

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Xultophy 100 einingar/ml + 3,6 mg/ml stungulyf, lausn.

## 2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af lausn inniheldur 100 einingar af deglúdekinsúlíni\* og 3,6 mg af liraglútiði\*.

\*Framleitt í *Saccharomyces cerevisiae* með raðbrigða DNA-tækni.

Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur 3 ml sem jafngildir 300 einingum af deglúdekinsúlíni og 10,8 mg af liraglútiði.

Eitt skammtaprep inniheldur 1 einingu af deglúdekinsúlíni og 0,036 mg af liraglútiði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn.

Tær, litlaus, jafnþrýstin lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Xultophy er ætlað til meðferðar á fullorðnum með ófullnægjandi stjórn á sykursýki af tegund 2 til að bæta stjórn á blóðsykri sem viðbót við mataræði og hreyfingu ásamt öðrum sykursýkislyfjum til inntöku. Rannsóknaniðurstöður er varða samsetningar, áhrif á stjórn á blóðsykri og upplýsingar um þau þýði sem voru rannsökuð má sjá í köflum 4.4, 4.5 og 5.1.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Xultophy er gefið undir húð einu sinni á sólarhring. Xultophy má gefa hvenær sem er yfir daginn, helst á sama tíma á hverjum degi.

Stilla skal skammta af Xultophy samkvæmt þörfum hvers sjúklings. Mælt er með að hámarka blóðsykursstjórn með skammtaaðlögun byggðri á fastandi blóðsykursmælingum.

Nauðsynlegt getur verið að breyta skammti ef sjúklingar auka líkamlega áreynslu, breyta venjulegu mataræði eða í tengslum við veikindi.

Sjúklingum sem gleyma skammti er ráðlagt að taka hann strax og það uppgötvast og halda síðan áfram að taka daglega skammtinn eins og áður. Tryggið alltaf að a.m.k. 8 klukkustundir líði á milli inndælinga. Þetta á einnig við þegar gjöf á sama tíma dags er ekki möguleg.

Xultophy er gefið í skammtaprepum. Eitt skammtaprep inniheldur 1 einingu af deglúdekinsúlíni og 0,036 mg af liraglútiði. Áfyllti lyfjapenninn getur gefið 1 til 50 skammtaprep í einni gjöf í 1 skammtaprepa skrefum. Hámarks dagskammtur af Xultophy er 50 skammtaprep (50 einingar af deglúdekinsúlíni og 1,8 mg af liraglútiði). Skammtateljari á lyfjapennanum sýnir fjölda skammtaprepa.

*Viðbótarmeðferð með blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku*

Ráðlagður upphafsskammtur af Xultophy eru 10 skammtaprep (10 einingar af deglúdekinsúlíni og 0,36 mg af liraglútíði).

Xultophy má bæta við meðferð með sykursýkislyfjum til inntöku sem þegar er til staðar. Þegar Xultophy er bætt við meðferð með súlfónýlúrealyfi skal íhuga að minnka skammt súlfónýlúrealyfsins (sjá kafla 4.4).

*Skipt úr notkun GLP-1 viðtakaörva*

Hætta skal meðferð með GLP-1 viðtakaörva áður en meðferð með Xultophy er hafin. Þegar skipt er úr meðferð með GLP-1 viðtakaörva er ráðlagður upphafsskammtur af Xultophy 16 skammtaprep (16 einingar af deglúdekinsúlíni og 0,6 mg af liraglútíði) (sjá kafla 5.1). Ekki skal gefa meira en ráðlagðan upphafsskammt. Ef skipt er úr meðferð með langverkandi GLP-1 viðtakaörva (t.d. lyfjagjöf einu sinni í viku) skal hafa forðaverkunina í huga. Hefja skal meðferð með Xultophy þegar næsti skammtur af langverkandi GLP-1 viðtakaörva hefði átt að vera tekinn. Mælt er með því að fylgst sé náið með blóðsykri meðan á skiptunum stendur og fyrstu vikurnar þar á eftir.

*Skipt úr insúlínmeðferðaráætlun sem inniheldur grunninsúlín*

Hætta skal meðferð með öðrum insúlínum áður en meðferð með Xultophy er hafin. Þegar skipt er úr annarri insúlínmeðferð sem inniheldur grunninsúlín er ráðlagður upphafsskammtur af Xultophy 16 skammtaprep (16 einingar af deglúdekinsúlíni og 0,6 mg af liraglútíði) (sjá kafla 4.4 og 5.1). Ekki skal gefa meira en ráðlagðan upphafsskammt, en í ákveðnum tilvikum má minnka upphafsskammt til að forðast blóðsykursfall. Mælt er með því að fylgst sé náið með blóðsykri meðan á skiptunum stendur og fyrstu vikurnar þar á eftir.

Sérstakir sjúklingahópar

*Aldraðir sjúklingar ( $\geq 65$  ára)*

Nota má Xultophy hjá öldruðum sjúklingum. Auka skal blóðsykurseftirlit og breyta skammtinum eftir þörfum hvers og eins.

*Skert nýrnastarfsemi*

Þegar Xultophy er notað hjá sjúklingum með vægt, miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi skal auka blóðsykurseftirlit og breyta skammtinum eftir þörfum hvers og eins. Ekki er hægt að mæla með notkun Xultophy hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi (sjá kafla 5.1 og 5.2).

*Skert lifrastarfsemi*

Nota má Xultophy hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta lifrastarfsemi. Auka skal blóðsykurseftirlit og breyta skammtinum eftir þörfum hvers og eins.

Vegna liraglútíðhlutans er Xultophy ekki ráðlagt til notkunar hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

*Börn*

Notkun Xultophy á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

Xultophy er einungis ætlað til notkunar undir húð. Ekki má gefa Xultophy í bláæð eða vöðva.

Xultophy er gefið undir húð með inndælingu í læri, upphandlegg eða kvið. Skipta verður um stungustað innan sama stungusvæðis til að minnka líkur á fitukyrkingi og húðmýlildi (sjá kafla 4.4 og 4.8). Fyrir nánari upplýsingar um lyfjagjöf, sjá kafla 6.6.

Ekki má draga Xultophy upp úr rörlýkjunni í áfyllta lyfjapennanum yfir í sprautu (sjá kafla 4.4).

Leiðbeina skal sjúklingum um að nota ávallt nýja nál. Ef nálar í insúlínpennum eru notaðar oft en einu sinni eykur það hættuna á stífluðum nálum, sem getur valdið því að skammtur verði of lítill eða of stór. Ef nálin stíflast verða sjúklingar að fylgja fyrirráðunum í notkunarleiðbeiningunum í fylgiseðlinum (sjá kafla 6.6).

#### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir öðru eða báðum virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki skal nota Xultophy hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða til að meðhöndla ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

##### Blóðsykursfall

Blóðsykursfall getur komið fram ef skammturinn af Xultophy er stærri en nauðsynlegt er. Sé máltíð sleppt eða ef um er að ræða óvænta líkamlega áreynslu getur það leitt til blóðsykursfalls. Í samsettri meðferð með súlfónýlúrea má draga úr líkum á blóðsykursfalli með því að minnka skammta af súlfónýlúrea. Samhliða sjúkdómar í nýrum, lifur eða sjúkdómar sem hafa áhrif á nýrnahettur, heiladingul eða skjaldkirtil geta valdið því að breyta þurfi skammtinum af Xultophy. Hjá sjúklingum sem hafa bætt blóðsykursstjórn til muna (t.d. með nákvæmri meðferð), geta venjuleg viðvörunareinkenni um blóðsykursfall breyst frá því sem áður var, og þarf að benda þeim á það. Venjuleg viðvörunareinkenni (sjá kafla 4.8) blóðsykursfalls geta horfið hjá sjúklingum sem hafa lengi verið með sykursýki. Forðaverkun Xultophy getur seinkað því að sjúklingur jafni sig eftir blóðsykursfall.

##### Blóðsykurshækkun

Ónógir skammtar og/eða meðferðar af sykursýkismeðferð geta valdið blóðsykurshækkun og hugsanlega dái vegna vessaþurrðar (hyperosmolar coma). Ef stöðva þarf meðferð með Xultophy skal tryggja að fylgt sé leiðbeiningum um hvernig eigi að hefja aðra sykursýkismeðferð. Ennfremur geta samhliða sjúkdómar, einkum sýkingar, leitt til blóðsykurshækkunar og þar með þörf fyrir aukna sykursýkismeðferð. Fyrstu einkenni um of háan blóðsykur koma venjulega smám saman í ljós á nokkrum klukkustundum eða dögum. Þau geta verið þorsti, tíðari þvaglát, ógleði, uppköst, syfja, rauð og þurr húð, munnþurrkur, lysterleysi og einnig asetónlykt úr vitum. Íhuga skal gjöf á hraðvirku insúlíni þegar um er að ræða alvarlega blóðsykurshækkun. Ómeðhöndlaður hár blóðsykur leiðir á endanum til dás vegna vessaþurrðar /ketónblóðsýringar af völdum sykursýki, sem mögulega er lífshættuleg.

##### Húð og undirhúð

Sjúklingum skal ráðlagt að skipta stöðugt um stungustað til að minnka líkur á fitukyrkingi og húðmýlildi. Frásogi insúlíns getur hugsanlega seinkað og blóðsykurstjórnun versnað eftir inndælingu insúlíns í slík húðsvæði. Greint hefur verið frá blóðsykursfalli við skyndilega breytingu yfir í stungustað þar sem slík húðviðbrögð eru ekki til staðar. Ráðlagt er að fylgjast með blóðsykri eftir að breytt er um stungustað frá stað með slíkum húðviðbrögðum yfir í stungustað þar sem slík húðviðbrögð eru ekki til staðar og íhuga má skammtaöðlögun á sykursýkislyfjum.

##### Samsett meðferð með píóglitazóni og öðrum insúlínlyfjum

Greint hefur verið frá hjartabilun þegar píóglitazón var notað samhliða insúlínlyfjum, sérstaklega hjá sjúklingum með áhættuþætti hjartabilunar. Þetta þarf að hafa í huga ef íhuguð er samsett meðferð með píóglitazóni og Xultophy. Ef slík samsett meðferð er notuð skal fylgjast með einkennum hjartabilunar, þyngdaraukningar og bjúgmyndunar. Stöðva skal píóglitazón meðferð ef einhver versnun einkenna frá hjarta á sér stað.

### Augnkvillar

Aukin meðferð með insúlíni, sem er hluti af Xultophy, þar sem blóðsykursstjórn batnar skyndilega getur valdið tímabundinni versnun á sjónukvilla af völdum sykursýki, á meðan bætt blóðsykursstjórn til lengri tíma dregur úr hættu á versnun á sjónukvilla af völdum sykursýki.

### Mótefnamyndun

Gjöf Xultophy getur valdið myndun mótefna gegn deglúdekinsúlíni og/eða liraglú tíði. Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur slík mótefnamyndun orðið til þess að aðlaga þurfi Xultophy skammtinn til að koma í veg fyrir tilhneigingu til blóðsykurshækkunar eða -falls. Mjög fáir sjúklingar þróuðu sértæk mótefni gegn deglúdekinsúlíni, mótefni með víxlsvörun við mannainsúlín eða and-liraglú tíði mótefni eftir meðferð með Xultophy. Mótefnamyndun hefur ekki verið tengd minnkaðri virkni Xultophy.

### Bráð brisbólga

Bráð brisbólga hefur komið fram við notkun GLP-1 viðtakaörva, þ.m.t. liraglú tíðs. Upplýsa þarf sjúklinga um einkenni bráðrar brisbólgu. Ef grunur er um brisbólgu skal stöðva meðferð með Xultophy, ef bráð brisbólga er staðfest skal ekki hefja aftur meðferð með Xultophy.

### Aukaverkanir í skjaldkirtli

Greint hefur verið frá aukaverkunum í skjaldkirtli, t.d. skjaldkirtilsstækkun, í klínískum rannsóknum með GLP-1 viðtakaörva, þ.m.t. liraglú tíði, og einkum hjá sjúklingum með undirliggjandi skjaldkirtilssjúkdóm. Því skal nota Xultophy með varúð hjá þessum sjúklingum.

### Þarmabólga og magalömun af völdum sykursýki

Engin reynsla er af notkun Xultophy hjá sjúklingum með þarmabólgu og magalömun af völdum sykursýki. Því er notkun Xultophy ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum.

### Vökvaskortur

Greint hefur verið frá einkennum vökvaskorts, þ.m.t. skertri nýrnastarfsemi og bráðri nýrnabilun, í klínískum rannsóknum með GLP-1 viðtakaörva, þ.m.t. liraglú tíði sem er hluti af Xultophy. Sjúklingum sem eru á meðferð með Xultophy skal bent á hugsanlega hættu á vökvaskorti í tengslum við aukaverkanir frá meltingarvegi og að þeir skuli gera varúðarráðstafanir til að koma í veg fyrir vökvatap.

### Að forðast ranga lyfjagjöf

Ráðleggja skal sjúklingum að skoða alltaf miðann á lyfjapennanum fyrir hverja inndælingu til að komast hjá því að ruglast á Xultophy og öðrum sykursýkislyfjum til inndælingar.

Sjúklingar skulu sannreyna valinn skammt með því að skoða skammtateljarann á pennanum. Það þýðir að ef sjúklingar vilja sprauta sig sjálfir verða þeir að geta lesið á skammtateljarann. Sjúklingar sem eru blindir eða sjá illa skulu ávallt leita hjálpar annarra sem sjá vel og hafa verið þjálfaðir í notkun pennans.

Til að koma í veg fyrir ranga skömmtun og hugsanlega ofskömmtun eiga sjúklingar og heilbrigðisstarfsmenn aldrei að nota sprautu til að draga lyfið upp úr rörlýkjunni í áfyllta lyfjapennanum.

Ef nálin stíflast verða sjúklingar að fylgja fyrirmælunum í notkunarleiðbeiningunum í fylgiseðlinum (sjá kafla 6.6).

## Ásvelging í tengslum við svæfingu eða djúpa slævingu

Tilkynnt hefur verið um lungnaásvelgingu í svæfingu eða djúpri slævingu hjá sjúklingum sem fá GLP-1 viðtakaörva. Því skal hafa í huga hættuna á leifum af magainnihaldi vegna seinkaðrar magatæmingar (sjá kafla 4.8) áður en hafin er aðgerð með svæfingu eða djúpri slævingu.

### Þýði sem hafa ekki verið rannsökuð

Skipti úr meðferð með grunninsúlínskömmtum sem eru < 20 og > 50 einingar yfir í meðferð með Xultophy hafa ekki verið rannsökuð.

Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með blóðfylluhjartabilun af NYHA flokki IV (New York Heart Association) og því er notkun Xultophy ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum.

### Hjálparefni

Xultophy inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Lyfhrifamilliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við Xultophy. Fjöldi efna hefur áhrif á efnaskipti glúkósa og geta leitt til þess að breyta þurfi skammti Xultophy.

Eftirtalin efni geta dregið úr þörf fyrir Xultophy:  
Sykursýkislyf, mónóamínóoxídasahemlar (MAO-hemlar), beta-blokkar, ACE-hemlar, salisýlöt, vefaukandi sterar og súlfónamíð.

Eftirtalin efni geta aukið þörf fyrir Xultophy:  
Getnaðarvarnarlyf til inntöku, tíazíð, sykursterar, skjaldkirtilshormón, adrenvirk lyf, vaxtarhormón og danazól.

Beta-blokkar geta dulið einkenni of lágs blóðsykurs.  
Oktreótíð/lanreótíð geta annaðhvort aukið eða dregið úr þörf fyrir Xultophy.  
Áfengi getur magnað eða dregið úr blóðsykurslækkandi áhrifum Xultophy.

### Lyfjahvarfamilliverkanir

*In vitro* niðurstöður benda til þess að tilhneigingin til lyfjahvarfamilliverkana við önnur lyf í tengslum við CYP milliverkanir og próteinbindingu sé lítil, bæði fyrir liraglútíð og deglúdekinsúlín.

Sú örliða seinkun á magatæmingu sem fylgir liraglútíði getur haft áhrif á frásog lyfja til inntöku sem eru gefin samhliða. Rannsóknir á milliverkunum sýndu engin merki um klínískt mikilvæga seinkun á frásogi.

