućuju na to da je potencijal za farmakokinetičke interakcije lijekova koje se odnose na interakcije s CYP enzimima i vezanje za proteine niska i za liraglutid i za degludek inzulin.

Manja odgoda u pražnjenju želuca uz liraglutid mogla bi utjecati na apsorpciju istodobno primijenjenih peroralnih lijekova. Ispitivanja interakcija nisu pokazala klinički značajnu odgodu apsorpcije.

Varfarin i drugi kumarinski derivati

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Ne može se isključiti klinički značajna interakcija s djelatnim tvarima slabe topljivosti ili uskog terapijskog indeksa kao što je varfarin. Nakon uvođenja liječenja lijekom Xultophy u bolesnika na varfarinu ili drugim kumarinskim derivatima preporučuje se češće

praćenje INR-a (međunarodni normalizirani omjer, engl. *International Normalised Ratio*).

Paracetamol

Liraglutid nije promijenio ukupnu izloženost paracetamolu nakon jedne doze od 1000 mg. $C_{\max}$ paracetamola smanjio se za 31%, dok je medijan $t_{\max}$ bio odgođen do 15 min. Nije potrebno prilagođavanje doze za istodobnu primjenu paracetamola.

Atorvastatin

Liraglutid nije promijenio ukupnu izloženost atorvastatinu u klinički značajnoj mjeri nakon primjene jedne doze atorvastatina od 40 mg. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze atorvastatina kad se uzima s liraglutidom. $C_{\max}$ atorvastatina smanjio se za 38%, dok je medijan $t_{\max}$ bio odgođen sa 1 h na 3 h uz liraglutid.

Grizeofulvin

Liraglutid nije promijenio ukupnu izloženost grizeofulvinu nakon primjene jedne doze grizeofulvina od 500 mg. $C_{\max}$ grizeofulvina povisio se za 37%, dok je medijan $t_{\max}$ ostao nepromijenjen. Nije potrebno prilagođavanje doze grizeofulvina i drugih tvari niske topljivosti i visoke permeabilnosti.

Digoksin

Primjena jedne doze digoksina od 1 mg s liraglutidom rezultirala je smanjenjem AUC digoksina za 16%; $C_{\max}$ se smanjio za 31%. Medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije ($t_{\max}$) digoksina bio je odgođen sa 1 h na 1,5 h. Na osnovi ovih rezultata, nije potrebno prilagođavanje doze digoksina.

Lizinopril

Primjena jedne doze lizinopрила od 20 mg s liraglutidom rezultirala je smanjenjem AUC lizinopрила za 15%; $C_{\max}$ se smanjio za 27%. Uz liraglutid je medijan $t_{\max}$ lizinopрила bio odgođen sa 6 h na 8 h. Na osnovi ovih rezultata, nije potrebno prilagođavanje doze lizinopрила.

Oralni kontraceptivi

Nakon primjene jedne doze oralnog kontraceptiva, liraglutid je smanjio $C_{\max}$ etinilestradiola za 12%, a levonorgestrela za 13%. Uz liraglutid je $t_{\max}$ bio odgođen za 1,5 h za oba spoja. Nije bilo klinički značajnog učinka na ukupnu izloženost etinilestradiolu ili levonorgestrelu. Stoga se smatra kako istodobna primjena liraglutida ne utječe na kontraceptivni učinak tih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka Xultophy, degludek inzulina ili liraglutida u trudnica. Ako bolesnica planira trudnoću ili zatrudni, liječenje lijekom Xultophy treba prekinuti.

Ispitivanja reprodukcije na životinjama s degludek inzulinom nisu pokazala nikakvu razliku između degludek inzulina i humanog inzulina s obzirom na embriotoksičnost i teratogenost. Ispitivanja liraglutida na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost, vidjeti dio 5.3. Mogući rizik za ljude nije poznat.

Dojenje

Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka Xultophy tijekom dojenja. Nije poznato izlučuje li se degludek inzulina ili liraglutid u majčino mlijeko. Zbog nedostatka iskustva, Xultophy se ne smije koristiti tijekom dojenja.

U štakora se degludek inzulina izlučivao u mlijeko; koncentracija u mlijeku bila je niža od one u plazmi. Ispitivanja na životinjama pokazala su nizak stupanj prijelaza liraglutida i strukturno sličnih metabolita u mlijeko. Neklinička ispitivanja s liraglutidom pokazala su s liječenjem povezano smanjenje neonatalnog rasta u dojene mladunčadi štakora (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Nema kliničkog iskustva o utjecaju lijeka Xultophy na plodnost.

Ispitivanja reprodukcije na životinjama s degludek inzulinom ne ukazuju na bilo kakve štetne učinke na plodnost. Osim neznatnog sniženja broja živih implantata, ispitivanja na životinjama s liraglutidom nisu ukazala na štetne učinke na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnikova sposobnost koncentracije i reagiranja može biti smanjena kao posljedica hipoglikemije. To može predstavljati rizik u situacijama u kojima su takve sposobnosti vrlo važne (primjerice, vožnja automobila ili rukovanje strojevima).

Bolesnicima treba savjetovati da poduzmu mjere kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom vožnje. To je osobito važno u osoba u kojih su upozoravajući simptomi hipoglikemije slabije izraženi ili izostaju te u osoba s učestalim epizodama hipoglikemije. U takvim slučajevima treba procijeniti je li preporučljivo upravljati vozilom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Klinički razvojni program lijeka Xultophy uključivao je približno 1900 bolesnika liječenih lijekom Xultophy.

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja lijekom Xultophy bile su hipoglikemija i gastrointestinalne nuspojave (vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava“ u nastavku).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s lijekom Xultophy navedene su u nastavku, razvrstane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti su sljedeće: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 Nuspojave prijavljene u kontroliranim ispitivanjima faze 3

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	urtikarija
	manje često	preosjetljivost
	nepoznato	anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane	vrlo često	hipoglikemija
	često	smanjen apetit
	manje često	dehidracija
Poremećaji živčanog sustava	često	omaglica
	manje često	disgeuzija
Poremećaji probavnog sustava	često	mučnina, proljev, povraćanje, konstipacija, dispepsija, gastritis, bol u abdomenu, gastroezofagealna refluksna bolest, distenzija abdomena
	manje često	podrigivanje, flatulencija
	nepoznato	pankreatitis (uključujući nekrotizirajući pankreatitis) odgođeno pražnjenje želuca [†] opstrukcija crijeva [†]
Poremećaji jetre i žuči	manje često	kolelitijaza
	manje često	kolecistitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	osip
	manje često	pruritus

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
	manje često	stečena lipodistrofija
	nepoznato	kožna amiloidoza [†]
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	reakcija na mjestu injiciranja
	nepoznato	periferni edem
Pretrage	često	povišena lipaza
	često	povišena amilaza
	manje često	povećana srčana frekvencija

[†]Nuspojava prijavljena nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Hipoglikemija

Hipoglikemija može nastupiti ako je doza lijeka Xultophy veća od potrebne. Teška hipoglikemija može dovesti do gubitka svijesti i/ili konvulzija te može izazvati privremeno ili trajno oštećenje funkcije mozga, pa čak i smrt. Simptomi hipoglikemije obično se javljaju naglo, a mogu uključivati: hladan znoj, hladnu blijedu kožu, umor, nervozu ili tremor, anksioznost, neuobičajen umor ili slabost, konfuziju, poteškoće s koncentracijom, omamljenost, izrazitu glad, promjene vida, glavobolju, mučninu i palpitacije. Za učestalosti hipoglikemije, molimo vidjeti dio 5.1.

Alergijske reakcije

Kod primjene lijeka Xultophy prijavljene su alergijske reakcije (koje se manifestiraju znakovima i simptomima kao što su urtikarija (0,3% bolesnika liječenih lijekom Xultophy), osip (0,7%), pruritus (0,5%) i/ili oticanje lica (0,2%)). Nakon stavljanja liraglutida na tržište, prijavljeno je nekoliko slučajeva anafilaktičkih reakcija s dodatnim simptomima kao što su hipotenzija, palpitacije, dispneja i edem. Anafilaktičke reakcije mogu biti opasne po život.

Gastrointestinalne nuspojave

Gastrointestinalne nuspojave mogu biti češće na početku liječenja lijekom Xultophy, a obično se smanjuju unutar nekoliko dana ili tjedana neprekidnog liječenja. Mučnina je prijavljena u 7,8% bolesnika i bila je prolazne prirode kod većine bolesnika. Udio bolesnika koji je prijavio mučninu tjedno u bilo kojem trenutku tijekom liječenja bio je ispod 4%. Proljev i povraćanje prijavljeni su u 7,5% odnosno 3,9% bolesnika. Učestalost mučnine i proljeva bila je „često“ za Xultophy i „vrlo često“ za liraglutid. Nadalje, konstipacija, dispepsija, gastritis, bol u abdomenu, gastroezofagealna refluksna bolest, distenzija abdomena, podrigivanje, flatulencija i smanjen apetit prijavljeni su u do 3,6% bolesnika liječenih lijekom Xultophy.

Reakcije na mjestu injiciranja

Reakcije na mjestu injiciranja (uključujući hematoma na mjestu injiciranja, bol, krvarenje, eritem, čvoriće, oticanje, promjenu boje, svrbež, toplinu i oteklinu na mjestu injiciranja) prijavljene su u 2,6% bolesnika liječenih lijekom Xultophy. Te reakcije su obično bile blage i prolazne te su normalno nestale tijekom daljnjeg liječenja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Na mjestu injekcije može doći do lipodistrofije (uključujući lipohipertrofiju i lipoatrofiju) i kožne amiloidoze koje mogu odgoditi lokalnu apsorpciju inzulina. Neprestano mijenjanje mjesta injiciranja unutar preporučenih injekcijskih područja može pomoći u ublažavanju ili sprečavanju takvih reakcija (vidjeti dio 4.4).

Povećana srčana frekvencija

U kliničkim ispitivanjima lijeka Xultophy zapažen je srednji porast srčane frekvencije od 2 do 3 otkucaja u minuti u odnosu na početne vrijednosti. U ispitivanju LEADER nije opažen dugoročan klinički utjecaj povećane srčane frekvencije na rizik od kardiovaskularnih događaja kod primjene liraglutida (sastavnica lijeka Xultophy) (vidjeti dio 5.1).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci vezani uz predoziranje lijekom Xultophy.

Ako se primijeni doza lijeka Xultophy veća od potrebne, može se razviti hipoglikemija:

- Blage epizode hipoglikemije mogu se liječiti peroralnom primjenom glukoze ili uzimanjem drugih proizvoda koji sadrže šećer. Stoga se bolesniku preporučuje da sa sobom uvijek nosi proizvode koji sadrže šećer.
- Teške epizode hipoglikemije, u kojima si bolesnik ne može sam pomoći, mogu se liječiti glukagonom koji intramuskularno, supkutano ili intranazalno daje osoba upoznata s načinom primjene glukagona, ili glukozom koju intravenski daje zdravstveni radnik. Ako bolesnik ne reagira na glukagon 10 do 15 minuta nakon primjene, mora se intravenski primijeniti glukoza. Kako bi se spriječilo ponavljanje hipoglikemije, po povratku svijesti bolesniku se preporučuje peroralna primjena ugljikohidrata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje šećerne bolesti. Inzulini i analozi za injiciranje dugog djelovanja. ATK oznaka: A10AE56.

Mehanizam djelovanja

Xultophy je kombinirani lijek koji se sastoji od degludek inzulina i liraglutida s komplementarnim mehanizmima djelovanja radi poboljšanja regulacije glikemije.

Degludek inzulin je bazalni inzulin koji tvori topive multiheksamere nakon supkutane injekcije, što rezultira stvaranjem depoa iz kojega se degludek inzulin neprestano i sporo apsorbira u cirkulaciju, što dovodi do ravnomjernog i stabilnog učinka degludek inzulina na snižavanje razine glukoze s malom varijabilnošću u djelovanju inzulina dan za danom.

Degludek inzulin veže se specifično na receptore humanog inzulina i ima iste farmakološke učinke kao i humani inzulin.

Učinak degludek inzulina na snižavanje razine glukoze u krvi posljedica je olakšanog ulaska glukoze nakon vezanja inzulina za receptore na mišićnim i masnim stanicama te istovremene inhibicije otpuštanja glukoze iz jetre.

Liraglutid je analog glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) s podudarnošću sekvence od 97% s humanim GLP-1 koji se veže na GLP-1 receptor (GLP-1R) i aktivira ga. Nakon supkutane primjene, profil produljenog djelovanja zasniva se na tri mehanizma: samoudruživanje, što dovodi do polagane apsorpcije; vezanje za albumin i viša enzimatska stabilnost prema enzimima dipeptidil peptidazi-4 (DPP-IV) i neutralnoj endopeptidazi (NEP), što rezultira dugim poluvijekom u plazmi.

