

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Xultophy 100 egység/ml + 3,6 mg/ml oldatos injekció.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 egység degludek inzulint\* és 3,6 mg liraglutidot\* tartalmaz az oldat milliliterenként.

\*Rekombináns DNS technológiával *Saccharomyces cerevisiae*-ben állítják elő.

3 ml-t tartalmaz előretöltött injekciós tollanként, amely megfelel 300 egység degludek inzulinnak és 10,8 mg liraglutidnak.

1 egység degludek inzulint és 0,036 mg liraglutidot tartalmaz adagolási egységként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen, izotóniás oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Xultophy a nem megfelelő glykaemiás kontrollal rendelkező 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott a glykaemiás kontrol javítására, a diétán és a testmozgáson túl, orálisan alkalmazott más antidiabetikum mellett. A kombinációban történő alkalmazással, a glikémiás kontrollra vonatkozó hatással, valamint a vizsgált populációval kapcsolatos klinikai vizsgálati eredményeket lásd a 4.4, a 4.5 és az 5.1 pontban.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

#### Adagolás

A Xultophy injekciót naponta egyszer kell beadni subcutan injekcióban. A Xultophy beadható a nap bármely szakában, lehetőleg mindennap ugyanabban az időben.

A Xultophy injekciót az egyes betegek egyéni inzulinigényének megfelelően kell adagolni. Javasolt a glikémiás kontrollt az éhomi vércukorszint alapján végzett dózisbeállítással optimalizálni.

A dózis módosítására lehet szükség, fokozott fizikai aktivitás, a szokásos étrendben bekövetkező változás vagy kísérőbetegség esetén.

Azoknak a betegeknek, aki elfelejtik egy adag beadását, javasolt a kihagyott adagot akkor beadni, amint a beteg felfedezi a mulasztását, majd a szokásos napi egyszeri adagolási rendet folytatni. Az egyes injekciók között legalább 8 óras időközt mindig biztosítani kell. Ez akkor is érvényes, ha nem lehetséges a beadás mindennap ugyanabban az időpontban.

A Xultophy beadása adagolási egységenként történik. Egy adagolási egység tartalma 1 egység degludek inzulin és 0,036 mg liraglutid. Az előretöltött injekciós tollal 1–50 közötti adagolási egység (1 adagolási egységnek megfelelő lépésenként beállíthatóan) adható be egy injekcióban. A Xultophy maximális napi adagja 50 adagolási egység (50 egység degludek inzulin és 1,8 mg liraglutid). Az injekciós tollon található adagszámláló az adagolási egységek számát mutatja.

*Orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerek mellett alkalmazva*

A Xultophy injekció javasolt kezdő adagja 10 adagolási egység (10 egység degludek inzulin és 0,36 mg liraglutid).

A Xultophy adható a már folyamatban lévő orális antidiabetikus kezelés kiegészítésére. Ha a Xultophy injekciót szulfonilurea terápia kiegészítésére alkalmazzák, megfontolandó a szulfonilurea dózisának a csökkentése (lásd 4.4 pont).

*Átállítás GLP-1-receptor-agonistáról*

A GLP-1-receptor-agonistával végzett kezelést abba kell hagyni a Xultophy injekcióval történő kezelés elkezdése előtt. GLP-1-receptor-agonistáról való átállítás esetén a Xultophy javasolt kezdő adagja 16 adagolási egység (16 egység degludek inzulin és 0,6 mg liraglutid) (lásd 5.1 pont). Nem szabad túllépni a javasolt kezdő adagot. Hosszú hatástartamú (pl. heti egyszeri adagolású) GLP-1-receptor-agonistáról való átállításkor az elhúzódó hatást figyelembe kell venni. A Xultophy injekcióval történő kezelést abban az időpontban kell elkezdeni, amikor a hosszú hatástartamú GLP-1-receptor-agonista következő adagját kellene alkalmazni. Az átállítás ideje alatt és az azt követő hetekben a vércukorszint szoros monitorozása ajánlott.

*Átállítás más olyan inzulin-adagolási rendről, amelynek egyik komponense bázisinzulin*

Más inzulin-adagolási renddel végzett kezelést abba kell hagyni a Xultophy injekcióval történő kezelés elkezdése előtt. Olyan egyéb inzulinkezelés esetén, ami bázisinzulin komponenst tartalmaz, az átállításkor a Xultophy javasolt kezdő adagja 16 adagolási egység (16 egység degludek inzulin és 0,6 mg liraglutid) (lásd 4.4 és 5.1 pont). Nem szabad túllépni a javasolt kezdő adagot, de a kiválasztott esetekben lehet csökkenteni az adagot a hypoglykaemia elkerülése érdekében. Az átállítás ideje alatt és az azt követő hetekben a vércukorszint szoros monitorozása ajánlott.

### Különleges betegcsoportok

*Idősek ( $\geq 65$  év)*

A Xultophy alkalmazható idős betegeknél. A vércukorszint fokozott monitorozására és az adag egyéni beállítására van szükség.

*Vesekárosodás*

Enyhe, közepes fokú vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén a vércukorszint fokozott monitorozására és az adag egyéni beállítására van szükség. A Xultophy nem javallott végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek kezelésére (lásd 5.1 és 5.2 pont).

*Májkárosodás*

A Xultophy alkalmazható enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. A vércukorszint fokozott monitorozására és az adag egyéni beállítására van szükség.

A liraglutid komponens miatt a Xultophy nem javasolt olyan betegek kezelésére, akiknél súlyos májkárosodás áll fenn (lásd 5.2 pont).

*Gyermekek és serdülők*

A Xultophy injekciónak gyermekek és serdülők esetén nincs releváns alkalmazása.

### Az alkalmazás módja

A Xultophy kizárólag subcutan alkalmazásra való. A Xultophy injekciót tilos intravénásan vagy intramuszkulárisan alkalmazni.

A Xultophy injekciót subcutan kell beadni a combba, a felkarba vagy a hasba. A lipodystrophia és a cutan amyloidosis (lásd 4.4 és 4.8 pont) kockázatának csökkentése érdekében az injekció beadási helyét mindig változtatni kell ugyanazon a régió belül. Az alkalmazásról szóló további információkkal kapcsolatban lásd a 6.6 pontot.

A Xultophy injekciót tilos az előretöltött injekciós toll patronjából egy fecskendőbe szívni (lásd 4.4 pont).

A betegeket utasítani kell arra, hogy mindig új tűt használjanak. Az inzulinadagoló injekciós tollhoz való tű ismételt használata növeli a tű elzáródásának a veszélyét, ami alul- vagy felüldozírozást okozhat. Tűelzáródás esetén a betegnek a betegtájékoztatóval együtt kapott használati utasításban leírt utasításokat kell követnie (lásd 6.6 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény egyik vagy mindkét hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

A Xultophy injekciót nem szabad alkalmazni 1-es típusú diabeteses betegek esetén, illetve diabeteses ketoacidosis kezelésére.

#### Hypoglykaemia

Hypoglykaemia akkor jelentkezhet, ha a Xultophy adagja magasabb a szükségesnél. Az étkezés kihagyása, vagy a nem tervezett, fokozott testmozgás hypoglykaemiához vezethet. Szulfonilureával való együttes alkalmazás esetén a hypoglykaemia kockázata csökkenthető a szulfonilurea dózisának csökkentésével. Egyidejű vesebetegség, májbetegség vagy a mellékvesét, az agyalapimirigyet vagy a pajzsmirigyet érintő társbetegség szükségessé teheti a Xultophy adagjának módosítását. Azok a betegek, akiknél jelentősen javult a glikémiás kontroll (például az intenzív kezelés következtében), a hypoglykaemiára figyelmeztető szokásos tünetek megváltozását tapasztalhatják, és ennek megfelelően kell őket tanáccsal ellátni. Régóta fennálló diabetes esetén megszűnhetnek a hypoglykaemiára figyelmeztető szokásos tünetek (lásd 4.8 pont). A Xultophy hosszú hatástartama késleltetheti a hypoglykaemia rendeződését.

#### Hyperglykaemia

A nem megfelelő adagolás, és/vagy az antidiabetikus kezelés megszakítása hyperglykaemiához és potenciálisan hyperosmolaris comához vezethet. A Xultophy megvonása esetén gondoskodni kell az alternatív antidiabetikus kezelés megkezdésére vonatkozó utasítások követéséről. Továbbá egyidejű betegségek, különösen a fertőzések hyperglykaemiához vezethetnek, és így megnövelhetik az antidiabetikus gyógyszerek iránti szükségletet. A hyperglykaemia első tünetei rendszerint fokozatosan, órák, illetve napok alatt alakulnak ki, és a következők lehetnek: szomjúságérzés, gyakori vizeletürítés, hányinger, hányás, álmoság, kipirult és száraz bőr, szájszárazság, étvágytalanság, valamint acetonos lehelet.

Súlyos hyperglykaemia esetén megfontolandó gyors hatású inzulin alkalmazása. A kezeletlen hyperglykaemiás események végül hyperosmolaris comához, illetve diabeteses ketoacidosishoz vezetnek, ami potenciálisan halálos.

#### A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

A betegeket fel kell szólítani, hogy folyamatosan váltogassák az injekció beadási helyét a lipodystrophia és a cutan amyloidosis kockázatának csökkentése érdekében. Ha ilyen reakciókat mutató helyekre adják be az inzulin-injekciókat, fennáll az inzulin késleltetett felszívódásának kockázata, ami ronthatja a glykaemiás kontrollt. Beszámoltak arról, hogy hypoglykaemiához vezetett, amikor a beteg hirtelen olyan injekciós helyre váltott, amely nem volt érintett ilyen elváltozás által.

Az injekciós hely egy ilyen elváltozás által érintett területről egy nem érintett területre történő váltása után a vércukorszint monitorozása javasolt, és mérlegelhető az antidiabetikus gyógyszerek dózisának módosítása is.

### A pioglitazon egyidejű alkalmazása inzulinkészítményekkel

Inzulinkészítmények és pioglitazon egyidejű alkalmazása során néhány esetben szívelégtelenség kialakulásáról számoltak be, különösen olyan betegekkel kapcsolatban, akiknél már fennálltak a szívelégtelenségre hajlamosító kockázati tényezők. A Xultophy és a pioglitazon egyidejű alkalmazásának mérlegelése során ennek lehetőségére mindig gondolni kell. Amennyiben a két gyógyszer kombinációját alkalmazzák, a beteget megfigyelés alatt kell tartani a szívelégtelenség jeleinek és tüneteinek megjelenése, a testtömeggyarapodás és az oedéma kialakulása szempontjából. A pioglitazon-kezelést fel kell függeszteni, ha a szívbetegség tüneteiben bármilyen rosszabbodás tapasztalható.

### Szembetegség

Az inzulinnal (a Xultophy egyik hatóanyaga) végzett kezelés intenzifikálása következtében hirtelen javuló glykaemiás kontroll a diabeteses retinopathia átmeneti rosszabbodásával társulhat, míg a hosszú távon jó glykaemiás kontroll csökkenti a diabeteses retinopathia súlyosbodásának kockázatát.

### Antitestek képződése

A Xultophy alkalmazása a degludek inzulin elleni és/vagy a liraglutid elleni antitestek képződését okozhatja. Ritka esetekben ilyen antitestek jelenléte a Xultophy adagjának módosítását teheti szükségessé a hyper- vagy hypoglykaemia hajlam korrekciója érdekében. Igen kevés betegnél jelentek meg a Xultophy injekcióval történő kezeléskor degludek inzulin elleni antitestek, a humán inzulinnal keresztreakciót mutató antitestek és/vagy liraglutid elleni antitestek. Az antitestek képződése nem járt a Xultophy csökkent hatékonyságával.

### Akut pancreatitis

GLP-1-receptor-agonisták, köztük a liraglutid, alkalmazásakor akut pancreatitist figyeltek meg. A betegek figyelmét fel kell hívni az akut pancreatitis jellegzetes tüneteire. Pancreatitis gyanúja esetén a Xultophy injekcióval történő kezelést abba kell hagyni; az akut pancreatitis igazolása esetén nem szabad újra elkezdeni a Xultophy injekcióval történő kezelést.

### Pajzsmiriggyel kapcsolatos nemkívánatos események

A pajzsmiriggyel kapcsolatos nemkívánatos eseményeket (pl. strumát) jelentettek, a GLP-1-receptor-agonistákkal – köztük a liraglutiddal – végzett klinikai vizsgálatok során, és különösen azoknál a betegeknél, akiknek már fennálló pajzsmirigybetegsége volt. Ezért ezeknél a betegeknél a Xultophy alkalmazásakor óvatosság szükséges.

### Gyulladásos bélbetegség és diabeteses gastroparesis

Nincs tapasztalat a Xultophy alkalmazásáról olyan betegeknél, akik gyulladásos bélbetegségben vagy diabeteses gastroparesisben szenvednek. Ezért az ilyen betegek esetében nem javasolt a Xultophy alkalmazása.

### Dehidratatio

A GLP-1-receptor-agonistákkal, köztük a liraglutiddal (a Xultophy egyik összetevője) végzett klinikai vizsgálatok során dehidratatio okozta panaszokat és tüneteket, köztük vesekárosodást és akut veseelégtelenséget jelentettek. A Xultophy injekcióval történő kezelésben részesülő betegeket tájékoztatni kell az emésztőrendszeri mellékhatásokat kísérő dehidratatio várható kockázatáról, és a folyadékvesztés elkerülése érdekében óvintézkedéseket kell tenni.

### A gyógyszerelési hibák elkerülése

A betegeket utasítani kell, hogy minden egyes injekció beadása előtt ellenőrizzék az injekciós toll címkéjét, nehogy véletlenül összetévezzék a Xultophy injekciót más injekciós diabetes-készítménnyel.

A betegeknek az injekciós toll adagszámlálóján vizuálisan kell ellenőrizniük a beállított adagolási egységek számát. Ezért a betegek öninjekciózásának feltétele, hogy le tudják olvasni az injekciós toll adagszámlálóját. A vak vagy gyengén látó betegeket arra kell utasítani, hogy mindig kérjenek segítséget egy jól látó és az inzulinadagoló eszköz használatára kiképzett személytől.

Az adagolási hibák és a potenciális túladagolás elkerülése érdekében a betegeknek és az egészségügyi szakembereknek sohasem szabad egy fecskendő segítségével kiszívni a gyógyszert az előretöltött injekciós tollban lévő patronból.

Tűelzáródás esetén a betegnek a betegtájékoztatóval együtt kapott használati utasításban leírt utasításokat kell követnie (lásd 6.6 pont).

### Nem vizsgált betegcsoportok

Nem vizsgálták a Xultophy injekcióval történő kezelésre való átállítást olyan betegeknél, akik kevesebb mint 20, illetve több mint 50 egység bázisinzulint kaptak.

Nem áll rendelkezésre terápiás tapasztalat olyan betegekre vonatkozóan, akik NYHA (New York Heart Association) IV stádiumú pangásos szívelégtelenségben szenvednek, ezért a Xultophy alkalmazása nem javallott ezeknél a betegeknél.

### Segédanyagok

A Xultophy kevesebb mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz, ezért a gyógyszer gyakorlatilag „nátriummentes”.

### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Farmakodinámiás interakciók

A Xultophy alkalmazásával interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Többféle anyag befolyásolja a glükózanyagcserét, és ezek szükségessé tehetik a Xultophy adagjának módosítását.

A következő gyógyszerek csökkenthetik a Xultophy iránti szükségletet:

Antidiabetikus gyógyszerek, monoaminoxidáz-gátlók (MAO-gátlók), béta-blokkolók, angiotenzinkonvertáló-enzim- (ACE-) gátlók, szalicilátok, anabolikus szteroidok és szulfonamidok.

A következő gyógyszerek növelhetik a Xultophy iránti szükségletet:

Orális fogamzásgátlók, tiazidok, glükokortikoidok, pajzsmirigyhormonok, szimpatomimetikumok, növekedési hormon és danazol.

A béta-blokkolók elfedhetik a hypoglykaemia tüneteit.

Az oktreotid/lanreotid növelheti is, de csökkentheti is a Xultophy iránti szükségletet.

Az alkohol fokozhatja is, de csökkentheti is a Xultophy vércukorszint-csökkentő hatását.

## Farmakokinetikai interakciók

*In vitro* adatok arra utalnak, hogy a CYP enzimesaláddal kapcsolatban várható interakciók valószínűsége és a fehérjék megkötésével kapcsolatos farmakokinetikai gyógyszerkölsönhatások valószínűsége alacsony mind a liraglutid, mind a degludek inzulin esetében.

A liraglutid kis mértékben lassítja a gyomorürülést, ami befolyásolhatja az egyidejűleg *per os* alkalmazott gyógyszerek felszívódását. Az interakciós vizsgálatokban nem mutatták ki a felszívódás klinikailag jelentős mértékű késését.