### *Warfarín og aðrar kúmarínafleiður*

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Ekki er hægt að útiloka klínískt mikilvæga milliverkun við virk efni sem eru torleyst eða hafa þröngan lækningalegan stuðul, svo sem warfarín. Þegar Xultophy meðferð er hafin hjá sjúklingum sem nota warfarín eða aðrar kúmarínafleiður er mælt með tíðara eftirliti með INR (International Normalised Ratio).

### *Parasetamól*

Liraglútið breytti ekki heildarútsetningu fyrir parasetamóli eftir einn 1.000 mg skammt.  $C_{\max}$  fyrir parasetamól lækkaði um 31% og miðgildi  $t_{\max}$  seinkaði í allt að 15 mín. Ekki er þörf á skammtaaðlögun við samhliða notkun parasetamóls.

### *Atorvastatín*

Liraglútið breytti ekki heildarútsetningu fyrir atorvastatíni að því marki að það skipti máli klínískt, eftir gjöf eins 40 mg skammts af atorvastatíni. Því er ekki þörf á skammtaaðlögun atorvastatíns þegar það er gefið með liraglútiði.  $C_{\max}$  fyrir atorvastatín lækkaði um 38% og miðgildi  $t_{\max}$  fór úr 1 klst. í 3 klst. þegar það var gefið samhliða liraglútiði.

### *Gríseofúlvín*

Liraglútið breytti ekki heildarútsetningu fyrir gríseofúlvíni eftir gjöf eins 500 mg skammts af gríseofúlvíni.  $C_{\max}$  fyrir gríseofúlvín lækkaði um 37% en engar breytingar urðu á miðgildi  $t_{\max}$ . Ekki er þörf á skammtaaðlögun gríseofúlvíns eða annarra efnasambanda sem eru torleyst og hafa mikið gegndræpi.

### *Dígoxín*

Þegar einn 1 mg skammtur af dígoxíni var gefinn ásamt liraglútiði lækkaði AUC-gildi dígoxíns um 16% og  $C_{\max}$  lækkaði um 31%. Miðgildistími þar til hámarksstyrk dígoxíns var náð ( $t_{\max}$ ) fór úr 1 klst. í 1,5 klst. Ekki er þörf á skammtaaðlögun dígoxíns samkvæmt þessum niðurstöðum.

### *Lísínópríl*

Þegar einn 20 mg skammtur af lísínópríli var gefinn ásamt liraglútiði lækkaði AUC-gildi lísínópríls um 15% og  $C_{\max}$  lækkaði um 27%. Miðgildi  $t_{\max}$  lísínópríls fór úr 6 klst. í 8 klst. þegar það var gefið ásamt liraglútiði. Ekki er þörf á skammtaaðlögun lísínópríls samkvæmt þessum niðurstöðum.

### *Getnaðarvarnarlyf til inntöku*

Liraglútið lækkaði  $C_{\max}$  fyrir etínýlestradíól og levónorgestrel um 12% og 13%, í hvoru tilviki fyrir sig, í kjölfar gjafar eins skammts af getnaðarvarnarlyfi til inntöku.  $T_{\max}$  beggja efnasambandanna lengdist um 1,5 klst. þegar þau voru gefin ásamt liraglútiði. Engin klínískt mikilvæg áhrif urðu á heildarútsetningu fyrir etínýlestradíóli eða levónorgestrel. Áhrif getnaðarvarnar eru því talin vera óbreytt þegar hún er gefin samhliða liraglútiði.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Meðganga

Engin klínísk reynsla er af notkun Xultophy, deglúdekinsúlíns eða liraglútiðs á meðgöngu. Hætta skal meðferð með Xultophy ef sjúklingurinn óskar eftir að verða þungaður eða ef þungun á sér stað.

Æxlunarrannsóknir á dýrum með deglúdekinsúlíni hafa ekki leitt í ljós neinn mun á deglúdekinsúlíni og mannainsúlíni hvað varðar eitiráhrif á fósturvísa og vansköpunarvaldandi áhrif. Dýrarrannsóknir með liraglútiði hafa sýnt eiturvekanir á æxlun, sjá kafla 5.3. Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

### Brjóstagjöf

Engin klínísk reynsla er af notkun Xultophy meðan á brjóstagjöf stendur. Ekki er þekkt hvort deglúdekinsúlín eða liraglútið skilst út í brjóstamjólk. Xultophy má ekki gefa konum með barn á brjósti þar sem reynsla er ekki fyrir hendi.

Hjá rottum skildist deglúdekinsúlín út í mjólk og var styrkur þess í mjólk lægri en í plasma.

Dýrarrannsóknir hafa sýnt að flutningur liraglútiðs og umbrotsefna af svipaðri byggingu yfir í mjólk var lítill. Forklínískar rannsóknir með liraglútiði hafa sýnt meðferðartengda minnkun á vexti rottunga á spena (sjá kafla 5.3).

## Frjósemi

Engin klínísk reynsla er af áhrifum Xultophy m.t.t. frjósemi.

Æxlunarrannsóknir á dýrum með deglúdekinsúlíni hafa ekki leitt í ljós skaðleg áhrif á frjósemi. Að undanskilinni örlítilli fækkun lifandi fósturvísa, hafa dýrarrannsóknir með liraglútið ekki gefið til kynna skaðleg áhrif á frjósemi.

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Of lágur blóðsykur getur dregið úr einbeitingarhæfni og viðbragðsflýti sjúklings. Þetta getur haft ákveðna hættu í för með sér þegar þessir eiginleikar skipta miklu máli (t.d. við akstur bifreiða eða notkun véla).

Sjúklingum skal ráðlagt að gera ráðstafanir til að koma í veg fyrir blóðsykursfall á meðan þeir aka. Þetta er sérstaklega mikilvægt hjá sjúklingum sem fá lítil eða engin viðvörunareinkenni um blóðsykursfall og hjá sjúklingum sem fá oft blóðsykursfall. Í þessum tilfellum þarf að íhuga vel hvort akstur sé ráðlegur.

### 4.8 Aukaverkanir

#### Samantekt á öryggi

Klínísk þróunarrannsóknin fyrir Xultophy var gerð á u.þ.b. 1.900 sjúklingum sem fengu meðferð með Xultophy.

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um meðan á meðferð með Xultophy stóð voru blóðsykursfall og aukaverkanir frá meltingarfærum (sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“ hér að aftan).

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir tengdar Xultophy eru taldar upp hér á eftir, flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðniflokkar er skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

**Tafla 1 Aukaverkanir sem greint var frá í stýrðum 3. stigs rannsóknum**

| Flokkun eftir líffærum samkvæmt MedDRA | Tíðni            | Aukaverkun                                                                                                                    |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ónæmiskerfi                            | Sjaldgæfar       | Ofsakláði                                                                                                                     |
|                                        | Sjaldgæfar       | Ofnæmi                                                                                                                        |
|                                        | Tíðni ekki þekkt | Bráðaofnæmisviðbrögð                                                                                                          |
| Efnaskipti og næring                   | Mjög algengar    | Blóðsykursfall                                                                                                                |
|                                        | Algengar         | Minnkuð matarlyst                                                                                                             |
|                                        | Sjaldgæfar       | Vökvaskortur                                                                                                                  |
| Taugakerfi                             | Algengar         | Sundl                                                                                                                         |
|                                        | Sjaldgæfar       | Bragðskynstruflun                                                                                                             |
| Meltingarfæri                          | Algengar         | Ógleði, niðurgangur, uppköst, hægðatregða, meltingartruflanir, magabólga, kviðverkir, bakflæðisjúkdómur í vélinda og uppþemba |
|                                        | Sjaldgæfar       | Ropi, vindgangur                                                                                                              |
|                                        | Tíðni ekki þekkt | Brisbólga (þ.m.t. brisbólga með drepri)<br>Seinkuð magatæming <sup>†</sup><br>Þarmateppa <sup>†</sup>                         |
| Lifur og gall                          | Sjaldgæfar       | Gallsteinar                                                                                                                   |
|                                        | Sjaldgæfar       | Gallblöðrubólga                                                                                                               |
| Húð og undirhúð                        | Sjaldgæfar       | Útbrot                                                                                                                        |
|                                        | Sjaldgæfar       | Kláði                                                                                                                         |

| Flokkun eftir líffærum samkvæmt MedDRA            | Tíðni            | Aukaverkun              |
|---------------------------------------------------|------------------|-------------------------|
|                                                   | Sjaldgæfar       | Áunninn fitukyrkingur   |
|                                                   | Tíðni ekki þekkt | Húðmýlildi†             |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Algengar         | Viðbrögð á stungustað   |
|                                                   | Tíðni ekki þekkt | Bjúgur í útlimum        |
| Rannsóknaniðurstöður                              | Algengar         | Hækkun lípasa           |
|                                                   | Algengar         | Hækkun amýlasa          |
|                                                   | Sjaldgæfar       | Aukin hjartsláttartíðni |

† aukaverkun frá því eftir markaðssetningu.

## Lýsing á völdum aukaverknum

### Blóðsykursfall

Blóðsykursfall getur komið fram ef Xultophy skammturinn er stærri en nauðsynlegt er. Alvarlegt blóðsykursfall getur leitt til meðvitundarleysis og/eða krampa og getur valdið tímabundinni eða varanlega skertri heilastarfsemi og jafnvel dauða. Einkenni blóðsykursfalls koma oftast snögglega. Þau geta lýst sér með köldum svita, kaldri og fölri húð, þreytu, taugaóstyrk eða skjálfta, kvíða, óvenjulegri þreytu eða máttleysi, ringlun, einbeitingarörðugleikum, syfju, mikilli svengd, sjóntruflunum, höfuðverk, ógleði og hjartsláttarónotum. Sjá upplýsingar um tíðni blóðsykursfalls í kafla 5.1.

### Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum vegna notkunar Xultophy (lýsa sér í einkennum svo sem ofsakláða (0,3% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Xultophy), útbrotum (0,7%), kláða (0,5%) og/eða þrota í andliti (0,2%)). Greint hefur verið frá fáeinum tilfellum af bráðaofnæmisviðbrögðum með viðbótareinkennum eins og lágþrýstingi, hjartsláttarónotum, mæði og bjúg eftir markaðssetningu liraglútíðs. Bráðaofnæmisviðbrögð geta hugsanlega verið lífshættuleg.

### Aukaverkanir frá meltingarfærum

Aukaverkanir frá meltingarfærum geta verið algengari í upphafi meðferðar með Xultophy og yfirleitt dregur úr þeim innan nokkurra daga eða vikna við áframhaldandi meðferð. Greint var frá ógleði hjá 7,8% sjúklinga og var hún skammvinn hjá flestum sjúklingum. Hlutfall sjúklinga sem greindu frá ógleði í hverri viku á hvaða tímapunkti sem var meðan á meðferð stóð var undir 4%. Greint var frá niðurgangi hjá 7,5% sjúklinga og uppköstum hjá 3,9% sjúklinga. Tíðni ógleði og niðurgangs var „algeng“ fyrir Xultophy og „mjög algeng“ fyrir liraglútíð. Að auki hefur verið greint frá hægðatregðu, meltingartruflunum, magabólgu, kviðverkjum, bakflæðissjúkdómi í vélinda, uppbembu, ropa, vindgangi, og minnkaðri matarlyst hjá allt að 3,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Xultophy.

### Viðbrögð á stungustað

Greint hefur verið frá viðbrögðum á stungustað (þ.m.t. margúl, verk, blæðingu, roða, hnútum, bólgu, litabreytingum, kláða, hita og þykkildum á stungustað) hjá 2,6% sjúklinga sem meðhöndlaðir voru með Xultophy. Þessi viðbrögð voru yfirleitt væg og skammvinn og hverfa yfirleitt við áframhaldandi meðferð.

### Húð og undirhúð

Fitukyrkingur (þ.m.t. fitusöfnun, fiturýrnun) og húðmýlildi geta myndast á stungustað og seinkað staðbundnu frásogi insúlínsins. Með því að skipta stöðugt um stungustað innan hvers stungusvæðis er hægt að draga úr eða fyrirbyggja þessar aukaverkanir (sjá kafla 4.4).

### Aukin hjartsláttartíðni

Meðalaukning hjartsláttartíðni um 2 til 3 slög á mínútu frá grunngildi hefur komið fram í klínískum rannsóknum með Xultophy. Ekki hefur verið sýnt fram á langtíma klínísk áhrif af aukinni hjartsláttartíðni. Í LEADER rannsókninni komu engin langtíma klínísk áhrif af aukinni hjartsláttartíðni á hættu á hjarta- og æðakvilla fram við notkun liraglútíðs (hluti af Xultophy) (sjá kafla 5.1).

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### 4.9 Ofskömmtnun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun Xultophy.

Blóðsykursfall getur komið fram ef sjúklingur fær stærri Xultophy skammt en nauðsynlegt er:

- Við vægu blóðsykursfalli er hægt að gefa þrúgusykur til inntöku eða eitthvað annað sem inniheldur sykur. Því er sjúklingum ráðlagt að hafa alltaf á sér eitthvað sem inniheldur sykur.
- Alvarlegt blóðsykursfall þar sem sjúklingur getur ekki meðhöndlað sig sjálfur, má meðhöndla með glúkagoni gefnu í vöðva, undir húð eða um nef af þjálfuðum einstaklingi eða með gjöf glúkósa í bláæð af heilbrigðisstarfsmanni. Glúkósa verður að gefa í bláæð ef sjúklingurinn hefur ekki svarað glúkagoni innan 10 til 15 mínútna. Þegar sjúklingurinn hefur komist til meðvitundar er mælt með því að hann borði kolvetnaríka fæðu til að koma í veg fyrir frekara blóðsykursfall.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf. Insúlín og hliðstæður til inndælingar, langvirk. ATC-flokkur: A10AE56.

#### Verkunarháttur

Xultophy er samsett lyf sem samanstendur af deglúdekinsúlíni og liraglútíði sem hafa samstilltan verkunarmáta til að bæta blóðsykursstjórn.

Deglúdekinsúlín er grunninsúlín sem myndar forða af leysanlegum fjölsexliðum eftir inndælingu undir húð, þaðan sem deglúdekinsúlín frásogast samfelld og hægt inn í blóðrásina og veldur flötum og stöðugum blóðsykurslækkandi áhrifum deglúdekinsúlíns með litlum breytingum á insúlínvirkni frá degi til dags.

Deglúdekinsúlín binst sértækt við mannainsúlínviðtaka og veldur sömu lyfjafræðilegu áhrifum og mannainsúlín.

Blóðsykurslækkandi áhrif deglúdekinsúlíns felast í greiðari upptöku glúkósa vegna bindingar insúlíns við viðtaka á vöðva- og fitufrumum og samhliða hömlun á glúkósalosun frá lifur.

Liraglútíð er glúkagon-lík peptíð-1 (GLP-1) hliðstæða með 97% samsvörun raða við GLP-1 úr mönnum sem binst við og virkjar GLP-1 viðtakann (GLP-1R). Eftir gjöf undir húð byggist langvirka verkunarferlið á þremur þáttum: Sjálftegingu sem leiðir til hægara frásogs, bindingu við albúmín og auknum stöðugleika ensíma gagnvart dípeptíðyl peptíðasa IV (DPP-IV) og hlutlausum endópeptíðasa (NEP) ensímum, sem leiðir til langs helmingunartíma í plasma.

Virgni liraglútíðs er miðlað með sérstakri víxlverkun við GLP-1 viðtaka og bætir blóðsykursstjórn með því að lækka fastandi blóðsykur og blóðsykur eftir máltíð. Liraglútíð örvar seytingu insúlíns og dregur úr óeðlilega mikilli seytingu glúkagons á glúkósaáðan máta. Af þessu leiðir að örvun verður á seytingu insúlíns og hömlun á seytingu glúkagons þegar blóðsykur er hár. Hins vegar dregur liraglútíð úr seytingu insúlíns við blóðsykursfall en hefur ekki áhrif á seytingu glúkagons. Blóðsykurslækkandi verkunin felst einnig í minniháttar seinkun á magatæmingu.