Djelovanje liraglutida posredovano je specifičnom interakcijom s GLP-1 receptorima i poboljšava regulaciju glikemije snižavanjem glukoze u krvi natašte i nakon obroka. Liraglutid potiče lučenje inzulina i snižava neprimjereno visoko lučenje glukagona u ovisnosti od glukoze. Tako, kad je glukoza

u krvi visoka, potiče se lučenje inzulina i inhibira lučenje glukagona. Suprotno tome, za vrijeme hipoglikemije liraglutid smanjuje lučenje inzulina, ali ne remeti lučenje glukagona. Mehanizam snižavanja razine glukoze u krvi također uključuje i blago odgođeno pražnjenje želuca.

Liraglutid snižava tjelesnu težinu i količinu masnog tkiva kroz mehanizme koji obuhvaćaju smanjenje gladi i sniženje unosa energije.

GLP-1 je fiziološki regulator apetita i unosa hrane, no točan mehanizam njegovog djelovanja nije potpuno jasan. U ispitivanjima na životinjama periferna primjena liraglutida rezultirala je unosom u određene dijelove mozga koji sudjeluju u regulaciji apetita, pri čemu je liraglutid putem specifične aktivacije GLP-1R povećao ključne signale sitosti i smanjio ključne signale gladi te time doveo do manje tjelesne težine.

GLP-1 receptori eksprimiraju se i na specifičnim mjestima u srcu, krvnim žilama, imunološkom sustavu i bubrežima. U mišjim modelima ateroskleroze, liraglutid je spriječio progresiju plaka aorte i smanjio upalu u plaku. Dodatno, liraglutid je imao koristan učinak na lipide u plazmi. Liraglutid nije smanjio veličinu plaka već ustanovljenih plakova.

Farmakodinamički učinci

Xultophy ima stabilan farmakodinamički profil i trajanje djelovanja koje odražava kombinaciju pojedinačnih profila djelovanja degludek inzulina i liraglutida, što omogućuje primjenu lijeka Xultophy jednom dnevno, u bilo koje vrijeme dana, uz obrok ili bez njega. Xultophy poboljšava regulaciju glikemije dugotrajnim smanjenjem razina glukoze u plazmi natašte i postprandijalnih razina glukoze nakon svih obroka.

Postprandijalno smanjenje razine glukoze potvrđeno je četverosatnim testom sa standardiziranim obrokom u podispitivanju s bolesnicima nedovoljno reguliranih metforminom, samim ili u kombinaciji s pioglitazonom. Xultophy je smanjio odstupanje u razinama postprandijalne glukoze u plazmi (srednja vrijednost tijekom 4 sata) značajno više nego degludek inzulin. Rezultati su bili slični s lijekom Xultophy i liraglutidom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost lijeka Xultophy ocjenjivale su se u sedam randomiziranih, kontroliranih, ispitivanja faze 3 s paralelnim skupinama, u različitim populacijama ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2, definiranim prema prethodnom antidijabetičkom liječenju. Usporedne terapije obuhvaćale su bazalni inzulin, liječenje agonistom GLP-1 receptora, placebo i bazal-bolus režim. Ispitivanja su trajala 26 tjedana, a između 199 i 833 bolesnika bilo je randomizirano u skupinu koja je primala Xultophy. Jedno ispitivanje je dodatno produljeno na 52 tjedna. U svim je ispitivanjima početna doza primijenjena sukladno odobrenom doziranju te je primijenjen režim titracije dvaput tjedno za Xultophy (vidjeti Tablicu 2). Isti algoritam titracije primijenjen je i za usporedne bazalne inzuline. U šest je ispitivanja Xultophy ostvario klinički i statistički značajna poboljšanja regulacije glikemije u odnosu na usporedne lijekove, mjereno vrijednošću glikiranog hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}), dok je jedno ispitivanje pokazalo slično sniženje vrijednosti HbA_{1c} u obje liječene skupine.

Tablica 2 Titracija lijeka Xultophy

Glukoza u plazmi prije doručka*		Prilagodba doze (dvaput tjedno)
mmol/l	mg/dl	Xultophy (odmjerni koraci)
<4,0	<72	-2
4,0-5,0	72-90	0
>5,0	>90	+2

*Samoizmjerena razina glukoze u plazmi. U ispitivanju u kojem se Xultophy primjenjivao kao dodatak sufonilureji, ciljna vrijednost iznosila je 4,0-6,0 mmol/l

- Regulacija glikemije

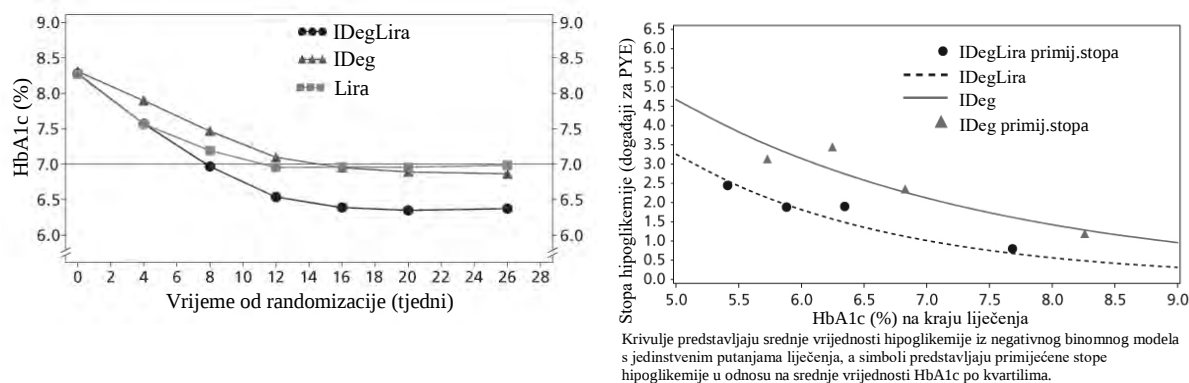
Dodatak peroralnim lijekovima za snižavanje razine glukoze

Dodavanjem lijeka Xultophy metforminu samom ili u kombinaciji s pioglitazonom u 26-tjednom randomiziranom, kontroliranom, otvorenom ispitivanju postiglo se da je 60,4% bolesnika liječenih lijekom Xultophy postiglo ciljnu vrijednost $HbA_{1c} < 7\%$ bez potvrđenih epizoda hipoglikemije nakon 26 tjedana liječenja. Taj je udio bio značajno veći nego onaj primijećen s degludek inzulinom (40,9%; omjer izgleda: 2,28; $p < 0,0001$), a sličan onome primijećenom s liraglutidom (57,7%; omjer izgleda: 1,13; $p = 0,3184$). Ključni rezultati ispitivanja navedeni su na Slici 1 i u Tablici 3.

Stope potvrđene hipoglikemije bile su niže s lijekom Xultophy nego s degludek inzulinom, bez obzira na regulaciju glikemije, vidjeti Sliku 1. Stopa teške hipoglikemije, definirane kao epizoda u kojoj je potrebna pomoć druge osobe, po bolesnik-godini izloženosti (postotak bolesnika) bila je 0,01 (2 bolesnika od 825) za Xultophy, 0,01 (2 bolesnika od 412) za degludek inzulin i 0,00 (0 bolesnika od 412) za liraglutid. Stopa noćnih hipoglikemijskih događaja bila je slična s lijekom Xultophy i degludek inzulinom.

Bolesnici liječeni lijekom Xultophy ukupno su imali manje gastrointestinalnih nuspojava nego bolesnici liječeni liraglutidom. Razlog tomu je možda sporije povećanje doze liraglutida kao sastavnice tijekom uvođenja liječenja lijekom Xultophy u usporedbi s primjenom samog liraglutida.

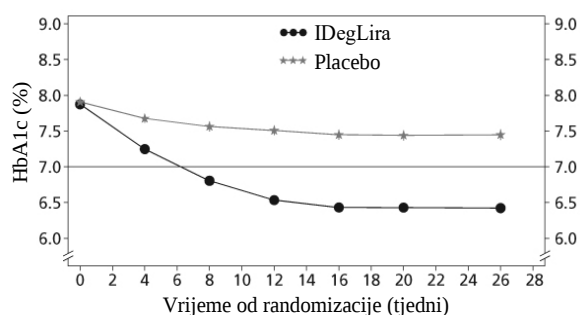
Djelotvornost i sigurnost lijeka Xultophy održale su se do 52 tjedna liječenja. Smanjenje HbA_{1c} od početnih vrijednosti do 52. tjedna bilo je 1,84% s lijekom Xultophy, uz procijenjenu razliku između liječenja od -0,65% u usporedbi s liraglutidom ($p < 0,0001$) i -0,46% u usporedbi s degludek inzulinom ($p < 0,0001$). Tjelesna težina smanjila se za 0,4 kg, uz procijenjenu razliku između liječenja lijekom Xultophy i degludek inzulinom od -2,80 kg ($p < 0,0001$), a stopa potvrđene hipoglikemije ostala je 1,8 događaja po bolesnik-godini izloženosti, čime je održano značajno smanjenje ukupnog rizika od potvrđene hipoglikemije u usporedbi s degludek inzulinom.



IDegLira=Xultophy, IDeg=degludek inzulin, Lira=liraglutid, primij. stopa=primijećena stopa, PYE= bolesnik-godina izloženosti

Slika 1 Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) po tjednu liječenja (lijevo) i stopa potvrđene hipoglikemije po bolesnik-godini izloženosti u odnosu na srednju vrijednost HbA_{1c} (%) (desno) u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno reguliranih metforminom, samim ili u kombinaciji pioglitazonom

Xultophy se kao dodatak sulfonilureji, samoj ili u kombinaciji s metforminom, ispitivao u 26-tjednom randomiziranom, placebo kontroliranom, dvostruko slijepom ispitivanju. Ključni rezultati ispitivanja navedeni su na Slici 2 i u Tablici 3.



IDegLira=Xultophy

Slika 2 Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) po tjednu liječenja u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno reguliranih sulfonilurejom, samom ili u kombinaciji s metforminom

Stopa teške hipoglikemije po bolesnik-godini izloženosti (postotak bolesnika) bila je 0,02 (2 bolesnika od 288) za Xultophy i 0,00 (0 bolesnika od 146) za placebo.

Tablica 3 Rezultati u 26. tjednu - Dodatak peroralnim lijekovima za snižavanje razine glukoze

	Dodatak metforminu ± pioglitazonu			Dodatak sulfonilureji ± metforminu	
	Xultophy	Degludek inzulin	Liraglutid	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%)					
Početna vrijednost→Kraj ispitivanja	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7,0	7,9→6,4	7,9→7,4
Srednja vrijednost promjene	-1,91	-1,44	-1,28	-1,45	-0,46
Procijenjena razlika		-0,47 ^{AB} [-0,58; -0,36]	-0,64 ^{AB} [-0,75; -0,53]		-1,02 ^{AB} [-1,18; -0,87]
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} <7%					
Svi bolesnici	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8
Procijenjeni omjer izgleda		2,38 ^B [1,78; 3,18]	3,26 ^B [2,45; 4,33]		11,95 ^B [7,22; 19,77]
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤6,5%					
Svi bolesnici	69,7	47,5	41,1	64,0	12,3
Procijenjeni omjer izgleda		2,82 ^B [2,17; 3,67]	3,98 ^B [3,05; 5,18]		16,36 ^B [9,05; 29,56]
Stopa potvrđene hipoglikemije* po bolesnik-godini izloženosti (postotak bolesnika)					
Procijenjeni omjer	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]
Tjelesna težina (kg)					
Početna vrijednost→Kraj ispitivanja	87,2→86,7	87,4→89,0	87,4→84,4	87,2→87,7	89,3→88,3
Srednja vrijednost promjene	-0,5	1,6	-3,0	0,5	-1,0
Procijenjena razlika		-2,22 ^{AB} [-2,64; -1,80]	2,44 ^B [2,02; 2,86]		1,48 ^B [0,90; 2,06]
GUPnt (mmol/l)					
Početna vrijednost→Kraj ispitivanja	9,2→5,6	9,4→5,8	9,0→7,3	9,1→6,5	9,1→8,8
Srednja vrijednost promjene	-3,62	-3,61	-1,75	-2,60	-0,31
Procijenjena razlika		-0,17 [-0,41; 0,07]	-1,76 ^B [-2,0; -1,53]		-2,30 ^B [-2,72; -1,89]
Doza na kraju ispitivanja					
Degludek inzulin (jedinice)	38	53	-	28	-
Liraglutid (mg)	1,4	-	1,8	1,0	-
Procijenjena razlika, doza degludek inzulina		-14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]			