### Warfarin és más kumarin-származékok

Interakciós vizsgálatot nem végeztek. Az alacsony oldhatóságú vagy szűk terápiás indexű hatóanyagokkal, például a warfarinnal való klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatás nem zárható ki. Amikor megkezdik a warfarinnal vagy más kumarin-származékkal kezelt betegeknél a Xultophy injekcióval történő kezelést, ajánlott az INR (International Normalised Ratio) értékének gyakoribb monitorozása.

### Paracetamol

A liraglutid nem változtatta meg a paracetamol teljes expozícióját egyetlen 1000 mg-os adag beadása után. A paracetamol  $C_{max}$  értéke kb. 31%-kal csökkent, a  $t_{max}$  medián értéke pedig legfeljebb 15 perccel később. Nem szükséges az egyidejűleg adott paracetamol dózisának módosítása.

### Atorvasztatin

A liraglutid nem módosította klinikailag jelentős mértékben az atorvasztatin teljes expozícióját 40 mg atorvasztatin egyszeri dózisa után. Ezért nem szükséges az atorvasztatin dózisának módosítása, ha liraglutiddal együtt adják. Liraglutiddal történő alkalmazáskor az atorvasztatin  $C_{max}$ -értéke 38%-kal csökkent, a  $t_{max}$  medián értéke pedig 1 órától 3 órára módosult.

### Grizeofulvin

A liraglutid nem módosította a grizeofulvin teljes expozícióját 500 mg grizeofulvin egyszeri dózisa után. A grizeofulvin  $C_{max}$ -értéke 37%-kal nőtt, míg a  $t_{max}$  középértéke nem változott. Nem szükséges a grizeofulvin, valamint más alacsony oldhatóságú és magas permeabilitású vegyületek dózisát módosítani.

### Digoxin

1 mg digoxin egyszeri dózisának liraglutiddal való együttes adása a digoxin AUC-értékének 16%-os csökkenését eredményezte, a  $C_{max}$  pedig 31%-kal csökkent. A digoxin maximális koncentrációjának eléréséhez szükséges idő ( $t_{max}$ ) medián értéke 1 órától 1,5 órára nőtt. Ezen eredmények alapján nem szükséges a digoxin dózisának módosítása.

### Lizinopril

20 mg lizinopril egyszeri dózisának liraglutiddal való együttes adása a lizinopril AUC-értékének 15%-os csökkenését eredményezte, a  $C_{max}$  pedig 27%-kal csökkent. A lizinopril  $t_{max}$  medián értéke 6 órától 8 órára nőtt a liraglutid hatására. Ezen eredmények alapján nem szükséges a lizinopril dózisának módosítása.

### Orális fogamzásgátlók

A liraglutid 12%-kal, illetve 13%-kal csökkentette az etinil-ösztadiol, illetve a levonorgesztrel  $C_{max}$ -értékét egy orális fogamzásgátló készítmény egyszeri dózisának alkalmazását követően. Mindkét vegyület  $t_{max}$ -értéke 1,5 órával nőtt a liraglutid hatására. Nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást sem az etinil-ösztadiol, sem a levonorgesztrel teljes expozíciójára. Ezért liraglutiddal való együttes alkalmazás esetén várhatóan nem módosul a fogamzásgátló hatás.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Terhesség

Nincs klinikai tapasztalat a Xultophy, a degludek inzulin, sem a liraglutid terhes nőknél történő alkalmazásával. Ha a beteg gyermeket szeretne vagy várandós lesz, a Xultophy injekcióval történő kezelést abba kell hagyni.

A degludek inzulinnal végzett állatkísérletes reprodukciós vizsgálatok az embriotoxikus vagy a teratogén hatást tekintve nem mutattak ki különbséget a degludek inzulin és a humán inzulin között. A liraglutiddal végzett állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak, lásd 5.3 pont. Nem ismert a potenciális kockázat az emberekre vonatkozóan.

### Szoptatás

Nincs klinikai tapasztalat a Xultophy szoptatás alatt történő alkalmazásával kapcsolatban. Nem ismert, hogy a degludek inzulin vagy a liraglutid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A tapasztalatok hiánya miatt a Xultophy injekciót nem szabad a szoptatás időszaka alatt alkalmazni.

Patkányok esetében a degludek inzulin kiválasztódik az anyatejbe; az anyatejben kisebb a koncentrációja, mint a plazmában. Állatkísérletek azt mutatták, hogy a liraglutid, valamint a szoros strukturális kapcsolatban álló metabolitok anyatejbe történő átjutása csekély mértékű. Nem klinikai vizsgálatok során a liraglutid-kezeléssel összefüggő neonatális testnövekedés-visszamaradást figyeltek meg szoptatott patkányutódoknál (lásd 5.3 pont).

### Termékenység

Nincs klinikai tapasztalat a Xultophy termékenységre gyakorolt hatásával kapcsolatban.

A degludek inzulinnal végzett állatkísérletes reprodukciós vizsgálatok nem mutattak ki káros hatásokat a termékenység tekintetében. A beágyazódott élő embriók számának enyhe csökkenésétől eltekintve, a liraglutiddal végzett állatkísérletek nem igazoltak káros hatásokat a termékenység tekintetében.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A hypoglykaemia következtében a beteg koncentráció képessége és reakciókészsége romolhat. Ez kockázatot jelenthet azokban az esetekben, amikor ez a képesség különösen fontos (pl. gépjárművezetés vagy gépek kezelése).

A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy fokozott elővigyázatossággal igyekezzenek elkerülni a hypoglykaemiát vezetéskor. Ez különösen azok esetében fontos, akik nem vagy csak csökkent mértékben képesek a hypoglykaemia figyelmeztető jeleinek észlelésére, valamint akiknek gyakran vannak hypoglykaemiás epizódjai. Ilyen esetekben meg kell fontolni a gépjárművezetésre vonatkozó ajánlást.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A Xultophy klinikai fejlesztési programjában körülbelül 1900 beteget kezeltek Xultophy injekcióval.

A Xultophy injekcióval történő kezelés során leggyakrabban jelentett mellékhatások a hypoglykaemia és az emésztőrendszeri mellékhatások voltak (lásd alább a „Egyes kiemelt mellékhatások leírása” című szakaszt).



## A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Xultophy injekcióval történő kezeléssel összefüggő mellékhatások a lenti táblázatban vannak felsorolva, szervrendszeri kategória és gyakoriság szerint. A gyakorisági kategóriák meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ); illetve nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

### **1. táblázat: A III-as fázisú, kontrollos vizsgálatokban jelentett mellékhatások**

<b>MedDRA szervrendszeri kategória</b>	<b>Gyakoriság</b>	<b>Mellékhatás</b>
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Urticaria
	Nem gyakori	Túlérzékenység
	Nem ismert	Anaphylaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypoglykaemia
	Gyakori	Csökkent étvágy
	Nem gyakori	Dehydratio
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Szédülés
	Nem gyakori	Ízérzés zavara
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hányinger, hasmenés, hányás, székrekedés, dyspepsia, gastritis, hasi fájdalom, gastrooesophagealis reflux betegség, abdominalis distensio
	Nem gyakori	Eructatio, flatulencia
	Nem ismert	Pancreatitis (beleértve a necrotizáló pancreatitist is) A gyomorürülés lassulása
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	Cholelithiasis
	Nem gyakori	Cholecystitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Kiütés
	Nem gyakori	Viszketés
	Nem gyakori	Szerzett lipodystrophia
	Nem ismert	Cutan amyloidosis <sup>†</sup>
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Reakció az injekció beadásának helyén
	Nem ismert	Perifériás oedema
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett lipázszint
	Gyakori	Emelkedett amilázszint
	Nem gyakori	Emelkedett szívfrekvencia

<sup>†</sup> Forgalomba hozatal után jelentett mellékhatás

### Egyes kiemelt mellékhatások leírása

#### *Hypoglykaemia*

Hypoglykaemia jelentkezhet, ha a Xultophy adagja magasabb a szükségesnél. A súlyos hypoglykaemia eszméletvesztéshez és/vagy görcsökhöz vezethet, és átmeneti vagy tartós agykárosodást vagy akár halált is okozhat. A hypoglykaemia tünetei általában hirtelen jelentkeznek. Ezek a következők lehetnek: hideg verejtékezés, hűvös és sápadt bőr, kimerültség, idegesség vagy remegés, szorongás, szokatlan fáradtság vagy gyengeség, zavartság, koncentrációs nehézség, álmoság, rendkívül erős éhség, látászavarok, fejfájás, hányinger és szívdobogásérzés. A hypoglykaemia gyakoriságáról lásd az 5.1 pontot.

#### *Allergiás reakciók*

A Xultophy injekcióval történő kezelés során felléptek allergiás reakciók [például a következő jelekkel és tünetekkel: urticaria (a Xultophy injekcióval történő kezelésben részesülő betegek 0,3%-ában), kiütés (0,7%), viszketés (0,5%), illetve az arc duzzanata (0,2%)]. A forgalmazás megkezdése óta a

liraglutid alkalmazása során néhány esetben anaphylaxiás reakciót jelentettek további tünetekkel, mint például hypotensio, szívdobogásérzés, dyspnoe és oedema. Az anaphylaxiás reakció akár életveszélyes is lehet.

#### *Emésztőrendszeri mellékhatások*

Az emésztőrendszeri mellékhatások gyakrabban fordulhatnak elő a Xultophy injekcióval történő kezelés kezdetén, és a kezelés folytatása során, néhány nap vagy hét elteltével, általában megszűnnek. A betegek 7,8%-ánál számoltak be hányingerről, amely a legtöbb esetben átmeneti volt. A hetenként, a kezelés során bármikor hányingerről beszámoló betegek aránya 4% alatt volt. A betegek 7,5%-ánál számoltak be hasmenésről és 3,9%-uknál hányásról. A hányinger és a hasmenés gyakorisága a Xultophy esetében a „gyakori” kategóriába esett, a liraglutid esetében pedig a „nagyon gyakori” kategóriába. Ezen kívül székrekedést, dyspepsiát, gastritist, hasi fájdalmat, gastrooesophagealis reflux betegséget, abdominalis distenziót, eructatiót, flatulenciát, és csökkent étvágyat jelentettek a Xultophy injekcióval történő kezelésben részesült betegek legfeljebb 3,6%-ánál.

#### *Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók*

A Xultophy injekcióval kezelt betegek esetében a betegek legfeljebb 2,6%-ánál fordultak elő reakciók az injekció helyén (többek között haematoma, fájdalom, vérzés, erythema, csomók, duzzanat, a bőr elszíneződése, viszketés, melegség és terime az injekció helyén). Ezen reakciók általában enyhék és átmeneti jellegűek voltak, és rendszerint megszűnnek a kezelés folytatása során.

#### *A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei*

Lipodystrophia (beleértve a lipohypertrophiát és a lipoatrophiát is) és cutan amyloidosis alakulhat ki az injekció helyén, késleltetve az inzulin helyi felszívódását. Az injekció beadási helyének folyamatos változtatása a megadott területen belül csökkentheti vagy megelőzheti ezeket a reakciókat (lásd 4.4 pont).

#### *Emelkedett szívfrekvencia*

A Xultophy injekcióval végzett klinikai vizsgálatokban megfigyelték a szívfrekvencia emelkedését a vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest átlagosan 2–3 ütés/perccel. A liraglutidnál (a Xultophy egyik hatóanyaga), a megemelkedett szívfrekvencia által a cardiovascularis események kockázatára gyakorolt, hosszú távú klinikai hatást nem észleltek a LEADER vizsgálatban (lásd 5.1 pont).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

A Xultophy túladagolásával kapcsolatban korlátozott adatok állnak rendelkezésre.

Hypoglykaemia jelentkezhet, ha a beteg a szükségesnél több Xultophy injekciót kap.

- Az enyhe hypoglykaemiás epizódokat glükóz vagy egyéb cukortartalmú élelmiszer szájon át történő adásával lehet kezelni. Ajánlatos ezért, hogy a beteg állandóan hordjon magánál cukortartalmú élelmiszert.
- A súlyos hypoglykaemiás rosszullétek, amikor a beteg nem tudja önmagát kezelni, kezelhetők erre kiképzett személy által intramuscularisan, subcutan vagy intranasalisán beadott glükagonnal vagy egészségügyi szakember által intravénásan beadott glükózzal. Intravénásan glükózt kell adni, ha a beteg 10–15 percen belül nem reagál a glükagonra. Miután a beteg visszanyerte az eszméletét, a visszaesés megelőzése érdekében ajánlatos a szájon át történő szénhidrátbevitel.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Cukorbetegség kezelésére szolgáló gyógyszerek. Injekciós formájú, hosszú hatástartamú inzulinek és inzulinanalogok. ATC kód: A10AE56

#### Hatásmechanizmus

A Xultophy kombinációs készítmény; degludek inzulint és liraglutidot tartalmaz, amelyek hatásmechanizmusai kiegészítik egymást a glykaemiás kontroll javításában.

A degludek inzulín bázisinzulín, amely subcutan injekciót követően oldható multi-hexamereket képez, és az így keletkező depóból a degludek inzulín folyamatosan és lassan szívódik fel a keringésbe, ami a degludek inzulín lapos, stabil, az egyes napok közötti csekély változékonyságú vércukorszint-csökkentő hatásához vezet.

A degludek inzulín specifikusan kötődik a humán inzulínreceptorhoz, és ugyanolyan farmakológiai hatásokat fejt ki, mint a humán inzulín.

A degludek inzulín vércukorszint-csökkentő hatása annak köszönhető, hogy egyrészt az izom- és zsírszövetekben található receptorokhoz való kötődése után a sejtek glükóz felvétele fokozódik, másrészt ezzel egyidejűleg gátolja a májból történő glükóz kibocsátást.

A liraglutid egy glükagon-szerű peptid-1- (GLP-1-) analóg, a humán GLP-1-hez viszonyított 97%-os szekvencia-homológiával, amely a GLP-1-receptorhoz kötődik és aktiválja azt. A subcutan beadást követően a megnyújtott hatásprofil három mechanizmuson alapul: önasszociáció, amely lassú felszívódást eredményez; albuminhoz kötődés; valamint magasabb enzimatikus stabilitás a dipeptidil-peptidáz IV (DPP-IV) és a neutrális endopeptidáz (NEP) enzimekkel szemben, ami hosszú plazma felezési időt eredményez.

A liraglutid hatását a GLP-1-receptorokkal való specifikus kölcsönhatás közvetíti; és azáltal javítja a glykaemiás kontrollt, hogy csökkenti a vér éhomi és postprandiális glükózszintjét. A liraglutid glükózfüggő módon stimulálja az inzulín-elválasztást és glükózfüggő módon csökkenti a túlzottan magas glükagon-elválasztást. Így, amikor magas a vér glükózszintje, stimulálódik az inzulín-elválasztás, és gátolódik a glükagon-elválasztás. Hypoglykaemia alatt, az előbbivel ellentétesen, a liraglutid csökkenti az inzulín-elválasztást, de nem mérsékeli a glükagon-elválasztást. A vércukorszint csökkentésének mechanizmusában szerepet játszik a gyomor ürülésének kismértékű késleltetése is.

A liraglutid az étvágyat csökkentő és az energiabevitelt mérséklő folyamatokon keresztül csökkenti a testtömeget és a testzsírtömeget.

A GLP-1 az étvágy és a táplálékbevitel egy élettani regulátora, de a pontos hatásmechanizmus nem teljesen tisztázott. Állatkísérletekben a liraglutid perifériás alkalmazása az étvágy szabályozásában résztvevő specifikus agyterületeken történő felvételhez vezetett, ahol a liraglutid a GLP-1-receptor specifikus aktiválásán keresztül megnövelte a legfontosabb jóllakottságjelet és lecsökkentette a legfontosabb éhségjelet, ezáltal a testtömeget csökkenéséhez vezetve.

A GLP-1-receptorok a szív, az érrendszer, az immunrendszer és a vesék specifikus lokalizációin is expresszálódnak. Az atherosclerosis egérmodelljében a liraglutid megelőzte az aorta plakk progresszióját, és csökkentette a gyulladást a plakkon belül. Ezenfelül a liraglutid jótékony hatást gyakorolt a plazmalipidekre. A már fennálló plakkok méretét a liraglutid nem csökkentette.

## Farmakodinámiás hatások

A Xultophy stabil farmakodinámiás profillal rendelkezik, a hatástartama a degludek inzulin és a liraglutid egyedi hatásprofiljainak kombinációját tükrözve lehetővé teszi a Xultophy alkalmazását naponta egyszer, bármelyik napszakban, étkezéstől függetlenül. A Xultophy oly módon javítja a glykaemiás kontrollt, hogy tartósan csökkenti az éhomi vércukorszintet és a postprandiális vércukorszintet minden étkezés után.

