

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xultophy 100 eenheden/ml + 3,6 mg/ml oplossing voor injectie.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 ml oplossing bevat 100 eenheden insuline degludec\* en 3,6 mg liraglutide\*.

\*Geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae* met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Eén voorgevulde pen bevat 3 ml equivalent aan 300 eenheden insuline degludec en 10,8 mg liraglutide.

Eén dosiseenheid bevat 1 eenheid insuline degludec en 0,036 mg liraglutide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze, isotone oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Xultophy is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 om de glykemische controle te verbeteren als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging naast andere orale geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes. Voor studieresultaten met betrekking tot combinaties, werkzaamheid op glykemische controle en de onderzochte populaties zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Xultophy wordt eenmaal daags subcutaan toegediend. Xultophy kan op een willekeurig tijdstip van de dag, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip, worden toegediend.

Xultophy moet worden toegediend in overeenstemming met de behoefte van de individuele patiënt. Het wordt aanbevolen om de glykemische regulatie te optimaliseren via dosisaanpassing gebaseerd op nuchtere plasmaglucose.

Aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn wanneer patiënten zich fysiek meer inspannen, hun gebruikelijke dieet wijzigen of in geval van een bijkomende ziekte.

Patiënten die een dosis vergeten wordt geadviseerd deze toe te dienen wanneer zij dit beseffen en vervolgens hun gebruikelijke eenmaaldaagse doseerschema te volgen. Er moet altijd minstens 8 uur tussen injecties zitten. Dit geldt ook als toediening op hetzelfde tijdstip van de dag niet mogelijk is.

Xultophy wordt toegediend in dosiseenheden. Eén dosiseenheid bevat 1 eenheid insuline degludec en 0,036 mg liraglutide. De voorgevulde pen kan 1 tot maximaal 50 dosiseenheden per injectie afgeven, in stappen van 1 dosiseenheid. De maximale dagelijkse dosis Xultophy is 50 dosiseenheden

(50 eenheden insuline degludec en 1,8 mg liraglutide). Het dosisaflaesvenster op de pen toont het aantal dosiseenheden.

#### *Add-on therapie bij orale glucoseverlagende geneesmiddelen*

De aanbevolen startdosis Xultophy is 10 dosiseenheden (10 eenheden insuline degludec en 0,36 mg liraglutide).

Xultophy kan worden toegevoegd aan een bestaande behandeling met orale glucoseverlagende geneesmiddelen. Als Xultophy wordt toegevoegd aan een behandeling met een sulfonyleureumderivaat, moet een verlaging van de dosis sulfonyleureumderivaat worden overwogen (zie rubriek 4.4).

#### *Overschakelen van GLP-1-receptoragonisten*

Behandeling met GLP-1-receptoragonisten moet worden gestaakt voorafgaand aan de start met Xultophy. Als er overgeschakeld wordt van een GLP-1-receptoragonist is de aanbevolen startdosis van Xultophy 16 dosiseenheden (16 eenheden insuline degludec en 0,6 mg liraglutide) (zie rubriek 5.1). De aanbevolen startdosis mag niet overschreden worden. Als er overgeschakeld wordt van een langwerkende GLP-1-receptoragonist (die bijvoorbeeld eenmaal per week wordt toegediend), moet er rekening worden gehouden met de verlengde werking. Behandeling met Xultophy moet worden gestart op het moment dat de volgende dosis van de langwerkende GLP-1-receptoragonist zou worden gebruikt. Nauwgezette glucosecontrole wordt aanbevolen tijdens de overschakeling en de daaropvolgende weken.

#### *Overschakelen van elk insuline-regime waarvan basale insuline een component is*

Behandeling met andere insuline-regimes moet worden gestaakt voordat behandeling met Xultophy wordt gestart. Bij het overschakelen van elk ander insuline-regime waarvan basale insuline een component is, is de aanbevolen startdosis Xultophy 16 dosiseenheden (16 eenheden insuline degludec en 0,6 mg liraglutide) (zie de rubrieken 4.4 en 5.1). De aanbevolen startdosis mag niet worden overschreden, maar mag worden gereduceerd om hypoglykemie in bepaalde gevallen te voorkomen. Een nauwgezette controle van de bloedglucosespiegel verdient aanbeveling tijdens de overschakeling en gedurende de daarop volgende weken.

#### Specifieke doelgroepen

##### *Ouderen ( $\geq 65$ jaar)*

Xultophy kan bij oudere patiënten worden gebruikt. De glucosespiegel moet vaker worden gecontroleerd en de dosis moet individueel worden aangepast.

##### *Nierinsufficiëntie*

Als Xultophy wordt gebruikt bij patiënten met lichte, matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie, moet de glucosespiegel vaker worden gecontroleerd en moet de dosis individueel worden aangepast. Xultophy kan niet worden aanbevolen voor gebruik bij patiënten met 'end-stage' nierziekte (ESRD) (zie rubriek 5.1 en 5.2).