Početne vrijednosti, vrijednosti na kraju ispitivanja i vrijednosti promjene dobivene su metodom prenesene posljednje zabilježene vrijednosti (engl. *last observation carried forward*). 95%-tni interval pouzdanosti naveden je u '[]'

*Potvrđena hipoglikemija definirana kao teška hipoglikemija (epizoda u kojoj je potrebna pomoć druge osobe) i/ili lakša hipoglikemija (glukoza u plazmi < 3,1 mmol/l bez obzira na simptome)

^A Mjere ishoda s potvrđenom superiornošću lijeka Xultophy u odnosu na usporedni lijek

^B $p < 0,0001$

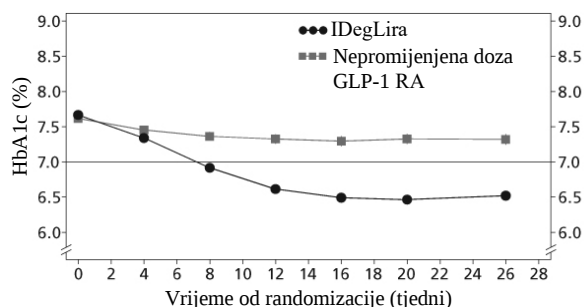
^C $p < 0,05$

U otvorenom ispitivanju u kojem su se uspoređivale djelotvornost i sigurnost lijeka Xultophy i glargin inzulina 100 jedinica/ml oba kao dodatak SGLT2i ± OAD, Xultophy je bio superiorniji u snižavanju HbA_{1c} u odnosu na glargin inzulin nakon 26 tjedana za 1,9% (od 8,2% do 6,3%) naspram 1,7% (od 8,4% do 6,7%) s procijenjenom razlikom liječenja od -0,36% [-0,50; -0,21]. U odnosu na početak ispitivanja, Xultophy je rezultirao nepromijenjenom srednjom vrijednosti tjelesne težine u usporedbi sa srednjom vrijednosti povećanja tjelesne težine od 2,0 kg u bolesnika liječenih glargin inzulinom (procijenjena razlika u liječenju -1,92 kg [95% CI: -2,64; -1,19]). Postotak bolesnika koji su doživjeli tešku hipoglikemiju ili simptomatsku hipoglikemiju potvrđenu mjerenjem razine glukoze u krvi iznosio je 12,9% u skupini koja je primala Xultophy te 19,5% u skupini koja je primala glargin inzulin (procijenjeni omjer liječenja iznosio je 0,42 [95% CI: 0,23; 0,75]). Na kraju ispitivanja srednja vrijednost dnevne doze inzulina iznosila je 36 jedinica za bolesnike liječene lijekom Xultophy te 54 jedinice za bolesnike liječene glargin inzulinom.

Prijelaz s liječenja agonistom GLP-1 receptora

Prijelaz s liječenja agonistom GLP-1 receptora na Xultophy u usporedbi s nepromijenjenom terapijom agonistom GLP-1 receptora (doziranim kako je odobreno) ispitivale su se u 26-tjednom randomiziranom, otvorenom ispitivanju u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno reguliranih agonistom GLP-1 receptora i metforminom, samim (74,2%) ili u kombinaciji s pioglitazonom (2,5%), sulfonilurejom (21,2%) ili oba ta lijeka (2,1%).

Ključni rezultati ispitivanja navedeni su na Slici 3 i u Tablici 4.



IDegLira=Xultophy, GLP-1 RA=agonist GLP-1 receptora

Slika 3 Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) po tjednu liječenja u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno reguliranih agonistima GLP-1 receptora

Stopa teške hipoglikemije po bolesnik-godini izloženosti (postotak bolesnika) iznosila je 0,01 (1 bolesnik od 291) za Xultophy i 0,00 (0 bolesnika od 199) za agoniste GLP-1 receptora.

Tablica 4 Rezultati u 26. tjednu – Prijelaz s liječenja agonistima GLP-1 receptora

	Prijelaz s liječenja agonistom GLP-1 receptora	
	Xultophy	Agonist GLP-1 receptora
N	292	146
HbA_{1c} (%)		
Početna vrijednost→Kraj ispitivanja	7,8→6,4	7,7→7,4
Srednja vrijednost promjene	-1,3	-0,3
Procijenjena razlika		-0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} <7%		
Svi bolesnici	75,3	35,6
Procijenjeni omjer izgleda		6,84 ^B [4,28; 10,94]
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤6,5%		
Svi bolesnici	63,0	22,6
Procijenjeni omjer izgleda		7,53 ^B [4,58; 12,38]
Stopa potvrđene hipoglikemije* po bolesnik-godini izloženosti (postotak bolesnika)		
Procijenjeni omjer	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%)
		25,36 ^B [10,63; 60,51]

	Prijelaz s liječenja agonistom GLP-1 receptora	
	Xultophy	Agonist GLP-1 receptora
Tjelesna težina (kg) Početna vrijednost→Kraj ispitivanja Srednja vrijednost promjene Procijenjena razlika	95,6→97,5 2,0	95,5→94,7 -0,8 2,89 ^B [2,17; 3,62]
GUPnt (mmol/l) Početna vrijednost→Kraj ispitivanja Srednja vrijednost promjene Procijenjena razlika	9,0→6,0 -2,98	9,4→8,8 -0,60 -2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Doza na kraju ispitivanja Degludek inzulin (jedinice) Liraglutid (mg) Procijenjena razlika, doza degludek inzulina	43 1,6	Doza agonista GLP-1 receptora s početka ispitivanja nije se smjela mijenjati

Početne vrijednosti, vrijednosti na kraju ispitivanja i vrijednosti promjene dobivene su metodom prenesene posljednje zabilježene vrijednosti (engl. *last observation carried forward*). 95%-tni interval pouzdanosti naveden je u '[]'

*Potvrđena hipoglikemija definirana kao teška hipoglikemija (epizoda u kojoj je potrebna pomoć druge osobe) i/ili lakša hipoglikemija (glukoza u plazmi < 3,1 mmol/l bez obzira na simptome)

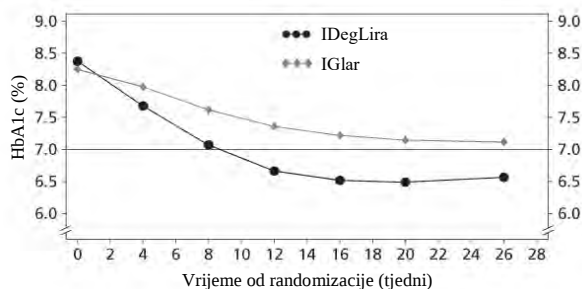
^A Mjere ishoda s potvrđenom superiornošću lijeka Xultophy u odnosu na usporedni lijek

^B p < 0,001

Prijelaz s liječenja bazalnim inzulinom

Prijelaz bolesnika s glargin inzulinom (100 jedinica/ml) na Xultophy ili intenziviranje liječenja glargin inzulinom u bolesnika nedovoljno reguliranih glargin inzulinom (20-50 jedinica) i metforminom ispitalo se u 26-tjednom ispitivanju. Najveća dopuštena doza u ispitivanju bila je 50 odmjernih koraka za Xultophy, dok za glargin inzulin nije bila određena najveća doza. Ciljnu vrijednost HbA_{1c} od < 7% bez potvrđenih epizoda hipoglikemije postiglo je 54,3% bolesnika liječenih lijekom Xultophy, u usporedbi s 29,4% bolesnika liječenih glargin inzulinom (omjer izgleda: 3,24; p < 0,001).

Ključni rezultati ispitivanja navedeni su na Slici 4 i u Tablici 5.

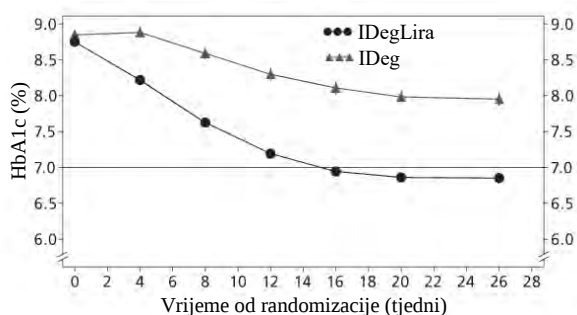


IDegLira=Xultophy, IGlar= glargin inzulin

Slika 4 Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) po tjednu liječenja u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno reguliranih glargin inzulinom

Stopa teške hipoglikemije po bolesnik-godini izloženosti (postotak bolesnika) bila je 0,00 (0 bolesnika od 278) za Xultophy i 0,01 (1 bolesnik od 279) za glargin inzulin. Stopa noćnih hipoglikemijskih događaja bila je značajno niža uz Xultophy nego uz glargin inzulin (procijenjeni terapijski omjer: 0,17; p < 0,001).

Drugo ispitivanje prijelaza s bazalnog inzulina na Xultophy ili degludek inzulin bilo je 26-tjedno randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje provedeno u bolesnika nedovoljno reguliranih bazalnim inzulinom (20-40 jedinica) i metforminom, samim ili u kombinaciji sa sulfonilurejom/glinidima. Liječenje bazalnim inzulinom i sulfonilurejom/glinidima prekinuto je pri randomizaciji. Najveća dopuštena doza bila je 50 odmjernih koraka za Xultophy i 50 jedinica za degludek inzulin. 48,7% bolesnika liječenih lijekom Xultophy postiglo je ciljnu vrijednost HbA_{1c} < 7% bez potvrđenih epizoda hipoglikemije, što je bio značajno veći udio od onog zapaženog s degludek inzulinom (15,6%; omjer izgleda: 5,57; p < 0,0001). Ključni rezultati ispitivanja navedeni su na Slici 5 i u Tablici 5.



IDegLira=Xultophy, IDeg=degludek inzulin

Slika 5 Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) po tjednu liječenja u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno reguliranih bazalnim inzulinom

Stopa teške hipoglikemije po bolesnik-godini izloženosti (postotak bolesnika) bila je 0,01 (1 bolesnik od 199) za Xultophy i 0,00 (0 bolesnika od 199) za degludek inzulin. Stopa noćnih hipoglikemijskih događaja bila je slična i uz liječenje lijekom Xultophy i uz liječenje degludek inzulinom.

Tablica 5 Rezultati u 26. tjednu – Prijelaz s bazalnog inzulina

	Prijelaz s glargin inzulina (100 jedinica/ml)		Prijelaz s bazalnog inzulina (NPH, detemir inzulin, glargin inzulin)	
	Xultophy	Glargin inzulin, bez ograničenja doze	Xultophy	Degludek inzulin, najveća dopuštena doza: 50 jedinica
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%)				
Početna vrijednost→Kraj ispitivanja	8,4→6,6	8,2→7,1	8,7→6,9	8,8→8,0
Srednja vrijednost promjene	-1,81	-1,13	-1,90	-0,89
Procijenjena razlika		-0,59 ^{AB} [-0,74; -0,45]		-1,05 ^{AB} [-1,25; -0,84]
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} <7%				
Svi bolesnici	71,6	47,0	60,3	23,1
Procijenjeni omjer izgleda		3,45 ^B [2,36; 5,05]		5,44 ^B [3,42; 8,66]
Bolesnici (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤6,5%				
Svi bolesnici	55,4	30,8	45,2	13,1
Procijenjeni omjer izgleda		3,29 ^B [2,27; 4,75]		5,66 ^B [3,37; 9,51]
Stopa potvrđene hipoglikemije* po bolesnik-godini izloženosti (postotak bolesnika)				
Srednja vrijednost promjene	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%)	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%)
Procijenjeni omjer		0,43 ^{AB} [0,30; 0,61]		0,66 [0,39; 1,13]
Tjelesna težina (kg)				
Početna vrijednost→Kraj ispitivanja	88,3→86,9	87,3→89,1	95,4→92,7	93,5→93,5
Srednja vrijednost promjene	-1,4	1,8	-2,7	0,0
Procijenjena razlika		-3,20 ^{AB} [-3,77; -2,64]		-2,51 ^B [-3,21; -1,82]
GUPnt (mmol/l)				
Početna vrijednost→Kraj ispitivanja	8,9→6,1	8,9→6,1	9,7→6,2	9,6→7,0
Srednja vrijednost promjene	-2,83	-2,77	-3,46	-2,58
Procijenjena razlika		-0,01 [-0,35; 0,33]		-0,73 ^C [-1,19; -0,27]
Doza na kraju ispitivanja				
Inzulin (jedinice)	41	66 ^D	45	45
Liraglutid (mg)	1,5	-	1,7	-
Procijenjena razlika, doza bazalnog inzulina		-25,47 ^B [-28,90; -22,05]		-0,02 [-1,88; 1,84]