A postprandiális vércukorszint csökkenését igazolták egy 4 órás, standardizált étkezés utáni részvizsgálatban olyan betegeknél, akik csak metformint vagy ezen kívül pioglitazont is kaptak, és ezekkel nem sikerült beállítani a vércukorszintjüket. A Xultophy szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a postprandiális vércukorszint-növekedést (4 órás átlag), mint a degludek inzulin. A Xultophy és a liraglutid esetében hasonlóak voltak az eredmények.

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Xultophy hatásosságát és biztonságosságát hét, randomizált, kontrolllos, párhuzamos elrendezésű III. fázisú vizsgálatot értékelték 2-es típusú cukorbetegség különböző csoportjain, ahol a csoportokat a korábbi antidiabetikus kezelés alapján definiálták. A komparátorkezelések a következőket tartalmazták: bázisinzulin, GLP-1-receptor-agonistával végzett kezelés, placebo és egy bázis-bolus adagolási renddel végzett kezelés. A klinikai vizsgálatok 26 hétig tartottak és vizsgálatonként 199 – 833 beteget soroltak be véletlenszerűen Xultophy injekcióval történő kezelésre. Az egyik klinikai vizsgálat időtartamát 52 hétre meghosszabbították. Mindegyik klinikai vizsgálatban a kezdő dózis az alkalmazási előírásnak megfelelő volt, és heti kétszeri Xultophy titrációs adagolási rendet alkalmaztak (lásd 2. táblázat). Ugyanezt a titrációs algoritmust alkalmazták a bázisinzulin komparátorok esetében is. Hat vizsgálatban a – glikohaemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) révén mért – glykaemiás kontroll klinikailag és statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulását okozta a Xultophy, a komparátorhoz képest, míg egy klinikai vizsgálat esetében a HbA<sub>1c</sub> mindkét vizsgálati ágban hasonló mértékben csökkent.

### **2. táblázat: A Xultophy adagjának titrálása**

Reggeli előtti plazma glükóz*		Dózismódosítás (hetente kétszer)
mmol/l	mg/dl	Xultophy (adagolási egységek száma)
< 4,0	< 72	-2
4,0–5,0	72–90	0
> 5,0	> 90	+2

\*A beteg által mért vércukorszint. Abban a klinikai vizsgálatban, amelyben a Xultophy injekciót szulfonilurea-kezelés mellé kiegészítésként alkalmazva vizsgálták, a célérték 4,0 – 6,0 mmol/l volt.

#### • Glykaemiás kontroll

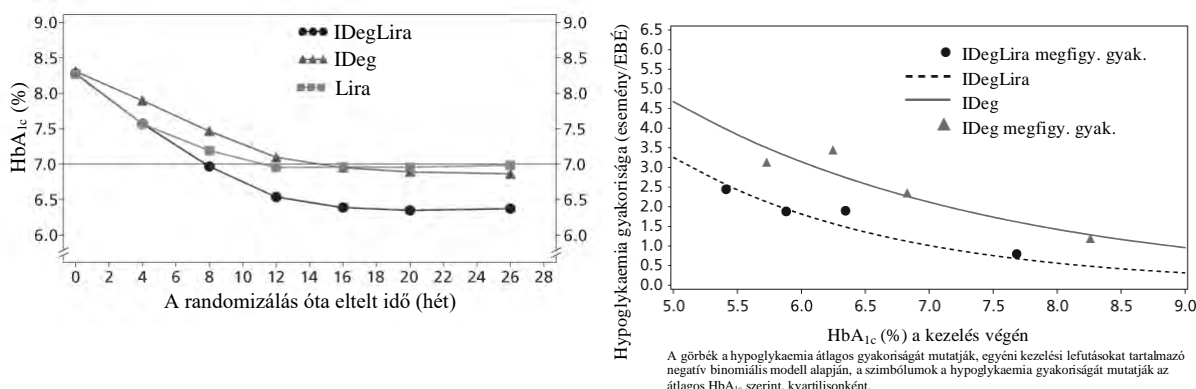
##### *Orális vércukorszint-csökkentő gyógyszerek mellett alkalmazva*

A csak metforminnal vagy a metforminnal és pioglitazonnal végzett kezelés kiegészítése Xultophy injekcióval egy 26 hetes randomizált, kontrolllos, nyílt klinikai vizsgálatban azt eredményezte, hogy a Xultophy injekcióval történő kezelésben részesülő betegek 60,4%-a úgy érte el a célként kitűzött HbA<sub>1c</sub> < 7% értéket, hogy nem lépett fel igazolt hypoglykaemiás epizód. Ez az arány szignifikánsan magasabb volt, mint a degludek inzulin esetében megfigyelt arány (40,9%, esélyhányados: 2,28, p < 0,0001), és hasonló volt a liraglutid esetében megfigyelt arányhoz (57,7%, esélyhányados: 1,13, p < 0,3184). A vizsgálat legfontosabb eredményeit az 1. ábra és a 3. táblázat tartalmazza.

Az igazolt hypoglykaemia ritkábban fordult elő a Xultophy injekcióval történő kezelés esetén, mint a degludek inzulin esetén, függetlenül a glikémiás kontrolltól, lásd az 1. ábrát. A súlyos hypoglykaemia (definíció szerint: más személy segítségét igénylő epizód) expozíciós betegévenkénti gyakorisága (a betegek aránya százalékban) a Xultophy esetén 0,01 (825-ből 2 beteg), a degludek inzulin esetén 0,01 (412-ből 2 beteg), illetve a liraglutid esetén 0,00 (412-ből 0 beteg) volt. Az éjszakai hypoglykaemiás események gyakorisága hasonló volt a Xultophy injekcióval történő kezelésben részesülő és a degludek inzulinnal kezelt betegek esetében.

A Xultophy injekcióval történő kezelésben részesülő betegek összesen kevesebb emésztőrendszeri mellékhatást tapasztaltak, mint a liraglutid-kezelésben részesülő betegek. Ezt okozhatja az, hogy a Xultophy alkalmazásakor a kezelés elején lassabban emelték a készítmény liraglutid összetevőjének dózisait, mint a csak liraglutiddal kezelt betegek esetében.

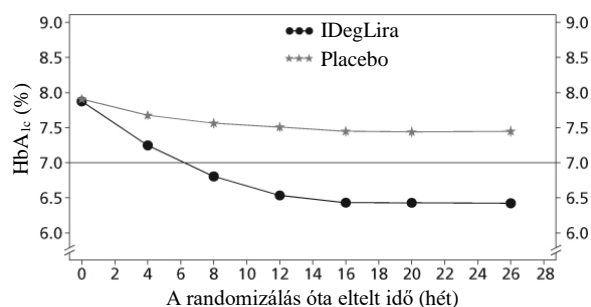
A Xultophy hatásossága és biztonságossága megmaradt a kezelés 52 hetén keresztül. A HbA<sub>1c</sub> csökkenése a vizsgálat kezdetétől az 52. hétre 1,84% volt a Xultophy esetében; a becsült kezelési különbség -0,65% volt a liraglutidhoz képest ( $p < 0,0001$ ), illetve -0,46% a degludek inzulinhoz képest ( $p < 0,0001$ ). A betegek testtömege 0,4 kg-mal csökkent, a becsült kezelési különbség a Xultophy és a degludek inzulin között -2,80 kg volt ( $p < 0,0001$ ). Az igazolt hypoglykaemia gyakorisága expozíciós betegévenként 1,8 esemény maradt, ami a teljes kockázat szignifikáns csökkenése a degludek inzulinnal kezelt csoportban tapasztalt, igazolt hypoglykaemia gyakoriságához képest.



IDegLira = Xultophy, IDeg = degludek inzulin, Lira = liraglutid, megfigy. gyak. = megfigyelt gyakoriság, EBÉ = expozíciós betegév

**1. ábra: A HbA<sub>1c</sub> (%) átlaga a kezelés kezdete óta eltelt hetek függvényében (a bal oldalon) és az igazolt hypoglykaemia gyakorisága expozíciós betegévenként, a HbA<sub>1c</sub> (%) átlagának függvényében (a jobb oldalon), 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek esetében, akiknél a metformin önmagában vagy a metformin pioglitazonnal együtt adva nem biztosított megfelelő kontrollt**

A csak szulfonilureával vagy szulfonilureával és metforminnal végzett kezelés kiegészítéseként adott Xultophy injekciót tanulmányozták egy 26 hetes, randomizált, placebo-kontrollos, kettős vak, klinikai vizsgálatban. A vizsgálat legfontosabb eredményeit a 2. ábra és a 3. táblázat tartalmazza.



IDegLira = Xultophy

**2. ábra: A HbA<sub>1c</sub> (%) átlaga a kezelés kezdete óta eltelt hetek függvényében, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek esetében, akiknél a szulfonilurea önmagában vagy a szulfonilurea és a metformin nem biztosított megfelelő kontrollt**

A súlyos hypoglykaemia gyakorisága expozíciós betegévenként (a betegek százalékos aránya) a Xultophy csoportban 0,02 volt (288-ból 2 beteg), a placebo-csoportban pedig 0,00 (146-ból 0 beteg).

**3. táblázat: A 26. hétről származó eredmények – orális vércukorszint csökkentő gyógyszerekkel végzett kezelés kiegészítése**

	Metforminnal ± pioglitazonnal végzett kezelés kiegészítése			Szulfonilureával ± metforminnal végzett kezelés kiegészítése	
	Xultophy	Degludek inzulin	Liraglutid	Xultophy	Placebo
<b>N</b>	833	413	414	289	146
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b> A vizsgálat kezdetétől a végéig Átlagos változás Becsült különbség	8,3→6,4 -1,91	8,3→6,9 -1,44 -0,47 <sup>AB</sup> [-0,58; -0,36]	8,3→7,0 -1,28 -0,64 <sup>AB</sup> [-0,75; -0,53]	7,9→6,4 -1,45	7,9→7,4 -0,46 -1,02 <sup>AB</sup> [-1,18; -0,87]
<b>A HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% célt elérő betegek (%)</b> Összes beteg Becsült esélyhányados	80,6	65,1 2,38 <sup>B</sup> [1,78; 3,18]	60,4 3,26 <sup>B</sup> [2,45; 4,33]	79,2	28,8 11,95 <sup>B</sup> [7,22; 19,77]
<b>A HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5% célt elérő betegek (%)</b> Összes beteg Becsült esélyhányados	69,7	47,5 2,82 <sup>B</sup> [2,17; 3,67]	41,1 3,98 <sup>B</sup> [3,05; 5,18]	64,0	12,3 16,36 <sup>B</sup> [9,05; 29,56]
<b>Igazolt hypoglykaemia* gyakorisága expozíciók betegévenként (a betegek százalékos aránya)</b> Becsült arány	1,80 (31,9%)	2,57 (38,6%) 0,68 <sup>AC</sup> [0,53; 0,87]	0,22 (6,8%) 7,61 <sup>B</sup> [5,17; 11,21]	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1%) 3,74 <sup>B</sup> [2,28; 6,13]
<b>Testtömeg (kg)</b> A vizsgálat kezdetétől a végéig Átlagos változás Becsült különbség	87,2→86,7 -0,5	87,4→89,0 1,6 -2,22 <sup>AB</sup> [-2,64; -1,80]	87,4→84,4 -3,0 2,44 <sup>B</sup> [2,02; 2,86]	87,2→87,7 0,5	89,3→88,3 -1,0 1,48 <sup>B</sup> [0,90; 2,06]
<b>Éhomi vércukorszint (mmol/l)</b> A vizsgálat kezdetétől a végéig Átlagos változás Becsült különbség	9,2→5,6 -3,62	9,4→5,8 -3,61 -0,17 [-0,41; 0,07]	9,0→7,3 -1,75 -1,76 <sup>B</sup> [-2,0; -1,53]	9,1→6,5 -2,60	9,1→8,8 -0,31 -2,30 <sup>B</sup> [-2,72; -1,89]
<b>Dózis a vizsgálat végén</b> Degludek inzulin (egység) Liraglutid (mg) Becsült különbség, a degludek inzulin dózisa	38 1,4	53 - -14,90 <sup>AB</sup> [-17,14; -12,66]	- 1,8	28 1,0	- - -

A vizsgálat megkezdésére vonatkozó értékek, a vizsgálat végi értékek és a változások, ha nem állt rendelkezésre aktuális érték, az utolsó rendelkezésre álló érték továbbvitelével készültek. A 95%-os konfidenciaintervallumok szögletes zárójellel – „[]” – vannak jelölve.

\*Igazolt hypoglykaemia, definíció szerint: súlyos hypoglykaemia (más személy segítségét igényli) és/vagy enyhe hypoglykaemia (vércukorszint < 3,1 mmol/l, függetlenül a tünetektől)

<sup>A</sup> A végpont szempontjából a Xultophy igazoltan jobb volt, mint az összehasonlításként szolgáló gyógyszer

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

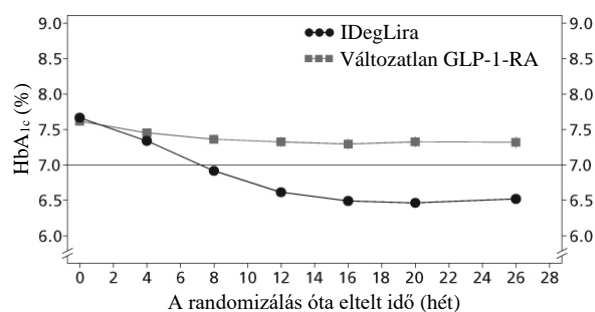
<sup>C</sup> p < 0,05

Az SGLT2i ± OAD-terápia kiegészítésére alkalmazott Xultophy illetve 100 egység/ml glargin inzulin hatásosságát és biztonságosságát összehasonlító nyílt klinikai vizsgálatban, 26 hét elteltével, a HbA<sub>1c</sub> átlagának csökkentésében a Xultophy superioritása igazolódott a glargin inzulinnal szemben, tekintettel arra, hogy -0,36%-os [-0,50; -0,21] becsült kezelési különbség mellett Xultophy injekcióval 1,9%-kal (8,2%-ról 6,3%-ra), míg glargin inzulinnal 1,7%-kal (8,4%-ról 6,7%-ra) csökkent a HbA<sub>1c</sub> átlaga. A Xultophy injekcióval történő kezelés azt eredményezte, hogy a testtömeg átlaga nem változott a kiindulási értékhez képest, szemben a glargin inzulinnal kezelt testtömegének átlagával, ahol ennek növekedése 2,0 kg volt (becsült kezelési különbség: -1,92 kg [95%-os CI: -2,64; -1,19]). A súlyos vagy vércukorértékkel igazolt tünetekkel járó hypoglykaemiát tapasztaló betegek százalékos aránya 12,9% volt a Xultophy csoportban, és 19,5% volt a glargin inzulin csoportban (a becsült kezelési arány 0,42 [95%-os CI: 0,23; 0,75] volt). A vizsgálat végén a napi inzulinadag átlaga 36 egység volt a Xultophy és 54 egység volt a glargin inzulinnal kezelt betegeknél.

### Átállítás GLP-1-receptor-agonista terápiáról

Egy 26 hetes randomizált, nyílt klinikai vizsgálatban a GLP-1-receptor-agonistáról a Xultophy injekcióra történő átállítást hasonlították össze a változatlan GLP-1-receptor-agonista-terápiával (az alkalmazási előírás szerinti adagolásban), olyan nem megfelelően beállított 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél, akiket csak GLP-1-receptor-agonistával és metforminnal (74,2%) vagy pioglitazonnal (2,5%), illetve szulfonilureával (21,2%) vagy mindkettővel együtt (2,1%) kezeltek.

A vizsgálat legfontosabb eredményeit a 3. ábra és a 4. táblázat tartalmazza.



IDegLira = Xultophy, GLP-1-RA = GLP-1-receptor-agonista

### 3. ábra: A HbA<sub>1c</sub> (%) átlaga a kezelés kezdete óta eltelt hetek függvényében, olyan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél, akiknél a GLP-1-receptor-agonista-kezelés nem biztosított megfelelő kontrollt

A súlyos hypoglykaemia gyakorisága expozíciós betegévenként (a betegek százalékos aránya) a Xultophy csoportban 0,01 (291-ből 1 beteg), a GLP-1-receptor-agonistával kezelt csoportban pedig 0,00 volt (199-ből 0 beteg).