Liraglútíð dregur úr líkamsþyngd og líkamsfitu með verkunum sem fela í sér minnkaða svengdartilfinningu og minnkaða orkuneyslu.

GLP-1 stjórnar á lífeðlisfræðilegan hátt matarlýst og fæðuinntöku, en nákvæmur verkunarháttur er ekki þekktur að fullu. Í dýrarannsóknum leiddi gjöf liraglútíðs í útlími (peripheral administration) til upptöku í ákveðnum svæðum heilans sem stýra matarlýst, þar sem liraglútíð, með því að virkja sértækt GLP-1R, jók helstu mettunarmerki og dró úr helstu hungurmerkjum, og leiddi þannig til lægri líkamsþyngdar.

Tjáning GLP-1 viðtaka er einnig á sérstökum stöðum í hjarta, æðum, ónæmiskerfi og nýrum. Í músalíkönunum fyrir æðakölkun kom liraglútíð í veg fyrir áframhaldandi skellumyndun innan í slagæðum og dró úr bólgu í skellunum. Að auki hafði liraglútíð jákvæð áhrif á lípíð í plasma. Liraglútíð minnkaði ekki þær skellur sem höfðu þegar myndast áður en meðferð hófst.

### Lyfhrif

Lyfhrif Xultophy eru stöðug og verkunartíminn endurspeglar samsettan verkunarmáta deglúdekinsúlíns og liraglútíðs, sem leyfir gjöf Xultophy einu sinni á sólarhring, á hvaða tíma dagsins sem er, með eða án matar. Xultophy bætir blóðsykursstjórn með viðvarandi lækun á fastandi blóðsykri í plasma og blóðsykri eftir allar máltíðir.

Lækun glúkósa eftir máltíð var staðfest í 4 klst. undirrannsókn með stöðluðu máltíðaprófi hjá sjúklingum þar sem ekki hafði náðst stjórn á blóðsykri með metformíni einu sér eða í samsettri meðferð með píóglitazóni. Xultophy lækkaði blóðsykur í plasma eftir máltíð (meðaltal yfir 4 klst.) marktækt meira en deglúdekinsúlín. Niðurstöðurnar voru svipaðar fyrir Xultophy og liraglútíð.

### Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Xultophy voru metin í sjö slembuðum, 3. stigs samanburðarrannsóknum með samhliða hópum af mismunandi hópum einstaklinga með sykursýki af tegund 2 sem skilgreindir eru af fyrri sykursýkismeðferð. Samanburðarmeðferðir voru grunninsúlín, meðferð með GLP-1 viðtakaörva, lyfleysa og grunninsúlín ásamt stökum skömmtum af insúlíni (basal-bolus regimen). Rannsóknirnar stóðu yfir í 26 vikur og var á bilinu 199 til 833 sjúklingum slembiraðað til að fá Xultophy. Ein rannsókn var framlengd í 52 vikur. Í öllum rannsóknunum var upphafsskammtur samkvæmt fyrirmælum og var skammtur Xultophy stilltur tvisvar í viku (sjá töflu 2). Sami skammtastillandi algóritmi var notaður fyrir grunninsúlín samanburðarlyfin. Í sex rannsóknum var klínískur og tölfraðilega marktækur ávinningur í blóðsykursstjórn af Xultophy með tilliti til sykraðs blóðrauða A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) í samanburði við samanburðarlyf, þó sýndi ein rannsókn svipaða lækun á HbA<sub>1c</sub> í báðum meðferðarhópum.

**Tafla 2 Skammtastilling fyrir Xultophy**

| Glúkósi í plasma fyrir morgunverð* |       | Skammtastilling (tvisvar í viku) |
|------------------------------------|-------|----------------------------------|
| mmól/l                             | mg/dl | Xultophy (skammtaþrep)           |
| < 4,0                              | < 72  | -2                               |
| 4,0–5,0                            | 72–90 | 0                                |
| > 5,0                              | > 90  | +2                               |

\* Sjálfmældur glúkósi í plasma. Í rannsókninni þar sem Xultophy sem viðbót við súlfónýlrealyf var rannsakað með markgildið 4,0-6,0 mmól/l

- Blóðsykursstjórn

*Viðbótarmeðferð með blóðsykurslækkandi lyfjum til inntöku*

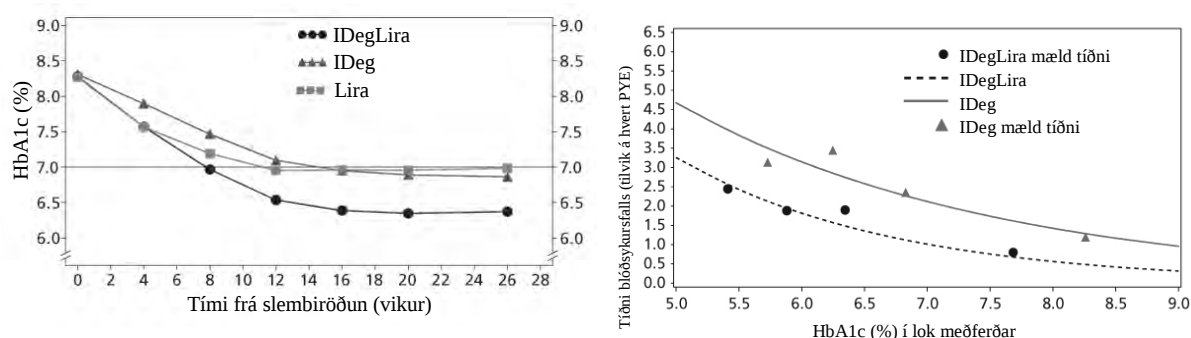
Í 26-vikna slembiraðaðri, opinni, samanburðarrannsókn þar sem Xultophy var bætt við metformín eingöngu eða ásamt píóglitazóni náðu 60,4% sjúklinga sem fengu meðferð með Xultophy markmiðinu HbA<sub>1c</sub> < 7% án staðfesta blóðsykursfalla eftir 26 vikna meðferð. Hlutfallið var marktækt hærra en það sem sást hjá deglúdekinsúlíni (40,9%, líkindahlutfall 2,28, p < 0,0001) og svipað því sem sást hjá

liraglútiði (57,7%, líkindahlutfall 1,13,  $p=0,3184$ ). Helstu niðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar á mynd 1 og í töflu 3.

Tíðni staðfesta blóðsykursfalla var lægri með Xultophy en með deglúdekinsúlíni óháð blóðsykursstjórn, sjá mynd 1. Tíðni alvarlegs blóðsykursfalls sem skilgreint er sem tilvik þar sem sjúklingur þarfnast aðstoðar annars einstaklings á hvert sjúklingaár útsetningar (hundraðshluti sjúklinga) fyrir var 0,01 (2 sjúklingar af 825) fyrir Xultophy; 0,01 (2 sjúklingar af 412) fyrir deglúdekinsúlín og 0,00 (0 sjúklingar af 412) fyrir liraglútið. Tíðni blóðsykursfalla að nóttu var sambærileg með Xultophy og deglúdekinsúlíni.

Sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með Xultophy fengu í heildina færri aukaverkanir frá meltingarfærum heldur en sjúklingar sem voru meðhöndlaðir með liraglútiði. Þetta gæti orsakast af hægari aukningu á liraglútiðhlutanum í upphafi meðferðar þegar Xultophy er notað í samanburði við þegar liraglútið er notað eitt og sér.

Verkun og öryggi Xultophy héldust við allt að 52 vikna meðferð. Lækkun á  $HbA_{1c}$  frá upphafsgildi að 52. viku var 1,84% með Xultophy, þar sem áætlaður meðferðarmunur er -0,65% í samanburði við liraglútið ( $p < 0,0001$ ) og -0,46% í samanburði við deglúdekinsúlín ( $p < 0,0001$ ). Líkamsþyngd minnkaði um 0,4 kg þar sem áætlaður meðferðarmunur Xultophy og deglúdekinsúlíns var -2,80 kg ( $p < 0,0001$ ), tíðni staðfests blóðsykursfalls hélst í 1,8 tilfelli á hvert sjúklingaár útsetningar sem viðhélt marktækri lækkun á hættunni á staðfestu blóðsykursfalli í samanburði við deglúdekinsúlín.

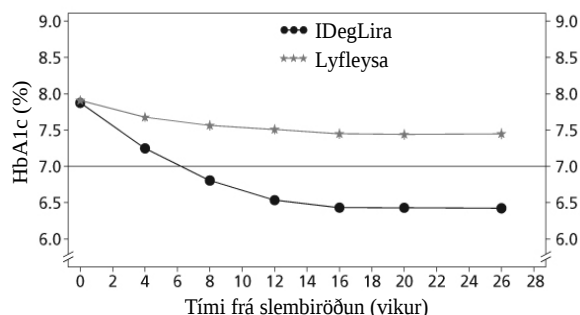


Ferlarnir sýna meðaltíðni blóðsykursfalls úr neikvæðu tvíliða líkani með einstökum meðferðarferlum og táknin sýna merkanlega tíðni blóðsykursfalls á móti meðal  $HbA_{1c}$  með hlutfallsmörkum.

IDegLira=Xultophy, IDeg=deglúdekinsúlín, Lira=liraglútið, PYE=útsetning í sjúklingaárum

**Mynd 1 Meðal  $HbA_{1c}$  (%) á meðferðarviku (vinstri) og hlutfall staðfesta blóðsykursfalla á hvert sjúklingaár útsetningar á móti meðalgildi  $HbA_{1c}$  (%) (hægri) hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki er stjórnað á fullnægjandi hátt með metformíni einu sér eða með samsettri meðferð með píóglitazóni**

Xultophy sem viðbótarmeðferð með sulfónýlúrealyfi einu sér eða í samsettri meðferð með metformíni var rannsakað í 26 vikna slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu. Helstu niðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar á mynd 2 og í töflu 3.



IDegLira=Xultophy

**Mynd 2 Meðal HbA<sub>1c</sub> (%) á meðferðarviku hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki er stjórnað á fullnægjandi hátt með súlfónýlúrealyfi einu sér eða með samsettri meðferð með metformíni**

Tíðni alvarlegs blóðsykursfalls á hvert sjúklingaár útsetningar (hundraðshluta sjúklinga) var 0,02 (2 sjúklingar af 288) með Xultophy og 0,00 (0 sjúklingar af 146) með lyfleysu.

**Tafla 3 Niðurstöður eftir 26 vikur – Viðbót við blóðsykurslækkandi lyf til inntöku**

|                                                                                                                                         | Viðbót við metformín ± píóglitazón |                                                        |                                                        | Viðbót við súlfónýlúrea ± metformín |                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                         | Xultophy                           | Deglúdekinsúlín                                        | Liraglútíð                                             | Xultophy                            | Lyfleysa                                               |
| <b>N</b>                                                                                                                                | 833                                | 413                                                    | 414                                                    | 289                                 | 146                                                    |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b><br>Upphafsgildi → Lok<br>rannsóknar<br>Meðaltalsbreyting<br>Áætlaður munur                                  | 8,3→6,4<br>-1,91                   | 8,3→6,9<br>-1,44<br>-0,47 <sup>AB</sup> [-0,58; -0,36] | 8,3→7,0<br>-1,28<br>-0,64 <sup>AB</sup> [-0,75; -0,53] | 7,9→6,4<br>-1,45                    | 7,9→7,4<br>-0,46<br>-1,02 <sup>AB</sup> [-1,18; -0,87] |
| <b>Sjúklingar (%) sem ná HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b><br>Allir sjúklingar<br>Áætlað líkindahlutfall                                     | 80,6                               | 65,1<br>2,38 <sup>B</sup> [1,78; 3,18]                 | 60,4<br>3,26 <sup>B</sup> [2,45; 4,33]                 | 79,2                                | 28,8<br>11,95 <sup>B</sup> [7,22; 19,77]               |
| <b>Sjúklingar (%) sem ná HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%</b><br>Allir sjúklingar<br>Áætlað líkindahlutfall                                      | 69,7                               | 47,5<br>2,82 <sup>B</sup> [2,17; 3,67]                 | 41,1<br>3,98 <sup>B</sup> [3,05; 5,18]                 | 64,0                                | 12,3<br>16,36 <sup>B</sup> [9,05; 29,56]               |
| <b>Tíðni staðfests blóðsykursfalls* á sjúklingaár útsetningar (hundraðshluti sjúklinga)</b><br>Áætlað hlutfall                          | 1,80 (31,9%)                       | 2,57 (38,6%)<br>0,68 <sup>AC</sup> [0,53; 0,87]        | 0,22 (6,8%)<br>7,61 <sup>B</sup> [5,17; 11,21]         | 3,52 (41,7%)                        | 1,35 (17,1%)<br>3,74 <sup>B</sup> [2,28; 6,13]         |
| <b>Líkamsþyngd (kg)</b><br>Upphafsgildi → Lok<br>rannsóknar<br>Meðaltalsbreyting<br>Áætlaður munur                                      | 87,2→86,7<br>-0,5                  | 87,4→89,0<br>1,6<br>-2,22 <sup>AB</sup> [-2,64; -1,80] | 87,4→84,4<br>-3,0<br>2,44 <sup>B</sup> [2,02; 2,86]    | 87,2→87,7<br>0,5                    | 89,3→88,3<br>-1,0<br>1,48 <sup>B</sup> [0,90; 2,06]    |
| <b>FPG (mmól/l)</b><br>Upphafsgildi → Lok<br>rannsóknar<br>Meðaltalsbreyting<br>Áætlaður munur                                          | 9,2→5,6<br>-3,62                   | 9,4→5,8<br>-3,61<br>-0,17 [-0,41; 0,07]                | 9,0→7,3<br>-1,75<br>-1,76 <sup>B</sup> [-2,0; -1,53]   | 9,1→6,5<br>-2,60                    | 9,1→8,8<br>-0,31<br>-2,30 <sup>B</sup> [-2,72; -1,89]  |
| <b>Skammtur í lok rannsóknar</b><br>Deglúdekinsúlín<br>(einingar)<br>Liraglútíð (mg)<br>Áætlaður munur,<br>skammtur<br>deglúdekinsúlíns | 38<br>1,4                          | 53<br>-<br>-14,90 <sup>AB</sup><br>[-17,14; -12,66]    | -<br>1,8                                               | 28<br>1,0                           | -<br>-<br>-                                            |

Upphafsgildi, gildi í lok rannsóknar og breytingagildi eru gildi úr „Síðasta athugun framkvæmd“ („Last observation carried forward“). 95% öryggisbilið er skráð í “[ ]”

\*Staðfest blóðsykursfall skilgreint sem alvarlegt blóðsykursfall (tilvik þar sem sjúklingar þarfnast utanaðkomandi aðstoðar) og/eða minniháttar blóðsykursfall (glúkósi í plasma < 3,1 mmól/l óháð einkennum)

<sup>A</sup> Endapunktur sem staðfestu yfirburði Xultophy yfir samanburðarlyf

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

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

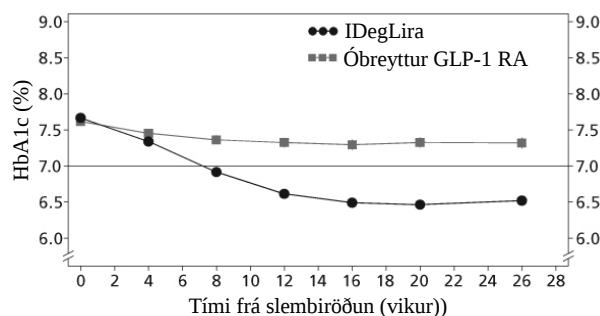
Í opinni rannsókn þar sem borin voru saman verkun og öryggi Xultophy og glargíninsúlíns 100 einingar/ml, bæði sem viðbót við SGLT2-hemil ± sykursýkislyf til inntöku, hafði Xultophy yfirburði gagnvart glargíninsúlíni hvað varðar lækkun meðal HbA<sub>1c</sub> eftir 26 vikur um 1,9 prósentustig (úr 8,2% í 6,3%) samanborið við 1,7 prósentustig (úr 8,4% í 6,7%) með áætlaðan meðferðarmun -0,36% [-0,50; -0,21]. Samanborið við upphafsgildi var líkamsþyngd óbreytt hjá þeim

sem fengu Xultophy borið saman við meðalþyngdaraukningu um 2,0 kg hjá sjúklingum sem fengu glargíninsúlín (áætlaður meðferðarmunur -1,92 kg [95% CI: -2,64; -1,19]). Hlutfall sjúklinga sem fengu alvarlegt blóðsykursfall með einkennum eða blóðsykursfall með einkennum staðfest með mælingu glúkósa í blóði var 12,9% í Xultophy hópnum og 19,5% í glargíninsúlín hópnum (áætlað meðferðarhlutfall var 0,42 [95% CI: 0,23; 0,75]. Meðalheildardagskammtur insúlíns við lok rannsóknarinnar var 36 einingar hjá sjúklingum sem fengu Xultophy og 54 einingar hjá sjúklingum sem fengu glargíninsúlín.