Početne vrijednosti, vrijednosti na kraju ispitivanja i vrijednosti promjene dobivene su metodom prenesene posljednje zabilježene vrijednosti (engl. *last observation carried forward*). 95%-tni interval pouzdanosti naveden je u uglatim zagradama '[]'

*Potvrđena hipoglikemija definirana kao teška hipoglikemija (epizoda u kojoj je potrebna pomoć druge osobe) i/ili lakša hipoglikemija (glukoza u plazmi <3,1 mmol/l bez obzira na simptome)

^A Mjere ishoda s potvrđenom superiornošću lijeka Xultophy u odnosu na usporedni lijek

^B p < 0,0001

^C p < 0,05

^D Prosječna doza glargin inzulina koja se primjenjivala prije ispitivanja iznosila je 32 jedinice

U 26-tjednom ispitivanju provedenom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno reguliranih glargin inzulinom i metforminom, u kojem se ispitalo liječenje lijekom Xultophy u usporedbi s bazal-bolus režimom koji se sastojao od bazalnog inzulina (glargin inzulina od 100 jedinica/ml) u kombinaciji s bolus inzulinom (aspart inzulinom), zapaženo je slično smanjenje vrijednosti HbA_{1c} u obje liječene skupine (srednja vrijednost iznosila je od 8,2% do 6,7% u obje skupine). U obje je skupine od 66% do 67% bolesnika postiglo HbA_{1c} < 7%. U odnosu na početak ispitivanja, u bolesnika liječenih lijekom Xultophy zabilježeno je srednje smanjenje tjelesne težine za 0,9 kg, a u bolesnika liječenih bazal-bolus režimom srednje povećanje za 2,6 kg te je procijenjena razlika između liječenja iznosila -3,57 kg [95% CI: -4,19; -2,95]. Postotak bolesnika koji su doživjeli tešku hipoglikemiju ili simptomatsku hipoglikemiju potvrđenu mjerenjem razine glukoze u krvi iznosio je 19,8% u skupini koja je primala Xultophy te 52,6% u skupini koja je primala bazal-bolus inzulin, a procijenjeni omjer stopa iznosio je 0,11 [95% CI: 0,08-0,17]. Ukupna dnevna doza inzulina na kraju ispitivanja iznosila je 40 jedinica u bolesnika liječenih lijekom Xultophy, dok je u bolesnika liječenih bazal-bolus režimom iznosila 84 jedinice (52 jedinice bazalnog inzulina i 32 jedinice bolus inzulina).

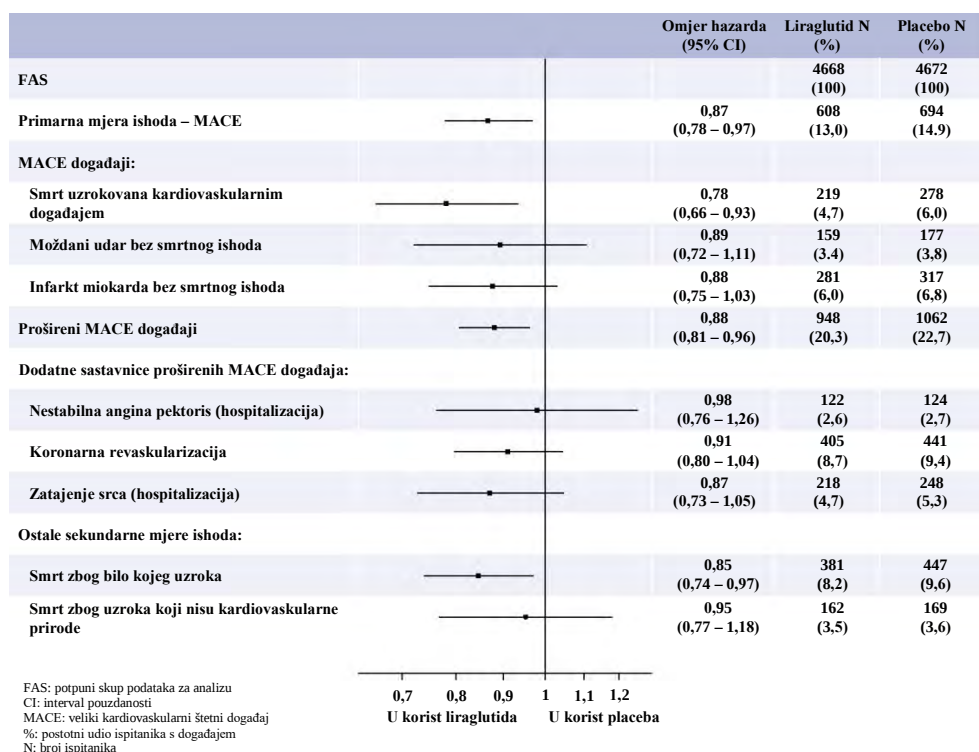
- Kardiovaskularna sigurnost

Nisu provedena ispitivanja kardiovaskularnih ishoda kod primjene lijeka Xultophy.

Liraglutid (Victoza)

Ispitivanje LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) bilo je multicentrično, placebom kontrolirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje, u kojem je 9340 bolesnika bilo randomizirano za primanje liraglutida (4668) ili placeba (4672), oba kao dodatak standardnim terapijama za HbA_{1c} i faktore kardiovaskularnog (KV) rizika. Podaci o primarnom ishodu ili vitalnom statusu na kraju ispitivanja bili su dostupni za 99,7% sudionika liječenih liraglutidom i 99,6% onih koji su primali placebo. Praćenje je trajalo najmanje 3,5 godina, a najviše 5 godina. Ispitivana populacija uključivala je bolesnike u dobi od ≥ 65 godina (n=4329) i one u dobi od ≥ 75 godina (n=836) te bolesnike s blagim (n=3907), umjerenim (n=1934) ili teškim (n=224) oštećenjem funkcije bubrega. Srednja vrijednost dobi iznosila je 64 godine, a srednja vrijednost ITM-a 32,5 kg/m². Srednja vrijednost trajanja šećerne bolesti iznosila je 12,8 godina.

Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme od randomizacije do prvog nastupa bilo kojeg velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE): smrti uzrokovane KV događajem, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Liraglutid je bio superioran u prevenciji MACE događaja u odnosu na placebo (Slika 6).



Slika 6 Grafikon raspona pouzdanosti (engl. forest plot) za analize pojedinačnih vrsta kardiovaskularnih događaja – FAS populacija

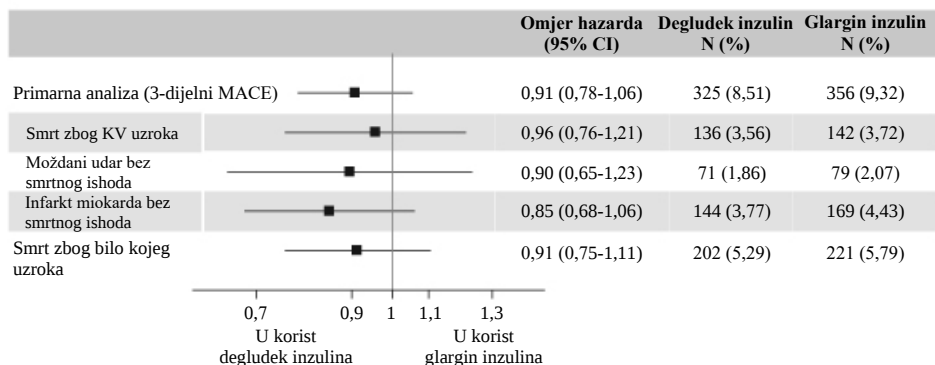
Kod primjene liraglutida kao dodatka standardnom liječenju primijećeno je sniženje HbA_{1c} od početka ispitivanja do 36. mjeseca u odnosu na placebo (-1,16% naspram -0,77%; procijenjena razlika između liječenja: -0,40% [-0,45; -0,34]).

Degludek inzulin (Tresiba)

Ispitivanje DEVOTE bilo je randomizirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje vođeno događajima, s medijanom trajanja od 2 godine, u kojem se uspoređivala kardiovaskularna sigurnost degludek inzulina u odnosu na glargin inzulin (100 jedinica/ml) u 7637 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

U primarnoj analizi ocjenjivalo se vrijeme od randomizacije do prve pojave velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (MACE) koji je obuhvaćao 3 komponente – smrt zbog kardiovaskularnog uzroka, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda i moždani udar bez smrtnog ishoda. Ispitivanje je bilo dizajnirano kao ispitivanje neinferiornosti kako bi se isključila unaprijed određena margina rizika od 1,3 za omjer hazarda za MACE uz degludek inzulin u odnosu na glargin inzulin. Potvrđena je kardiovaskularna sigurnost degludek inzulina u odnosu na glargin inzulin (omjer hazarda 0,91 [0,78; 1,06]) (Slika 7).

Na početku ispitivanja, vrijednost HbA_{1c} iznosila je 8,4% u obje skupine, a nakon 2 godine 7,5% i za degludek inzulin i za glargin inzulin.



N: Broj ispitanika s prvim događajem tijekom ispitivanja koji je potvrdilo Povjerenstvo za ocjenu događaja. %: Postotak ispitanika s prvim

dogadjajem koji je potvrdilo Povjerenstvo za ocjenu događaja u odnosu na broj randomiziranih ispitanika. KV: kardiovaskularni. CI: 95% interval pouzdanosti.

Slika 7 Grafikon raspona pouzdanosti (engl. *forest plot*) za analizu objedinjenih trokomponentnih MACE događaja i pojedinačnih kardiovaskularnih mjera ishoda u ispitivanju DEVOTE

- **Lučenje inzulina / funkcija beta stanica**

Xultophy poboljšava funkciju beta stanica u usporedbi s degludek inzulinom, što je izmjereno homeostatskim modelom za procjenu funkcije beta stanica (HOMA-β). Poboljšano lučenje inzulina u usporedbi s degludek inzulinom kao odgovor na test sa standardiziranim obrokom dokazano je u 260 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nakon 52 tjedna liječenja. Nisu dostupni podaci za liječenje dulje od 52 tjedna.

- **Krvni tlak**

U bolesnika nedovoljno reguliranih metforminom samim ili u kombinaciji s pioglitazonom, Xultophy je smanjio srednju vrijednost sistoličkog krvnog tlaka za 1,8 mmHg, dok je smanjenje ostvareno uz degludek inzulin iznosilo 0,7 mmHg, a uz liraglutid 2,7 mmHg. U bolesnika nedovoljno reguliranih sulfonilurejom samom ili u kombinaciji s metforminom smanjenje je iznosilo 3,5 mmHg uz Xultophy te 3,2 mmHg uz placebo. Razlike nisu bile statistički značajne. U trima ispitivanjima provedenima u bolesnika nedovoljno reguliranih bazalnim inzulinom: sistolički krvni tlak snižen je za 5,4 mmHg uz Xultophy te za 1,7 mmHg uz degludek inzulin, što daje statistički značajnu procijenjenu razliku između liječenja od -3,71 mmHg ($p=0,0028$), sistolički krvni tlak snižen je za 3,7 mmHg uz Xultophy te za 0,2 mmHg uz glargin inzulin, što daje statistički značajnu procijenjenu razliku između liječenja od -3,57 mmHg ($p < 0,001$), odnosno sistolički krvni tlak snižen je za 4,5 mmHg uz Xultophy te za 1,16 mmHg uz glargin inzulin od 100 jedinica u kombinaciji s aspart inzulinom, što daje statistički značajnu procijenjenu razliku između liječenja od -3,70 mmHg ($p=0,0003$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Xultophy u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Sveukupno, na farmakokinetiku degludek inzulina i liraglutida nije klinički značajno utjecala njihova primjena u obliku lijeka Xultophy u usporedbi s primjenom zasebnih injekcija degludek inzulina i liraglutida.

Sljedeći podaci odražavaju farmakokinetička svojstva lijeka Xultophy, osim ako nije navedeno da se prikazani podaci odnose na primjenu samog degludek inzulina ili samog liraglutida.

Apsorpcija

Ukupna izloženost degludek inzulinu nakon primjene lijeka Xultophy bila je ekvivalentna onoj nakon primjene samog degludek inzulina, dok je C_{max} bio 12% viši. Ukupna izloženost liraglutidu nakon primjene lijeka Xultophy bila je ekvivalentna onoj nakon primjene samog liraglutida, dok je C_{max} bio 23% niži. Razlike se ne smatraju klinički značajnima jer se Xultophy počinje davati i titrira prema ciljnim vrijednostima razine glukoze u krvi pojedinog bolesnika.