### 4. táblázat: A 26. hétről származó eredmények – Átállítás GLP-1-receptor-agonistáról

	Átállítás GLP-1-receptor-agonistáról	
	Xultophy	GLP-1-receptor-agonista
<b>N</b>	292	146
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
A vizsgálat kezdetétől a végéig	7,8→6,4	7,7→7,4
Átlagos változás	-1,3	-0,3
Becsült különbség		-0,94 <sup>AB</sup> [-1,11; -0,78]
<b>A HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% célt elérő betegek (%)</b>		
Összes beteg	75,3	35,6
Becsült esélyhányados		6,84 <sup>B</sup> [4,28; 10,94]
<b>A HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5% célt elérő betegek (%)</b>		
Összes beteg	63,2	22,6
Becsült esélyhányados		7,53 <sup>B</sup> [4,58; 12,38]
<b>Igazolt hypoglykaemia* gyakorisága expozíciós betegévenként (a betegek százalékos aránya)</b>		
Becsült arány	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%)
		25,36 <sup>B</sup> [10,63; 60,51]
<b>Testtömeg (kg)</b>		
A vizsgálat kezdetétől a végéig	95,6→97,5	95,5→94,7
Átlagos változás	2,0	-0,8
Becsült különbség		2,89 <sup>B</sup> [2,17; 3,62]
<b>Éhomi vércukorszint (mmol/l)</b>		
A vizsgálat kezdetétől a végéig	9,0→6,0	9,4→8,8
Átlagos változás	-2,98	-0,60
Becsült különbség		-2,64 <sup>B</sup> [-3,03; -2,25]
<b>Dózis a vizsgálat végén</b>		
Degludek inzulin (egység)	43	A GLP-1 receptor agonista adagolását a kiindulási értéken hagyták, és változtatás nélkül alkalmazták a vizsgálat során.
Liraglutid (mg)	1,6	
Becsült különbség, a degludek inzulin dózisa		

A vizsgálat megkezdésére vonatkozó értékek, a vizsgálat végi értékek és a változások, ha nem állt rendelkezésre aktuális érték, az utolsó rendelkezésre álló érték továbbvitelével készültek. A 95%-os konfidenciaintervallumok szögletes zárójellel – „[]” – vannak jelölve.  
<sup>†</sup>Igazolt hypoglykaemia, definíció szerint: súlyos hypoglykaemia (más személy segítségét igényli) és/vagy enyhe hypoglykaemia (vércukorszint < 3,1 mmol/l, függetlenül a tünetektől)

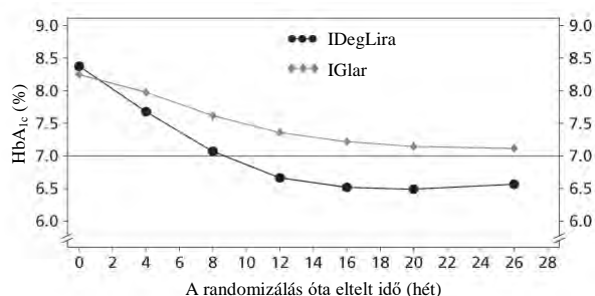
<sup>A</sup> A végpont szempontjából a Xultophy igazoltan jobb volt, mint az összehasonlításként szolgáló gyógyszer

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

#### Átállítás különböző bázisinzulin terápiákról

Egy 26 hetes klinikai vizsgálatban a (100 egység/ml) glargin inzulinról Xultophy injekcióra vagy a glargin inzulin intenzifikálására történő átállítást vizsgálták (20–50 egység) glargin inzulinnal és metforminnal nem megfelelően beállított, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. A klinikai vizsgálatban a Xultophy megengedett maximális napi adagja 50 adagolási egység volt, míg a glargin inzulinnal nem határoztak meg maximális adagot. A Xultophy injekcióval kezelt betegek 54,3%-a – glargin inzulinnal kezelt betegek 29,4%-ához viszonyítva (esélyhányados: 3,24,  $p < 0,001$ ) – úgy érte el a célként kitűzött  $HbA_{1c} < 7\%$  értéket, hogy nem lépett fel igazolt hypoglykaemiás epizód.

A vizsgálat legfontosabb eredményeit a 4. ábra és az 5. táblázat tartalmazza.



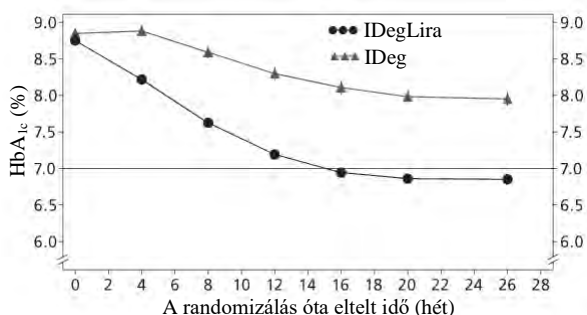
IDegLira = Xultophy, IGlar = glargin inzulin

#### 4. ábra: A $HbA_{1c}$ (%) átlaga a kezelés kezdete óta eltelt hetek függvényében, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél, akiknél a glargin inzulinnal való kezelés nem biztosított megfelelő kontrollt

A súlyos hypoglykaemia gyakorisága expozíciós betegévenként (a betegek százalékos aránya) a Xultophy csoportban 0,00 volt (278-ből 0 beteg), a glargin inzulinnal kezelt csoportban pedig 0,01 (279-ből 1 beteg). Az éjszakai hypoglykaemiás események gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt a Xultophy, mint a glargin inzulin esetén (becsült kezelési arány 0,17,  $p < 0,001$ ).

Egy második klinikai vizsgálatban, amely 26 hetes, randomizált, kettős vak vizsgálat volt, a bázisinzulinról Xultophy injekcióra vagy degludek inzulinra való átállítást vizsgálták, olyan nem megfelelően beállított 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél, akik (20–40 egység) bázisinzulinnal és metforminnal vagy ezeken kívül még szulfonilureával/gliniddel történő kezelést is kaptak. A bázisinzulin-, a szulfonilurea-, illetve a glinid-kezelést abbahagyták a randomizáláskor. A Xultophy maximális napi adagja 50 adagolási egység, a degludek inzuliné pedig 50 egység volt. A Xultophy injekcióval kezelt betegek 48,7%-a érte el a célként kitűzött  $HbA_{1c} < 7\%$  értéket úgy, hogy nem lépett fel igazolt hypoglykaemiás epizód. Ez szignifikánsan nagyobb arány, mint a degludek inzulin esetében (15,6%, esélyhányados: 5,57,  $p < 0,0001$ ). A vizsgálat legfontosabb eredményeit az 5. ábra és az 5. táblázat tartalmazza.





IDegLira = Xultophy, IDeg = degludek inzulin

**5. ábra: A HbA<sub>1c</sub> (%) átlaga a kezelés kezdete óta eltelt hetek függvényében, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél, akiknél a bázisinzulinnal való kezelés nem biztosított megfelelő kontrollt**

A súlyos hypoglykaemia gyakorisága expozíciós betegévenként (a betegek százalékos aránya) a Xultophy csoportban 0,01 volt (199-ből 1 beteg), a degludek inzulinnal kezelt csoportban pedig 0,00 (199-ből 0 beteg). Az éjszakai hypoglykaemiás események gyakorisága hasonló volt a Xultophy injekcióval történő kezelésben részesülő és a degludek inzulinnal kezelt betegek esetében.

**5. táblázat: A 26. hétről származó eredmények – Átállítás bázisinzulinról**

	Átállítás (100 egység/ml) glargin inzulinról		Átállítás bázisinzulinról (NPH, detemir inzulin, glargin inzulin)	
	Xultophy	Glargin inzulin, nincs adagkorlátozás	Xultophy	Degludek inzulin, legfeljebb 50 adagolási egység a megengedett
<b>N</b>	278	279	199	199
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b> A vizsgálat kezdetétől a végéig Átlagos változás Becsült különbség	8,4→6,6 -1,81	8,2→7,1 -1,13 -0,59 <sup>AB</sup> [-0,74; -0,45]	8,7→6,9 -1,90	8,8→8,0 -0,89 -1,05 <sup>AB</sup> [-1,25; -0,84]
<b>A HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% célt elérő betegek (%)</b> Összes beteg Becsült esélyhányados	71,6	47,0 3,45 <sup>B</sup> [2,36; 5,05]	60,3	23,1 5,44 <sup>B</sup> [3,42; 8,66]
<b>A HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5% célt elérő betegek (%)</b> Összes beteg Becsült esélyhányados	55,4	30,8 3,29 <sup>B</sup> [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66 <sup>B</sup> [3,37; 9,51]
<b>Igazolt hypoglykaemia* gyakorisága expozíciós betegévenként (a betegek százalékos aránya)</b> Becsült arány	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%) 0,43 <sup>AB</sup> [0,30; 0,61]	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%) 0,66 [0,39; 1,13]
<b>Testtömeg (kg)</b> A vizsgálat kezdetétől a végéig Átlagos változás Becsült különbség	88,3→86,9 -1,4	87,3→89,1 1,8 -3,20 <sup>AB</sup> [-3,77; -2,64]	95,4→92,7 -2,7	93,5→93,5 0,0 -2,51 <sup>B</sup> [-3,21; -1,82]
<b>Éhomi vércukorszint (mmol/l)</b> A vizsgálat kezdetétől a végéig Átlagos változás Becsült különbség	8,9→6,1 -2,83	8,9→6,1 -2,77 -0,01 [-0,35; 0,33]	9,7→6,2 -3,46	9,6→7,0 -2,58 -0,73 <sup>C</sup> [-1,19; -0,27]
<b>Dózis a vizsgálat végén</b>				
Inzulin (egység)	41	66 <sup>D</sup>	45	45
Liraglutid (mg)	1,5	-	1,7	-

	Átállítás (100 egység/ml) glargin inzulinnal		Átállítás bázisinzulinnal (NPH, detemir inzulinnal, glargin inzulinnal)	
	Xultophy	Glargin inzulinnal, nincs adagkorlátozás	Xultophy	Degludek inzulinnal, legfeljebb 50 adagolási egység a megengedett
N	278	279	199	199
Becsült különbség, a bázisinzulin dózisa		-25,47 <sup>B</sup> [-28,90; -22,05]		-0,02 [-1,88; 1,84]

A vizsgálat megkezdésére vonatkozó értékek, a vizsgálat végi értékek és a változások, ha nem állt rendelkezésre aktuális érték, az utolsó rendelkezésre álló érték továbbvitelével készültek. A 95%-os konfidenciaintervallumok szögletes zárójellel – „[]” – vannak jelölve.

<sup>B</sup>Igazolt hypoglykaemia, definíció szerint: súlyos hypoglykaemia (más személy segítségét igényli) és/vagy enyhe hypoglykaemia (vércukorszint < 3,1 mmol/l, függetlenül a tünetektől).

<sup>A</sup> A végpont szempontjából a Xultophy igazoltan jobb volt, mint az összehasonlításként szolgáló gyógyszer.

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

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

<sup>D</sup> A vizsgálatot megelőző átlagos glargin inzulinnal dózis 32 egység volt.

Egy 26 hetes vizsgálatban – melyben a bázis-bólus adagolási rendszerben 100 egység/ml glargin bázisinzulinnal aszpart bólusinzulinnal együtt alkalmazták, glargin inzulinnal és metforminnal nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabeteses betegeknek – a Xultophy injekcióval történő kezelést bázis-bólus adagolási rendszerrel összehasonlítva vizsgálták, a HbA<sub>1c</sub> hasonló (az átlag 8,2%-ról 6,7%-ra) csökkenése igazolódott a két csoportban. Minkét csoportban a betegek 66-67%-a ért el 7% alatti HbA<sub>1c</sub> értéket. A vizsgálat megkezdésekor mért értékhez képest, a testtömeg átlagos csökkenése 0,9 kg volt a Xultophy esetén, és a testtömeg átlagos növekedése 2,6 kg volt bázis-bólus adagolási rendszerrel kezelt betegeknek, továbbá a becsült kezelési különbség -3,57 kg [95%-os CI: -4,19; -2,95] volt. A súlyos vagy vércukorértékkel igazolt tünetekkel járó hypoglykaemiát tapasztaló betegek százalékos aránya 19,8% volt a Xultophy csoportban, és 52,6% volt a bázis-bólus csoportban, továbbá a becsült relatív kockázat 0,11 [95%-os CI: 0,08 – 0,17] volt. A vizsgálat végén a teljes napi inzulindag 40 egység volt a Xultophy és 84 egység (52 egység bázisinzulinnal és 32 egység bólusinzulinnal) volt a bázis-bólus adagolási rendszerrel kezelt betegeknek.

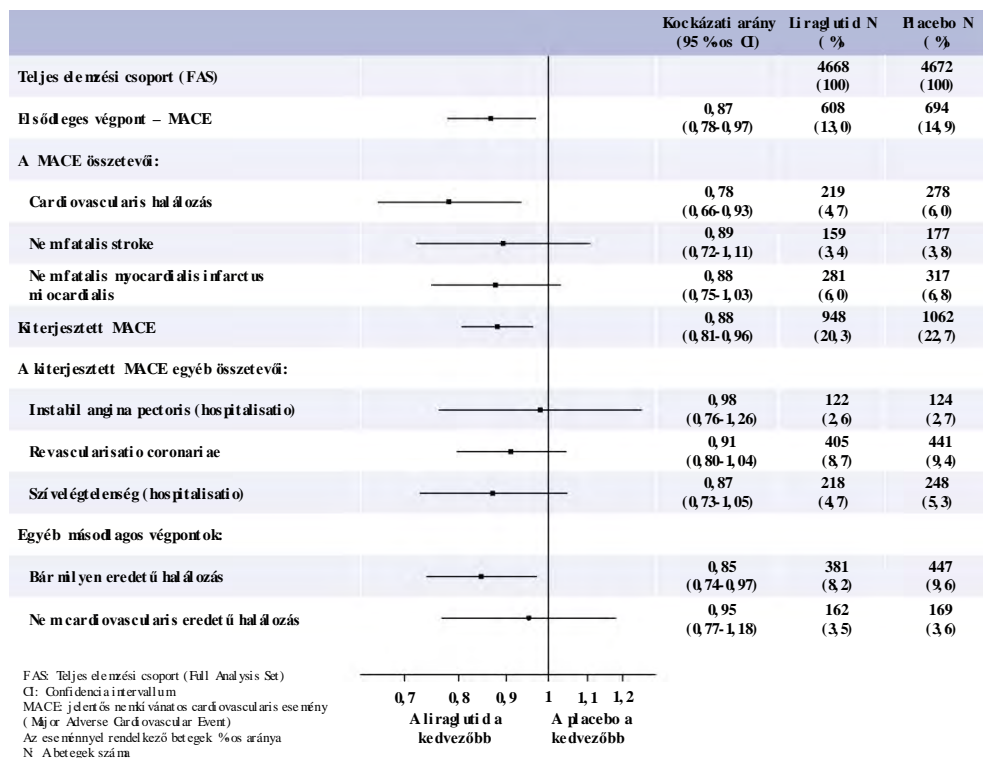
- Cardiovascularis biztonságosság

A Xultophy injekcióval nem végeztek cardiovascularis kimenetelre irányuló vizsgálatot.

#### Liraglutid (Victoza)

A LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results) vizsgálat egy több központban végzett, placebo kontrollos, kettős vak klinikai vizsgálat volt. 9340 beteget random módon vagy liraglutidra (4668) vagy placebo (4672) válogattak be, mindkettőnél a HbA<sub>1c</sub>-értékre és a cardiovascularis (CV) kockázati tényezőkre vonatkozó standard ellátás kiegészítéseként. A liraglutidra és a placebo randomizált betegek sorrendben 99,7%-ánál, illetve 99,6%-ánál állt rendelkezésre a vizsgálat végén az elsődleges kimenetel vagy a vitalis status. A megfigyelés időtartama minimum 3,5 évtől legfeljebb 5 évig terjedt. A vizsgálati populációba 65 éves vagy idősebb (n = 4329) és 75 éves vagy idősebb (n = 836), továbbá enyhe (n = 3907), közepes fokú (n = 1934) vagy súlyos (n = 224) vesekárosodásban szenvedő betegeket is bevontak. Az átlagéletkor 64 év, és a testtömegindex átlaga (BMI) 32,5 kg/m<sup>2</sup> volt. A diabetes átlagos időtartama 12,8 év volt.

Az elsődleges végpont a randomizálástól az első jelentős nemkívánatos cardiovascularis eseményig (MACE – major adverse cardiovascular events), cardiovascularis halálozásig, nem fatalis myocardialis infarctusig vagy nem fatalis stroke-ig eltelt idő volt. Igazolódott a liraglutidnak a jelentős nemkívánatos cardiovascularis esemény megelőzésében mutatott, placebohoz viszonyított szuperioritása (6. ábra).