#### Skipt úr meðferð með GLP-1 viðtakaörva

Skipting úr meðferð með GLP-1 viðtakaörva yfir í Xultophy samanbórið við óbreytta meðferð með GLP-1 viðtakaörva (skammtar samkvæmt fyrirmælum) var rannsökuð í 26 vikna slembiráðaðri, opinni rannsókn á sjúklingum með sykursýki af tegund 2, sem ekki er stjórnað á fullnægjandi hátt með GLP-1 viðtakaörva og metformíni einu sér (74,2%) eða í samsettri meðferð með píóglítazóni (2,5%), súlfónýlúrealyfi (21,2%) eða báðum (2,1%).

Helstu niðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar á mynd 3 og í töflu 4.



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

#### Mynd 3 Meðal HbA<sub>1c</sub> (%) á meðferðarviku hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki er stjórnað á fullnægjandi hátt með GLP-1 viðtakaörva

Tíðni alvarlegs blóðsykursfalls á hvert sjúklingaár útsetningar (hundraðshluta sjúklinga) var 0,01 (1 sjúklingur af 291) með Xultophy og 0,00 (0 sjúklingar af 199) með GLP-1 viðtakaörva.

#### Tafla 4 Niðurstöður eftir 26 vikur - Skipt úr meðferð með GLP-1 viðtakaörva

|                                                                                             | Skipt úr meðferð með GLP-1 viðtakaörva |                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                                             | Xultophy                               | GLP-1 viðtakaörvi                  |
| <b>N</b>                                                                                    | 292                                    | 146                                |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                                                 |                                        |                                    |
| Upphafsgildi → Lok rannsóknar                                                               | 7,8→6,4                                | 7,7→7,4                            |
| Meðaltalsbreyting                                                                           | -1,3                                   | -0,3                               |
| Áætlaður munur                                                                              |                                        | -0,94 <sup>AB</sup> [-1,11; -0,78] |
| <b>Sjúklingar (%) sem ná HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>                                       |                                        |                                    |
| Allir sjúklingar                                                                            | 75,3                                   | 35,6                               |
| Áætlaðar líkur, hlutfall                                                                    |                                        | 6,84 <sup>B</sup> [4,28; 10,94]    |
| <b>Sjúklingar (%) sem ná HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%</b>                                        |                                        |                                    |
| Allir sjúklingar                                                                            | 63,0                                   | 22,6                               |
| Áætlaðar líkur, hlutfall                                                                    |                                        | 7,53 <sup>B</sup> [4,58; 12,38]    |
| <b>Tíðni staðfests blóðsykursfalls* á sjúklingaár útsetningar (hundraðshluti sjúklinga)</b> |                                        |                                    |
| Áætlað hlutfall                                                                             | 2,82 (32,0%)                           | 0,12 (2,8%)                        |
|                                                                                             |                                        | 25,36 <sup>B</sup> [10,63; 60,51]  |
| <b>Líkamsþyngd (kg)</b>                                                                     |                                        |                                    |
| Upphafsgildi → Lok rannsóknar                                                               | 95,6→97,5                              | 95,5→94,7                          |
| Meðaltalsbreyting                                                                           | 2,0                                    | -0,8                               |
| Áætlaður munur                                                                              |                                        | 2,89 <sup>B</sup> [2,17; 3,62]     |
| <b>FPG (mmól/l)</b>                                                                         |                                        |                                    |
| Upphafsgildi → Lok rannsóknar                                                               | 9,0→6,0                                | 9,4→8,8                            |
| Meðaltalsbreyting                                                                           | -2,98                                  | -0,60                              |
| Áætlaður munur                                                                              |                                        | -2,64 <sup>B</sup> [-3,03; -2,25]  |
| <b>Skammtur í lok rannsóknar</b>                                                            |                                        | Skammtur GLP-1 viðtakaörva var     |

|                                           | Skipt úr meðferð með GLP-1 viðtakaörva |                           |
|-------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|
|                                           | Xultophy                               | GLP-1 viðtakaörvi         |
| Deglúdekinsúlín (einingar)                | 43                                     | óbreyttur frá grunnigildi |
| Liraglútíð (mg)                           | 1,6                                    |                           |
| Áætlaður munur, skammtur deglúdekinsúlíns |                                        |                           |

Upphafsgildi, gildi í lok rannsóknar og breytingagildi eru gildi úr „Síðasta athugun framkvæmd“ („Last observation carried forward“). 95% öryggisbilið er skráð í “[ ]”

\*Staðfest blóðsykursfall skilgreint sem alvarlegt blóðsykursfall (tilvik þar sem sjúklingar þarfnast utanaðkomandi aðstoðar) og/eða minniháttar blóðsykursfall (glúkósi í plasma < 3,1 mmól/l óháð einkennum)

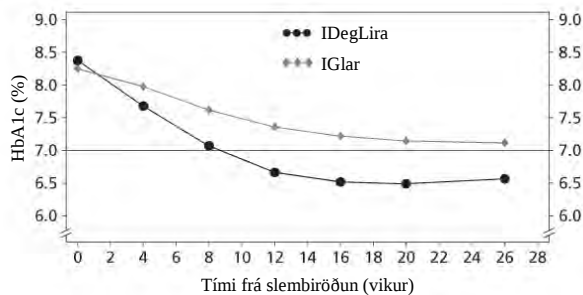
<sup>A</sup> Endapunktur sem staðfestu yfirburði Xultophy yfir samanburðarlyf

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

### Skipt úr meðferð með grunninsúlíni

Skipti sjúklinga úr meðferð með glargíninsúlín (100 einingar/ml) yfir í Xultophy eða stækkun glargíninsúlínsskammts hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórn með glargíninsúlíni (20-50 einingar) og metformíni var rannsakað í 26-víkna rannsókn. Stærsti leyfilegi skammturinn í rannsókninni var 50 skammtaprep af Xultophy en enginn hámarksskammtur var af glargíninsúlíni. 54,3% sjúklinga sem fengu meðferð með Xultophy náðu markmiðinu  $HbA_{1c} < 7\%$  án staðfesta blóðsykursfalla samanborið við 29,4% sjúklinga sem fengu meðferð með glargíninsúlíni (líkindahlutfall 3,24,  $p < 0,001$ ).

Helstu niðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar á mynd 4 og í töflu 5.

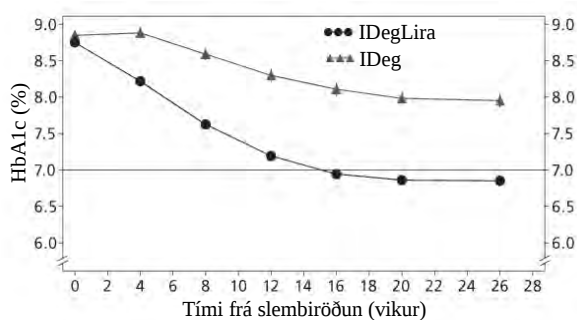


IDegLira=Xultophy, IGlar=glargíninsúlín

### Mynd 4 Meðal $HbA_{1c}$ (%) á meðferðarviku hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki er stjórnað á fullnægjandi hátt með glargíninsúlíni

Tíðni alvarlegs blóðsykursfalls á hvert sjúklingaár útsetningar (hundraðshluti sjúklinga) var 0,00 (0 sjúklingar af 278) fyrir Xultophy og 0,01 (1 sjúklingur af 279) fyrir glargíninsúlín. Tíðni blóðsykursfalla að nóttu var marktækt lægri fyrir Xultophy samanborið við glargíninsúlín (áætlað meðferðarhlutfall 0,17,  $p < 0,001$ ).

Í annarri rannsókn voru skipti úr grunninsúlíni yfir í Xultophy eða deglúdekinsúlín rannsökuð í 26 vikna slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn á sjúklingum með ófullnægjandi stjórn með grunninsúlíni (20-40 einingar) og metformíni einu sér eða í samsettri meðferð með sulfónýlúrealyfi/glíníðum. Meðferð með grunninsúlíni og sulfónýlúrealyfi/glíníðum var hætt með slembiröðun. Stærsti leyfilegi skammturinn var 50 skammtaprep af Xultophy og 50 einingar af deglúdekinsúlíni. 48,7% sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með Xultophy náðu markmiðinu  $HbA_{1c} < 7\%$  án staðfesta blóðsykursfalla. Þetta var marktækt hærra hlutfall en náðist með deglúdekinsúlíni (15,6%, líkindahlutfall 5,57,  $p < 0,0001$ ). Helstu niðurstöður rannsóknarinnar eru sýndar á mynd 5 og í töflu 5.



IDegLira=Xultophy, IDeg=deglúdekinsúlín

## Mynd 5 Meðal HbA<sub>1c</sub> (%) á meðferðarviku hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki er stjórnað á fullnægjandi hátt með grunninsúlíni

Tíðni alvarlegs blóðsykursfalls á hvert sjúklingaár útsetningar (hundraðshluti sjúklinga) var 0,01 (1 sjúklingur af 199) fyrir Xultophy og 0,00 (0 sjúklingar af 199) fyrir deglúdekinsúlín. Tíðni blóðsykursfalla að nóttu var sambærileg með Xultophy og deglúdekinsúlíni.

Tafla 5 Niðurstöður eftir 26 vikur - Skipt úr meðferð með grunninsúlíni

|                                                                                                                     | Skipt úr meðferð með glargíninsúlíni (100 einingar/ml) |                                                              | Skipt úr meðferð með grunninsúlíni (NPH, detemírinsúlíni, glargíninsúlíni) |                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                                                     | Xultophy                                               | Glargíninsúlín, engar skammtatakmarkanir                     | Xultophy                                                                   | Deglúdekinsúlín, hámarksskammtur 50 einingar           |
| <b>N</b>                                                                                                            | 278                                                    | 279                                                          | 199                                                                        | 199                                                    |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b><br>Upphafsgildi → Lok<br>rannsóknar<br>Meðaltalsbreyting<br>Áætlaður munur              | 8,4→6,6<br>-1,81                                       | 8,2→7,1<br>-1,13<br>-0,59 <sup>AB</sup> [-0,74; -0,45]       | 8,7→6,9<br>-1,90                                                           | 8,8→8,0<br>-0,89<br>-1,05 <sup>AB</sup> [-1,25; -0,84] |
| <b>Sjúklingar (%) sem ná HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b><br>Allir sjúklingar<br>Áætlað líkindahlutfall                 | 71,6                                                   | 47,0<br>3,45 <sup>B</sup> [2,36; 5,05]                       | 60,3                                                                       | 23,1<br>5,44 <sup>B</sup> [3,42; 8,66]                 |
| <b>Sjúklingar (%) sem ná HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5%</b><br>Allir sjúklingar<br>Áætlað líkindahlutfall                  | 55,4                                                   | 30,8<br>3,29 <sup>B</sup> [2,27; 4,75]                       | 45,2                                                                       | 13,1<br>5,66 <sup>B</sup> [3,37; 9,51]                 |
| <b>Tíðni staðfests blóðsykursfalls* á sjúklingaár útsetningar (hundraðshluti sjúklinga)</b><br>Áætlað hlutfall      | 2,23 (28,4%)                                           | 5,05 (49,1%)<br>0,43 <sup>AB</sup> [0,30; 0,61]              | 1,53 (24,1%)                                                               | 2,63 (24,6%)<br>0,66 [0,39; 1,13]                      |
| <b>Líkamsþyngd (kg)</b><br>Upphafsgildi → Lok<br>rannsóknar<br>Meðaltalsbreyting<br>Áætlaður munur                  | 88,3→86,9<br>-1,4                                      | 87,3→89,1<br>1,8<br>-3,20 <sup>AB</sup> [-3,77; -2,64]       | 95,4→92,7<br>-2,7                                                          | 93,5→93,5<br>0,0<br>-2,51 <sup>B</sup> [-3,21; -1,82]  |
| <b>FPG (mmól/L)</b><br>Upphafsgildi → Lok<br>rannsóknar<br>Meðaltalsbreyting<br>Áætlaður munur                      | 8,9→6,1<br>-2,83                                       | 8,9→6,1<br>-2,77<br>-0,01 [-0,35; 0,33]                      | 9,7→6,2<br>-3,46                                                           | 9,6→7,0<br>-2,58<br>-0,73 <sup>C</sup> [-1,19; -0,27]  |
| <b>Skammtur í lok rannsóknar</b><br>Insúlín (einingar)<br>Liraglútíð (mg)<br>Áætlaður munur, skammtur grunninsúlíns | 41<br>1,5                                              | 66 <sup>D</sup><br>-<br>-25,47 <sup>B</sup> [-28,90; -22,05] | 45<br>1,7                                                                  | 45<br>-<br>-0,02 [-1,88; 1,84]                         |

Upphafsgildi, gildi í lok rannsóknar og breytingagildi eru gildi úr „Síðasta athugun framkvæmd“ („Last observation carried forward“). 95% öryggisbilið er skráð í “[ ]”

\* Staðfest blóðsykursfall skilgreint sem alvarlegt blóðsykursfall (tilvik þar sem sjúklingar þarfnast utanaðkomandi aðstoðar) og/eða minniháttar blóðsykursfall (glúkósi í plasma < 3,1 mmól/l óháð einkennum)

<sup>A</sup> Endapunktur sem staðfestu yfirburði Xultophy yfir samanburðarlyf

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

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

<sup>D</sup> Meðalskammtur glargíninsúlíns áður en rannsóknin hófst var 32 einingar

Meðferð með Xultophy samanborið við meðferð með grunninsúlíni ásamt stökum skömmtum sem samanstandur af grunninsúlíni (glargíninsúlín 100 einingar/ml) ásamt insúlíni í stökum skömmtum (aspartinsúlín) rannsökuð í 26-vikur hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki er stjórnað á fullnægjandi hátt með glargíninsúlíni og metformíni sýndi svipaða lækkun á HbA<sub>1c</sub> í hópnum tveimur (meðalgildi á bilinu 8,2% til 6,7% í báðum hópum). Í báðum hópum náðu 66-67% HbA<sub>1c</sub> < 7%. Samanborið við upphafsgildi var meðallækkun líkamsþyngdar 0,9 kg fyrir Xultophy og meðalaukning líkamsþyngdar var 2,6 kg hjá sjúklingum sem fengu meðferð með grunninsúlíni ásamt stökum skömmtum og áætlaður meðferðarmunur var -3,57 kg [95% CI: -4,19; -2,95]. Hlutfall sjúklinga sem fengu alvarlegt blóðsykursfall með einkennum eða blóðsykursfall með einkennum staðfest með mælingu glúkósa í blóði var 19,8% í Xultophy hópnum og 52,6% í hópnum sem fékk meðferð með grunninsúlíni ásamt stökum skömmtum; og áætlað tíðnihlutfall var 0,11 [95% CI: 0,08 -0,17]. Heildardagskammtur insúlíns við lok rannsóknarinnar var 40 einingar hjá sjúklingum sem fengu Xultophy og 84 einingar (52 einingar af grunninsúlíni og 32 einingar af insúlíni í stökum skömmtum) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með grunninsúlíni ásamt stökum skömmtum.