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, izloženost degludek inzulinu i liraglutidu povećavala se proporcionalno dozi lijeka Xultophy unutar cijelog raspona doza.

Farmakokinetički profil lijeka Xultophy u skladu je s doziranjem jednom dnevno, a koncentracija degludek inzulina i liraglutida u stanju dinamičke ravnoteže dostiže se nakon 2-3 dana svakodnevne primjene.

Distribucija

Degludek inzulin i liraglutid u velikoj se mjeri vežu za proteine plazme (> 99% odnosno > 98%).

Biotransformacija

Degludek inzulin

Razgradnja degludek inzulina slična je razgradnji humanog inzulina; svi nastali metaboliti su neaktivni.

Liraglutid

Tijekom 24 sata od primjene jedne doze radioaktivno obilježenog [³H]-liraglutida u zdravih ispitanika glavna sastavnica u plazmi bio je nepromijenjeni liraglutid. Otkrivena su dva manja metabolita u plazmi ($\leq 9\%$ i $\leq 5\%$ ukupne izloženosti plazme radioaktivnosti). Liraglutid se metabolizira na sličan način kao i veliki proteini, te nije utvrđen nijedan specifični organ kao glavni put eliminacije.

Eliminacija

Poluvijek degludek inzulina iznosi približno 25 sati, a poluvijek liraglutida približno 13 sati.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize koja je obuhvatila odrasle bolesnike u dobi do 83 godine liječene lijekom Xultophy, dob nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetiku lijeka Xultophy.

Spol

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize, spol nije imao klinički značajnog učinka na farmakokinetiku lijeka Xultophy.

Etničko podrijetlo

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize koja je obuhvatila bolesnike bijele i crne rase te indijskog, azijskog i hispanskog podrijetla, etničko podrijetlo nije imalo klinički značajnog učinka na farmakokinetiku lijeka Xultophy.

Oštećenje funkcije bubrega

Degludek inzulin

Ne postoje razlike u farmakokinetici degludek inzulina između zdravih ispitanika i bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Liraglutid

Izloženost liraglutidu bila je smanjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s osobama s normalnom bubrežnom funkcijom. Izloženost liraglutidu bila je smanjena za 33% u bolesnika s blažim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina, CrCl 50-80 ml/min), za 14% u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl 30-50 ml/min), za 27% u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl < 30 ml/min) i za 26% u bolesnika u završnom stadiju bolesti bubrega gdje je potrebna dijaliza.

Slično tome, u jednom 26-tjednom kliničkom ispitivanju, izloženost liraglutidu u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCl: 30-59 ml/min) bila je smanjena za 26% u usporedbi sa zasebnim ispitivanjem koje je uključivalo bolesnike sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom funkcijom bubrega ili blagim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Degludek inzulin

Ne postoje razlike u farmakokinetici degludek inzulina između zdravih ispitanika i bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Liraglutid

Farmakokinetika liraglutida procjenjivala se u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre u ispitivanju s jednom dozom lijeka. U usporedbi sa zdravim ispitanicima, izloženost liraglutidu bila je smanjena za 13-23% u bolesnika s blažim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ta je izloženost bila značajno manja (44%) u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pughov indeks > 9).

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja s lijekom Xultophy u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički razvojni program za degludek inzulin/liraglutid uključivao je pivotalna ispitivanja toksičnosti kombinacije u trajanju do 90 dana u samo jednoj značajnoj vrsti (štakori Wistar) kako bi podupro klinički razvojni program. Lokalna podnošljivost ispitivana je u kunića i svinja.

Neklinički podaci o sigurnosti primjene nisu ukazali na poseban rizik za sigurnost ljudi na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

Lokalne reakcije tkiva u dvama ispitivanjima provedenima u kunića odnosno svinja bile su ograničene na blage upalne reakcije.

Nisu provedena ispitivanja s kombinacijom degludek inzulina/liraglutida s ciljem procjene kancerogenosti, mutagenosti ili poremećaja plodnosti. Sljedeći podaci temelje se na ispitivanjima s degludek inzulinom i liraglutidom pojedinačno.

Degludek inzulin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za sigurnost ljudi na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti. Omjer mitogenog i metaboličkog potencijala degludek inzulina nepromijenjen je u usporedbi s onim za humani inzulin.

Liraglutid

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti. Nesmrtonosni tumori C-stanica štitnjače zabilježeni su u 2-godišnjim ispitivanjima kancerogenosti u štakora i miševa. Najveća doza bez štetnog učinka (NOAEL) u štakora nije zabilježena. Ovi tumori nisu zabilježeni u majmuna liječenih tijekom 20 mjeseci. Ovi nalazi u glodavaca uzrokovani su negenotoksičnim, specifičnim mehanizmom posredovanim GLP-1 receptorom, na koji su glodavci osobito osjetljivi. Važnost tih nalaza za ljude je vjerojatno mala, ali se ne može u potpunosti isključiti. Nisu nađeni nikakvi drugi tumori povezani s liječenjem.

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na izravne štetne učinke na plodnost osim blago povišene stope rane smrti embrija pri najvišoj dozi. Doziranje liraglutida tijekom srednjeg gestacijskog razdoblja uzrokovalo je smanjenje majčine težine i fetalnog rasta, uz dvosmislene učinke na rebra kod štakora te skeletne promjene u kunića. Neonatalni rast bio je smanjen u štakora tijekom izloženosti liraglutidu i to se zadržalo tijekom razdoblja nakon odvikavanja od sisanja u skupini na visokoj dozi lijeka. Nije poznato je li smanjeni rast mladunaca uzrokovan smanjenim unosom mlijeka zbog izravnog učinka GLP-1 ili smanjenom majčinom proizvodnjom mlijeka zbog sniženog unosa kalorija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

glicerol
fenol
cinkov acetat
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Tvari dodane lijeku Xultophy mogu izazvati razgradnju djelatnih tvari.

Xultophy se ne smije dodavati u infuzijske otopine.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon prvog otvaranja, lijek se može čuvati 21 dan na maksimalnoj temperaturi od 30 °C. Lijek treba baciti 21 dan nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prije prvog otvaranja: čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Držati dalje od odjeljka za zamrzavanje. Ne zamrzavati. Zatvarač držati na napunjenoj brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prvog otvaranja: čuvati na temperaturi od najviše 30 °C ili čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Zatvarač držati na napunjenoj brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

3 ml otopine u ulošku (staklo tipa 1) s klipom (halobutil) i čepom (halobutil/poliizopren) nalazi se u jednokratnoj, višedoznoj napunjenoj brizgalici od polipropilena, polikarbonata i akrilonitril butadien stirena.

Veličine pakiranja od 1, 3 ili 5 brizgalica i višestruko pakiranje koje sadrži 10 (2 pakiranja po 5) napunjenih brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Napunjena brizgalica namijenjena je uporabi s iglama za injekciju NovoTwist ili NovoFine duljine do 8 mm i ne tanjim od 32 G.

Napunjena brizgalica namijenjena je uporabi samo jedne osobe.

Xultophy se ne smije primijeniti ako otopina nije bistra i bezbojna.

Xultophy koji je bio zamrznut se ne smije primijeniti.

Prije svake primjene uvijek se mora pričvrstiti nova igla. Ista se igla ne smije ponovno upotrijebiti. Nakon svakog injiciranja, bolesnik treba zbrinuti iglu.

U slučaju začepljenja igle, bolesnici moraju slijediti naputke navedene u uputama za uporabu koje dolaze s uputom o lijeku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Za detaljnije upute za uporabu, vidjeti uputu o lijeku.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. rujna 2014.
Datum posljednje obnove odobrenja: 8. srpnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I
PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača bioloških djelatnih tvari

Novo Nordisk A/S
Hallas Alle, Kalundborg, 4400, Danska

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja će prije stavljanja lijeka u promet pripremiti edukacijske materijale za sve liječnike i medicinske sestre za koje se očekuje da će sudjelovati u liječenju i zbrinjavanju bolesnika sa šećernom bolešću te sve ljekarnike za koje se očekuje da će izdavati Xultophy.

Nositelj odobrenja će konačan sadržaj i način distribucije edukacijskih materijala, zajedno s komunikacijskim planom, dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom u pojedinoj državi članici prije distribucije edukacijskih materijala u toj državi članici.

Svrha edukacijskih materijala je osvijestiti činjenicu da Xultophy sadrži fiksnu kombinaciju degludek inzulina i liraglutida (lijeka na bazi GLP-1) i minimizirati rizik od medikacijskih pogrešaka kod primjene lijeka Xultophy.

Nositelj odobrenja mora se pobrinuti da zdravstveni radnici budu obaviješteni o tome da svi bolesnici kojima je propisan Xultophy moraju biti educirani o pravilnoj uporabi napunjene brizgalice prije nego što im se propiše ili izda Xultophy.

Edukacijski materijali moraju sadržavati:

- Sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku;
- Brošuru za zdravstvene radnike koja mora sadržavati sljedeće ključne elemente:
 - ovaj lijek sadrži fiksnu kombinaciju degludek inzulina i liraglutida (lijeka na bazi GLP-1), što predstavlja novu paradigmu u liječenju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. U tom se kontekstu moraju naglasiti odgovarajuće mjere opreza, kako su navedene u sažetku opisa svojstava lijeka.
 - jasno objašnjeno doziranje lijeka i značenje pojma „odmjerni koraci” – uz navođenje doze svake komponente u svakom odmjernom koraku
 - podsjetnik o tome da je potrebno prijaviti svaku medikacijsku pogrešku, bez obzira na to je li za posljedicu imala nuspojavu.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Xultophy 100 jedinica/ml + 3,6 mg/ml otopina za injekciju
degludek inzulin + liraglutid

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 300 jedinica degludek inzulina i 10,8 mg liraglutida u 3 ml otopine.
1 ml otopine sadrži 100 jedinica degludek inzulina i 3,6 mg liraglutida,
Jedan odmjerni korak sadrži 1 jedinicu degludek inzulina i 0,036 mg liraglutida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

glicerol, fenol, cinkov acetat, kloridnu kiselinu i natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1x3 ml

3x3 ml

5x3 ml

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Preporučuje se primjena s jednokratnim iglama NovoTwist ili NovoFine.
Igle nisu priložene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Upotrijebiti samo bistru, bezbojnu otopinu.
Lijek smije primjenjivati samo jedna osoba.
Otopina se ne smije izvlačiti iz brizgalice.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti/
Nakon prvog otvaranja: upotrijebiti unutar 21 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Nakon prvog otvaranja: čuvati na temperaturi od najviše 30 °C ili u hladnjaku.
Zatvarač držati na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Nakon svakog injiciranja iglu baciti u otpad.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/947/001 1 napunjena brizgalica
EU/1/14/947/002 3 napunjene brizgalice
EU/1/14/947/003 5 napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xultophy

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA NA BRIZGALICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Xultophy 100 jedinica/ml + 3,6 mg/ml otopina za injekciju
degludek inzulin + liraglutid
s.c. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti/

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

3 ml

6. DRUGO

Novo Nordisk A/S

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**NALJEPNICA NA VIŠESTRUKOM PAKIRANJU (s plavim okvirom)****1. NAZIV LIJEKA**

Xultophy 100 jedinica/ml + 3,6 mg/ml otopina za injekciju
degludek inzulin + liraglutid

2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 300 jedinica degludek inzulina i 10,8 mg liraglutida u 3 ml otopine.
1 ml otopine sadrži 100 jedinica degludek inzulina i 3,6 mg liraglutida,
Jedan odmjerni korak sadrži 1 jedinicu degludek inzulina i 0,036 mg liraglutida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

glicerol, fenol, cinkov acetat, kloridnu kiselinu i natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Višestruko pakiranje: 10 (2 pakiranja po 5) napunjenih brizgalica od 3 ml

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Preporučuje se primjena s jednokratnim iglama NovoTwist ili NovoFine.
Igle nisu priložene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Upotrijebiti samo bistru, bezbojnu otopinu.
Lijek smije primjenjivati samo jedna osoba.
Otopina se ne smije izvlačiti iz brizgalice.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti/
Nakon prvog otvaranja: upotrijebiti unutar 21 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Nakon prvog otvaranja: čuvati na temperaturi od najviše 30 °C ili u hladnjaku.
Zatvarač držati na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Nakon svakog injiciranja iglu baciti u otpad.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xultophy

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (bez plavog okvira)****1. NAZIV LIJEKA**

Xultophy 100 jedinica/ml + 3,6 mg/ml otopina za injekciju
degludek inzulin + liraglutid

2. NAVODENJE DJELATNIH TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 300 jedinica degludek inzulina i 10,8 mg liraglutida u 3 ml otopine.
1 ml otopine sadrži 100 jedinica degludek inzulina i 3,6 mg liraglutida,
Jedan odmjerni korak sadrži 1 jedinicu degludek inzulina i 0,036 mg liraglutida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

glicerol, fenol, cinkov acetat, kloridnu kiselinu i natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i vodu za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

5 napunjenih brizgalica od 3 ml. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Preporučuje se primjena s jednokratnim iglama NovoTwist ili NovoFine.
Igle nisu priložene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za supkutanu primjenu.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

Upotrijebiti samo bistru, bezbojnu otopinu.
Lijek smije primjenjivati samo jedna osoba.
Otopina se ne smije izvlačiti iz brizgalice.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti/
Nakon prvog otvaranja: upotrijebiti unutar 21 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Nakon prvog otvaranja: čuvati na temperaturi od najviše 30 °C ili u hladnjaku.
Zatvarač držati na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Nakon svakog injiciranja iglu baciti u otpad.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Xultophy

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Xultophy 100 jedinica/ml + 3,6 mg/ml otopina za injekciju degludek inzulin + liraglutid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Xultophy i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Xultophy
3. Kako primjenjivati Xultophy
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Xultophy
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Xultophy i za što se koristi

Za što se Xultophy koristi

Xultophy se koristi za poboljšanje razine glukoze (šećera) u krvi u odraslih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Imate šećernu bolest jer Vaše tijelo:

- ne stvara dovoljno inzulina za regulaciju razine šećera u krvi ili
- ne može ispravno koristiti inzulin.