## 6. ábra: Az egyes cardiovascularis eseménytípusok analizisének fasor-ábrája – teljes elemzési sor (FAS population)

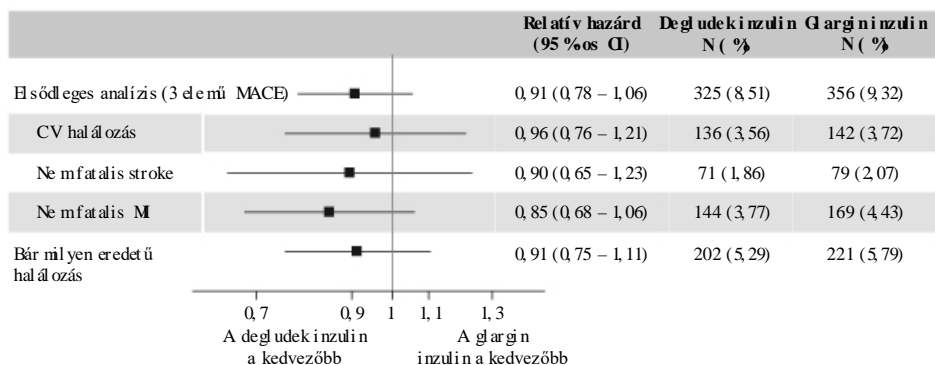
A vizsgálat megkezdésétől a 36. hónapig HbA<sub>1c</sub>-csökkenést figyeltek meg a liraglutid-csoportban a placebohoz képest, amikor a standard kezeléshez kiegészítésként alkalmazták (−1,16% vs. −0,77%; a becsült kezelési különbség −0,40% [−0,45; −0,34]).

### Degludek inzulin (Tresiba)

A DEVOTE egy olyan randomizált, kettős vak és eseményalapú klinikai vizsgálat volt, melynek átlagos időtartama 2 év volt, és amely a degludek inzulin cardiovascularis biztonságosságát hasonlította össze a (100 egység/ml) glargin inzulinnal 7637, olyan 2-es típusú diabeteses betegnél, akiknél nagy volt a cardiovascularis kockázat.

Az elsődleges analízist a randomizálástól a 3 komponensből álló első jelentős nemkívánatos cardiovascularis eseményig (MACE – major adverse cardiovascular events) eltelt idő alapján végezték, ahol komponensként a cardiovascularis elhalálózást, a nem fatalis myocardialis infarctust vagy a nem fatalis stroke-ot határozták meg. A vizsgálatot annak igazolására tervezték, hogy a MACE relatív hazard (HR) előre meghatározott 1,3 kockázati ráhagyása mellett a degludek inzulin nem rosszabb, mint a glargin inzulin. A degludek inzulin glargin inzulinhoz viszonyított cardiovascularis biztonságossága beigazolódott (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (7. ábra).

A vizsgálat megkezdésekor a HbA<sub>1c</sub> 8,4% volt mindkét kezelési csoportban és 2 év elteltével a HbA<sub>1c</sub> 7,5% volt mind a degludek inzulin, mind a glargin inzulin esetében.



N: Azoknak a betegeknek a száma, akiknél az EVB által elismert esemény a vizsgálat során először jelentkezett. %: A randomizált betegek számához viszonyítva azon betegek százalékos aránya, akiknél az EVB által elismert esemény a vizsgálat során először jelentkezett. EVB: eseményvizsgáló bizottság. CV: Cardiovascularis. MI: Myocardialis infarctus. CI: 95%-os konfidenciaintervallum.

## 7. ábra A kompozit 3 elemű MACE és az egyes cardiovascularis végpontok analízisének fasor-ábrája a DEVOTE vizsgálatban

- Inzulin-elválasztás, béta-sejt funkció

A Xultophy javítja a béta-sejt funkciót a degludek inzulinhoz képest, a béta-sejtek funkciójának HOMA- $\beta$  (Homeostasis Assessment Model) értékelésével mérve. 2-es típusú diabetesben szenvedő, összesen 260 beteg csoportjában kimutatták, hogy 52 hetes kezelés után a standard étkezés után mért inzulin-elválasztás javult a degludek inzulinhoz képest. Nincsenek rendelkezésre álló adatok 52 hétnél hosszabb kezelésre.

- Vérnyomás

Az önmagában, vagy pioglitazonnal együtt alkalmazott, metforminnal nem megfelelően kontrollált betegeknél a Xultophy 1,8 Hgmm-rel csökkentette az átlagos szisztolés vérnyomást, a degludek inzulin 0,7 Hgmm-es és a liraglutid 2,7 Hgmm-es csökkentéséhez képest. Az önmagában vagy metforminnal együtt alkalmazott szulfonilureával nem megfelelően kontrollált betegeknél a Xultophy injekcióval a csökkenés 3,5 Hgmm volt, a placebo mellett 3,2 Hgmm. A különbségek nem voltak statisztikailag szignifikánsak. Bázisinzulinnal nem megfelelően kontrollált betegekkel végzett három vizsgálatban a szisztolés vérnyomást a Xultophy 5,4 Hgmm-rel és a degludek inzulin 1,7 Hgmm-rel csökkentette, a becsült kezelési különbség statisztikailag szignifikáns,  $-3,71$  Hgmm volt ( $p = 0,0028$ ); a szisztolés vérnyomást a Xultophy 3,7 Hgmm-rel, vs. a glargin inzulin 0,2 Hgmm-rel csökkentette; a becsült kezelési különbség statisztikailag szignifikáns,  $-3,57$  Hgmm volt ( $p < 0,001$ ); a szisztolés vérnyomást a Xultophy 4,5 Hgmm-rel, míg a 100E glargin inzulin aszpart inzulinnal együtt 1,16 Hgmm-rel csökkentette, a becsült kezelési különbség statisztikailag szignifikáns,  $-3,70$  Hgmm volt ( $p = -0,0003$ ).

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Xultophy vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetes mellitus esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Összességében a degludek inzulin és a liraglutid farmakokinetikáját nem befolyásolta klinikailag jelentősen, hogy Xultophy formájában vagy külön injekciókban adták be a degludek inzulint és a liraglutidot.

A következőkben a Xultophy farmakokinetikai tulajdonságainak ismertetése következik, kivéve ahol külön jelezve van, hogy egy adat önmagában degludek inzulin vagy liraglutid alkalmazására vonatkozik.

## Felszívódás

A degludek inzulin teljes expozíciója hasonló volt a Xultophy és a degludek inzulin önmagában való beadása után, míg a  $C_{\max}$  12%-kal magasabb volt a Xultophy esetében. A liraglutid teljes expozíciója hasonló volt a Xultophy és a liraglutid önmagában való beadása után, míg a  $C_{\max}$  23%-kal alacsonyabb volt a Xultophy esetében. Ezeknek a különbségeknek nincs klinikai jelentősége, mert a Xultophy kezdő adagja és titrálása a beteg egyéni vércukorszint-célértéke alapján történik.

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a degludek inzulin és a liraglutid expozíciója a Xultophy dóziséval arányosan növekedett a teljes dózistartományban.

A Xultophy farmakokinetikai profilja megfelel a napi egyszeri adagolásnak; a degludek inzulin és a liraglutid dinamikus egyensúlyi koncentrációja napi egyszeri alkalmazás esetén 2–3 nap után alakul ki.

## Eloszlás

A degludek inzulin és a liraglutid nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez (> 99%, illetve > 98%).

## Biotranszformáció

### *Degludek inzulin*

A degludek inzulin lebomlása hasonló a humán inzulinéhoz. Mindegyik metabolit inaktív.

### *Liraglutid*

Radioaktív izotóppal megjelölt egyszeri [ $^3\text{H}$ ]-liraglutid dózis egészséges személyeknek történő beadását követő 24 órán belül a plazmában lévő fő összetevő az intakt liraglutid volt. Két minor plazma metabolit volt észlelhető ( $\leq 9\%$  és  $\leq 5\%$  a teljes plazma radioaktivitási expozícióhoz képest). A liraglutid metabolizálása a nagyméretű fehérjékhez hasonló módon történik, és fő eliminációs útként nem azonosítottak egyetlen specifikus szervet sem.

## Elimináció

A degludek inzulin felezési ideje körülbelül 25 óra, a liraglutidé pedig körülbelül 13 óra.

## Különleges betegcsoportok

### *Idősek*

Egy, legfeljebb 83 éves felnőtt betegek adatait értékelő populációs farmakokinetikai elemzés szerint az életkorak nem volt klinikailag jelentős hatása a Xultophy farmakokinetikájára.

### *Nem*

Egy populációs farmakokinetikai elemzés szerint a nemnek nem volt klinikailag jelentős hatása a Xultophy farmakokinetikájára.

### *Rassz*

Fehér, fekete, indiai, ázsiai és latin-amerikai egyénekből álló populáció farmakokinetikai adatainak elemzése alapján a rassznak nincs klinikailag jelentős hatása a Xultophy farmakokinetikájára.

### *Vesekárosodás*

#### Degludek inzulin

Nincs különbség a degludek inzulin farmakokinetikájában a vesekárosodásban szenvedő betegek és az egészségesek között.

### Liraglutid

Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében a liraglutid expozíciója alacsonyabb volt a normál vesefunkciójú személyekéhez képest. A liraglutid expozíciója sorrendben 33%-kal, 14%-kal, 27%-kal és 26%-kal csökkent az enyhe (kreatinin-clearance, CrCl: 50–80 ml/perc), a közepes (CrCl: 30–50 ml/perc) és a súlyos (CrCl < 30 ml/perc) vesekárosodás, valamint a dialízist igénylő végfázisú vesebetegség esetén.

Ehhez hasonlóan, egy 26 hetes klinikai vizsgálatban a közepes fokú vesekárosodásban (CrCl: 30–59 ml/perc) és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek liraglutid expozíciója 26%-kal alacsonyabb volt egy másik vizsgálathoz viszonyítva, melyben normál vesefunkciójú vagy enyhe vesekárosodásban szenvedő 2-es típusú diabeteses betegek vettek részt.

### Májkárosodás

#### Degludek inzulin

Nincs különbség a degludek inzulin farmakokinetikájában a májkárosodásban szenvedő betegek és az egészségesek között.

### Liraglutid

A liraglutid farmakokinetikáját egyszeri dózissal végzett vizsgálatban különböző fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél vizsgálták. A liraglutid expozíciója 13–23%-kal alacsonyabb volt az enyhétől a közepes fokúig terjedő májkárosodásban szenvedő betegek esetében, mint az egészséges személyeknél. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében szignifikánsan alacsonyabb (44%) volt az expozíció (Child-Pugh pontszám > 9).

### Gyermekek és serdülők

Nem végeztek vizsgálatokat a Xultophy alkalmazásával 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők körében.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A klinikai fejlesztési program alátámasztásához a degludek inzulin és a liraglutid nem klinikai fejlesztési programja részeként legfeljebb 90 napos időtartamú kombinációs toxicitási vizsgálatokat végeztek egyetlen releváns fajnál (Wistar patkány). A lokális toleranciát nyulak és sertések esetében értékelték.

Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokból származó, nem klinikai jellegű, biztonságra vonatkozó adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A két, nyulak és sertések esetében végzett vizsgálatban csak enyhe, gyulladósos helyi szöveti reakciók léptek fel.

A degludek inzulin és a liraglutid kombinációjával nem végeztek karcinogenitási, mutagenitási vagy termékenységi vizsgálatokat. A következő adatok olyan vizsgálatokból származnak, amelyekben a degludek inzulint vagy a liraglutidot önmagában értékelték.

### Degludek inzulin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, karcinogenitási és a reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban biztonságossági veszély nem várható. A degludek inzulin mitogén hatásának és metabolikus hatásának az aránya megegyezik a humán inzulinéval.

### Liraglutid

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Non-letális thyroid C-sejtes tumorokat

figyeltek meg egerek és patkányok 2 évig tartó karcinogenitási vizsgálatainak során. Patkányoknál nem észlelték olyan terhelési küszöböt, amelynél nemkívánatos hatás nem jelent volna meg (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level). 20 hónapig kezelt majmokban nem észlelték ezeket a tumorokat. Ezeket az elváltozásokat rágcslóknál egy olyan nem genotoxikus, specifikus GLP-1-receptor által közvetített mechanizmus okozza, amelyre a rágcslók különösen érzékenyek. Ennek jelentősége az emberre vonatkoztatva valószínűleg alacsony, de teljesen nem zárható ki. A kezeléssel összefüggő más tumorokat nem találtak.

Az állatkísérletek nem utalnak a termékenységet károsan befolyásoló közvetlen hatásra, de a legmagasabb dózis esetében kismértékben megemelkedett a korai embriomortalitás. A terhesség középidéjében történt liraglutid adagolás csökkent maternális testtömeget és a magzat növekedésének elmaradását okozta, továbbá nem egyértelmű hatások mutatkoztak patkányok esetén a bordákon, nyulak esetén pedig a csontvázon. Patkányoknál liraglutid expozíció esetén neonatális testnövekedés-visszamaradás volt megfigyelhető, ami a magas dózist kapó csoport esetében a szoptatás utáni időszakban is megmaradt. Nem ismert, hogy a patkányutódok visszamaradott testnövekedését a GLP-1 közvetlen hatása miatti csökkent tejfogyasztás, vagy a csökkent kalória-felvétel miatti csökkent anyatej-termelés okozta.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

glicerín  
fenol  
cink-acetát  
sósav (a pH beállításához)  
nátrium-hidroxid (a pH beállításához)  
injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

A Xultophy injekcióhoz adott anyagok a hatóanyagok lebomlását okozhatják.

A Xultophy injekciót nem szabad infúziós folyadékokhoz adni.

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év.

Az első felbontás után a gyógyszer legfeljebb 21 napig tárolható, legfeljebb 30 °C-os hőmérsékleten. Az első felbontás után 21 nappal a gyógyszert dobja ki.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Az első felbontás előtt: Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Bármilyen hűtést biztosító (fagyos) alkatrésztől vagy tárgytól távol tartandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében a kupakot tartsa az előretöltött injekciós tollon.

Az első felbontás után: Legfeljebb 30 °C-on tárolandó vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében a kupakot tartsa az előretöltött injekciós tollon.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Előretöltött, többadagos, eldobható, polipropilénből, polikarbonátból és akril-nitril-butadién-sztirénből készült injekciós toll, amely egy (halobutil) dugattyúval és (halobutil/poliizoprén) dugóval lezárt, 3 ml oldatot tartalmazó (I. típusú üvegből készült) patront tartalmaz.

Kiszerelési egységek: 1 db, 3 db, 5 db, illetve gyűjtőcsomagolásban 10 db (2 doboz, dobozonként 5 db) előretöltött injekciós toll.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Az előretöltött injekciós tollat legfeljebb 8 mm hosszúságú és 32 G-nél nem vékonyabb NovoTwist vagy NovoFine injekciós tűvel történő használatra tervezték.

Az előretöltött injekciós toll csak egy személy által történő használatra való.

A Xultophy injekciót nem szabad felhasználni, ha az oldat nem tiszta vagy nem színtelen.

Azt a Xultophy injekciót, amelyik megfagyott, nem szabad felhasználni.

Az új tűt mindig csak közvetlenül a következő beadás előtt szabad csatlakoztatni! A tűket tilos többször használni! A betegnek minden egyes injekció után ki kell dobnia a tűt.

Tűelzáródás esetén a betegnek a betegtájékoztatóval együtt kapott használati utasításban leírt utasításokat kell követnie.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A részletes használati útmutatót lásd a betegtájékoztatóban.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

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

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. szeptember 18.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. július 8.



## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

### A biológiai eredetű hatóanyagok gyártóinak neve és címe

Novo Nordisk A/S  
Hallas Allé  
DK-4400 Kalundborg  
Dánia

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

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic Safety Update Report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a forgalmazás megkezdése előtt a diabeteses betegekkel és azok kezelésével várhatóan foglalkozó orvosokat és a gondozásukat végző egészségügyi szakembereket, továbbá a Xultophy injekciót a betegeknek várhatóan expedialó összes gyógyszerész oktatóanyagokkal kell ellátnia.

Az oktatóanyagoknak a tagállamban történő terjesztése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának az oktatóanyagok végső tartalmáról, terjesztésük módjáról valamint a kommunikációs tervről mindegyik tagállam illetékes nemzeti hatóságával megállapodást kell kötnie.

Az oktatóanyagok arra a tényre hivatottak felhívni a figyelmet, hogy a Xultophy a degludek inzulin és a liraglutid (GLP-1 alapú hatóanyag) fix kombinációját tartalmazza és arra való, hogy a kezelési hibák kockázatát a lehető legkisebbre csökkentsék.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell az egészségügyi szakemberek tájékoztatását arról, hogy minden olyan betegnek, akinek Xultophy injekciót rendeltek, a Xultophy rendelése vagy expedialása előtt oktatásban kell részesülnie az előretöltött injekciós toll helyes használatáról.