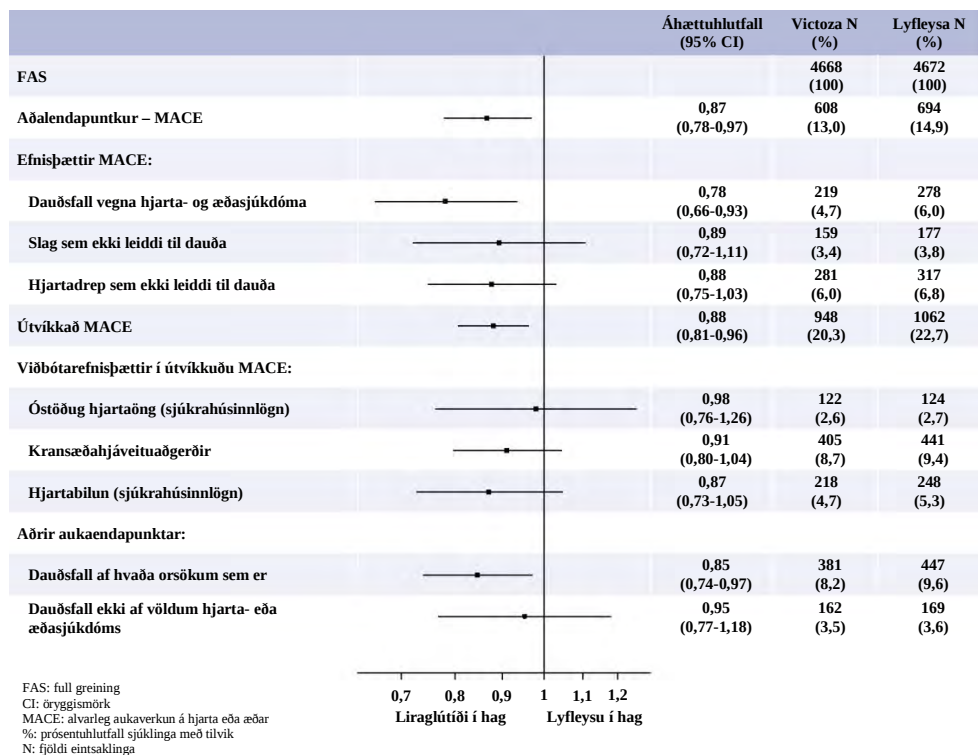
- Öryggi hjarta- og æðastarfsemi

Engar rannsóknir á hjarta- og æðasjúkdómum hafa verið gerðar með Xultophy.

#### *Liraglútíð (Victoza)*

LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) rannsóknin var fjölsetra, tvíblind klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu. Í rannsókninni var 9.340 sjúklingum slembiraðað og fengu annaðhvort liraglútíð (4.668) eða lyfleysu (4.672), hvort tveggja var viðbót við hefðbundna meðferð við HbA<sub>1c</sub> og áhættuþáttum hjarta- og æðasjúkdóma. Meginniðurstöður eða ástand sjúklinga í lok rannsóknarinnar lá fyrir hjá 99,7% þeirra sem fengu liraglútíð og 99,6% þeirra sem fengu lyfleysu. Rannsóknartímabilið var minnst 3,5 ár og mest 5 ár. Rannsóknin tók til þátttakenda ≥ 65 ára (n=4.329) og ≥ 75 ára (n=836) og sjúklinga með vægt skerta (n=3.907), meðalskerta (n=1.934) eða verulega skerta (n=224) nýrnastarfsemi. Meðalaldur var 64 ár og meðal líkamsþyngdarstuðull var 32,5 kg/m<sup>2</sup>. Meðaltímabil sykursýki var 12,8 ár.

Aðalendapunktur var tíminn frá slembiröðun og þar til alvarleg aukaverkun á hjarta eða æðar kom fram (MACE): dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og slag sem ekki leiddi til dauða. Liraglútíð var betra í að fyrirbyggja MACE en lyfleysa (mynd 6).



**Mynd 6: Forest graf á greiningu á einstökum hjarta- og æðatilvikum - Heildarþýði**

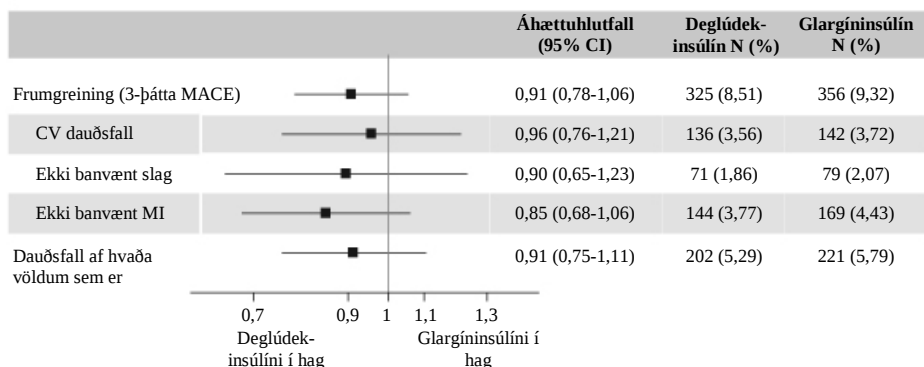
Lækkun á HbA<sub>1c</sub> miðað við upphafsgildi fram að mánuði 36 kom fram með liraglutíði miðað við lyfleysu, til viðbótar við hefðbundna meðferð (-1,16% miðað við -0,77%; áætlaður meðferðarmunur -0,40% [-0,45; -0,34]).

### Deglúdekinsúlín (Tresiba)

DEVOTE var slembiröðuð, tvíblind og atburðadrifin klínísk rannsókn sem stóð yfir í 2 ár að miðgildi þar sem öryggi deglúdekinsúlíns hvað varðar hjarta- og æðasjúkdóma var borið saman við glargíninsúlín (100 einingar/ml) hjá 7.637 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem voru í mikilli hættu á að fá hjarta- eða æðasjúkdóma.

Frumgreining var tími frá slembiröðun og þar til alvarleg þriggja þátta aukaverkun á hjarta eða æðar kom fram (MACE), skilgreint sem dauðsfall af völdum hjarta- og æðasjúkdóma, hjartadrep sem ekki leiddi til dauða og slag sem leiddi ekki til dauða. Rannsóknin var hönnuð sem rannsókn til að sýna að verkun sé ekki lakari (non-inferiority) til að útiloka fyrirfram skilgreind áhættumörk, 1,3 fyrir áhættuhlutfall (HR) MACE þegar deglúdekinsúlín er borið saman við glargíninsúlín. Öryggi deglúdekinsúlíns hvað varðar hjarta- og æðasjúkdóma samanbórið við glargíninsúlín var staðfest (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (mynd 7).

Í upphafi var HbA<sub>1c</sub> 8,4% í báðum meðferðarhópum og eftir 2 ár var HbA<sub>1c</sub> 7,5% bæði í hópnum sem fékk deglúdekinsúlín og glargíninsúlín.



N: Fjöldi einstaklinga með fyrsta tilvik staðfest af EAC meðan á rannsókn stóð. %: Prósentuhlutfall einstaklinga með fyrsta tilvik staðfest af EAC í hlutfalli við fjölda slembiraðaðra einstaklinga. EAC: Úrskurðarnefnd (Event Adjudication Committee). CV: hjarta og æðar. MI: hjartadrep. CI: 95% öryggisbil.

## Mynd 7 Forest graf á greiningu á samsettum 3-þátta MACE og einstökum hjarta- og æða endapunktum í DEVOTE

- Insúlínseyting/starfsemi betafrumna

Xultophy bætir starfsemi betafrumna í samanburði við deglúdekinsúlín samkvæmt jafnvægislíkaninu fyrir starfsemi betafrumna (HOMA-β). Sýnt var fram á bætta seytingu insúlíns í samanburði við deglúdekinsúlín í kjölfar staðlaðs máltíðaprófs hjá 260 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 eftir 52 vikna meðferð. Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð sem er lengri en 52 vikur.

- Blóðþrýstingur

Hjá sjúklingum sem ekki höfðu náð fullnægjandi stjórn með metformíni einu sér eða með samsettri meðferð með píóglitazóni, var lækkun meðalslagbilsþrýstings 1,8 mmHg með Xultophy samanborið við 0,7 mmHg með deglúdekinsúlíni og 2,7 mmHg með liraglútíði. Hjá sjúklingum sem ekki höfðu náð fullnægjandi stjórn með súlfónýlúrealyfi einu sér eða með samsettri meðferð með metformíni, var lækkunin 3,5 mmHg með Xultophy og 3,2 mmHg með lyfleysu. Munurinn var ekki tölfræðilega marktækur. Í þremur rannsóknum með sjúklingum sem ekki höfðu náð fullnægjandi stjórn með grunninsúlíni var lækkun slagbilsþrýstings 5,4 mmHg með Xultophy og 1,7 mmHg með deglúdekinsúlíni, tölfræðilega marktækur áætlaður meðferðarmunur var -3,71 mmHg ( $p=0,0028$ ), lækkun slagbilsþrýstings var 3,7 mmHg með Xultophy samanborið við 0,2 mmHg með glargíninsúlíni, tölfræðilega marktækur áætlaður meðferðarmunur var -3,57 mmHg ( $p<0,001$ ) og lækkun slagbilsþrýstings var 4,5 mmHg með Xultophy samanborið við 1,16 mmHg með glargíninsúlíni 100 einingar ásamt aspartinsúlíni, tölfræðilega marktækur áætlaður meðferðarmunur var -3,70 mmHg ( $p=0,0003$ ).

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Xultophy hjá öllum undirhópum barna við meðferð á sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

Almennt hafði það engin áhrif á klínísku þýðingu lyfjahvarfa deglúdekinsúlíns og liraglútíðs þegar þau voru gefin sem Xultophy samanborið við gjöf deglúdekinsúlíns og liraglútíðs sitt hvoru lagi með inndælingu.

Eftirfarandi á við um lyfjahvörf Xultophy nema tekið sé fram að upplýsingarnar eigi við um gjöf deglúdekinsúlíns eða liraglútíðs í sitt hvoru lagi.

### Frásög

Heildarútsetning fyrir deglúdekinsúlíni eftir gjöf Xultophy var sú sama þegar deglúdekinsúlín var gefið eitt sér, en  $C_{max}$  var 12% hærra. Heildarútsetning fyrir liraglútíði eftir gjöf Xultophy var sú sama þegar liraglútíð var gefið eitt sér, en  $C_{max}$  var 23% lægra. Munurinn er ekki talinn hafa klínísku þýðingu þar sem meðferð með Xultophy er hafin og stillt samkvæmt blóðsykursmarkmiði hvers sjúklings.

Útsetning fyrir deglúdekinsúlíni og liraglútíði jókst hlutfallslega með Xultophy skammtinum innan skammtabilsins, byggt á þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Lyfjahvörf Xultophy eru í samræmi við gjöf einu sinni á sólarhring og jafnvægisþéttni deglúdekinsúlíns og liraglútíðs næst eftir daglega gjöf í 2-3 daga.

### Dreifing

Deglúdekinsúlín og liraglútíð eru að mestu leyti bundin plasmapróteinum (> 99% og > 98%, talið í

sömu röð).

## Umbrot

### *Deglúdekinsúlín*

Niðurbrot deglúdekinsúlíns er svipað og mannainsúlíns, öll umbrotsefni sem myndast eru óvirk.

### *Liraglútíð*

Í 24 klst. eftir að heilbrigðum einstaklingum var gefinn stakur skammtur af geislamerktu [<sup>3</sup>H]-liraglútíði var aðalþátturinn í plasma óbreytt liraglútíð. Tvö minniháttar umbrotsefni greindust í plasma ( $\leq 9\%$  og  $\leq 5\%$  af heildarútsetningu fyrir geislavirkni í plasma). Liraglútíð umbrotnar á svipaðan hátt og stærri prótein án þess að neitt sérstakt líffæri hafi verið tengt megninu af brothvarfinu.

## Brotthvarf

Helmingunartími deglúdekinsúlíns er u.þ.b. 25 klukkustundir og helmingunartími liraglútíðs u.þ.b. 13 klst.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir sjúklingar*

Aldur hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf Xultophy samkvæmt niðurstöðum lyfjahvarfarannsóknar sem var gerð á fullorðnum sjúklingum upp að 83 ára aldri sem fengu meðferð með Xultophy.

### *Kyn*

Kyn hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf Xultophy samkvæmt niðurstöðum lyfjahvarfarannsóknar.

### *Kynþáttur*

Kynþáttur hafði engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf Xultophy samkvæmt niðurstöðum úr þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá hópum hvítra, svartra, indverskra, asískra og rómanskra einstaklinga.

### *Skert nýrnastarfsemi*

#### Deglúdekinsúlín

Enginn munur er á lyfjahvörfum deglúdekinsúlíns hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

### *Liraglútíð*

Útsetning fyrir liraglútíði var minni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi en einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Útsetning fyrir liraglútíði lækkaði um 33%, 14%, 27% og 26% hjá sjúklingum með væga (kreatínínúthreinsun 50-80 ml/mín.), miðlungsmikla (kreatínínúthreinsun 30-50 ml/mín.) og verulega (kreatínínúthreinsun  $<30$  ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi og nýrnasjúkdóm á lokastigi með þörf fyrir himnuskilun, talið í sömu röð.

Á svipaðan hátt var útsetning fyrir liraglútíði í 26-vikna klínískri rannsókn 26% minni hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 30-59 ml/mín.) borið saman við aðra rannsókn með sjúklingum með sykursýki af tegund 2 og eðlilega eða vægt skerta nýrnastarfsemi.

### *Skert lifrastarfsemi*

#### Deglúdekinsúlín

Enginn munur er á lyfjahvörfum deglúdekinsúlíns hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

### Liraglútið

Lyfjahvörf liraglútiðs voru metin hjá sjúklingum með mismunandi mikið skerta lifrarstarfsemi í rannsókn á gjöf staks skammts. Útsetning fyrir liraglútiði minnkaði um 13-23% hjá sjúklingum með vægt og í meðallagi skerta lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Útsetning var marktækt minni (44%) hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi > 9).

### Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar með Xultophy hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklíníska þróunarrannsóknin á deglúdekinsúlíni/liraglútiði fól í sér lykilrannsóknir á eiturverkunum sem stóðu í allt að 90 daga og voru framkvæmdar á einni ákveðinni tegund (Wistar-rottum) til að styðja klínísku þróunarrannsóknina. Staðbundið þol var metið hjá kaninum og svínunum.

Forklínískar öryggisupplýsingar benda ekki til neins öryggisvanda fyrir menn á grundvelli rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta.

Staðbundin viðbrögð í vef takmörkuðust við væg bólguviðbrögð í rannsóknunum tveimur á kaninum og svínunum.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á samsetningu deglúdekinsúlíns/liraglútiðs til að meta krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytingar eða skerðingu á frjósemi. Eftirfarandi upplýsingar eru byggðar á rannsóknum á deglúdekinsúlíni og liraglútiði, hvoru um sig.

### Deglúdekinsúlín

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neins öryggisvanda fyrir menn á grundvelli rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

Hlutfall frumskiptingarvaldandi virkni og efnaskiptavirkni deglúdekinsúlíns er óbreytt samanborið við mannainsúlín.

### Liraglútið

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeftni. Í tveggja ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum fundust C-frumuæxli sem ekki voru banvæn í skjaldkirtli hjá rottum og músunum. Hjá rottum greindist ekki þéttni þar sem ekki komu fram aukaverkanir (No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)). Æxlin fundust ekki í öpum sem voru meðhöndlaðir í 20 mánuði. Þessi áhrif hjá nagdýrum eru af völdum ferlis sem miðlað er af sértækum GLP-1 viðtaka sem hefur ekki eiturverkanir á erfðaeftni sem nagdýr eru sérstaklega viðkvæm fyrir. Líklega hefur þetta litla þýðingu fyrir menn, það er þó ekki hægt að útiloka alveg. Önnur meðferðartengd æxli hafa ekki fundist.