Kako Xultophy djeluje

Xultophy sadrži dvije djelatne tvari koje pomažu Vašem tijelu regulirati razinu šećera u krvi:

- degludek inzulin – dugodjelujući bazalni inzulin koji snižava razine šećera u krvi
- liraglutid – „analog GLP-1“ koji pomaže Vašem tijelu stvoriti više inzulina tijekom obroka i smanjuje količinu šećera koje stvara Vaše tijelo.

Xultophy i lijekovi za šećernu bolest koji se uzimaju kroz usta

Xultophy se koristi s lijekovima za šećernu bolest koji se uzimaju kroz usta (kao što su metformin, pioglitazon i lijekovi iz skupine sulfonilureja). Propisuje se kada ti lijekovi (sami ili u kombinaciji s agonistom GLP-1 receptora ili bazalnim inzulinom) nisu dovoljni za regulaciju razine šećera u krvi.

Ako primjenjujete agonist GLP-1 receptora

Morate prekinuti liječenje agonistom GLP-1 receptora prije nego počnete terapiju lijekom Xultophy.

Ako primjenjujete inzulin

Morate prekinuti liječenje inzulinom prije nego počnete terapiju lijekom Xultophy.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Xultophy

Nemojte primjenjivati Xultophy

- ako ste alergični na degludek inzulin ili liraglutid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Xultophy.

- Ako uzimate i sulfonilureju (kao što je glimepirid ili glibenklamid), liječnik Vam može reći da smanjite dozu sulfonilureje ovisno o razinama šećera u krvi.
- Nemojte primjenjivati lijek Xultophy ako imate šećernu bolest tipa 1 ili ako imate „ketoacidozu“ (stanje kod kojega dolazi do nakupljanja kiseline u krvi).
- Primjena lijeka Xultophy ne preporučuje se u bolesnika s upalnom bolesti crijeva ili odgođenim pražnjenjem želuca (dijabetička gastropareza).
- Ako znate da ćete biti podvrgnuti kirurškom zahvatu u kojem ćete biti pod anestezijom (u stanju sna), obavijestite svog liječnika da uzimate lijek Xultophy.

Kod primjene lijeka Xultophy, posebnu pozornost obratite na sljedeće:

- niska razina šećera u krvi (hipoglikemija) – ako je razina šećera u Vašoj krvi niska, slijedite savjet naveden u dijelu 4. „Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija)“.
- visoka razina šećera u krvi (hiperglikemija) – ako je razina šećera u Vašoj krvi visoka, slijedite savjet naveden u dijelu 4. „Visoka razina šećera u krvi (hiperglikemija)“.
- provjerite koristite li odgovarajuću vrstu lijeka - uvijek provjerite naljepnicu na brizgalici prije svakog injiciranja kako biste izbjegli slučajnu zabunu između lijeka Xultophy i drugih lijekova.

Važne stvari koje morate znati prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek:

Obavijestite svog liječnika:

- ako imate problema s očima. Naglo poboljšanje regulacije šećera u krvi može dovesti do kratkotrajnog pogoršanja problema s očima u osoba oboljelih od šećerne bolesti. Dugoročno poboljšanje regulacije razine šećera u krvi može ublažiti probleme s očima.
- ako imate ili ste nekada imali bolest štitnjače.

Važne stvari koje morate znati dok primjenjujete ovaj lijek:

- ako imate jaku bol u trbuhu koja ne prolazi, obavijestite svog liječnika – to bi mogao biti znak upale gušterače (akutni pankreatitis).
- dehidracija (gubitak tekućina iz tijela) može nastupiti u slučaju mučnine ili povraćanja ili ako imate proljev – važno je piti puno tekućine kako biste spriječili dehidraciju.

Kožne promjene na mjestu injiciranja

Potrebno je mijenjati mjesto injiciranja jer to pomaže u sprečavanju promjena masnog tkiva ispod kože, kao što su zadebljanje kože, stanjivanje kože ili kvržice ispod kože. Može se dogoditi da inzulin ne djeluje dovoljno dobro ako ga injicirate u područje zahvaćeno kvržicama, stanjeno područje ili zadebljano područje (pogledajte dio 3. „Kako primjenjivati lijek Xultophy“). Obavijestite svog liječnika ako na mjestu injiciranja primijetite bilo kakve kožne promjene. Obavijestite svog liječnika ako trenutačno injicirate inzulin u zahvaćena područja prije nego što ga počnete injicirati u drugo područje. Vaš liječnik može Vam reći da pozornije pratite razinu šećera u krvi i da prilagodite dozu inzulina ili drugih antidijabetika.

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci ili adolescentima. Nema iskustva s primjenom lijeka Xultophy u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Xultophy

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi utječu na razinu šećera u krvi - to može značiti da je potrebno promijeniti Vašu dozu lijeka Xultophy.

U nastavku su navedeni najčešći lijekovi koji mogu utjecati na Vaše liječenje lijekom Xultophy.

Razina šećera u krvi može pasti ako uzimate:

- druge lijekove za šećernu bolest (tablete ili injekcije)
- sulfonamide – za infekcije

- anaboličke steroide – poput testosterona
- beta-blokatore – za visoki krvni tlak. Oni mogu otežati prepoznavanje upozoravajućih znakova niske razine šećera u krvi (pogledajte dio 4. „Upozoravajući znakovi niske razine šećera u krvi – mogu se pojaviti iznenada“)
- acetilsalicilatnu kiselinu (i lijekove koji se nazivaju „salicilati“) – za bol i blagu vrućicu
- inhibitore monoaminooksidaze (MAO inhibitore) – za depresiju
- inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitore) – za neke srčane probleme ili visoki krvni tlak.

Razina šećera u krvi može porasti ako uzimate:

- danazol – lijek koji utječe na ovulaciju
- oralne kontraceptive – tablete za sprječavanje začeća
- hormone štitnjače – za bolest štitnjače
- hormon rasta – za niske razine hormona rasta
- lijekove koji se nazivaju „glukokortikoidi“ poput kortizona – za upalu
- lijekove koji se nazivaju „simpatomimetici“ poput epinefrina (adrenalina), salbutamola ili terbutalina – za astmu
- tablete za izmokravanje koje se nazivaju „tiazidi“ – za visoki krvni tlak ili ako Vaše tijelo zadržava previše vode (nakupljanje vode).

Oktreotid i lanreotid – koji se koriste za liječenje akromegalije (rijetka bolest koju karakterizira višak hormona rasta). Ovi lijekovi mogu povećati ili smanjiti razinu šećera u krvi.

Pioglitazon – tablete koje se koriste za liječenje šećerne bolesti tipa 2. U nekih bolesnika koji dugo boluju od šećerne bolesti tipa 2 i imaju srčanu bolest ili su imali moždani udar, a liječeni su pioglitazonom i inzulinom, došlo je do razvoja zatajivanja srca. Odmah obavijestite svog liječnika ako osjetite znakove zatajivanja srca kao što je neuobičajen nedostatak zraka ili naglo povećanje tjelesne težine ili lokalizirano oticanje (edem).

Varfarin ili drugi lijekovi za razrjeđivanje krvi – lijekovi koji se koriste za sprječavanje zgrušavanja krvi. Obavijestite svog liječnika ako uzimate varfarin ili druge lijekove za razrjeđivanje krvi jer ćete možda morati češće raditi krvne pretrage radi mjerenja gustoće krvi (naziva se „Međunarodni normalizirani omjer“ ili INR test).

Xultophy s alkoholom

Ako pijete alkohol, Vaša potreba za lijekom Xultophy može se promijeniti. Može doći do porasta ili pada razine šećera u krvi. Razinu šećera u krvi stoga trebate pratiti češće nego inače.

Trudnoća i dojenje

Nemojte primjenjivati Xultophy ako ste trudni ili planirate trudnoću. Obavijestite svog liječnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Nije poznato utječe li Xultophy na dijete.

Nemojte primjenjivati Xultophy ako dojite. Nije poznato izlučuje li se Xultophy u majčino mlijeko.

Upravljanje vozilima i strojevima

Niska ili visoka razina šećera u krvi može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilom ili rukovanja alatima ili strojevima. Ako imate nisku ili visoku razinu šećera u krvi, to može utjecati na Vašu sposobnost koncentracije ili reagiranja. To bi moglo biti opasno za Vas ili za druge osobe. Upitajte svog liječnika smijete li upravljati vozilom:

- ako često imate nisku razinu šećera u krvi
- ako teško prepoznajete nisku razinu šećera u krvi.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Xultophy

Xultophy sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Xultophy

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Ako ste slijepi ili slabo vidite i ne možete pročitati brojčanik doze na brizgalici, nemojte koristiti brizgalicu bez pomoći. Zatražite pomoć osobe koja dobro vidi i koja je naučila kako koristiti Xultophy napunjenu brizgalicu.

Liječnik će Vam reći:

- koliko će Vam lijeka Xultophy biti potrebno svaki dan
- kada provjeriti razinu šećera u krvi
- kako prilagoditi dozu.

Doza lijeka Xultophy primjenjuje se u „odmjernim koracima“. Brojčanik doze na brizgalici pokazuje broj odmjernih koraka.

Vrijeme doziranja

- Primjenjujte lijek Xultophy jednom dnevno svakoga dana, po mogućnosti u isto vrijeme. Odaberite vrijeme u danu koje Vam najbolje odgovara.
- Ako ne možete primijeniti Xultophy u isto vrijeme svakog dana, možete ga primijeniti u drugo doba dana. Pripazite da između dvije doze protekne najmanje 8 sati.
- Xultophy ne morate primijeniti uz obrok.
- Uvijek se pridržavajte savjeta svog liječnika o dozi i podešavanju doze.
- Ako želite promijeniti Vašu uobičajenu prehranu, prvo porazgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom jer promjena prehrane može promijeniti Vašu potrebu za lijekom Xultophy.

Kako rukovati lijekom Xultophy

Xultophy je napunjena brizgalica s mogućnošću odabira doze.

- Xultophy se primjenjuje u „odmjernim koracima“. Brojčanik doze na brizgalici pokazuje broj odmjernih koraka.
- Jedan odmjerni korak sadrži 1 jedinicu degludek inzulina i 0,036 mg liraglutida.
- Najveća dnevna doza lijeka Xultophy je 50 odmjernih koraka (50 jedinica degludek inzulina i 1,8 mg liraglutida).

Pažljivo pročitajte „Upute za uporabu“ na poledini ove upute o lijeku i koristite brizgalicu kako je opisano.

Uvijek provjerite naljepnicu na brizgalici prije injiciranja lijeka kako biste bili sigurni da koristite odgovarajuću brizgalicu.

Kako injicirati

Prije prve primjene lijeka Xultophy, Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako injicirati.