Az oktatóanyagoknak a következőket kell tartalmazni:

- Alkalmazási előírás és betegtájékoztató.
- Az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztatónak a következő kulcselemeket kell tartalmaznia:
  - Ez a gyógyszer a degludek inzulin és a liraglutid (GLP-1 alapú hatóanyag) fix kombinációját tartalmazza, ami egy új kezelési paradigma a 2-es típusú diabeteses betegek kezelésében. Ebben az összefüggésben a releváns óvintézkedéseket, amint azokat az alkalmazási előírás is tükrözi, hangsúlyozni kell.
  - A gyógyszer adagolásának egyértelmű magyarázata és az „adagolási egység” jelentése – az egyes adagolási egységekhez kapcsolódóan mindegyik hatóanyag dózisa.
  - Emlékeztető arról, hogy szükség van minden kezelési hiba jelentésére, attól függetlenül, hogy az nemkívánatos eseményhez vezetett-e vagy sem.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Xultophy 100 egység/ml + 3,6 mg/ml oldatos injekció  
degludek inzulin és liraglutid

#### 2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

300 egység degludek inzulint és 10,8 mg liraglutidot tartalmaz 3 ml oldatban előretöltött injekciós tollanként.  
100 egység degludek inzulint és 3,6 mg liraglutidot tartalmaz az oldat milliliterenként.  
1 egység degludek inzulint és 0,036 mg liraglutidot tartalmaz adagolási egységként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Glicerín, fenol, cink-acetát, sósav és nátrium-hidroxid (a pH beállításához) és injekcióhoz való víz.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1×3 ml

3×3 ml

5×3 ml

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Javasolt NovoTwist vagy NovoFine egyszer használatos tűvel használni.  
A csomagolás tűt nem tartalmaz.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Bőr alá történő beadásra.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Csak tiszta, színtelen oldatot szabad felhasználni.  
Csak egy személy által történő használatra való.  
Ne szívjon ki oldatot az injekciós tollból!

## **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

Az első felbontás után: 21 napon belül szabad felhasználni.

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az első felbontás után: Legfeljebb 30 °C-on tárolandó vagy hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében a kupakot tartsa az injekciós tollon.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A tűt minden egyes injekció beadása után ki kell dobni.

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dánia

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

EU/1/14/947/001 1 db előretöltött injekciós toll

EU/1/14/947/002 3 db előretöltött injekciós toll

EU/1/14/947/003 5 db előretöltött injekciós toll

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

## **14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xultophy



## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS TOLL CÍMKÉJE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Xultophy 100 egység/ml + 3,6 mg/ml oldatos injekció  
degludek inzulin és liraglutid  
Bőr alá történő beadásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

3 ml

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Novo Nordisk A/S

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **GYŰJTŐCSOMAGOLÁS CÍMKÉJE (blue box-szal)**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xultophy 100 egység/ml + 3,6 mg/ml oldatos injekció  
degludek inzulin és liraglutid

#### **2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE**

300 egység degludek inzulint és 10,8 mg liraglutidot tartalmaz 3 ml oldatban előretöltött injekciós tollanként.  
100 egység degludek inzulint és 3,6 mg liraglutidot tartalmaz az oldat milliliterenként.  
1 egység degludek inzulint és 0,036 mg liraglutidot tartalmaz adagolási egységként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Glicerín, fenol, cink-acetát, sósav és nátrium-hidroxid (a pH beállításához) és injekcióhoz való víz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció.

Gyűjtőcsomagolás: 10 db (2 doboz, dobozonként 5 db) 3 ml-es előretöltött injekciós toll.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Javasolt NovoTwist vagy NovoFine egyszer használatos tűvel használni.  
A csomagolás tűt nem tartalmaz.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Bőr alá történő beadásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Csak tiszta, színtelen oldatot szabad felhasználni.  
Csak egy személy által történő használatra való.  
Ne szívjon ki oldatot az injekciós tollból!

## **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

Az első felbontás után: 21 napon belül szabad felhasználni.

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az első felbontás után: Legfeljebb 30 °C-on tárolandó vagy hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében a kupakot tartsa az injekciós tollon.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A tűt minden egyes injekció beadása után ki kell dobni.

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

EU/1/14/947/004 10 (2 × 5) előretöltött injekciós toll

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

## **14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xultophy

## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## **A BELSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA (blue box nélkül)**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Xultophy 100 egység/ml + 3,6 mg/ml oldatos injekció  
degludek inzulin és liraglutid

#### **2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE**

300 egység degludek inzulint és 10,8 mg liraglutidot tartalmaz 3 ml oldatban előretöltött injekciós tollanként.  
100 egység degludek inzulint és 3,6 mg liraglutidot tartalmaz az oldat milliliterenként.  
1 egység degludek inzulint és 0,036 mg liraglutidot tartalmaz adagolási egységként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Glicerín, fenol, cink-acetát, sósav és nátrium-hidroxid (a pH beállításához) és injekcióhoz való víz.

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Oldatos injekció.

5 db, 3 ml-es előretöltött injekciós toll. Gyűjtőcsomagolás része, külön nem hozható forgalomba.

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Javasolt NovoTwist vagy NovoFine egyszer használatos tűvel használni.  
A csomagolás tűt nem tartalmaz.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Bőr alá történő beadásra.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Csak tiszta, színtelen oldatot szabad felhasználni.  
Csak egy személy által történő használatra való.  
Ne szívjon ki oldatot az injekciós tollból!

## **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

Az első felbontás után: 21 napon belül szabad felhasználni.

## **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az első felbontás után: Legfeljebb 30 °C-on tárolandó vagy hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében a kupakot tartsa az injekciós tollon.

## **10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

A tűt minden egyes injekció beadása után ki kell dobni.

## **11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dánia

## **12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI**

EU/1/14/947/004 10 (2 × 5) előretöltött injekciós toll

## **13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

## **14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

## **15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

## **16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

xultophy

## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Xultophy 100 egység/ml + 3,6 mg/ml oldatos injekció

degludek inzulin és liraglutid

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Xultophy és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Xultophy alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Xultophy injekciót?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Xultophy injekciót tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Xultophy és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Milyen betegségek esetén alkalmazható a Xultophy?

A Xultophy injekció 2-es típusú cukorbetegségben (diabétesz mellitusz) szenvedő felnőttek vércukorszintjének javítására szolgál. Önnek azért van diabétesze, mert a szervezete:

- nem termel a vércukorszint beállításához elegendő inzulint, vagy
- nem tudja megfelelően hasznosítani az inzulint.

##### Milyen típusú gyógyszer a Xultophy?

A Xultophy két hatóanyagot tartalmaz, amelyek segítenek a szervezet vércukorszintjét beállítani:

- degludek inzulin – hosszú hatástartamú bázisinzulin, amely csökkenti a vércukorszintet és
- liraglutid – úgynevezett „GLP-1-receptor-analóg”, amely segít a szervezetnek az étkezésekkor több inzulint termelni, és csökkenti a szervezet által termelt cukor mennyiségét.

##### A Xultophy és a cukorbetegség kezelésére való szájon át szedendő gyógyszerek

A Xultophy injekciót a cukorbetegség kezelésére való szájon át szedendő gyógyszerekkel (például a metformin, a pioglitazon és a szulfonilurea gyógyszerek) együtt alkalmazzák. A Xultophy injekciót akkor írják fel, ha ezek a gyógyszerek (önmagukban vagy GLP-1-kezeléssel vagy bázisinzulinnal együtt) nem elegendőek vércukorszintje beállításához.

##### Ha eddig GLP-1-kezelést alkalmazott

A Xultophy injekcióval történő kezelés elkezdése előtt abba kell hagynia a korábbi GLP-1-kezelés alkalmazását.

##### Ha eddig inzulint használt

A Xultophy injekcióval történő kezelés elkezdése előtt abba kell hagynia a korábbi inzulinkezelés alkalmazását.

## 2. Tudnivalók a Xultophy alkalmazása előtt

### Ne alkalmazza a Xultophy injekciót

- ha allergiás a degludek inzulinnal, a liraglutidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Xultophy alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- Ha Ön úgynevezett szulfonilurea típusú gyógyszert szed (ilyen például a glimepirid vagy a glibenklamid), kezelőorvosa arra kérheti Önt, hogy csökkentse a szulfonilurea adagját a vércukorszintjétől függően.
- A Xultophy injekciót nem szabad alkalmazni, ha Ön 1-es típusú diabéteszben szenved, vagy ha a „ketoacidózis” nevű szövődmény (a vérben sav felhalmozódásával járó állapot) áll fenn Önnél.
- Nem javasolt a Xultophy alkalmazása olyan betegeknél, akik gyulladáshoz vezető bélbetegségben vagy a gyomorürülés késésével járó betegségben (diabéteszes gasztroparézis) szenvednek.

A Xultophy alkalmazása esetén különösen ügyeljen az alábbiakra:

- Alacsony vércukorszint (hipoglikémia) – Ha a vércukorszintje alacsony, kövesse a 4. pontban az „Alacsony vércukorszint (hipoglikémia)” részben található tanácsokat.
- Magas vércukorszint (hiperglikémia) – Ha a vércukorszintje magas, kövesse a 4. pontban a „Magas vércukorszint (hiperglikémia)” részben található tanácsokat.
- Feltétlenül a megfelelő gyógyszert alkalmazza – Minden egyes injekció beadása előtt mindig ellenőrizze az injekciós toll címkéjét, nehogy véletlenül összetévesse a Xultophy injekciót más készítménnyel.

### Fontos tudnivalók a gyógyszer alkalmazása előtt:

Tájékoztassa a kezelőorvosát, ha:

- Szembetegségben szenved. A vércukor beállításának gyors javulása átmenetileg súlyosbíthatja a diabéteszes szembetegségeket. A vércukor beállításának tartós javulása azonban hosszú távon enyhítheti a diabéteszes szembetegségeket.
- Pajzsmirigybetegsége van vagy volt.

### Fontos tudnivalók a gyógyszer alkalmazása közben:

- Szóljon kezelőorvosának, ha súlyos gyomorfájása van, amely nem szűnik meg – ez ugyanis a hasnyálmirigy-gyulladás (akut pankreatitisz) jele lehet.
- Kiszáradás (folyadék veszteség a szervezetből) léphet fel, ha émelygést (hányingert vagy hányást) tapasztal vagy ha hasmenése van. A kiszáradás megakadályozásához fontos, hogy sok folyadékot igyon.

### Bőrelváltozások az injekció beadásának helyén

Az injekció beadási helyét változtatni kell, hogy ezzel segítse megelőzni a bőr alatti zsírszövet elváltozásának kialakulását, ilyen elváltozás a bőr megvastagodása, elvékonyodása vagy bőr alatti csomók megjelenése. Előfordulhat, hogy az inzulin nem lesz elég hatásos, ha Ön olyan területre fecskendezi be, ahol bőr alatti csomó van, a bőr megvastagodott vagy elvékonyodott (lásd 3. pont „Hogyan kell alkalmazni a Xultophy injekciót?”). Szóljon kezelőorvosának, ha az injekció beadásának helyén bármilyen bőrelváltozást vesz észre. Ha Ön mostanában egy ilyen elváltozással érintett területre szokta beadni az injekciót, mondja ezt el kezelőorvosának, mielőtt áttérne egy másik injekciós területre. Kezelőorvosa azt tanácsolhatja Önnek, hogy gyakrabban ellenőrizze a vércukorszintjét, és esetleg módosítsa az inzulin vagy más diabéteszgyógyszerének az adagját.

### Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert gyermekeknek vagy serdülőknek. Nincsenek tapasztalatok a Xultophy alkalmazásával 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők körében.

### **Egyéb gyógyszerek és a Xultophy**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Bizonyos gyógyszerek befolyásolják a vércukorszintjét, és ez azt jelentheti, hogy meg kell változtatni az Ön Xultophy adagját.

Az alábbiakban található az a leggyakoribb gyógyszerek, melyek befolyásolhatják az Ön Xultophy injekcióval történő kezelését.

#### **Vércukorszintje leeshet, ha az alábbiak valamelyikét szedi:**

- Egyéb, cukorbetegség kezelésére való gyógyszer (tabletta vagy injekció).
- Szulfonamidok (fertőzések kezelésére).
- Anabolikus szteroidok (mint a tesztoszteron).
- Béta-blokkolók (magasvérnyomás-betegség kezelésére). Ezek nehezebbé tehetik az alacsony vércukorszintre figyelmeztető jelek felismerését (lásd a 4. pontban „Az alacsony vércukorszint figyelmeztető jelei – ezek hirtelen jelentkezhetnek” részt).
- Acetilszalicilsav (és más úgynevezett szalicilátok) (fájdalom és enyhe láz csillapítására).
- Monoamin-oxidáz- (MAO) gátlók (depresszió kezelésére).
- Angiotenzin-konvertáló-enzim- (ACE) gátlók (bizonyos szívbetegségek vagy magasvérnyomás-betegség kezelésére).

#### **Vércukorszintje emelkedhet, ha az alábbiak valamelyikét szedi:**

- Danazol (a petefészekben a peteérést befolyásoló gyógyszer).
- Szájon át szedett fogamzásgátlók.
- Pajzsmirigyhormonok (pajzsmirigybetegségek kezelésére).
- Növekedési hormon (a növekedési hormon alacsony szintjének kezelésére).
- Glükokortikoidoknak nevezett gyógyszerek, például kortizon (gyulladások kezelésére).
- Szimpatomimetikumoknak nevezett (a szimpatikus idegrendszert serkentő) gyógyszerek (mint az adrenalin, a szalbutamol és a terbutalin, az asztma kezelésére).
- Az úgynevezett tiazid típusú vízhajtók (magasvérnyomás-betegség vagy a szervezet túlzott víz-visszatartásának kezelésére).

**Oktreotid és a lanreotid** (a túl sok növekedési hormon által okozott ritka betegség, az akromegália kezelésére). Ezek növelhetik is, de csökkenthetik is a vércukorszintjét.

**Pioglitazon** tabletták (a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére). Néhány olyan, régóta fennálló 2-es típusú cukorbetegségben és szívbetegségben vagy korábban szélütésben (sztrókbán) szenvedő betegnél, akiket pioglitazonnal és inzulinnal kezeltek, szívelégtelenség kialakulását észlelték. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a szívelégtelenség jeleit, például szokatlan légszomjat, gyors testtömeg-növekedést vagy helyi vizenyő (duzzanat, ödéma) kialakulását észleli.

**Warfarin és más vérhígító gyógyszerek** (a vérrögképződés megakadályozására). Mondja meg kezelőorvosának, ha warfarint vagy más vérhígítót szed, ugyanis ilyenkor lehet, hogy gyakrabban kell megvizsgálni, hogy mennyire sűrű a vére (a vizsgálat neve „nemzetközi normalizált arány” vagy „INR”).

#### **Az alkohol hatása a Xultophy injekcióra**

Ha Ön alkoholt fogyaszt, megváltozhat a Xultophy iránti szükséglete. Vércukorszintje akár emelkedhet, vagy akár le is eshet. Ezért ilyenkor a szokásosnál gyakrabban kell ellenőriznie a vércukorszintjét.

#### **Terhesség és szoptatás**

Ne alkalmazza a Xultophy injekciót, ha Ön terhes vagy gyermeket szeretne. Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne. Nem ismert, hogy a Xultophy injekciónak van-e valamilyen hatása a születendő gyermekekre.

Ne alkalmazza a Xultophy injekciót, ha Ön szoptat. Nem ismert, hogy a Xultophy bejut-e a humán anyatejbe.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az alacsony vagy a magas vércukorszint hátrányosan befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy bármilyen szerszám vagy gép kezeléséhez szükséges képességét. Ha a vércukorszintje alacsony vagy magas, koncentráció vagy reagáló képessége romolhat. Ezzel Önmagát vagy másokat veszélynek teheti ki. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy vezethet-e gépjárművet:

- Ha gyakran van alacsony vércukorszintje.
- Ha nehéz felismernie az alacsony vércukorszintet.

### **Fontos információk a Xultophy egyes összetevőiről**

A Xultophy kevesebb mint 1 mmol (23 mg) per adag nátriumot tartalmaz. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer gyakorlatilag „nátrium-mentes”.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Xultophy injekciót?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha Ön vak vagy gyengén lát, és nem tudja leolvasni az injekciós tollon lévő adagszámlálót, segítség nélkül ne használja ezt az injekciós tollat. Kérjen segítséget egy jól látó és a Xultophy előretöltött injekciós toll használatára kiképzett személytől.

### **A kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, hogy:**

- naponta mennyi Xultophy injekcióra lesz szüksége,
- mikor mérje meg a vércukorszintjét és
- hogyan módosítsa a gyógyszer adagját.

A Xultophy adagját a beadandó „adagolási egységek” számával határozzák meg. Az injekciós tollon található adagszámláló az adagolási egységek számát mutatja.