Dýrarannsóknir gáfu ekki til kynna bein skaðleg áhrif með tilliti til frjósemi en við stærsta skammtinn kom fram örlítil aukning á fósturvísisdauða. Gjöf liraglútiðs um miðbik meðgöngutímans dró úr líkamsþyngd móður og vexti fósturs, með tvíráðum áhrifum á rifbein hjá rottum og breytingum á beinagrind hjá kaninum. Útsetning fyrir liraglútiði dró úr vexti nýgotinna rottuunga og skerðingin hélt áfram eftir að þeir hættu á spena hjá hópnum sem fékk stærri skammta. Ekki er vitað hvort vaxtarskerðing unga er af völdum minni mjólkurneyslu hjá ungnum vegna beinna áhrifa frá GLP-1 eða vegna minni mjólkurmyndunar móður vegna neyslu færri hitaeininga.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Glýseról  
Fenól  
Zinkasetat  
Saltsýra (til að stilla pH)  
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)  
Vatn fyrir stungulyf

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Efni sem bætt er út í Xultophy geta valdið niðurbroti virku efnanna.

Ekki má bæta Xultophy út í innrennslisvökva.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

Eftir að pakking hefur fyrst verið rofin má geyma lyfið í 21 dag við hámarkshitastigið 30 °C. Lyfinu skal farga 21 degi eftir að pakking hefur fyrst verið rofin.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Áður en pakking hefur verið rofin: Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Geymið ekki nálægt kælikerfinu. Má ekki frjósa. Hafið hettuna á áfyllta lyfjapennanum til varnar gegn ljósi.

Eftir að pakking hefur verið rofin: Geymið við hita að hámarki 30 °C eða geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa. Hafið hettuna á áfyllta lyfjapennanum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

3 ml lausn í rörlukju (gler af tegund 1) með stimpli (halóbútýl) og tappa (halóbútýl/pólýísópren) í áfylltum fjölskammta einnota lyfjapenna úr pólýprópýleni, pólýkarbónati og akrýlónítríl bútadíen stýreni.

Pakkingastærðir með 1, 3, 5 og fjölpakking með 10 (2 pakkar með 5) áfylltum lyfjapennum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Áfyllti lyfjapenninn er hannaður til notkunar með NovoTwist eða NovoFine inndælingarnálum sem eru allt að 8 mm að lengd og allt að 32G fínar.

Áfyllti lyfjapenninn er eingöngu ætlaður til notkunar af einum einstaklingi.

Xultophy má ekki nota ef lausnin er ekki tær og litlaus.

Ekki má nota Xultophy sem hefur frosið.

Ávallt skal setja nýja nál á fyrir hverja notkun. Ekki má nota nálar aftur. Sjúklingur skal farga nálinni eftir hverja inndælingu.

Ef nálin stíflast verða sjúklingar að fylgja fyrirmælunum í notkunarleiðbeiningunum í fylgiseðlinum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Nákvæmar upplýsingar er að finna í fylgiseðli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. september 2014  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. júlí 2019

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG  
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,  
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI  
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Lyfið er lyfseðilsskylt.

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fræðsluefni áður en til markaðssetningar kemur sem er ætlað öllum læknum og hjúkrunarfræðingum sem ætlað er að meðhöndli eða hafi umsjón með sykursýkisjúklingum og öllum lyfjafræðingum sem ætlað er að afgreiði Xultophy.

Markaðsleyfishafi skal komast að samkomulagi við þar til bært yfirvald í hverju aðildarríki um innihald og dreifingu fræðsluefnisins ásamt samskiptaáætlun, áður en fræðsluefninu er dreift í aðildarríkinu.

Fræðsluefninu er ætlað að auka vitund um að Xultophy inniheldur fasta samsetningu af deglúdekinsúlíni og liraglútíði (virkt efni grundvallað á GLP1) og lágmarka hættu á mistökum við gjöf Xultophy.

Markaðsleyfishafinn skal tryggja að heilbrigðisstarfsfólk sé upplýst um að leiðbeina skuli öllum sjúklingum sem hafa fengið ávísað Xultophy um rétta notkun áfyllta lyfjapennans áður en Xultophy er ávísað eða afgreitt.

Fræðsluefnið skal innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðil;
- Bækling fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem ætti að innihalda eftirfarandi lykilatriði:
  - lyfið inniheldur fasta samsetningu af deglúdekinsúlíni og liraglútíði (virkt efni grundvallað á GLP1) sem myndar nýtt meðferðarviðmið í meðhöndlun sjúklinga með sykursýki af tegund 2. Í þessu samhengi skal leggja áherslu á viðeigandi varúðarreglur í SmPC.
  - greinilega útskýringu á skömmun lyfsins og hvað “skammtaþrep” þýðir – með tilvísun í skammt hvors virks efnis fyrir sig fyrir hvert skammtaþrep
  - áminningu um að tilkynna öll mistök við lyfjagjöf, hvort sem það leiddi til aukaverkunar eða ekki.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Xultophy 100 einingar/ml + 3,6 mg/ml stungulyf, lausn  
deglúdekinsúlín + liraglútíð

#### 2. VIRK EFNI

Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur 300 einingar af deglúdekinsúlíni og 10,8 mg af liraglútíði í 3 ml af lausn  
1 ml af lausn inniheldur 100 einingar af deglúdekinsúlíni og 3,6 mg af liraglútíði  
Eitt skammtaprep inniheldur 1 einingu af deglúdekinsúlíni og 0,036 mg af liraglútíði

#### 3. HJÁLPAREFNI

Glýseról, fenól, zinkasetat, saltsýra og natriúmhýdroxíð (til pH stillingar), og vatn fyrir stungulyf

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1x3 ml

3x3 ml

5x3 ml

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Ráðlagt til notkunar með einnota NovoTwist eða NovoFine nálum  
Nálar fylgja ekki með  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar undir húð

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Notið einungis tæra, litlausa lausn  
Eingöngu ætlað til notkunar af einum einstaklingi  
Ekki draga upp lausnina úr lyfjapennanum

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP/

Eftir að pakking hefur verið rofin: Notið innan 21 dags

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Eftir að pakking hefur verið rofin: Geymið við hita að hámarki 30 °C eða geymið í kæli

Hafið hettuna á lyfjapennanum til varnar gegn ljósi

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið nálinni eftir hverja inndælingu

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmörk

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/947/001 1 áfylltur lyfjapenni

EU/1/14/947/002 3 áfylltir lyfjapennar

EU/1/14/947/003 5 áfylltir lyfjapennar

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Xultophy

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**MERKIMIÐI Á LYFJAPENNA**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ**

Xultophy 100 einingar/ml + 3,6 mg/ml stungulyf, lausn  
deglúdekinsúlín + liraglútíð  
Til notkunar undir húð

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP/

**4. LOTUNÚMER**

Lot:

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

3 ml

**6. ANNAD**

Novo Nordisk A/S

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### MERKIMIÐI Á FJÖLPAKKNINGU (með blue box)

#### 1. HEITI LYFS

Xultophy 100 einingar/ml + 3,6 mg/ml stungulyf, lausn  
deglúdekinsúlín + liraglútíð

#### 2. VIRK EFNI

Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur 300 einingar af deglúdekinsúlíni og 10,8 mg af liraglútíði í 3 ml af lausn  
1 ml af lausn inniheldur 100 einingar af deglúdekinsúlíni og 3,6 mg af liraglútíði  
Eitt skammtaprep inniheldur 1 einingu af deglúdekinsúlíni og 0,036 mg af liraglútíði

#### 3. HJÁLPAREFNI

Glýseról, fenól, zinkasetat, saltsýra og natríumhýdroxíð (til pH stillingar), og vatn fyrir stungulyf

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

Fjölþakking: 10 (2 þakkingar með 5) 3 ml áfylltir lyfjapennar

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Ráðlagt til notkunar með einnota NovoTwist eða NovoFine nálum  
Nálar fylgja ekki með  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar undir húð

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Notið einungis tæra, litlausa lausn  
Eingöngu ætlað til notkunar af einum einstaklingi  
Ekki draga upp lausnina úr lyfjapennanum

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP/

Eftir að pakking hefur verið rofin: Notið innan 21 dags

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Eftir að pakking hefur verið rofin: Geymið við hita að hámarki 30 °C eða geymið í kæli

Hafið hettuna á lyfjapennanum til varnar gegn ljósi

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið nálinni eftir hverja inndælingu

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmörk

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/947/004 10 (2x5) áfylltir lyfjapennar

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Xultophy

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| <b>18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ</b> |
|-----------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### ASKJA Í FJÖLPAKKNINGU (án blue box)

#### 1. HEITI LYFS

Xultophy 100 einingar/ml + 3,6 mg/ml stungulyf, lausn  
deglúdekinsúlín + liraglútíð

#### 2. VIRK EFNI

Einn áfylltur lyfjapenni inniheldur 300 einingar af deglúdekinsúlíni og 10,8 mg af liraglútíði í 3 ml af lausn  
1 ml af lausn inniheldur 100 einingar af deglúdekinsúlíni og 3,6 mg af liraglútíði  
Eitt skammtaprep inniheldur 1 einingu af deglúdekinsúlíni og 0,036 mg af liraglútíði

#### 3. HJÁLPAREFNI

Glýseról, fenól, zinkasetat, saltsýra og natríumhýdroxíð (til pH stillingar), og vatn fyrir stungulyf

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

5 áfylltir 3 ml lyfjapennar. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja staka

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Ráðlagt til notkunar með einnota NovoTwist eða NovoFine nálum  
Nálar fylgja ekki með  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun  
Til notkunar undir húð

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Notið einungis tæra, litlausa lausn  
Eingöngu ætlað til notkunar af einum einstaklingi  
Ekki draga upp lausnina úr lyfjapennanum

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP/

Eftir að pakking hefur verið rofin: Notið innan 21 dags

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli

Má ekki frjósa

Eftir að pakking hefur verið rofin: Geymið við hita að hámarki 30 °C eða geymið í kæli

Hafið hettuna á lyfjapennanum til varnar gegn ljósi

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Fargið nálinni eftir hverja inndælingu

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmörk

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/14/947/004 10 (2x5) áfylltir lyfjapennar

**13. LOTUNÚMER**

Lot:

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Xultophy

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Xultophy 100 einingar/ml + 3,6 mg/ml stungulyf, lausn**  
deglúdekinsúlín + liraglútíð

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Xultophy og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Xultophy
3. Hvernig nota á Xultophy
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Xultophy
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

## 1. Upplýsingar um Xultophy og við hverju það er notað

### Við hverju Xultophy er notað

Xultophy er notað til að bæta blóðsykur hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Þú ert með sykursýki vegna þess að líkaminn:

- framleiðir ekki nægjanlegt insúlín til að stjórna blóðsykursmagninu eða
- er ekki fær um að nýta insúlínið á réttan hátt.

### Hvernig Xultophy virkar

Xultophy inniheldur tvö virk efni sem hjálpa líkamanum að stjórna blóðsykrinum:

- deglúdekinsúlín - langverkandi grunninsúlín sem lækkar blóðsykur.
- liraglútíð - „GLP-1 hliðstæða“ sem hjálpar líkamanum að framleiða meira insúlín við máltíðir og dregur úr sykurmagninu sem líkaminn framleiðir.

### Xultophy og sykursýkislyf til inntöku

Xultophy er notað með sykursýkislyfjum til inntöku (s.s. metformíni, píóglitazóni og súlfónýlúrealyfjum). Því er ávísað þegar þessi lyf (notuð ein sér eða með GLP-1 meðferð eða með grunninsúlíni) duga ekki til að hafa stjórn á blóðsykursmagninu.

### Ef þú ert á meðferð með GLP-1

Þú skalt hætta GLP-1 meðferðinni áður en þú byrjar að nota Xultophy.

### Ef þú notar insúlín

Þú skalt hætta insúlínmeðferðinni áður en þú byrjar að nota Xultophy.

## 2. Áður en byrjað er að nota Xultophy

### Ekki má nota Xultophy

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir deglúdekinsúlíni, liraglútíði eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Xultophy er notað.

- Ef þú notar einnig súlfónýlúrealyf (s.s. glímepríð eða glíbenklamíð) gæti lækinn sagt þér að minnka skammtinn af súlfónýlúrealyfinu í samræmi við blóðsykursmagnið.
- Ekki nota Xultophy ef þú ert með sykursýki af tegund 1 eða ef þú ert með „ketónblóðsýringu“ (ástand þar sem sýra safnast fyrir í blóðinu).
- Ekki er mælt með notkun Xultophy hjá sjúklingum með þarmabólgu eða seinkaða magatæmingu (magalömun af völdum sykursýki).
- Láttu lækinn vita að þú takir Xultophy ef fyrirhuguð er aðgerð með svæfingu.

Taktu sérstaklega eftir eftirfarandi þegar þú notar Xultophy:

- lágur blóðsykur (blóðsykursfall) – ef blóðsykurinn er lágur skaltu fylgja ráðleggingunum í kafla 4 „Lágur blóðsykur (blóðsykursfall)“.
- hár blóðsykur (blóðsykurshækkun) - ef blóðsykurinn er hár skaltu fylgja ráðleggingunum í kafla 4 „Hár blóðsykur (blóðsykurshækkun)“.
- Gakktu úr skugga um að þú notir rétta gerð af insúlíni – lestu alltaf á merkimiðann fyrir hverja inndælingu til að komast hjá því að ruglast á Xultophy og öðrum insúlínlyfjum fyrir slysni.

### **Mikilvæg atriði sem þú þarft að vita áður en þú notar lyfið:**

Láttu lækinn vita ef þú:

- ert með augnsjúkdóm. Hraður bati á blóðsykursstjórn gæti valdið tímabundinni versnun augnsjúkdóms af völdum sykursýki. Langtíma bati á blóðsykursstjórn getur linað augnsjúkdóminn.
- ert með eða hefur verið með skjaldkirtilssjúkdóm.

### **Mikilvæg atriði sem þú þarft að vita á meðan þú notar lyfið:**

- láttu lækinn vita ef þú ert með mikla kviðverki sem lagast ekki - þetta gæti verið merki um bólgu í brisi (bráða brisbólgu).
- vökvaskortur (vökvatap úr líkamanum) getur átt sér stað ef þú ert með ógleði, uppköst eða niðurgang - mikilvægt er að drekka nóg af vökva til að stöðva ofþornun.

### **Húðbreytingar á stungustað**

Skipta á um stungustað til að hjálpa við að fyrirbyggja breytingar í fituvef undir húðinni, svo sem þykkun, rýrnun eða hnúða undir húðinni. Verið getur að insúlínið virki ekki mjög vel ef þú sprautar því í hnúðótt, rýrt eða þykkt svæði (sjá kafla 3, Hvernig nota á Xultophy). Segðu læknum frá því ef þú tekur eftir húðbreytingum á stungustað. Ef húðbreytingar eru á núverandi stungusvæði skaltu segja læknum frá því áður en breytt er í annað stungusvæði. Lækinn gæti sagt þér að fylgjast nánar með gildum blóðsykurs og aðlaga insúlínskammtinn eða skammtinn af öðrum sykursýkislyfjum sem þú notar.

### **Börn og unglingar**

Lyfið skal ekki gefa börnum og unglingum. Engin reynsla er af notkun Xultophy hjá börnum og unglingum undir 18 ára aldri.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Xultophy**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sum lyf hafa áhrif á blóðsykursmagnið - þetta getur þýtt að breyta þurfi Xultophy skammtinum.

Hér fyrir neðan eru algengustu lyfin sem geta haft áhrif á Xultophy meðferðina.

### **Blóðsykurinn getur lækkað ef þú notar:**

- önnur sykursýkislyf (til inntöku eða inndælingar)
- súlfónamíð - við sýkingum
- vefaukandi stera - t.d. testósterón
- beta-blokka - við háum blóðþrýstingi. Þau gera það erfiðara að greina viðvörunareinkenni blóðsykursfalls (sjá kafla 4 „Viðvörunareinkenni blóðsykursfalls - geta komið skyndilega“)
- asetýlsalisýlsýru (og lyf sem heita „salisýlöt“) - við verkjum og vægum hita

- mónóamínóxíðasa-hemla (MAO) - við þunglyndi
- angíótensín breytiensím (ACE) hemla - við ákveðnum hjartasjúkdómum eða háum blóðþrýstingi.