- Xultophy se primjenjuje potkožnom (supkutanom) injekcijom. Nemojte ga injicirati u venu ili mišić.
- Najbolja mjesta za injiciranje su prednja strana bedara, nadlaktice ili područje trbuha (abdomen).
- Svaki dan promijenite mjesto injiciranja unutar područja u koje injicirate kako biste smanjili rizik od stvaranja kvržica i ulegnuća na koži (pogledajte dio 4.).
- Uvijek upotrijebite novu iglu za svaku injekciju. Ponovna uporaba iste igle može povećati rizik od začepljenja igle, što može dovesti do primjene netočne doze. Nakon svake primjene iglu bacite na siguran način.
- Nemojte štrcaljkom izvlačiti otopinu iz brizgalice kako ne bi došlo do pogrešaka pri doziranju i mogućeg predoziranja.

Detaljne upute za uporabu nalaze se na poledini ove upute.

Nemojte primjenjivati Xultophy:

- ako je brizgalica oštećena ili nije ispravno čuvana (pogledajte dio 5.).
- ako tekućina koju možete vidjeti kroz prozorčić na brizgalici nije bistra i bezbojna.

Primjena u starijih bolesnika (65 godina ili stariji)

Xultophy se može primjenjivati u starijih bolesnika, ali ako ste stariji možda ćete morati češće kontrolirati razinu šećera u krvi. Porazgovarajte sa svojim liječnikom o promjenama doze.

Ako imate problema s bubrezima ili jetrom

Ako imate problema s bubrezima ili jetrom, možda ćete morati češće kontrolirati razinu šećera u krvi. Porazgovarajte sa svojim liječnikom o promjenama doze.

Ako primijenite više lijeka Xultophy nego što ste trebali

Ako primijenite više lijeka Xultophy nego što ste trebali, može doći do pada razine šećera u krvi (hipoglikemije) ili možete osjetiti mučninu ili povraćati. Ako dođe do pada razine šećera u krvi, pogledajte savjete u dijelu 4. „Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija)“.

Ako ste zaboravili primijeniti Xultophy

Ako ste zaboravili primijeniti jednu dozu, injicirajte izostavljenu dozu čim utvrdite pogrešku, pazeći da između dvije doze protekne najmanje 8 sati. Ako primijetite da ste izostavili prethodnu dozu u vrijeme kada trebate primijeniti sljedeću redovnu dozu, nemojte primijeniti dvostruku dozu.

Ako prestanete primjenjivati Xultophy

Nemojte prestati primjenjivati Xultophy bez razgovora sa svojim liječnikom. Ako prestanete primjenjivati Xultophy, to može dovesti do vrlo visoke razine šećera u krvi; pogledajte savjete u dijelu 4. „Visoka razina šećera u krvi (hiperglikemija)“.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene ovog lijeka mogu se pojaviti sljedeće ozbiljne nuspojave:

- niska razina šećera u krvi (vrlo često: može se javiti u više od 1 na 10 osoba)
Ako dođe do pada razine šećera u krvi, mogli biste se onesvijestiti. Ozbiljna hipoglikemija može uzrokovati oštećenje mozga i može biti opasna po život. Ako imate znakove niske razine šećera u krvi, odmah poduzmite korake kako biste povećali razinu šećera u krvi. Pogledajte savjete u odlomku „Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija)“ u nastavku ovog dijela.
- ozbiljna alergijska reakcija (anafilaktička reakcija) (nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju na bilo koji sastojak lijeka Xultophy, prestanite primjenjivati Xultophy i odmah posjetite liječnika. Znakovi ozbiljne alergijske reakcije su:
 - širenje lokalnih reakcija na druge dijelove tijela
 - odjednom se osjećate loše i znojite se
 - imate poteškoće s disanjem
 - imate ubrzane otkucaje srca ili omaglicu.

Kožne promjene na mjestu injiciranja:

Ako injicirate inzulin na istome mjestu, masno tkivo na tom mjestu može se stanjiti (lipoatrofija) ili zadebljati (lipohipertrofija) (može se javiti u do 1 na 100 osoba). Kvržice ispod kože također mogu biti uzrokovane nakupljanjem proteina zvanog amiloid (kožna amiloidoza; učestalost nepoznata). Može se dogoditi da inzulin ne djeluje dovoljno dobro ako ga injicirate u područje zahvaćeno kvržicama, stanjeno ili zadebljano područje. Promijenite mjesto injiciranja kod svake injekcije kako biste pomogli

spriječiti takve promjene na koži.

Druge nuspojave uključuju:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- omaglica
- smanjen tek, mučnina ili povraćanje, proljev, zatvor, probavne tegobe (dispepsija), upala sluznice želuca (gastritis), bol u trbuhu, žgaravica ili nadutost – te nuspojave uglavnom nestaju nakon nekoliko dana ili tjedana
- reakcije na mjestu injiciranja. Znakovi mogu uključivati nastanak modrica, krvarenje, bol, crvenilo, koprivnjaču, oticanje ili svrbež – te nuspojave uglavnom nestaju nakon nekoliko dana. Ako ne nestanu nakon nekoliko tjedana, posjetite liječnika. Ako reakcije postanu ozbiljnije, prestanite primjenjivati Xultophy i odmah posjetite liječnika.
- porast enzima gušterače, kao što su lipaza i amilaza.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- koprivnjača (crvene izbočine na koži, ponekad praćene svrbežom)
- alergijske reakcije (preosjetljivost) poput osipa, svrbeža i oticanja lica
- dehidracija (gubitak tekućine iz tijela) – važno je piti puno tekućine kako biste spriječili dehidraciju
- podrigivanje i vjetрови (flatulencija)
- osip
- svrbež
- ubrzani puls
- žučni kamenci
- upala žučnog mjehura
- poremećaj osjeta okusa.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- upala gušterače (pankreatitis)
- odgođeno pražnjenje želuca
- oticanje ruku ili nogu (periferni edem) – kada prvi puta počnete primjenjivati ovaj lijek, Vaše tijelo može zadržavati više vode nego bi trebalo. To uzrokuje oticanje oko gležnjeva i drugih zglobova. To obično kratko traje.
- zatvor crijeva. Težak oblik zatvora s popratnim simptomima kao što su bol u trbuhu, nadutost, povraćanje itd.

Opći učinci liječenja šećerne bolesti

► ***Niska razina šećera u krvi (hipoglikemija)***

Niska razina šećera u krvi može nastupiti ako:

- pijete alkohol
- vježbate više nego obično
- jedete premalo ili preskočite obrok
- primijenite previše lijeka Xultophy.

Upozoravajući znakovi niske razine šećera u krvi – mogu se pojaviti iznenada

Glavobolja, otežani govor, ubrzani otkucaji srca, hladan znoj, hladna blijeda koža, mučnina, osjećaj jake gladi, drhtanje, nervoza ili zabrinutost, osjećaj neuobičajenog umora, slabosti i pospanosti ili smetenosti, poteškoće s koncentracijom, kratkotrajne promjene vida.

Što učiniti ako osjetite nisku razinu šećera u krvi:

- Uzmite tablete glukoze ili drugi međuobrok bogat šećerom poput slatkiša, keksa ili voćnog soka (za svaki slučaj, uvijek nosite sa sobom tablete glukoze ili međuobrok bogat šećerom).
- Ako možete, izmjerite razinu šećera u krvi i odmorite se. Možda ćete trebati izmjeriti razinu šećera u krvi više puta. To je zato jer se regulacija šećera u krvi možda neće odmah poboljšati.

- Pričekajte da znakovi niske razine šećera u krvi nestanu ili da Vam se stabilizira razina šećera u krvi. Zatim nastavite liječenje lijekom kao obično.

Što drugi moraju napraviti ako izgubite svijest:

Recite svim ljudima s kojima provodite vrijeme da imate šećernu bolest. Recite im što se može dogoditi zbog niske razine šećera u krvi, uključujući rizik od nesvjestice.

Ako se onesvijestite, recite im da moraju:

- okrenuti Vas na bok
- odmah zatražiti medicinsku pomoć
- **ne** davati Vam nikakvu hranu ili piće - jer biste se mogli ugušiti.

Možete se brže probuditi iz nesvjestice ako dobijete glukagon. Može ga dati jedino osoba koja zna kako ga primijeniti.

- Ako ste dobili glukagon, trebat ćete uzeti šećer ili međuobrok bogat šećerom čim dođete sebi.
- Ako ne reagirate na liječenje glukagonom, morat ćete se liječiti u bolnici.
- Ako se teški oblik niske razine šećera u krvi ne liječi, s vremenom može uzrokovati oštećenje mozga. To može biti kratkotrajno ili dugotrajno. Može čak uzrokovati i smrt.

Porazgovarajte sa svojim liječnikom ako:

- Vam se razina šećera u krvi toliko snizila da ste izgubili svijest
- ste primijenili glukagon
- ste u zadnje vrijeme nekoliko puta imali nisku razinu šećera u krvi.

To je stoga što će možda biti potrebno promijeniti dozu Xultophy injekcije, prehranu ili tjelovježbu.

► Visoka razina šećera u krvi (hiperglikemija)

Visoka razina šećera u krvi može nastupiti ako:

- pijete alkohol
- vježbate manje nego obično
- jedete više nego obično
- dobijete infekciju ili vrućicu
- niste primijenili dovoljno lijeka Xultophy; primjenjujete manje lijeka Xultophy nego što Vam je potrebno; zaboravite primijeniti Xultophy ili prestanete primjenjivati Xultophy bez prethodnog razgovora s liječnikom.

Upozoravajući znakovi visoke razine šećera u krvi - obično se javljaju postupno

Crvena, suha koža, osjećaj pospanosti ili umora, suha usta, voćni (acetonski) zadah, učestalo mokrenje, osjećaj žeđi, gubitak teka, mučnina ili povraćanje.

To mogu biti znakovi vrlo ozbiljnog stanja koje se zove ketoacidoza, a koju karakterizira nakupljanje kiseline u krvi zbog toga što tijelo razgrađuje mast umjesto šećera. Ako se ne liječi, može dovesti do dijabetičke kome i u konačnici do smrti.

Što učiniti ako osjetite visoku razinu šećera u krvi:

- Provjerite razinu šećera u krvi.
- Provjerite ketone u krvi ili mokraći.
- Odmah zatražite medicinsku pomoć.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Xultophy

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici brizgalice i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Prije otvaranja

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Držati dalje od odjeljka za zamrzavanje. Ne zamrzavati.

Tijekom uporabe

Ne zamrzavati. Xultophy možete nositi sa sobom i čuvati na sobnoj temperaturi (ne iznad 30 °C) ili u hladnjaku (2 °C – 8 °C) do 21 dan. Lijek treba baciti 21 dan nakon prvog otvaranja.

Uvijek držite zatvarač na napunjenoj brizgalici kad je ne koristite, radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Xultophy sadrži

- Djelatne tvari su degludek inzulin i liraglutid. Jedan ml otopine sadrži 100 jedinica degludek inzulina i 3,6 mg liraglutida. Jedna neupotrijebljena napunjena brizgalica (3 ml) sadrži 300 jedinica degludek inzulina i 10,8 mg liraglutida.
- Drugi sastojci su glicerol, fenol, cinkov acetat, kloridna kiselina i natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije. Za podatke o natriju također pogledajte dio 2. „Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Xultophy“.

Kako Xultophy izgleda i sadržaj pakiranja

Xultophy je bistra i bezbojna otopina.

Veličine pakiranja od 1, 3 ili 5 brizgalica i višestruko pakiranje koje sadrži 10 (2 pakiranja po 5) brizgalica od 3 ml. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danska

Sada okrenite stranicu za informacije kako koristiti napunjenu brizgalicu.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za uporabu Xultophy 100 jedinica/ml + 3,6 mg/ml otopine za injekciju

Prije uporabe Vaše Xultophy napunjene brizgalice, **pažljivo pročitajte ove upute.**

Ne koristite brizgalicu ako Vam liječnik ili medicinska sestra nisu pokazali kako se ispravno koristi.

Započnite tako što ćete provjeriti Vašu brizgalicu **kako biste bili sigurni da sadrži Xultophy 100 jedinica/ml + 3,6 mg/ml**, zatim pogledajte ilustracije u nastavku da se upoznate s različitim dijelovima Vaše brizgalice i s iglom.

Ako ste slijepi ili slabo vidite i ne možete pročitati brojčanik doze na brizgalici, ne koristite ovu brizgalicu bez tuđe pomoći. Zatražite pomoć osobe koja dobro vidi i koja je naučila kako koristiti Xultophy napunjenu brizgalicu.

Xultophy je lijek koji sadrži degludek inzulin i liraglutid. Xultophy se primjenjuje u „odmjernim koracima“. Jedan odmjerni korak sadrži 1 jedinicu degludek inzulina + 0,036 mg liraglutida.