##### *Leverinsufficiëntie*

Xultophy kan worden gebruikt bij patiënten met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie. De glucosespiegels moeten vaker worden gecontroleerd en de dosis moet individueel worden aangepast. Door de liraglutide-component wordt Xultophy niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante toepassing van Xultophy bij pediatrische patiënten.

#### Wijze van toediening

Xultophy is uitsluitend bestemd voor subcutaan gebruik. Xultophy mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Xultophy wordt subcutaan toegediend door middel van een injectie in de dij, bovenarm of buik. De injectieplaatsen dienen altijd te worden afgewisseld binnen eenzelfde gebied om de kans op lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken (zie rubriek 4.4 en 4.8). Zie rubriek 6.6 voor verdere instructies voor de toediening.

Xultophy mag niet in een injectiespuit worden opgetrokken vanuit de patroon van de voorgevulde pen (zie rubriek 4.4).

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om altijd een nieuwe naald te gebruiken. Het hergebruik van insulinepennaalden vergroot het risico op verstopte naalden, wat kan leiden tot onder- of overdosering. In het geval van een verstopte naald moet de patiënt de instructies volgen die beschreven staan in de rubriek 'instructies voor het gebruik' van de bijsluiter (zie rubriek 6.6).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor een of beide werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Xultophy mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

#### Hypoglykemie

Hypoglykemie kan optreden wanneer de dosis Xultophy hoger is dan de behoefte. Het overslaan van een maaltijd of onverwachte, zware fysieke inspanning kan leiden tot hypoglykemie. Bij combinatie met sulfonyleureumderivaten, kan het risico op hypoglykemie worden verlaagd door de dosis sulfonyleureumderivaat te verlagen. Bijkomende aandoeningen van de nieren of lever of aandoeningen die de werking van de bijnieren, de hypofyse of de schildklier beïnvloeden, kunnen wijzigingen in de dosis Xultophy noodzakelijk maken. Patiënten bij wie de bloedglucoseregulatie sterk is verbeterd (bijv. door een intensievere therapie), kunnen veranderingen in de voor hen gebruikelijke waarschuwingssymptomen van hypoglykemie ervaren. Zij dienen hierover geïnformeerd te worden. De gebruikelijke waarschuwingssymptomen (zie rubriek 4.8) van hypoglykemie kunnen bij patiënten die langdurig diabetes hebben, verdwijnen. De langer aanhoudende werking van Xultophy kan het herstel van hypoglykemie vertragen.

#### Hyperglykemie

Een verkeerde dosering en/of het afbreken van de behandeling met antidiabetica kan leiden tot hyperglykemie en mogelijk tot hyperosmolair coma. In het geval dat Xultophy wordt gestaakt, draag er dan zorg voor dat de instructie voor het starten met alternatieve antidiabetesbehandeling wordt opgevolgd. Bovendien kunnen bijkomende ziekten, vooral infecties, leiden tot hyperglykemie en daardoor een verhoogde behoefte aan behandeling met antidiabetica veroorzaken. Gewoonlijk ontwikkelen de eerste symptomen van hyperglykemie zich geleidelijk over een periode van uren tot dagen. Deze symptomen kunnen zijn: dorst, frequentere mictie, misselijkheid, braken, sufheid, een rode droge huid, een droge mond en gebrek aan eetlust, ook kan de adem naar aceton ruiken. In gevallen van ernstige hyperglykemie moet toediening van snelwerkende insuline worden overwogen. Onbehandelde hyperglykemie leidt uiteindelijk tot hyperosmolair coma/diabetische ketoacidose. Dit kan de dood tot gevolg hebben.

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de injectieplaats telkens af te wisselen om het risico op het ontstaan van lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken. Er bestaat een potentieel risico op vertraagde insuline-absorptie en verslechterde glykemische regulatie na insuline-injecties op plaatsen waar deze reacties optreden. Er is gemeld dat een plotselinge verandering van injectieplaats naar een

niet-aangedaan gebied resulteerde in hypoglykemie. Controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen na de verandering van injectieplaats van een aangedaan naar een niet-aangedaan gebied, en dosisaanpassing van antidiabetica kan worden overwogen.

#### Combinatie van pioglitazon en insulines

Er zijn gevallen van hartfalen gemeld wanneer pioglitazon werd gebruikt in combinatie met insulines, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van hartfalen. Hiermee dient rekening gehouden te worden als een behandeling met de combinatie van pioglitazon en Xultophy wordt overwogen. Als de combinatie wordt gebruikt, dienen patiënten gevolgd te worden op klachten en symptomen van hartfalen, gewichtstoename en oedeem. De behandeling met pioglitazon dient gestaakt te worden als er een verslechtering van cardiovasculaire symptomen optreedt.