#### **Blóðsykurinn getur hækkað ef þú notar:**

- danazól - lyf sem hefur áhrif á egglos
- getnaðarvarnarlyf til inntöku - getnaðarvarnarpillur
- skjaldkirtilshormón - við skjaldkirtilssjúkdómi
- vaxtarhormón - við of litlu magni vaxtarhormóns
- lyf sem kallast „sykursterar“ s.s. kortisón - við bólgu
- lyf sem kallast „adrenvirk lyf“ s.s. epinefrín (adrenalín), salbútamól eða terbútalín - við astma
- bjúgtöflur sem kallast „tíazíð“ - við háum blóðþrýstingi eða ef líkami þinn heldur í of mikinn vökva (vökvasöfnun).

**Oktreótíð og lanreótíð** - notuð til meðferðar á æsavexti (sjaldgæfum sjúkdómi sem veldur offramleiðslu á vaxtarhormóni). Þau geta hækkað eða lækkað blóðsykurinn.

**Píóglitazón** - töflur notaðar til að meðhöndla sykursýki af tegund 2. Sumir sjúklingar sem voru með langvarandi sykursýki af tegund 2 og hjartasjúkdóm eða höfðu fengið heilaslag og voru meðhöndlaðir með píóglitazóni og insúlíni fengu hjartabilun. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einkennum hjartabilunar eins og óeðlilegri mæði, hraðri þyngdaraukningu eða staðbundnum þrota (bjúg).

**Warfarín eða önnur blóðþynningarlyf** - lyf sem notuð eru til að hindra blóðstorknun. Láttu lækinn vita ef þú tekur warfarín eða önnur blóðþynningarlyf því það gæti þurft að taka blóðprufur oftari til að mæla hversu þykkt blóðið er (kallast INR-próf, eða „International Normalised Ratio“-próf).

#### **Notkun Xultophy með áfengi**

Ef þú drekkur áfengi getur þörf þín fyrir Xultophy breyst. Blóðsykurinn getur ýmist hækkað eða lækkað. Þú skalt því fylgjast með blóðsykrinum oftari en vanalega.

#### **Meðganga og brjóstgjöf**

Ekki nota Xultophy ef þú ert þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Láttu lækinn vita ef þú ert þunguð, við grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð. Ekki er vitað hvort Xultophy hefur áhrif á fósttrið.

Ekki nota Xultophy ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er vitað hvort Xultophy berst í brjóstamjól.

#### **Akstur og notkun véla**

Lágur eða hár blóðsykur getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar tækja og véla. Ef blóðsykurinn er lágur eða hár getur það haft áhrif á einbeitingu og viðbragðshæfni þína. Þetta getur sett þig og aðra í hættu. Ráðfærðu þig við lækinn um hvort þér sé óhætt að aka ef:

- þú færð oft blóðsykursfall
- þú átt erfitt með að greina blóðsykursfall.

#### **Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Xultophy**

Xultophy inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **3. Hvernig nota á Xultophy**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Ef þú ert blind/-ur eða sérð illa og getur ekki lesið á skammtatöljarann á pennanum, skaltu ekki nota pennann án aðstoðar. Fáðu aðstoð hjá einstaklingi með góða sjón sem er þjálfaður í notkun Xultophy áfyllta lyfjapennans.

#### **Læknirinn mun segja þér:**

- hversu mikið Xultophy þú þarft á degi hverjum
- hvenær þú átt að mæla blóðsykurinn
- hvernig á að stilla skammtinn.

Xultophy skammturinn er gefinn í „skammtaþrepum“. Skammtatöljarinn á lyfjapennanum sýnir fjölda skammtaþrepa.

#### **Skammtatími**

- Notaðu Xultophy einu sinni á sólarhring, helst á sama tíma á hverjum degi. Veldu þann tíma dagsins sem hentar þér best.
- Ef ekki er mögulegt að nota Xultophy á sama tíma á hverjum degi, getur þú notað það á öðrum tíma dagsins. Tryggðu að a.m.k. 8 klukkustundir líði á milli skammta.
- Þú þarft ekki að nota Xultophy með máltíð.
- Fylgdu alltaf ráðleggingum læknisins varðandi skammtastærð og skammtaaðlögun.
- Ef þú vilt breyta venjulegu mataræði þínu skaltu ráðfæra þig fyrst við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn þar sem breytingar á mataræði geta haft áhrif á þörfina fyrir Xultophy.

#### **Hvernig meðhöndla á Xultophy**

Xultophy er áfylltur skammtapenni (dial-a-dose).

- Xultophy er gefið í „skammtaþrepum“. Skammtatöljarinn á lyfjapennanum sýnir fjölda skammtaþrepa.
- Eitt skammtaþrep inniheldur 1 einingu af deglúdekinsúlíni og 0,036 mg af liraglú tíði.
- Hámarks sólarhringsskammtur Xultophy er 50 skammtaþrep (50 einingar af deglúdekinsúlíni og 1,8 mg af liraglú tíði).

Lestu vandlega „Notkunarleiðbeiningar“ á baksíðu fylgiseðilsins og notaðu lyfjapennann eins og þar er lýst.

Athugaðu alltaf merkimiðann á lyfjapennanum áður en þú sprautar lyfinu til að ganga úr skugga um að þú notir réttan lyfjapenna.

#### **Hvernig gefa á lyfið**

Áður en þú notar Xultophy í fyrsta skipti mun læknirinn eða hjúkrunarfræðingur sýna þér hvernig þú átt að sprauta lyfinu.

- Xultophy er gefið með inndælingu undir húð. Sprautið því ekki í bláæð eða vöðva.
- Bestu staðirnir til að sprauta í eru framanverð lærin, upphandleggir eða mittið að framanverðu (kviður).
- Skiptu um stað innan svæðisins sem þú sprautar í á hverjum degi til að draga úr líkum á að þrymlar og dældir myndist í húðinni (sjá kafla 4).
- Ávallt skal nota nýja nál fyrir hverja inndælingu. Ef nálar eru notaðar oft en einu sinni eykur það hættuna á stífluðum nálum sem valda ónákvæmri skömmtun. Fargið nálinni á öruggan hátt eftir hverja notkun.
- Ekki nota sprautu til að fjarlægja lausnina úr lyfjapennanum til að koma í veg fyrir ranga skömmtun og hugsanlega ofskömmtun.

Nákvæmar notkunarupplýsingar eru á baksíðu fylgiseðilsins.

#### **Ekki má nota Xultophy:**

- Ef lyfjapenninn er skemmdur eða hefur ekki verið geymdur á réttan hátt (sjá kafla 5).
- Ef vökvinn sem þú sérð í gegnum glugga lyfjapennans er ekki tær og litlaus.

#### **Notkun handa öldruðum sjúklingum (65 ára og eldri)**

Nota má Xultophy hjá öldruðum sjúklingum en ef þú ert öldruð/aldraður gætir þú þurft að mæla

blóðsykurinn oftar. Ræddu við lækinn varðandi breytingar á skammtinum.

#### **Ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóma**

Ef þú ert með nýrna- eða lifrarrvandamál gætir þú þurft að mæla blóðsykurinn oftar. Ræddu við lækinn varðandi breytingar á skammtinum.

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú notar stærri skammt af Xultophy en mælt er fyrir um gæti blóðsykurinn lækkað (blóðsykursfall) eða þú gætir fundið fyrir ógleði eða kastað upp. Ef blóðsykurinn lækkar, sjá ráðleggingarnar í kafla 4 „Lágur blóðsykur (blóðsykursfall)“.

#### **Ef gleymist að nota Xultophy**

Ef þú gleymir skammti skaltu taka hann strax og þú uppgötvar mistökin og vera viss um að a.m.k. 8 klst. líði á milli skammta. Takir þú eftir að þú hafir gleymt að taka skammt þegar kemur að næsta skammti, á ekki að tvöfalda skammtinn.

#### **Ef hætt er að nota Xultophy**

Ekki hætta að nota Xultophy án þess að tala við lækinn. Ef þú hættir að nota Xultophy gæti það valdið mjög háum blóðsykri, sjá ráðleggingarnar í kafla 4 „Hár blóðsykur (blóðsykurshækkun)“.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi alvarlegar aukaverkanir geta komið fram við notkun á þessu lyfi:

- Lágur blóðsykur (mjög algengt: getur komið fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum).  
Ef blóðsykurinn lækkar getur liðið yfir þig (misst meðvitund). Alvarlegt blóðsykursfall getur valdið heilaskemmdum og getur verið lífshættulegt. Ef þú finnur fyrir einkennum lágs blóðsykurs, gríptu þá strax til ráðstafana til að hækka blóðsykurinn. Sjá ráðleggingar í „Lágur blóðsykur (blóðsykursfall)“ neðar í þessum kafla.
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmisviðbrögð) (tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).  
Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð við einhverju innihaldsefna Xultophy, hættu að nota Xultophy og farðu strax til læknis. Einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða eru:
  - staðbundin viðbrögð sem dreifast til annarra hluta líkamans
  - þér líður skyndilega illa og svitnar
  - þú finnur fyrir öndunarerfiðleikum
  - þú færð hraðan hjartslátt eða finnur fyrir svima.

#### **Húðbreytingar á stungustað:**

Ef insúlíninu er sprautað á sama stað getur húðin rýrnað (fiturýrnun) eða þykknað (fituofvöxtur) (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum). Hnúðar undir húðinni geta einnig verið af völdum uppsöfnunar á prótínútfellingum sem kallast húðmýlildi (tíðni ekki þekkt). Þá verkar insúlínið ekki nægilega vel ef því er sprautað í hnúðott, rýrt eða þykkt svæði. Skiptu um stungustað við hverja inndælingu til þess að minnka líkur á þessum húðbreytingum.

Aðrar aukaverkanir eru:

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sundl.
- Minnkuð matarlyst, ógleði eða uppköst, niðurgangur, hægðatregða, meltingartruflanir, bólga í magaslímhúð (magabólga), magaverkur, brjóstsviði eða uppþemba - þetta hverfur yfirleitt eftir nokkra daga eða vikur.

- Viðbrögð á stungustað. Einkennin geta verið marblettir, blæðingar, verkur, roði, ofsakláði, bólga eða kláði - þau hverfa yfirleitt eftir nokkra daga. Leitaðu til læknis ef þau hverfa ekki á nokkrum vikum. Hættu að nota Xultophy og leitaðu samstundis til læknis ef þau verða alvarleg.
- Hækkun brisensíma, t.d. lípasa og amýlasa.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ofsakláði (rauðar ójöfnur á húðinni sem stundum klæjar í).
- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi), svo sem útbrot, kláði og þroti í andliti.
- Vöskvaskortur (vöskvatap úr líkamanum) - mikilvægt er að drekka nóg af vöskva til að stöðva ofþornun.
- Ropi og vindgangur.
- Útbrot.
- Kláði.
- Aukin hjartsláttartíðni.
- Gallsteinar.
- Bólgin gallblaðra.
- Truflun á bragðskyni.

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Bólga í brisi (brisebólga).
- Seinkuð magatæming.
- Þroti á handleggjum eða fótleggjum (útlímabjúgur) - þegar þú byrjar fyrst að nota lyfið gæti líkami þinn haldið í meiri vöskva en hann ætti að gera. Þetta veldur þroti í kringum ökkla og aðra liði. Þetta er yfirleitt skammvinnt ástand.
- Þarmateppa. Alvarleg hægðatregða með viðbótareinkennum eins og magaverk, uppþembu, uppköstum ofl.

**Almenn áhrif af völdum sykursýkismeðferðar**

#### ► **Lágur blóðsykur (blóðsykursfall)**

**Lágur blóðsykur getur komið fram ef þú:**

- drekkur áfengi
- hreyfir þig meira en venjulega
- borðar of lítið eða sleppir máltíð
- notar of mikið Xultophy.

**Viðvörðunareinkenni blóðsykursfalls - geta komið skyndilega**

Höfuðverkur, þvoglumælg, hraður hjartsláttur, kaldur sviti, köld og föl húð, ógleði, mikil hungurtilfinning, skjálfti, taugaóstyrkur eða áhyggjur, óvenjuleg þreyta, máttleysi og syfja eða rugl, einbeitingarörðugleikar og tímabundnar sjóntruflanir.

**Hvað gera skal ef þú færð blóðsykursfall:**

- Borðaðu þrúgusykurstöflur eða annan mjög sætan aukabita - svo sem sælgæti, kex eða ávaxtasafa (hafðu alltaf þrúgusykurstöflur eða sætan aukabita á þér til öryggis).
- Mældu blóðsykurinn ef mögulegt er og hvíldu þig. Þú gætir þurft að mæla blóðsykurinn oftari en einu sinni. Þetta er vegna þess að ekki er víst að blóðsykurinn lagist strax.
- Bíddu þar til einkenni blóðsykursfalls eru horfin eða blóðsykurinn er orðinn stöðugur. Haltu þá lyfjameðferðinni áfram eins og áður.

**Það sem aðrir þurfa að vita ef það líður yfir þig:**

Segðu því fólki sem þú umgengst að þú sért með sykursýki. Segðu þeim hvað getur gerst ef blóðsykurinn lækkar, þar með talið frá hættunni á að það líði yfir þig.

Segðu þeim að ef það líður yfir þig, þá verði þau að:

- velta þér á hliðina
- kalla á lækni þegar í stað
- **ekki** gefa þér að borða né drekka - þar sem það gæti valdið köfnun.

Þú gætir komist fyrir til meðvitundar ef þú færð glúkagon. Aðeins sá sem kann til verka má gefa þér það.

- Ef glúkagoni er sprautað í þig þarftu að fá þrúgusykur eða einhvern sætan aukabita strax og þú kemst til meðvitundar.
- Svarir þú ekki glúkagonmeðferð verður að meðhöndla þig á sjúkrahúsi.
- Ef alvarlegt langvarandi blóðsykursfall er ekki meðhöndlað, getur það valdið heilaskemmdum. Þær geta verið skammvinnar eða langvinnar. Þær geta jafnvel leitt til dauða.

#### **Ráðfærðu þig við lækinn ef:**

- blóðsykurinn verður svo lágur að það líður yfir þig
- þú hefur fengið glúkagon
- þú hefur fengið lágan blóðsykur nokkrum sinnum undanfarið.

Það er vegna þess að það gæti þurft að breyta skammtinum af Xultophy, mataræði eða hreyfingu.

#### **► Hár blóðsykur (blóðsykurshækkun)**

##### **Hár blóðsykur getur komið fram ef þú:**

- drekkur áfengi
- hreyfir þig minna en venjulega
- borðar meira en venjulega
- færð sýkingu eða hita
- hefur ekki notað nóg af Xultophy, notar ítrekað minna af Xultophy en þú þarft, gleymir að nota Xultophy eða hættir að nota Xultophy án þess að ráðfæra þig við lækinn.

##### **Viðvörðunareinkenni blóðsykurshækkunar - koma yfirleitt smám saman í ljós:**

Rauð og þurr húð, syfja eða þreyta, munnþurrkur, ávaxtalykt (asetón) úr vitum, tíðari þvaglát, þorsti, lystarleysi, ógleði og uppköst.

Þetta geta verið vísbendingar um mjög alvarlegt ástand sem nefnist „ketónblóðsýring“. Þá safnast sýrur upp í blóðinu vegna þess að líkaminn brýtur niður fitu í stað sykurs. Ef ekkert er að gert getur þetta leitt til sykursýkisdás og að lokum dauða.

##### **Hvað skal gera ef blóðsykur hækkar:**

- Mældu blóðsykurinn.
- Mældu ketón í blóði og þvagi.
- Leitaðu þegar í stað til læknis.

##### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Xultophy**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða á lyfjapennanum og á umbúðunum á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

**Áður en pakkning er rofin**

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Geymið ekki nálægt kælikerfinu. Má ekki frjósa.

**Meðan á notkun stendur**

Má ekki frjósa. Þú getur haft Xultophy meðferðis og geymt það við stofuhita (ekki hærri en 30 °C) eða í kæli (2 °C – 8 °C) í allt að 21 dag. Lyfinu skal fleygja 21 degi eftir að pakkning hefur fyrst verið rofin.