Vaša brizgalica je napunjena brizgalica s mogućnošću odabira doze. Sadrži 3 ml otopine lijeka Xultophy. Isporučuje doze od:

- 1 odmjernog koraka
- **do najviše 50 odmjernih koraka** (50 jedinica degludek inzulina + 1,8 mg liraglutida)

Vaša brizgalica isporučuje doze u stupnjevima od 1 odmjernog koraka.

Nemojte preračunavati dozu. Odabrani odmjerni koraci jednaki su broju prikazanom na brojčaniku doze.

Vaša brizgalica je namijenjena uporabi s jednokratnim iglama NovoTwist ili NovoFine duljine do 8 mm i ne tanjim od 32 G. Igle nisu priložene u pakiranju.

Važne informacije

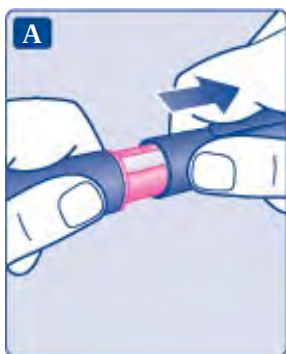
Posvetite posebnu pozornost ovim napomenama jer su važne za sigurnu uporabu brizgalice.

Xultophy napunjena brizgalica i igla (primjer)

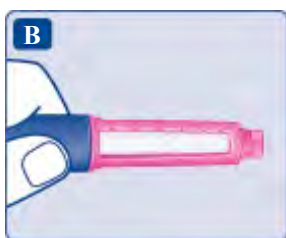


1 Pripremite brizgalicu s novom iglom

- **Provjerite naziv i obojanu naljepnicu** na brizgalici kako biste bili sigurni da sadrži Xultophy. To je posebno važno ako primjenjujete više od jedne vrste lijeka koji se injicira. Primjena pogrešnog lijeka može naštetiti Vašem zdravlju.
- **Skinite zatvarač brizgalice.**



- **Provjerite da je otopina u Vašoj brizgalici bistra i bezbojna.** Pogledajte kroz prozorčić na brizgalici. Ne koristite brizgalicu ako otopina izgleda zamućeno.



- **Uzmite novu iglu** i otrgnite papirnatu naljepnicu.



- **Pričvrstite iglu ravno na brizgalicu.** Okrećite je sve dok ne bude dobro učvršćena.



- **Skinite vanjski zatvarač igle i sačuvajte ga za poslije.** Trebat će Vam nakon injiciranja da na siguran način skinete iglu s brizgalice.



- **Skinite unutarnji zatvarač igle i bacite ga u otpad.** Ako ga pokušate vratiti, možete se slučajno ubosti na iglu. Na vrhu igle može se pojaviti kapljica otopine. To je normalno, ali ipak morate provjeriti protok.

Ne pričvršćujte novu iglu na brizgalicu dok niste spremni za primjenu injekcije.



Uvijek koristite novu iglu za svaku injekciju.

Time možete spriječiti začepljenje igala, onečišćenje, infekciju i neispravno doziranje.



Nikada ne koristite savijenu ili oštećenu iglu.



2 Provjerite protok

- Okrenite izbornik doze kako biste **odabrali 2 odmjerna koraka**. Provjerite da brojčanik doze pokazuje 2.
- Brojčanik doze i pokazivač doze pokazuju koliko ste odmjernih koraka lijeka Xultophy odabrali.



- Držite brizgalicu s iglom okrenutom prema gore.

Lagano kucnite prstom po vrhu brizgalice nekoliko puta kako bi se mjehurići zraka skupili na vrhu.



- **Pritisnite gumb za doziranje i držite ga pritisnutim** sve dok se brojčanik doze ne vrati na 0. Znamenka 0 mora se poravnati s pokazivačem doze. Na vrhu igle bi se trebala pojaviti kapljica otopine.

Na vrhu igle može ostati kapljica, ali neće biti injicirana.

Ako se kapljica ne pojavi, ponovite korake 2A do 2C do 6 puta. Ako se kapljica i dalje ne pojavi, promijenite iglu i ponovite korake 2A do 2C još jednom.

Ako se još uvijek ne pojavi kapljica otopine, brizgalicu bacite u otpad i uzmite novu.



Prije injiciranja **uvijek provjerite da se kapljica pojavila** na vrhu igle. Time se osigurava protok otopine.

Ako se kapljica ne pojavi, **nećete** injicirati nimalo lijeka, iako će se brojčanik doze možda pomicati. **To može značiti da je igla začepljena ili oštećena.**

- !** **Važno je da uvijek provjerite protok prije injiciranja.** Ako ne provjerite protok, možete primijeniti premalo ili nimalo lijeka. To može dovesti do visoke razine šećera u krvi.



3 Odaberite dozu

- **Okrenite izbornik doze kako biste odabrali potrebnu dozu.**
Brojčanik doze pokazuje dozu u odmjernim koracima.
Ako ste odabrali pogrešnu dozu, možete okretati izbornik doze unaprijed ili unazad do ispravne doze.
Brizgalicom možete odmjeriti najviše 50 odmjernih koraka.
Izbornik doze mijenja broj odmjernih koraka.
Jedino će brojčanik doze i pokazivač doze pokazati koliko ste odmjernih koraka odabrali po dozi.
Možete odabrati do 50 odmjernih koraka po dozi. Ako Vaša brizgalica sadrži manje od 50 odmjernih koraka, brojčanik doze zaustavlja se na broju preostalih odmjernih koraka.
Izbornik doze drugačije „klikne“ kad se okreće unaprijed, unazad ili preko broja preostalih odmjernih koraka. Ne brojite broj „klikova“ brizgalice.

- !** **Prije injiciranja lijeka, uvijek koristite brojčanik doze i pokazivač doze da provjerite koliko ste odmjernih koraka odabrali.**
Ne brojite broj „klikova“ brizgalice. Ako ste odabrali i injicirali pogrešnu dozu, razina šećera u Vašoj krvi može porasti ili pasti.
Ne koristite skalu na brizgalici, ona samo približno pokazuje koliko je otopine preostalo u brizgalici.



Koliko je otopine preostalo?

- **Skala na brizgalici** pokazuje Vam **približno** koliko je otopine preostalo u brizgalici.



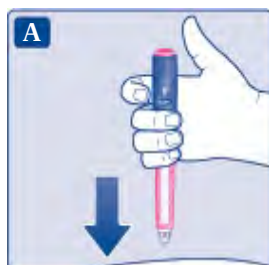
- **Da biste točno vidjeli koliko je otopine preostalo**, koristite brojčanik doze:
Okrećite izbornik doze sve dok se **brojčanik doze ne zaustavi**.
Ako pokazuje 50, to znači da je **najmanje 50** odmjernih koraka preostalo u brizgalici. Ako pokazuje **manje od 50**, prikazani broj je broj preostalih odmjernih koraka u brizgalici.
- Ako trebate više lijeka od preostalog u Vašoj brizgalici, svoju dozu možete podijeliti između dvije brizgalice.

! **Budite vrlo pažljivi kako biste ispravno izračunali ako dijelite dozu.**
U slučaju dvojbe, uzmite punu dozu iz nove brizgalice. Ako pogrešno podijelite dozu, injicirat ćete premalo ili previše lijeka. Zbog toga bi Vam razina šećera u krvi mogla porasti ili pasti.



4 Injicirajte dozu

- **Zabodite iglu pod kožu** kako Vam je pokazao Vaš liječnik ili medicinska sestra.
- **Provjerite da je brojčanik doze vidljiv.** Ne pokrivajte ga prstima. Time biste mogli prekinuti injiciranje.



- **Pritisnite gumb za doziranje i držite ga pritisnutim sve dok brojčanik doze ne pokazuje 0.** Znamenka 0 mora se poravnati s pokazivačem doze. Tada ćete možda čuti ili osjetiti „klik“.



- **Zadržite iglu u koži nakon** što se brojčanik doze vrati na 0 i **polako brojite do 6.**
- Ako iglu izvučete ranije, mogli biste vidjeti mlaz otopine iz vrha igle. Ako je tako, nije isporučena cijela doza i trebate češće kontrolirati razinu šećera u krvi.



- **Izvadite iglu iz kože.**
Ako se na mjestu injiciranja pojavi krv, lagano pritisnite. Ne trljajte mjesto injiciranja.

Možda ćete vidjeti kapljicu otopine na vrhu igle nakon injiciranja. To je normalno i ne utječe na Vašu dozu.



Uvijek motrite brojčanik doze kako biste znali koliko odmjernih koraka injicirate. Gumb za doziranje držite pritisnutim dok brojčanik doze ne pokaže 0. Ako se brojčanik doze ne vrati na 0, nije isporučena cijela doza, što može dovesti do visoke razine šećera u krvi.

Kako prepoznati začepljenu ili oštećenu iglu?

- Ako se na brojčaniku doze ne pojavi 0 nakon neprestanog pritiskanja gumba za doziranje, možda ste koristili začepljenu ili oštećenu iglu.
- U tom slučaju - **niste** primili **nimalo** lijeka - iako se brojčanik doze pomaknuo s početne doze koju ste odabrali.

Kako postupiti sa začepljenom iglom?

Promijenite iglu kako je opisano u dijelu 5. i ponovite sve korake počevši od dijela 1: Pripremite brizgalicu s novom iglom. Provjerite jeste li odabrali cijelu dozu koju trebate.

Nikada ne dirajte brojčanik doze kada injicirate lijek. Time biste mogli prekinuti injiciranje.

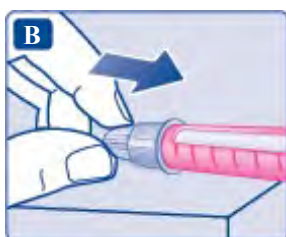


5 Nakon injiciranja

- **Uvedite vrh igle u vanjski zatvarač igle** na ravnoj površini ne dodirujući iglu ili vanjski zatvarač.



- Kad je igla pokrivena, **pažljivo gurnite vanjski zatvarač igle do kraja.**
- **Odvijte iglu** i pažljivo je bacite u otpad, sukladno uputama koje ste dobili od svog liječnika ili medicinske sestre.



- Nakon svake uporabe **vratite zatvarač brizgalice na brizgalicu** radi zaštite otopine od svjetlosti.

Nakon svakog injiciranja uvijek bacite iglu u otpad kako biste bili sigurni da ćete upotrijebiti oštru iglu i kako biste spriječili začepljenje igala. Ako je igla začepljena, **nećete** injicirati nimalo lijeka.

Kad je brizgalica prazna, bacite je u otpad **bez** nataknete igle, sukladno uputama Vašeg liječnika, medicinske sestre, ljekarnika ili u skladu s lokalnim propisima.

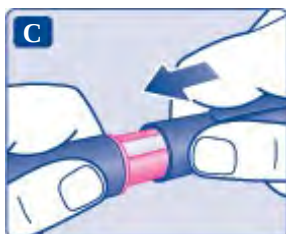


Nikada ne pokušavajte vratiti unutarnji zatvarač igle natrag na iglu. Mogli biste se ubosti na iglu.



Uvijek skinite iglu s brizgalice nakon svakog injiciranja.

Time možete spriječiti začepljenje igala, onečišćenje, infekciju, istjecanje otopine i neispravno doziranje.



Dodatne važne informacije

- **Uvijek trebate imati dodatnu brizgalicu i nove igle**, za slučaj da izgubite ili oštetite one koje koristite.
- Brizgalicu i igle uvijek čuvajte **izvan pogleda i dohvata drugih**, osobito djece.
- **Nikada ne dijelite svoju brizgalicu** s drugim osobama. Vaš lijek može naštetiti njihovu zdravlju.
- **Nikada ne dijelite svoje igle** s drugim osobama. To bi moglo dovesti do križnih infekcija.

- Osobe koje skrbe za bolesnika trebaju **biti osobito oprezne pri rukovanju rabljenim iglama** – kako bi spriječili ozljede iglom i križne infekcije.

Održavanje brizgalice

- **Ne ostavljajte brizgalicu u vozilu** ili na drugom mjestu gdje može biti prevruće ili prehladno.
- **Ne čuvajte brizgalicu na temperaturi iznad 30 °C.**
- **Ne izlažite svoju brizgalicu prašini, prljavštini ili tekućini.**
- **Nemojte prati, namakati ili podmazivati svoju brizgalicu.** Ako je potrebno, očistite je vlažnom krpicom s blagim deterdžentom.
- **Brizgalicu nemojte baciti niti s njom udarati po tvrdoj površini.** Ako Vam ispadne ili mislite da nešto nije u redu s njom, pričvrstite novu iglu i provjerite protok prije injiciranja.
- **Ne pokušavajte ponovno napuniti brizgalicu.** Nakon što se isprazni, morate je baciti u otpad.
- **Nemojte pokušavati popraviti brizgalicu niti je rastaviti.**