#### Oogaandoening

Intensivering van de behandeling met insuline, een component van Xultophy, met een abrupte verbetering in de glykemische regulatie kan gepaard gaan met tijdelijke verergering van diabetische retinopathie, terwijl een langdurig verbeterde glykemische regulatie het risico op progressie van diabetische retinopathie vermindert.

#### Vorming van antilichamen

Toediening van Xultophy kan de vorming van antilichamen tegen insuline degludec en/of liraglutide veroorzaken. In zeldzame gevallen kan de aanwezigheid van dergelijke antilichamen een aanpassing in de dosis Xultophy noodzakelijk maken om zo een neiging tot hyper- of hypoglykemie te corrigeren. Slechts enkele patiënten ontwikkelden na behandeling met Xultophy insuline degludec-specifieke antilichamen die een kruisreactie veroorzaken met humane insuline of antilichamen tegen liraglutide. De vorming van antilichamen is niet in verband gebracht met een verminderde werkzaamheid van Xultophy.

#### Acute pancreatitis

Acute pancreatitis is waargenomen bij het gebruik van GLP-1-receptoragonisten, waaronder liraglutide. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis. Als er een vermoeden van pancreatitis is, moet toediening van Xultophy worden gestaakt. Als acute pancreatitis wordt bevestigd, mag Xultophy niet meer opnieuw worden toegediend.

#### Schildklierbijwerkingen

Schildklierbijwerkingen, zoals struma, werden gemeld in klinische studies met GLP-1-receptoragonisten, waaronder liraglutide, en in het bijzonder bij patiënten met een al bestaande schildklieraandoening. Xultophy dient daarom met de nodige voorzichtigheid gebruikt te worden bij deze patiënten.

#### Inflammatoire darmziekte en diabetische gastroparese

Er is geen ervaring met Xultophy bij patiënten met inflammatoire darmziekte (IBD), en diabetische gastroparese. Xultophy wordt daarom bij deze patiënten niet aanbevolen.

#### Dehydratie

Klachten en verschijnselen van dehydratie, inclusief nierinsufficiëntie en acuut nierfalen, werden gemeld in klinische studies met GLP-1-receptoragonisten, inclusief liraglutide, een component in Xultophy. Patiënten die behandeld worden met Xultophy dienen geïnformeerd te worden over het potentiële risico op dehydratie met betrekking tot gastro-intestinale bijwerkingen en dienen voorzorgsmaatregelen te nemen om een vochttekort te voorkomen.

### Vermijden van medicatiefouten

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om altijd het etiket op de pen te controleren vóór elke injectie om onbedoelde verwisselingen van Xultophy met andere injecteerbare middelen voor diabetes te vermijden.

Patiënten moeten het aantal ingestelde eenheden op het dosisaflaesvenster van de pen visueel controleren. Daarom is het een vereiste voor patiënten die zichzelf injecteren, dat ze het dosisaflaesvenster op de pen kunnen lezen. Blinden of slechtzienden moeten worden geïnstrueerd om altijd hulp/ondersteuning te vragen van een andere persoon met een goed gezichtsvermogen en die geoefend is in het gebruik van het insulinetoedieningssysteem.

Om doseerfouten en mogelijke overdosering te voorkomen mogen patiënten en zorgverleners nooit een injectiespuit gebruiken om het geneesmiddel op te trekken uit de patroon van de gevulde pen.

In het geval van een verstopte naald moet de patiënt de instructies volgen die beschreven staan in de rubriek 'instructies voor het gebruik' van de bijsluiter (zie rubriek 6.6).

### Aspiratie in verband met algemene anesthesie of diepe sedatie

Er zijn gevallen van pulmonale aspiratie gemeld bij patiënten die GLP-1-receptoragonisten toegediend kregen tijdens algehele anesthesie of diepe sedatie. Daarom moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op residuale maaginhoud als gevolg van vertraagde maaglediging (zie rubriek 4.8) alvorens over te gaan tot procedures met algemene anesthesie of diepe sedatie.

### Niet onderzochte populaties

De overschakeling naar Xultophy van doses < 20 en > 50 eenheden basale insuline is niet onderzocht.

Er is geen therapeutische ervaring bij patiënten met congestief hartfalen *New York Heart Association* (NYHA) klasse IV en Xultophy wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten.

### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Farmacodynamische interacties

Er is geen onderzoek naar interacties met Xultophy uitgevoerd. Een aantal stoffen beïnvloedt het glucosemetabolisme en om die reden is mogelijk een dosisaanpassing van Xultophy vereist.

De volgende stoffen kunnen de behoefte aan Xultophy van de patiënt verlagen:  
Antidiabetica, monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), bètablokkers, angiotensine-converterend enzymremmers (ACE-remmers), salicylaten, anabole steroïden en sulfonamiden.