Hafðu alltaf hettuna á áfyllta lyfjapennanum þegar hann er ekki í notkun til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

**6. Pakkningar og aðrar upplýsingar****Xultophy inniheldur**

- Virku innihaldsefnin eru deglúdekinsúlín og liraglú tíði. Hver ml af lausn inniheldur 100 einingar af deglúdekinsúlíni og 3,6 mg af liraglú tíði. Hver ónotaður áfylltur lyfjapenni (3 ml) inniheldur 300 einingar af deglúdekinsúlíni og 10,8 mg af liraglú tíði.
- Önnur innihaldsefni eru glýseról, fenól, zinkasetat, saltsýra og natríumhýdroxíð (til að stilla pH-gildi) og vatn fyrir stungulyf. Sjá einnig kafla 2 „Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Xultophy“ varðandi upplýsingar um natríum.

**Lýsing á útliti Xultophy og pakkningastærðir**

Xultophy er tær og litlaus lausn.

Pakkningastærðir með 1, 3, 5 og fjölpakkning með 10 (2 pakkningar með 5) lyfjapennum með 3 ml. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

**Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danmörk

**Snúðu blaðinu nú við til að fá upplýsingar um hvernig þú átt að nota áfyllta lyfjapennann.**

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## Notkunarleiðbeiningar fyrir Xultophy 100 einingar/ml + 3,6 mg/ml stungulyf, lausn

Vinsamlegast lestu leiðbeiningarnar vandlega áður en þú notar Xultophy áfyllta lyfjapennann.

**Ekki má nota pennann án viðeigandi þjálfunar** frá læknum eða hjúkrunarfræðingnum.

Byrjaðu á því að skoða pennann til að **fullvissa þig um að hann innihaldi Xultophy 100 einingar/ml + 3,6 mg/ml**, skoðaðu síðan skýringarmyndirnar hér að neðan til að læra að þekkja alla hluta pennans og nálarinnar.

**Ef þú ert blind/ur eða sérð illa og getur ekki lesið á skammtatæljarann á pennanum, skaltu ekki nota pennann án aðstoðar.** Fáðu aðstoð hjá einstaklingi með góða sjón sem er þjálfaður í notkun Xultophy áfyllta lyfjapennans.

**Xultophy er lyf sem inniheldur deglúdekinsúlín og liraglútíð. Xultophy er gefið í „skammtaþrepum“.** Eitt skammtaþrep inniheldur 1 einingu af deglúdekinsúlíni + 0,036 mg af liraglútíði.

Lyfjapenninn þinn er áfylltur skammtapenni (dial-a-dose). Hann inniheldur 3 ml af Xultophy lausn. Hann gefur skammta allt frá:

- 1 skammtaþrepi
- að **hámarkinu 50 skammtaþrep** (50 einingar af deglúdekinsúlíni + 1,8 mg af liraglútíði)

Penninn gefur skammta í 1 skammtaþrepa skrefum.

Ekki umreikna lyfjaskammtinn. Fjöldi skammtaþrepa skal vera jafn fjöldanum sem sést á skammtatæljaranum.

Penninn er hannaður til notkunar með einnota NovoTwist eða NovoFine nálum, allt að 8 mm löngum og allt að 32G finum. Nálar fylgja ekki með í pakkningunni.

### **Mikilvægar upplýsingar**

Lestu þessar leiðbeiningar sérstaklega vel þar sem þær eru mikilvægar fyrir örugga notkun pennans.

## Xultophy áfylltur lyfjapenni og nál (dæmi)

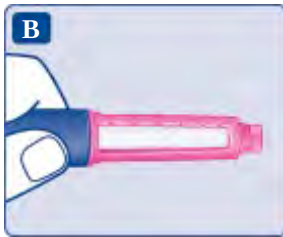


### 1 Settu nýja nál á pennann

- **Athugaðu nafnið og litaða merkimiðann** á pennanum til að fullvissa þig um að hann innihaldi Xultophy.  
Þetta er sérstaklega mikilvægt ef þú notar fleiri en eina tegund af lyfi til inndælingar. Að taka rangt lyf getur haft skaðleg áhrif á heilsu þína.
- **Togaðu pennahettuna af.**



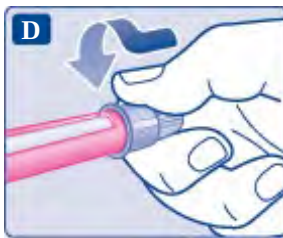
- **Athugaðu hvort lausnin í pennanum sé tær og litlaus.** Líttu í gegnum pennagluggann. Ef lausnin virðist skýjuð skaltu ekki nota pennann.



- **Taktu nýja nál og fjarlægðu pappírflipann.**



- **Þrýstu nálinni beint ofan á lyfjapennann. Skrúfaðu þar til nálin er föst.**



- **Togaðu ytri nálarhettuna af og geymdu hana þar til síðar.** Þú þarft að nota hana eftir inndælinguna til að fjarlægja nálina af lyfjapennanum á öruggan máta.



- **Togaðu innri nálarhettuna af og fleygðu henni.** Ef þú reynir að setja hana aftur á gætirðu stungið þig á nálinni fyrir slysi. Dropi af lausn getur sést á nálaroddinum. Þetta er eðlilegt en þú verður samt að athuga flæðið. **Ekki setja nýja nál á pennann fyrir en þú ert reiðubúin/n til inndælingar.**

- ⚠ **Notaðu ávallt nýja nál við hverja inndælingu.**  
Þetta getur hindrað stíflu í nálum, mengun, sýkingu og ónákvæma skömmtun.
- ⚠ **Notaðu aldrei bognar eða skemmdar nálar.**



## 2 Athugaðu flæðið

- Snúðu skammtamælinum **til að velja 2 skammtaþrep**. Gakktu úr skugga um að skammtateljarinn sýni töluna 2.
- Skammtateljarinn og skammtavísirinn sýna hversu mörg skammtaþrep af Xultophy þú velur.



- Haltu lyfjapennanum þannig að nálin vísi upp.
- Sláðu létt efst á lyfjapennann** nokkrum sinnum til að loftbólur, ef einhverjar eru, safnist fyrir efst.



- Þrýstu á og haltu skammtahnappinum niðri** þar til skammtateljarinn sýnir aftur 0. Talan 0 verður að vera í beinni línu við skammtavísinn. Dropi af lausn ætti að birtast á nálaroddinum.

Lítill dropi gæti orðið eftir á nálaroddinum en hann dælist ekki inn.

**Ef enginn dropi sést**, skaltu endurtaka skref 2A til 2C allt að 6 sinnum. Ef enn sést enginn dropi, skaltu skipta um nál og endurtaka skref 2A til 2C einu sinni enn.

**Ef dropi af lausn sést ekki þrátt fyrir þetta** skaltu henda pennanum og nota nýjan.

- ⚠ **Gakktu ávallt úr skugga um að dropi sjáist á nálaroddinum fyrir inndælingu.** Þetta tryggir að lausnin flæðir.  
Ef dropinn sést ekki mun **ekkert** lyf dælast inn, jafnvel þótt skammtateljarinn hreyfist. **Þetta getur bent til þess að nálin sé stífluð eða skemmd.**

- !** Mikilvægt er að athuga alltaf flæðið fyrir inndælingu. Ef þú athugar ekki flæðið gætir þú fengið of lítið eða ekkert lyf. Þetta getur valdið háum blóðsykri.



### 3 Veldu skammtinn

- **Snúðu skammtamælinum til að velja skammtinn sem þú þarft.**  
Skammtateljarinn sýnir skammtinn í skammtaþrepum.  
Ef þú velur rangan skammt, getur þú snúið skammtamælinum réttisælis eða rangsælis að réttum skammti.  
Hægt er að velja allt að 50 skammtaþrep.  
Skammtamælirinn breytir fjölda skammtaþrepa.  
Aðeins skammtateljarinn og skammtavísirinn sýna hversu mörg skammtaþrep þú velur í skammti.  
Þú getur valið allt að 50 skammtaþrep í skammti. Þegar minna en 50 skammtaþrep eru eftir í pennanum stöðvast skammtateljarinn á þeim fjölda skammtaþrepa sem eftir eru.  
Skammtamælirinn gefur frá sér mismunandi smelli þegar honum er snúið réttisælis, rangsælis eða fram hjá þeim fjölda skammtaþrepa sem eftir eru. Ekki telja smellina í pennanum.

- !** **Notaðu alltaf skammtateljarann og skammtavísirinn til að sjá hversu mörg skammtaþrep þú hefur valið áður en þú dælir lyfinu inn.**  
Ekki telja smellina í pennanum. Ef þú velur og dælir inn röngum skammti getur blóðsykurinn hækkað eða lækkað.  
Notaðu ekki pennakvarðann, hann sýnir einungis um það bil hversu mikil lausn er eftir í pennanum.



## Hversu mikil lausn er eftir?

- **Pennakvarðiinn sýnir um það bil hversu mikil lausn er eftir í pennanum.**



- Notaðu skammtateljaraðilinn **til að sjá nákvæmlega hversu mikil lausn er eftir**: Snúðu skammtamælinum þar til **skammtateljariinn stöðvast**. Ef hann sýnir 50, **eru að minnsta kosti 50** skammtaþrep eftir í pennanum. Ef hann sýnir **minna en 50**, er númerið sem birtist sá fjöldi skammtaþrepa sem eftir er í pennanum.
- Ef þú þarft meira lyf en það sem eftir er í pennanum má skipta skammtinum á milli tveggja penna.

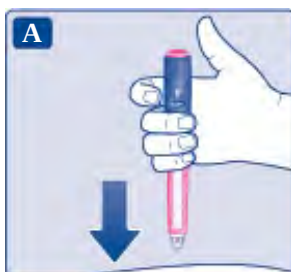
### **! Vertu mjög varkár að reikna rétt ef þú skiptir skammtinum.**

Ef þú ert í vafa skaltu taka fullan skammt með nýjum penna. Ef þú skiptir skammtinum ekki rétt muntu dæla of litlu eða of miklu lyfi inn. Þetta getur valdið því að blóðsykurinn hækkar eða lækkar.

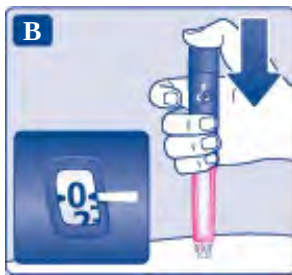


## 4 Dældu skammtinum inn

- **Stingdu nálinni í húðina** eins og lækurinn eða hjúkrunarfræðingurinn hafa sýnt þér.
- **Gættu þess að þú sjáir skammtateljaraðilinn**. Ekki hylja hann með fingrunum. Það gæti truflað inndælinguna.



- **Þrýstu á og haltu skammtahnappinum niðri þar til skammtateljariinn sýnir 0.** Talan 0 verður að vera í beinni línu við skammtavísinn. Þú gætir heyrt eða fundið smell.



- **Haltu nálinni í húðinni eftir** að skammtateljarinn sýnir aftur 0 og **teldu hægt upp að 6.**
- Ef þú fjarlægir nálina fyrir gætir þú séð lausnina vætla út úr nálaroddinum. Ef svo er hefur allur skammturinn ekki verið gefinn og þú ættir að mæla blóðsykurinn oftar.



- **Fjarlægðu nálina úr húðinni.**  
Ef blóð sést á stungustað, þrýstu létt á. Nuddaðu ekki svæðið.

Dropi af lausn getur sést á nálaroddinum eftir inndælingu. Það er eðlilegt og hefur ekki áhrif á skammtinn sem þú varst að fá.

- ⚠ **Fylgstu alltaf með skammtateljaranum til að vita hversu mörgum skammtaþrepum þú dældir inn.** Haltu skammtahnappinum niðri þar til skammtateljarinn sýnir 0. Ef skammtateljarinn sýnir ekki aftur 0 hefur allur skammturinn ekki verið gefinn, sem getur valdið háum blóðsykri.

#### Hvernig á að bera kennsl á stíflaða eða skemmda nál?

- Ef skammtateljarinn sýnir ekki 0 eftir að þú hefur þrýst stöðugt á skammtahnappinn, gætir þú hafa notað stíflaða eða skemmda nál.
- Í þessu tilviki hefur þú ekki fengið neitt lyf - jafnvel þótt skammtateljarinn hafi færst frá upphaflega skammtinum sem þú stilltir.

#### Hvernig á að meðhöndla stíflaða nál?

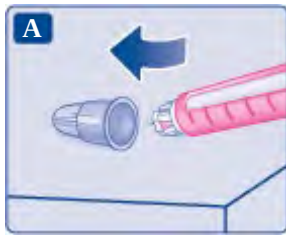
Skiptu um nál eins og lýst er í 5. lið og endurtaktu öll skrefin frá 1. lið: Settu nýja nál á pennann. Gættu þess að þú veljir allan skammtinn sem þú þarft.

**Snertu aldrei skammtateljarann við inndælingu.** Það getur truflað inndælinguna.

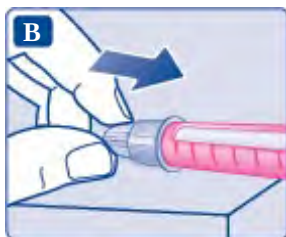


## 5 Eftir inndælinguna

- **Renndu nálinni inn í ytri nálarhettuna** á flötu yfirborði án þess að snerta nálina eða ytri nálarhettuna.



- Þegar nálin er hulin, skaltu **með varúð ýta ytri nálarhettunni alveg á.**
- **Skrúfaðu nálina af** og fargaðu henni með varúð samkvæmt leiðbeiningum læknsins eða hjúkrunarfræðings.



- **Settu pennahettuna aftur á pennann** eftir hverja inndælingu til að verja lausnina gegn ljósi.

**Fleygðu nálinni alltaf eftir hverja inndælingu** til að tryggja að beitt nál sé alltaf notuð og til að forðast stíflu í nálum. Ef nálin er stífluð dælist **ekkert** lyf inn.

Þegar penninn er tómur skaltu fleygja honum **án** nálarinnar samkvæmt leiðbeiningum frá læknum, hjúkrunarfræðingi, lyfjafræðingi eða viðkomandi yfirvöldum.

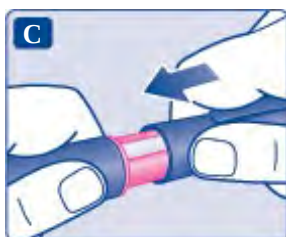


**Reyndu aldrei að setja innri nálarhettuna aftur á nálina.** Þú gætir stungið þig á nálinni.



**Fjarlægðu alltaf nálina af pennanum eftir hverja inndælingu.**

Það getur hindrað stíflu í nálum, mengun, sýkingu, leka lausnar og ónákvæma skömmtun.



### **Fleiri mikilvægar upplýsingar**

- **Hafðu ávallt auka penna og nýjar nálar með þér** ef penninn týnist eða skemmist.
- Geymdu alltaf lyfjapennann og nálarnar **þar sem aðrir hvorki ná til né sjá**, sér í lagi börn.
- **Deildu aldrei pennanum** með öðrum. Lyfið þitt gæti haft skaðleg áhrif á heilsu þeirra.
- **Deildu aldrei nálunum** með öðrum. Það getur haft smithættu í för með sér.
- Umönnunaraðilar verða að **gæta ítrustu varúðar þegar þeir meðhöndla notaðar nálar** - til þess að draga úr nálarstunguslysum og smithættu.

## Umhirða lyfjapennans

- **Skildu pennann ekki eftir í bíl** eða á öðrum stöðum þar sem hann getur hitnað eða kólnað of mikið.
- **Geymdu pennann ekki við hærri hita en 30 °C.**
- **Haltu lyfjapennanum frá ryki, óhreinindum og vökva.**
- **Ekki þvo, gegnbleyta eða smyrja pennann.** Ef nauðsyn krefur má þvo hann með mildri sápu í rökum klút.
- **Ekki missa lyfjapennann** eða slá honum utan í hart yfirborð.
- Ef þú missir hann eða grunar að hann sé bilaður skaltu setja á hann nýja nál og athuga flæðið fyrir inndælingu.
- **Ekki reyna að fylla á lyfjapennann.** Þegar penninn er tómur skal honum fargað.
- **Ekki reyna að gera við lyfjapennann** eða taka hann í sundur.