### **Az alkalmazás ideje**

- A Xultophy injekciót naponta egyszer alkalmazza, lehetőleg mindennap ugyanabban az időben. Olyan időpontot válasszon, amely a legjobban megfelel Önnek.
- Ha nem lehetséges, hogy mindennap ugyanabban az időben adja be a Xultophy injekciót, beadhatja a nap más időpontjában is. Két adag között feltétlenül teljen el legalább 8 óra.
- A Xultophy injekciót nem kell étkezéskor alkalmazni.
- Mindig kövesse kezelőorvosa utasítását az adag és az adagmódosítás tekintetében.
- Ha változtatni szeretne a szokásos étrendjén, először beszélje ezt meg a kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mert az étrend megváltoztatása megváltoztathatja a Xultophy iránti szükségletét.

### **Hogyan kell használni a Xultophy injekciót?**

A Xultophy előretöltött injekciós toll, amelyen az adag a megfelelő érték kiválasztásával adható meg.

- A Xultophy adagját a beadandó „adagolási egységek” számával határozzák meg. Az injekciós tollon található adagszámláló az adagolási egységek számát mutatja.
- Egy adagolási egység tartalma 1 egység degludek inzulin és 0,036 mg liraglutid.
- A Xultophy maximális napi adagja 50 adagolási egység (50 egység degludek inzulin és 1,8 mg liraglutid).

Figyelmesen olvassa végig a „Használati utasítást” ennek a betegájékoztatónak a másik oldalán, és ennek megfelelően használja az injekciós tollat.

Mielőtt a gyógyszert beadja, mindig ellenőrizze az injekciós toll címkéjét, hogy biztosan a megfelelő injekciós tollat használja-e.

### **Hogyan kell az injekciót beadni?**

Mielőtt először használná a Xultophy injekciót, a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót.

- A Xultophy injekciót a bőr alá (szubkután) kell beadni. Ne fecskendezze vénába vagy izomba!
- Az injekció beadására a legalkalmasabb helyek a comb elülső felszíne, a felkar vagy a has elülső felszíne (derékmagasságban).
- Ezekon a területeken belül mindennap változtassa meg az injekció beadási helyét, annak érdekében, hogy a bőrben a csomók vagy behúzódnások kialakulásának kockázatát csökkentse (lásd 4. pont).
- Mindig új tűt használjon minden egyes injekció beadásához. A tű ismételt használata növeli a tű elzáródásának a veszélyét, ami pontatlan adagoláshoz vezethet. Minden egyes használat után biztonságos módon dobja ki a tűt.
- Az adagolási hibák és a potenciális túladagolás elkerülése érdekében, ne szívja ki fecskendővel az oldatot az injekciós tollból.

A részletes használati utasítás ennek a betegájékoztatónak a másik oldalán található.

### **Ne alkalmazza a Xultophy injekciót:**

- Ha az injekciós toll megsérült, vagy nem megfelelően tárolták (lásd 5. pont).
- Ha az injekciós toll ablakán át látható folyadék nem tiszta vagy nem színtelen.

### **Alkalmazása időseknél (65 évesek vagy idősebbek)**

A Xultophy alkalmazható időseknél, ha azonban Ön idősebb, lehetséges, hogy gyakrabban kell ellenőriznie a vércukorszintjét. Az adag megváltoztatását meg kell beszélnie kezelőorvosával.

### **Ha máj- vagy vesebetegségben szenved**

Ha máj- vagy vesebetegségben szenved, lehetséges, hogy Önnek gyakrabban kell ellenőriznie a vércukorszintjét. Az adag megváltoztatását meg kell beszélnie kezelőorvosával.

### **Ha az előírtnál több Xultophy injekciót alkalmazott**

Ha az előírtnál több Xultophy injekciót alkalmazott, leeshet a vércukorszintje (hipoglikémia), vagy émelygés (hányinger), illetve hányás léphet fel. Ha a vércukorszintje lecsökken, kövesse a 4. pontban az „Alacsony vércukorszint (hipoglikémia)” részben található tanácsokat.

### **Ha elfelejtette alkalmazni a Xultophy injekciót**

Ha elfelejtett beadni egy adagot, adja be a kihagyott adagot, amint észreveszi, hogy elmulasztotta, de két adag között feltétlenül teljen el legalább 8 óra. Ha akkor veszi észre, hogy elmulasztotta az előző adagot, amikor már a következő adag beadása időszerű, ne adjon be kétszeres adagot.

### **Ha idő előtt abbahagyja a Xultophy alkalmazását**

Ne hagyja abba a Xultophy alkalmazását anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával. Ha abbahagyja a Xultophy alkalmazását, az nagyon magas vércukorszinthez vezethet. Az erre vonatkozó tanácsokat lásd a 4. pontban a „Magas vércukorszint (hiperglikémia)” alatt.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ennek a gyógyszernek az alkalmazása esetén a következő súlyos mellékhatások fordulhatnak elő:

- Alacsony vércukorszint (nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet). Ha a vércukorszintje túlságosan lecsökken, elájulhat (elveszítheti az eszméletét). A súlyos hipoglikémia agykárosodást okozhat és életveszélyes lehet. Ha az alacsony vércukorszint jelei

jelentkeznek Önnél, azonnal tegyen meg mindent a vércukorszint emelése érdekében. Kövesse az ebben a pontban lejjebb, az „Alacsony vércukorszint (hipoglikémia)” részben található tanácsokat.

- Súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció) (gyakorisága nem ismert, a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).  
Ha súlyos allergiás reakció jelentkezik Önnél a Xultophy bármely összetevőjével szemben, hagyja abba a Xultophy alkalmazását és azonnal forduljon orvoshoz. A súlyos allergiás reakció jelei:
  - A helyi reakciók szétterjednek a teste más részeire.
  - Hirtelen rosszul érzi magát, és izzad.
  - Nehezen kap levegőt.
  - Felgyorsul a szívverése vagy szédül.

### **Bőrelváltozások az injekció beadásának helyén:**

Ha ugyanarra a helyre adja be az inzulint, a zsírszövet összezsugorodhat (lipoatrófia) vagy megvastagodhat (lipohipertrófia) (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet). Egy amiloid nevű fehérje felhalmozódása is okozhat csomókat a bőr alatt (bőramiloidózis; nem ismert, hogy ez milyen gyakorisággal fordul elő). Előfordulhat, hogy az inzulin nem lesz elég hatásos, ha Ön olyan területre fecskedezi be, ahol csomó, összezsugorodás vagy megvastagodás van. Minden egyes injekciózás alkalmával váltogassa a beadási helyet, hogy ezzel segítsen megelőzni az ilyen bőrelváltozások kialakulását.

Egyéb mellékhatások többek között:

#### **Gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Szédülés.
- Csökkent étvágy, émelygés (hányinger) vagy hányás, hasmenés, székrekedés, emésztési zavar (diszpepszia), a gyomor nyálkahártyájának gyulladása (gasztritisz), gyomorfájás, gyomorégés vagy puffadás – ezek általában néhány nap vagy hét után elmúlnak.
- Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók. Ennek jelei közé tartozik a véraláfutás, vörzés, fájdalom, bőrpír, csalánkiütés, duzzanat vagy viszketés – ezek általában néhány nap alatt elmúlnak. Amennyiben nem szűnnek meg néhány héten belül, keresse fel kezelőorvosát. Hagyja abba a Xultophy alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz, ha a reakciók súlyossá válnak.
- A hasnyálmirigyenzimek, mint például a lipáz és az amiláz szintjének emelkedése.

#### **Nem gyakori** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Csalánkiütés (piros dudorok a bőrön, amelyek néha viszketnek).
- Allergiás reakciók (túlérzékenység), így például kiütés, viszketés és az arc duzzanata.
- Kiszáradás (folyadék vesztese a szervezetből). A kiszáradás megakadályozásához fontos, hogy sok folyadékot igyon.
- Bőfödés és szélgörcs.
- Kiütés.
- Viszketés.
- Szapora szívverés.
- Epekövesség.
- Epehólyag-gyulladás.
- Megváltozott ízérzékelés.

#### **Gyakorisága nem ismert** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz)
- Késleltetett gyomorürülés.
- A kéz és a láb duzzanata (perifériás ödéma) – Amikor elkezdi alkalmazni a gyógyszert, előfordulhat, hogy teste több vizet tart vissza, mint amennyit kellene. Ez duzzanatot okozhat a bokája és más ízületei körül is. Ez rendszerint csak rövid ideig tart.

## A cukorbetegség kezelésének általános hatásai

### ► *Alacsony vércukorszint (hipoglikémia)*

#### **Alacsony vércukorszint fordulhat elő, ha:**

- alkoholt iszik;
- a szokásosnál több testmozgást végez;
- túl keveset eszik vagy kihagy egy étkezést;
- túl sok Xultophy injekciót ad be magának.

#### **Az alacsony vércukorszint figyelmeztető jelei – ezek hirtelen jelentkezhetnek**

Fejfájás; elmosódott, nehezen érthető beszéd; szapora szívdobogás; hideg verejtékezés, hűvös és sápadt bőr; émelygés (hányinger); rendkívül erős éhség; remegés, idegesség vagy szorongás; szokatlan fáradtság, gyengeség és álomosság; zavartság, koncentrációs nehézség; átmeneti látászavarok.

#### **Mi a teendő, ha túl alacsony a vércukorszintje?**

- Egyen szőlőcukor tablettát vagy fogyasszon más, magas cukortartalmú ételt – például édességet, kekszet vagy gyümölcslevet. (Ilyen esetekre mindig tartson magánál szőlőcukor tablettát vagy magas cukortartalmú ételt.)
- Ha lehetséges, mérje meg a vércukorszintjét, és pihenjen. Lehetséges, hogy a vércukorszintjét többször is meg kell mérnie. Ugyanis lehetséges, hogy a vércukorszintje nem azonnal kezd el rendeződni.
- Várja meg az alacsony vércukorszint jeleinek elmúlását vagy a vércukorszint normális szintre való beállítását. Ezután folytassa a gyógyszer alkalmazását a szokásos módon.

#### **Mit kell tenniük másoknak, ha Ön elveszíti az eszméletét?**

Mindazokat, akikkel együtt tölti az idejét, feltétlenül tájékoztassa arról, hogy cukorbetegsége van. Mondja el nekik, hogy mi történhet, ha a vércukorszintje leesik, beleértve annak a veszélyét is, hogy elveszítheti az eszméletét.

Tudassa velük, hogy ha elveszíti az eszméletét, a következőket kell tenniük:

- Fektesse az oldalára.
- Azonnal hívjanak orvosi segítséget.
- **Ne** adjanak Önnek ételt vagy italt, mert megfulladhat.

Gyorsabban magához térhet az eszméletlenségből, ha glükagont kap. Ezt csak olyan személy adhatja be, aki tudja, hogyan kell azt alkalmazni.

- Ha glükagon injekciót kapott, akkor cukorra vagy cukortartalmú táplálékra van szüksége, amint magához tért.
- Ha nem reagál a glükagon-kezelésre, kórházban kell tovább kezelni.
- Ha az elhúzódó, súlyosan alacsony vércukorszintet nem kezelik, az agykárosodást okozhat. Az agykárosodás átmeneti vagy tartós lehet. Akár halált is okozhat.

#### **Forduljon kezelőorvosához, ha:**

- Olyan alacsony volt a vércukorszintje, hogy emiatt elveszítette az eszméletét.
- Glükagont alkalmazott.
- A közelmúltban többször volt alacsony vércukorszintje.

Ilyenkor ugyanis lehet, hogy módosítani kell a Xultophy injekciók adagját, illetve az étrendet vagy a testmozgás mennyiségét.



## ► **Magas vércukorszint (hiperglikémia)**

### **Magas vércukorszint fordulhat elő, ha:**

- alkoholt iszik;
- a szokásosnál kevesebb testmozgást végez;
- a szokásosnál többet eszik;
- fertőzése vagy láza van;
- túl kevés Xultophy injekciót alkalmazott, rendszeresen a szükségesnél kevesebb Xultophy injekciót ad be, elfelejtette beadni a Xultophy injekciót, vagy abbahagyta a Xultophy injekció alkalmazását anélkül, hogy ezt megbeszélte volna kezelőorvosával.

### **A magas vércukorszint figyelmeztető jelei – ezek általában fokozatosan alakulnak ki**

Kipirult, száraz bőr; álmoság vagy fáradtság; szájszárazság, gyümölcsízű (acetonos) lehelet; gyakoribb vizelés, szomjúságérzés; étvágytalanság, émelygés (hányinger) vagy hányás.

Ezek a jelek a ketoacidózisnak nevezett súlyos állapot jelei lehetnek. Ilyenkor sav halmozódik fel a vérben, mert a szervezet cukor helyett zsírt bont. A diabéteszes ketoacidózis kezelés nélkül diabéteszes kómához és végül halálhoz vezethet.

### **Mi a teendő, ha magas a vércukorszintje?**

- Mérje meg vércukorszintjét.
- Tesztcsíkkal nézze meg, hogy a vérben vagy a vizeletében vannak-e ketonok.
- Azonnal hívjon orvosi segítséget.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Xultophy injekciót tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós toll címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

### **Felbontás előtt**

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Bármilyen hűtést biztosító (fagyos) alkatrésztől vagy tárgytól távol tartandó. Nem fagyasztható!

### **Használat közben**

Nem fagyasztható! A Xultophy injekciót magával hordhatja, és tarthatja szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) vagy hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), legfeljebb 21 napig. Az első felbontás után 21 nap elteltével a gyógyszert dobja ki.

A fénytől való védelem érdekében mindig tartsa a kupakot az előretöltött injekciós tollon, ha éppen nem használja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Xultophy?**

- A készítmény hatóanyagai a degludek inzulin és a liraglutid. 100 egység degludek inzulint és 3,6 mg liraglutidot tartalmaz az oldat milliliterenként. Egy, még nem használt, előretöltött injekciós toll (3 ml) 300 egység degludek inzulint és 10,8 mg liraglutidot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: glicerin, fenol, cink-acetát, sósav és nátrium-hidroxid (a pH beállításához) és injekcióhoz való víz. A nátriumra vonatkozó információval kapcsolatban lásd a 2. pontban a „Fontos információk a Xultophy egyes összetevőiről” című részt.

### **Milyen a Xultophy külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Xultophy tiszta és színtelen oldat.

Kiszerezési egységek: 1 db, 3 db, 5 db, illetve gyűjtőcsomagolásban 10 db (2 doboz, dobozonként 5 db) 3 ml-es injekciós toll. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dánia

**Most fordítsa meg ezt a lapot, és a túloldalán olvassa el az előretöltött injekciós toll használatáról szóló tájékoztatást.**

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

## Használati utasítás – Xultophy 100 egység/ml + 3,6 mg/ml oldatos injekció

A Xultophy előretöltött injekciós toll használata előtt **kérjük, figyelmesen olvassa el a következő használati utasítást.**

**Ne használja az injekciós tollat,** amíg kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember **meg nem tanította a használatára.**

Először ellenőrizze az injekciós tollat, és **győződjön meg arról, hogy az a Xultophy 100 egység/ml + 3,6 mg/ml injekciót tartalmazza,** majd tekintse meg a lenti ábrákat, hogy megismerkedjen az injekciós toll különböző részeivel és a tűvel.

**Ha Ön vak vagy gyengén lát, és nem tudja leolvasni az injekciós tollon található adagszámlálót, segítség nélkül ne használja ezt az injekciós tollat.** Kérjen segítséget egy jól látó és a Xultophy előretöltött injekciós toll használatára kiképzett személytől.

**A Xultophy gyógyszer degludek inzulint és liraglutidot tartalmaz. A Xultophy adagját a beadandó „adagolási egységek” számával határozzák meg.** Egy adagolási egység tartalma 1 egység degludek inzulin és 0,036 mg liraglutid.

Az előretöltött injekciós tollon az adag a megfelelő érték kiválasztásával adható meg. 3 ml Xultophy oldatot tartalmaz. A legkisebb beadható adag:

- 1 adagolási egység.
- **A legnagyobb beadható adag 50 adagolási egység** (50 egység degludek inzulin és 1,8 mg liraglutid).

A beadandó adagot 1 adagolási egységenként lehet beállítani.

Ne számítsa át az adagot. Az injekciós tollon kiválasztott adagolási egységek számát az adagszámláló mutatja.