De volgende stoffen kunnen de behoefte aan Xultophy van de patiënt verhogen:  
Orale anticonceptiva, thiaziden, glucocorticoïden, schildklierhormonen, sympathicomimetica, groeihormonen en danazol.

Bètablokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie maskeren.  
Octreotide/lanreotide kan de behoefte aan Xultophy verhogen of verlagen.  
Alcohol kan het hypoglykemisch effect van Xultophy versterken of verminderen.

### Farmacokinetische interacties

*In vitro* gegevens suggereren een laag potentieel voor farmacokinetische geneesmiddelinteracties gerelateerd aan CYP-interactie en plasma-eiwitbinding is laag voor zowel liraglutide als insuline degludec.

Het licht vertragende effect van liraglutide op de maaglediging kan de absorptie van tegelijkertijd oraal toegediende geneesmiddelen beïnvloeden. Interactiestudies hebben geen klinisch relevante absorptievertraging getoond.

#### *Warfarine en andere coumarinederivaten*

Er is geen interactiestudie uitgevoerd. Een klinisch relevante interactie met werkzame stoffen met een lage oplosbaarheid of smalle therapeutische index, zoals warfarine, kan niet worden uitgesloten. Bij het instellen van de behandeling met Xultophy bij patiënten die warfarine of andere coumarinederivaten gebruiken, wordt frequentere controle van de INR (internationale genormaliseerde ratio) aanbevolen.

#### *Paracetamol*

Liraglutide veranderde de blootstelling aan paracetamol niet na een enkelvoudige dosis van 1.000 mg. De  $C_{\max}$  van paracetamol daalde met 31% en de mediaanwaarde van de  $t_{\max}$  werd vertraagd met maximaal 15 min. Er is geen dosisaanpassing voor gebruik van paracetamol vereist.

#### *Atorvastatine*

Liraglutide veranderde de totale blootstelling aan atorvastatine niet in een klinisch relevante mate na toediening van een enkelvoudige dosis atorvastatine 40 mg. Er is daarom geen dosisaanpassing voor atorvastatine vereist wanneer dit samen met liraglutide wordt gegeven. De  $C_{\max}$  van atorvastatine daalde met 38% en de mediaanwaarde van de  $t_{\max}$  werd met liraglutide van 1 uur tot 3 uur vertraagd.

#### *Griseofulvine*

Liraglutide veranderde de totale blootstelling aan griseofulvine niet na toediening van een enkelvoudige dosis griseofulvine 500 mg. De  $C_{\max}$  van griseofulvine steeg met 37% terwijl de mediaanwaarde van de  $t_{\max}$  ongewijzigd bleef. Er is geen dosisaanpassing vereist voor griseofulvine en andere verbindingen met een lage oplosbaarheid en een hoge permeabiliteit.

#### *Digoxine*

De toediening van een enkelvoudige dosis digoxine 1 mg met liraglutide resulteerde in een daling van de AUC van digoxine met 16%; de  $C_{\max}$  daalde met 31%. De mediane tijd van digoxine tot de maximale concentratie ( $t_{\max}$ ) werd van 1 uur tot 1,5 uur vertraagd. Op basis van deze resultaten is er geen dosisaanpassing vereist voor digoxine.

#### *Lisinopril*

De toediening van een enkelvoudige dosis lisinopril 20 mg met liraglutide resulteerde in een daling van de AUC van lisinopril met 15%; de  $C_{\max}$  daalde met 27%. De mediaanwaarde van de  $t_{\max}$  van lisinopril werd van 6 uur tot 8 uur vertraagd met liraglutide. Op basis van deze resultaten is er geen dosisaanpassing vereist voor lisinopril.

#### *Orale anticonceptiva*

Liraglutide verlaagde de  $C_{\max}$  van ethinylestradiol en levonorgestrel met respectievelijk 12% en 13% na toediening van een enkelvoudige dosis van een oraal anticonceptivum. De  $t_{\max}$  werd met liraglutide met 1,5 uur vertraagd voor beide verbindingen. Er was geen klinisch relevant effect op de blootstelling van ethinylestradiol of levonorgestrel. De anticonceptieve werking wordt daarom naar verwachting niet beïnvloed bij toediening met liraglutide.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van Xultophy, insuline degludec of liraglutide bij zwangere vrouwen. Indien een patiënte zwanger wenst te worden of indien zwangerschap optreedt, dient de behandeling met Xultophy te worden gestaakt.

Voortplantingsonderzoek bij dieren met insuline degludec duidt niet op verschillen tussen insuline degludec en humane insuline met betrekking tot embryotoxiciteit en teratogeniciteit. Uit dieronderzoek met liraglutide is reproductietoxiciteit gebleken, zie rubriek 5.3. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

### Borstvoeding

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van Xultophy bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of insuline degludec of liraglutide in de moedermelk worden uitgescheiden. Wegens gebrek aan ervaring mag Xultophy niet worden gebruikt wanneer borstvoeding wordt gegeven. Bij ratten werd insuline degludec uitgescheiden in de melk; de concentratie in melk was lager dan in plasma. Uit dieronderzoek is gebleken dat de overgang van liraglutide en metaboliëten met een nauwe structurele verwantschap in de melk laag was. Niet-klinisch onderzoek met liraglutide heeft een aan de behandeling gerelateerde vermindering van de neonatale groei bij zogende jonge ratten aangetoond (zie rubriek 5.3).

### Vruchtbaarheid

Er is geen klinische ervaring met Xultophy met betrekking tot de vruchtbaarheid. Voortplantingsonderzoek met insuline degludec bij dieren duidt niet op negatieve effecten op de vruchtbaarheid. Afgezien van een lichte afname in het aantal levensvatbare innestelingen, zijn in dierstudies met liraglutide geen aanwijzingen gebleken voor schadelijke effecten met betrekking tot vruchtbaarheid.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Het concentratie- en reactievermogen van patiënten kan zijn verminderd als gevolg van hypoglykemie. Dit kan gevaar opleveren in die omstandigheden waar deze vermogens van groot belang zijn (bijvoorbeeld het besturen van voertuigen of bedienen van machines).

Aan patiënten dient geadviseerd te worden om maatregelen te nemen om hypoglykemie te vermijden tijdens het besturen van voertuigen. Dit is vooral belangrijk voor patiënten met verminderde of afwezige herkenning van de waarschuwingssymptomen van hypoglykemie of voor patiënten die frequente episoden van hypoglykemie hebben. Onder dergelijke omstandigheden dient overwogen te worden of het raadzaam is een voertuig te besturen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het klinische onderzoeksprogramma voor Xultophy omvatte ongeveer 1.900 patiënten die werden behandeld met Xultophy.

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met Xultophy waren hypoglykemie en gastro-intestinale bijwerkingen (zie rubriek ‘Beschrijving van bepaalde bijwerkingen’ hieronder).



## Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen van Xultophy zijn onderverdeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1. Bijwerkingen gemeld in gecontroleerde fase 3 studies**

| MedDRA<br>Systeem/orgaanklasse                           | Frequentie  | Bijwerking                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immuunsysteemaandoeningen                                | Soms        | Urticaria                                                                                                                                |
|                                                          | Soms        | Overgevoeligheid                                                                                                                         |
|                                                          | Niet bekend | Anafylactische reactie                                                                                                                   |
| Voedings- en<br>stofwisselingsstoornissen                | Zeer vaak   | Hypoglykemie                                                                                                                             |
|                                                          | Vaak        | Verminderde eetlust                                                                                                                      |
|                                                          | Soms        | Dehydratie                                                                                                                               |
| Zenuwstelselaandoeningen                                 | Vaak        | Duizeligheid                                                                                                                             |
|                                                          | Soms        | Dysgeusie                                                                                                                                |
| Maagdarmsstelselaandoeningen                             | Vaak        | Misselijkheid, diarree, braken, obstipatie, dyspepsie, gastritis, abdominale pijn, gastro-oesofageale refluxziekte, abdominale distensie |
|                                                          | Soms        | Oprispings, flatulentie                                                                                                                  |
|                                                          | Niet bekend | Pancreatitis (inclusief necrotiserende pancreatitis)<br>Vertraagde maaglediging†<br>Ingewandenobstructie†                                |
| Lever- en galaandoeningen                                | Soms        | Cholelithiasis                                                                                                                           |
|                                                          | Soms        | Cholecystitis                                                                                                                            |
| Huid- en<br>onderhuidaandoeningen                        | Soms        | Rash                                                                                                                                     |
|                                                          | Soms        | Pruritus                                                                                                                                 |
|                                                          | Soms        | Verworven lipodystrofie                                                                                                                  |
|                                                          | Niet bekend | Cutane amyloïdose†                                                                                                                       |
| Algemene aandoeningen en<br>toedieningsplaatsstoornissen | Vaak        | Reactie op de injectieplaats                                                                                                             |
|                                                          | Niet bekend | Perifeer oedeem                                                                                                                          |
| Onderzoeken                                              | Vaak        | Verhoogde lipase                                                                                                                         |
|                                                          | Vaak        | Verhoogde amylase                                                                                                                        |
|                                                          | Soms        | Verhoogde hartslag                                                                                                                       |

† ADR (Adverse Drug Reaction) afkomstig van postmarketing bronnen.

## Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

### *Hypoglykemie*

Hypoglykemie kan optreden wanneer de dosis Xultophy hoger is dan de behoefte. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot verlies van het bewustzijn en/of insulteren en kan een tijdelijke of permanente beschadiging van de hersenfunctie of zelfs de dood tot gevolg hebben. De symptomen van hypoglykemie treden meestal plotseling op. Deze symptomen kunnen zijn: koud zweet, een koude bleke huid, vermoeidheid, zenuwachtigheid of tremor, angstgevoelens, ongewone vermoeidheid of zwakte, verwardheid, concentratiestoornissen, sufheid, overmatig hongergevoel, visusstoornissen, hoofdpijn, misselijkheid en hartkloppingen. Voor frequenties van hypoglykemie, zie rubriek 5.1.