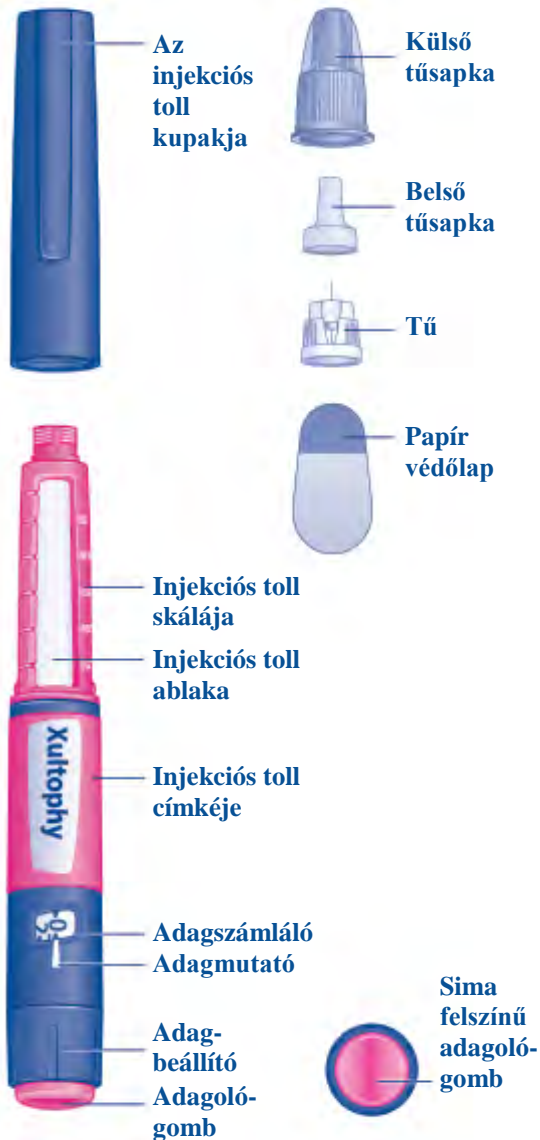
Az injekciós tollat legfeljebb 8 mm hosszúságú és 32 G-nél nem vékonyabb, egyszer használatos NovoTwist vagy NovoFine injekciós tűvel történő használatra tervezték. A csomagolás tűt nem tartalmaz.



### **Fontos információk**

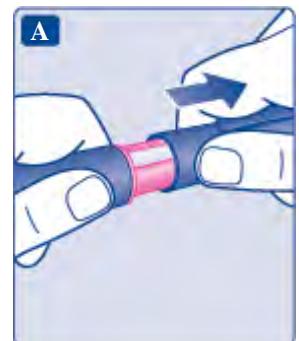
Ezekre a megjegyzésekre különösen figyeljen, mert fontosak az injekciós toll biztonságos használatához.

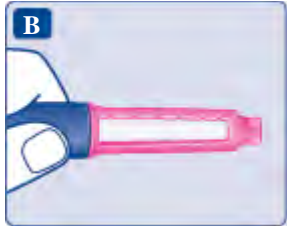





### Xultophy előretöltött injekciós toll és tű (példa)



#### 1. Az injekciós toll előkészítése és egy új tű felhelyezése

- **Ellenőrizze az injekciós toll nevét és színes címkéjét,** és győződjön meg arról, hogy az Xultophy injekciót tartalmaz. Ez különösen fontos akkor, ha többféle típusú injekcióban alkalmazandó gyógyszert is használ. Ha nem a megfelelő gyógyszert alkalmazza, az káros lehet az egészségére.
- **Húzza le az injekciós toll kupakját.**



<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ellenőrizze, hogy az injekciós tollban található oldat tiszta és színtelen-e.</b> Nézzzen át az injekciós toll ablakán. Ha az oldat zavarosnak tűnik, ne használja az injekciós tollat.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Vegyen elő egy új tűt,</b> és tépje le a papír védőlapot.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nyomja rá a tűt egyenesen az injekciós tollra. Forgassa addig, hogy megszoruljon.</b></li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Húzza le a külső tűsapkát, és őrizze meg.</b> Az injekció beadása után szüksége lesz rá, hogy a tűt biztonságos módon vegye le az injekciós tollról.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Húzza le a belső tűsapkát és dobja ki.</b> Ha megpróbálja visszahelyezni a belső tűsapkát, előfordulhat, hogy véletlenül megsúrja magát a tűvel. Egy csepp oldat jelenhet meg a tű hegyén. Ez normális jelenség, de még ilyenkor is ellenőriznie kell az áramlást. <b>Egészen addig ne csatlakoztasson egy új tűt</b> az injekciós tollhoz, amíg készen nem áll a következő injekció beadására.</li> </ul> <p>⚠ <b>Mindig új tűt használjon minden egyes injekció beadásához.</b> Ezzel elkerülhető a tű elzáródása és szennyeződése, a fertőzések átvitele és a pontatlan adagolás.</p> <p>⚠ <b>Soha ne használjon elgörbült vagy sérült tűt.</b></p>	
<p><b>2. Az áramlás ellenőrzése</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Az adagbeállító forgatásával <b>állítson be 2 adagolási egységet.</b> Ellenőrizze, hogy az adagszámláló 2-t mutat-e.</li> <li>• Az adagszámláló és az adagmutató mutatja meg, hogy hány adagolási egység Xultophy injekciót állít be.</li> </ul>	 <p>2 adagolási egység kiválasztva</p>

- Tartsa az injekciós tollat a tűvel felfelé.  
**Az ujjával néhányszor finoman kocogtassa meg az injekciós toll felső részét**, hogy a légbuborékok felemelkedjenek.



- Nyomja be, és tartsa benyomva az adagológombot**, amíg az adagszámláló vissza nem tér a 0 értékre.  
A 0 jelzésnek az adagmutatóval egy vonalban kell lennie.  
Egy csepp oldatnak kell megjelennie a tű hegyén.



Egy kis csepp maradhat a tű hegyén, de az nem kerül beadásra.

**Ha nem jelenik meg csepp a tű hegyén**, ismételje meg a **2A – 2C** lépéseket legfeljebb 6-szor. Ha még ekkor sem jelenik meg csepp, cserélje ki a tűt, és ismételje meg a **2A – 2C** lépéseket még egyszer.

**Ha még ezután sem jelenik meg egy csepp oldat**, dobja ki az injekciós tollat, és használjon újat.

- !** Injekciózás előtt **mindig ellenőrizze, hogy egy csepp megjelenik-e** a tű hegyén. Ezzel meggyőződik arról, hogy az oldat áramlása biztosított. Ha nem jelenik meg csepp, az injekciós toll **nem** fog gyógyszert beadni, még akkor sem, ha az adagbeállító mozog. **Ez azt jelezheti, hogy a tű elzáródott vagy megsérült.**



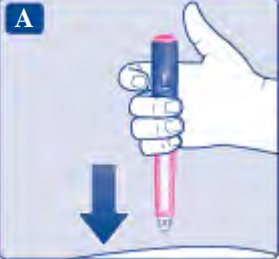
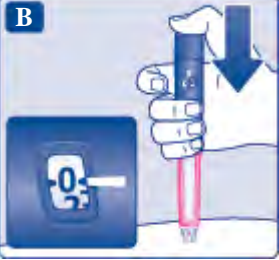

- !** **Fontos, hogy az injekció beadása előtt mindig ellenőrizze az áramlást.** Ha nem ellenőrzi az oldat áramlását, előfordulhat, hogy túl kevés gyógyszert ad be, vagy semennyi gyógyszert nem ad be. Ez magas vércukorszintet okozhat.

### 3. Az adag beállítása

- A szükséges adag kiválasztásához forgassa el az adagbeállítót.**  
Az adagszámláló az adagolási egységekben kifejezett adagot mutatja. Ha rossz adagot állított be, előrefelé vagy hátrafelé forgathatja az adagbeállítót, amíg a helyes adagot el nem éri.  
Az injekciós tollon legfeljebb 50 adagolási egység állítható be.  
Az adagbeállító segítségével kell beállítani a beadandó adagolási egységek számát.  
Csak az adagszámláló és az adagmutató mutatja meg az adaghoz beállított adagolási egységek számát.  
Adagonként legfeljebb 50 adagolási egységet állíthat be. Ha az Ön injekciós tolla már kevesebb mint 50 adagolási egységet tartalmaz, az adagszámláló megáll a megmaradt adagolási egységek számánál.  
Az adagbeállító másként kattán, amikor előre vagy hátra forgatják, illetve amikor a megmaradt adagolási egységek számán már túlhaladt.  
Ne számolja az injekciós toll kattanasait.



- !** **A gyógyszer beadása előtt mindig az adagszámláló és az adagmutató segítségével nézze meg, hogy hány adagolási egységet állított be.**  
Ne számolja az injekciós toll kattanasait. Ha helytelen adagot választ ki és ad be, a vércukorszintje megemelkedhet vagy lecsökkenhet.  
Az adag beállításához ne használja az injekciós toll skáláját, ez csak hozzávetőlegesen mutatja az injekciós tollban megmaradt oldat mennyiségét.

<p><b>Mennyi oldat maradt?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Az injekciós <b>toll skálája hozzávetőlegesen</b> mutatja az injekciós tollban megmaradt oldat mennyiségét.</li> </ul>	<p><b>A</b></p> <p>Megmaradt oldat hozzávetőleges mennyisége</p> 
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>A megmaradt oldat pontos mennyiségének meghatározásához</b> használja az adagszámlálót: Forgassa el az adagbeállítót, amíg az <b>adagszámláló meg nem áll</b>. Ha 50-et mutat, <b>legalább 50</b> adagolási egység van még az injekciós tollban. Ha <b>kevesebb mint 50-et</b> mutat, a mutatott szám megfelel az injekciós tollban megmaradt adagolási egységek számának.</li> <li>Ha több gyógyszerre van szüksége, mint amennyi megmaradt az injekciós tollban, adagját két injekciós tollra oszthatja szét.</li> </ul> <p><b>⚠ Ha az adagot kettéosztja, nagyon figyeljen, hogy helyesen számoljon.</b> Ha nem biztos benne, akkor inkább az egész adagot egy új injekciós tollal adja be. Ha nem megfelelően osztja ketté az adagot, előfordulhat, hogy túl kevés vagy túl sok gyógyszert ad be. Ez a vércukorszintjét túlságosan megnövelheti vagy lecsökkentheti.</p>	<p><b>B</b></p> <p>Példa Adagszámláló megállt: 42 adagolási egység maradt</p> 
<p><b>4. Az adag beadása injekcióban</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Szúrja a tűt a bőrébe</b> a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által mutatott módon.</li> <li><b>Ellenőrizze, hogy látja-e az adagszámlálót.</b> Ne takarja el az ujjával. Ez megszakíthatja az injekció beadását.</li> </ul>	<p><b>A</b></p> 
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Nyomja be, és tartsa benyomva az adagológombot, amíg az adagszámláló a 0 értéket nem mutatja.</b> A 0 jelzésnek az adagmutatóval egy vonalban kell lennie. Ekkor egy kattánást hallhat vagy érezhet.</li> </ul>	<p><b>B</b></p> 
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Tartsa a tűt a bőrébe beszúrva, miután az adagszámláló visszatért a 0 értékre, és számoljon lassan 6-ig.</b></li> <li>Ha korábban húzza ki a tűt, lehetséges, hogy folyadékot fog látni kiáramolni a tű hegyén. Ez azt jelenti, hogy nem adta be a teljes adagot; és ilyenkor gyakrabban kell ellenőriznie a vércukorszintjét.</li> </ul>	<p><b>C Számoljon lassan:</b> 1-2-3-4-5-6</p> 

- **Húzza ki a tűt a bőrből.**

Ha az injekció helyén vér jelenik meg, enyhén nyomja meg. Ne dörzsölje a területet.

Az injekció beadása után egy csepp oldatot láthat a tű hegyén. Ez normális jelenség, és nem befolyásolja a beadott adagot.



- **Mindig figyelje az adagszámlálót, hogy tudja, hány adagolási egységet ad be.**

Nyomja folyamatosan az adagológombot, amíg az adagszámláló 0 értéket nem mutat. Ha az adagszámláló nem tér vissza a 0 értékre, akkor nem adta be a teljes adagot, ami magas vércukorszinthez vezethet.

**Hogyan lehet a tű elzáródását vagy sérülését észrevenni?**

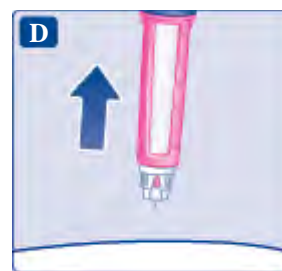
- Ha az adagológomb folyamatos nyomva tartása után az adagszámlálón nem jelenik meg a 0 érték, minden bizonnyal egy elzáródott vagy sérült tűt használt.
- Ilyenkor Ön **semennyi** gyógyszert **sem** kapott, még akkor sem, ha az adagszámláló elmozdult az Ön által eredetileg beállított adagtól.

**Mi a teendő, ha a tű elzáródott?**

Cserélje ki a tűt az 5. pontban leírtaknak megfelelően, és ismétlje meg az összes lépést az 1. „Az injekciós toll előkészítése és egy új tű felhelyezése” ponttól kezdve. Ügyeljen rá, hogy az Ön számára szükséges teljes adagot állítsa be.

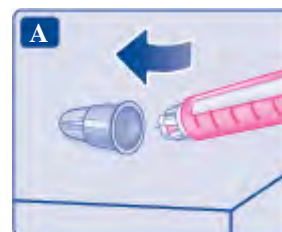
**Az injekció beadása közben soha ne érintse meg az adagszámlálót.**

Ez megszakíthatja az injekció beadását.



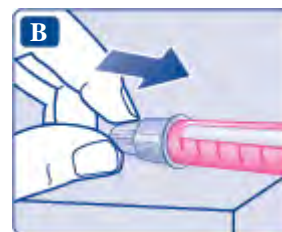
**5. Az injekció beadása után**

- **Egy sima felületen vezesse a tű hegyét a külső túsapkába** anélkül, hogy megérintené a tűt vagy a külső túsapkát.



- Miután a túsapka a tűt már befedte, **óvatosan nyomja rá teljesen a külső túsapkát.**

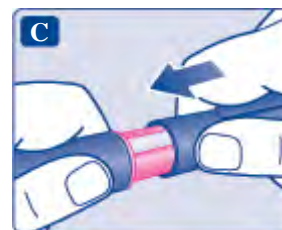
- **Csavarja le a tűt**, és gondosan dobja ki a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember előírása szerint.



- Az oldat fénytől való védelme érdekében minden egyes használat után **tegye rá az injekciós toll kupakját** az injekciós tollra.

**Minden egyes injekció beadása után dobja ki a tűt**, hogy ezzel biztosítsa azt, hogy hegyes tűt használ, és hogy megelőzze a tű elzáródását. Ha a tű elzáródott, **nem** fog gyógyszert beadni.

Ha az injekciós toll kiürült, **tű nélkül**, a kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember, a gyógyszerésze, illetve az illetékes hatóságok előírása szerint dobja ki.



- **Soha ne próbálja meg a belső túsapkát a tűre visszatenni.**

Megszúrhatja magát a tűvel.



<p><b>!</b> <b>Mindig, minden egyes injekció beadása után vegye le a tűt az injekciós tollról.</b> Ezzel elkerülhető a tű elzáródása és szennyeződése, a fertőzések átvitele, az oldat kifolyása és a pontatlan adagolás.</p>	
<p><b>!</b> <b>További fontos információk</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mindig tartson magánál egy tartalék injekciós tollat és új tűket</b> arra az esetre, ha valamelyik elveszne vagy megsérülne.</li> <li>• Az injekciós toll és a tűk <b>mások elől</b>, főleg gyermekek elől mindig <b>gondosan elzárva tartandók!</b></li> <li>• <b>Az injekciós tollat sohasem szabad másokkal közösen használnia.</b> Az Ön gyógyszere mások egészségére káros lehet.</li> <li>• <b>A tűket sohasem szabad másokkal közösen használnia.</b> Ez fertőzések átviteléhez vezethet.</li> <li>• A gondozóknak <b>nagyon óvatosan kell kezelniük a használt tűket</b>, megelőzendő a tű által okozott sérülést és a keresztfertőzést.</li> </ul>	
<p><b>Az injekciós toll gondozása</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ne hagyja az injekciós tollat gépkocsiban</b> vagy más olyan helyen, ahol túlságosan felmelegedhet vagy lehülhet.</li> <li>• <b>Ne tárolja az injekciós tollat 30 °C feletti hőmérsékleten.</b></li> <li>• <b>Az injekciós tollat ne érje por, szennyeződés és folyadék.</b></li> <li>• <b>Ne mossa, ne áztassa, és ne olajozza meg az injekciós tollat.</b> Ha szükséges, tisztítsa enyhe mosószerrel megnedvesített textíliával.</li> <li>• <b>Ne ejtse le az injekciós tollat</b>, és ne üsse kemény felülethez. Ha elejtette az injekciós tollat, vagy valamilyen problémára gyanakszik, az injekció beadása előtt csatlakoztasson egy új tűt, és ellenőrizze az oldat áramlását.</li> <li>• <b>Az injekciós tollat tilos újratölteni!</b> Ha kiürült, ki kell dobni.</li> <li>• <b>Ne próbálja meg az injekciós tollat megjavítani</b> vagy szétszedni.</li> </ul>	