### *Allergische reacties*

Allergische reacties (zich uitend in verschijnselen en symptomen als urticaria (0,3% van de patiënten behandeld met Xultophy), rash (0,7%), pruritus (0,5%) en/of zwelling van het gezicht (0,2%)) zijn gemeld voor Xultophy. Een aantal gevallen van anafylactische reacties met bijkomende symptomen zoals hypotensie, palpitations, dyspneu en oedeem zijn gemeld na het in de handel brengen van liraglutide. Anafylactische reacties zijn potentieel levensbedreigend.

### *Gastro-intestinale bijwerkingen*

Gastro-intestinale bijwerkingen kunnen aan het begin van de behandeling met Xultophy vaker voorkomen en nemen bij het voortzetten van de behandeling meestal binnen enkele dagen of weken af. Misselijkheid is gemeld bij 7,8% van de patiënten en was bij de meeste patiënten van voorbijgaande aard. Het aandeel van de patiënten dat op een willekeurig punt in de behandeling per week misselijkheid heeft gemeld was lager dan 4%. Diarree en braken zijn gemeld bij respectievelijk 7,5% en 3,9% van de patiënten. De frequentie van misselijkheid en diarree was ‘vaak’ voor Xultophy en ‘zeer vaak’ voor liraglutide. Daarnaast zijn obstipatie, dyspepsie, gastritis, abdominale pijn, gastro-oesofageale refluxziekte, abdominale distensie, oprisping, flatulentie en verminderde eetlust gemeld bij maximaal 3,6% van de patiënten die werden behandeld met Xultophy.

### *Reacties op de injectieplaats*

Reacties op de injectieplaats (waaronder hematoom, pijn, bloeding, erytheem, knobbeltjes, zwelling, verkleuring, pruritus, warm gevoel en verdikking op de injectieplaats) zijn gemeld bij 2,6% van de patiënten die werden behandeld met Xultophy. Deze reacties waren meestal mild en voorbijgaand van aard en verdwenen normaliter tijdens het voortzetten van de behandeling.

### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Lipodystrofie (waaronder lipohypertrofie, lipoatrofie) en cutane amyloïdose kunnen optreden op de injectieplaats en kunnen de plaatselijke insuline-absorptie vertragen. Het continue afwisselen van de injectieplaats binnen eenzelfde gebied kan helpen deze reacties te verminderen of te voorkomen (zie rubriek 4.4).

### *Verhoogde hartfrequentie*

Een gemiddelde stijging in hartfrequentie ten opzichte van de uitgangswaarde met 2 tot 3 slagen per minuut is waargenomen in klinische studies met Xultophy. In de LEADER studie werd er geen klinische langetermijnpact gezien van verhoogde hartfrequentie op het risico op cardiovasculaire events bij liraglutide (een component van Xultophy) (zie rubriek 5.1).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering van Xultophy.

Hypoglykemie kan ontstaan als meer Xultophy wordt toegediend dan de patiënt nodig heeft:

- Episoden van milde hypoglykemie kunnen worden behandeld door orale toediening van glucose of andere suikerhoudende producten. Het wordt daarom aanbevolen dat de patiënt altijd suikerhoudende producten bij zich heeft.
- Episoden van ernstige hypoglykemie, waarbij de patiënt niet in staat is zichzelf te behandelen, kunnen worden behandeld met glucagon, dat intramusculair, subcutaan of intranasaal wordt toegediend door iemand die daarin geoefend is, of door intraveneuze toediening van glucose door medisch personeel. Glucose moet intraveneus worden toegediend wanneer de patiënt niet binnen 10 tot 15 minuten reageert op glucagon. Om een recidief te voorkomen, wordt het aanbevolen de patiënt oraal koolhydraten toe te dienen wanneer deze weer bij bewustzijn is.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diabetesmiddelen. Insulines en analogen voor injectie, langwerkend. ATC-code: A10AE56.

#### Werkingmechanisme

Xultophy is een combinatieproduct dat bestaat uit insuline degludec en liraglutide met complementaire werkingmechanismen voor verbetering van de glykemische controle.

Insuline degludec is een basale insuline die na subcutane injectie oplosbare multihexameren vormt, dit resulteert in een depot waaruit insuline degludec continu en langzaam in de circulatie wordt geabsorbeerd. Dit leidt tot een vlak en stabiel glucoseverlagend effect van insuline degludec met een lage dag-tot-dag variabiliteit in de insulinewerking.

Insuline degludec bindt specifiek aan de humane insulinereceptor, wat resulteert in dezelfde farmacologische effecten als humane insuline.

Het bloedglucoseverlagende effect van insuline degludec is het gevolg van een verbeterde opname van glucose na binding van insuline aan de receptoren op spier- en vetcellen en de gelijktijdige remming van de glucoseafgifte vanuit de lever.

Liraglutide is een GLP-1-analoog (Glucagon-Like Peptide-1) met 97% sequentiehomologie met humaan GLP-1 dat zich bindt aan de GLP-1-receptor (GLP-1R) en deze activeert. Na subcutane toediening is de verlengde werking gebaseerd op drie mechanismen: zelfassociatie, wat resulteert in trage absorptie, binding aan albumine en hogere enzymatische stabiliteit ten opzichte van dipeptidyl peptidase-IV-enzymen (DPP-IV) en neutrale endopeptidase-enzymen (NEP), wat resulteert in een lange plasmahalfwaardetijd.

De werking van liraglutide wordt mogelijk gemaakt via een specifieke interactie met GLP-1-receptoren en verbetert de glykemische controle door middel van verlaging van de nuchtere en postprandiale bloedglucoseconcentraties. Liraglutide stimuleert de insulinesecretie en verlaagt een ongewenst hoge glucagonsecretie op een glucoseafhankelijke manier. Bij hoge bloedglucoseconcentraties wordt zo de insulinesecretie gestimuleerd en de glucagonsecretie geremd. Omgekeerd vermindert liraglutide tijdens hypoglykemie de insulinesecretie terwijl de glucagonsecretie niet wordt belemmerd. Het mechanisme voor het verlagen van de bloedglucoseconcentratie zorgt ook voor een lichte vertraging van de maaglediging.

Liraglutide verlaagt het lichaamsgewicht en de lichaamsvetmassa via mechanismen die betrekking hebben op een verminderd hongergevoel en een verlaagde energie-inname.

GLP-1 is een fysiologische regulator van de eetlust en voedselinname maar het exacte werkingmechanisme is niet volledig duidelijk. In dierstudies leidde de perifere toediening van liraglutide tot opname in specifieke delen van de hersenen die betrokken zijn bij de regulatie van de eetlust, waar liraglutide de belangrijkste verzadigingssignalen verhoogde en de belangrijkste hongersignalen verminderde via specifieke activatie van de GLP-1R hetgeen leidt tot een lager lichaamsgewicht.

GLP-1-receptoren komen ook tot uitdrukking op specifieke locaties in het hart, vaatstelsel, immuunsysteem en in de nieren. In muismodellen voor atherosclerose voorkwam liraglutide progressie van aortaplaque en verminderde ontsteking in de plaque. Daarbij had liraglutide een gunstig effect op plasmalipides. Liraglutide verminderde niet de grootte van reeds vastgestelde plaques.

## Farmacodynamische effecten

Xultophy heeft een stabiel farmacodynamisch profiel met een werkingsduur die de combinatie reflecteert van de individuele werkingsprofielen van insuline degludec en liraglutide waardoor toediening van Xultophy eenmaal daags op een willekeurig tijdstip van de dag, met of zonder maaltijd, mogelijk is. Xultophy verbetert de glykemische controle door de duurzame verlaging van nuchtere plasmaglucoconcentraties en postprandiale glucoseconcentraties na alle maaltijden.

De postprandiale glucoseverlaging is bevestigd in een 4 uur durend deelonderzoek bij patiënten met onvoldoende glykemische controle met metformine alleen of in combinatie met pioglitazon en die een gestandaardiseerde maaltijd kregen. Xultophy verlaagde de postprandiale plasmaglucosepieken (gemiddeld over 4 uur) significant meer dan insuline degludec. De resultaten waren vergelijkbaar voor Xultophy en liraglutide.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Xultophy werden geëvalueerd in zeven gerandomiseerde, gecontroleerde, fase 3-studies met parallelle groepen in verschillende populaties patiënten met diabetes mellitus type 2 gedefinieerd door voorgaande antidiabetesbehandeling. De comparator-behandelingen bestonden uit basale insuline, therapie met een GLP-1-receptoragonist, placebo en een basaal- bolusregime. De studies duurden 26 weken en er werden tussen 199 en 833 patiënten naar Xultophy gerandomiseerd. Eén studie werd verlengd naar 52 weken. In alle studies werd de startdosering bepaald in lijn met de voorschrijfinformatie en er was een regime voor Xultophy met titratie tweemaal per week (zie tabel 2). Hetzelfde titratiealgoritme werd gebruikt voor de basale insuline comparators. In zes studies toonde Xultophy een klinisch en statistisch significante verbetering van de glykemische controle ten opzichte van de comparators gemeten aan de hand van geglyceerd hemoglobine A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>). Eén studie toonde een vergelijkbare verlaging van HbA<sub>1c</sub> in beide behandelarmen.

**Tabel 2. Titratie van Xultophy**

| Plasmaglucoze vóór ontbijt* |       | Dosisaanpassing (tweemaal per week) |
|-----------------------------|-------|-------------------------------------|
| mmol/l                      | mg/dl | Xultophy (dosiseenheden)            |
| < 4,0                       | < 72  | -2                                  |
| 4,0-5,0                     | 72-90 | 0                                   |
| > 5,0                       | > 90  | +2                                  |

\*Zelfgemeten plasmaglucoze. In de studie waarbij Xultophy werd onderzocht als toevoeging aan sulfonylureumderivaat was het doel 4,0-6,0 mmol/l

- Glykemische controle

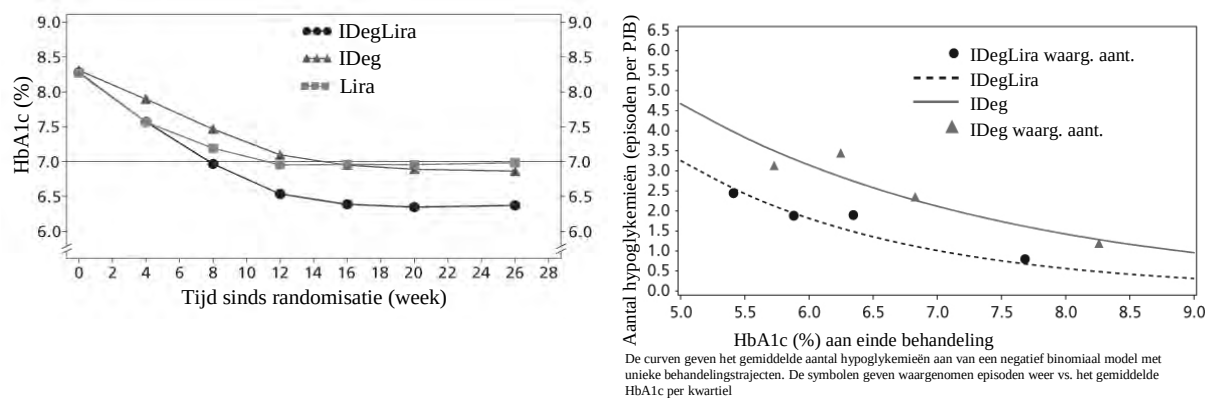
### *Add-on therapie bij orale glucoseverlagende geneesmiddelen*

In een 26 weken durende gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label studie waarbij Xultophy werd toegevoegd aan metformine alleen of in combinatie met pioglitazon, bereikte 60,4% van de patiënten behandeld met Xultophy een HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde van < 7% zonder bevestigde hypoglykemieën na 26 weken behandeling. Dit percentage was significant hoger dan waargenomen met insuline degludec (40,9%, odds ratio 2,28, p < 0,0001) en was vergelijkbaar met het percentage dat werd waargenomen met liraglutide (57,7%, odds ratio 1,13, p=0,3184). De belangrijkste resultaten van de studie zijn vermeld in afbeelding 1 en tabel 3.

Het aantal bevestigde hypoglykemieën was lager met Xultophy dan met insuline degludec, ongeacht de glykemische controle, zie afbeelding 1. Het aantal ernstige hypoglykemieën per patiëntjaren blootstelling (percentage patiënten), gedefinieerd als een episode waarbij de patiënt hulp van derden nodig had, was 0,01 (2 patiënten op een totaal van 825 patiënten) voor Xultophy, 0,01 (2 patiënten op een totaal van 412 patiënten) voor insuline degludec en 0,00 (0 patiënten op een totaal van 412 patiënten) voor liraglutide. Het aantal nachtelijke hypoglykemieën was vergelijkbaar voor Xultophy en behandeling met insuline degludec.

Patiënten die werden behandeld met Xultophy ondervonden in het algemeen minder gastro-intestinale klachten dan patiënten die werden behandeld met liraglutide. Dit kan te wijten zijn aan de langzamere verhoging van de dosis van de liraglutide-component tijdens het instellen van de behandeling met Xultophy in vergelijking met gebruik van alleen liraglutide.

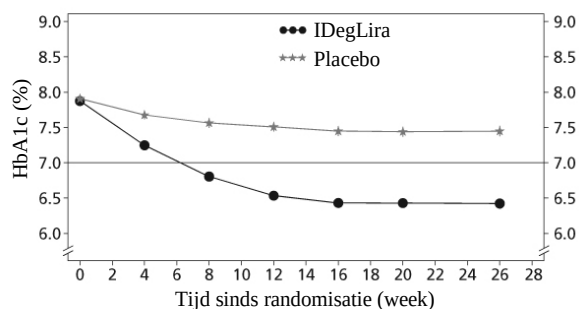
De werkzaamheid en veiligheid van Xultophy bleven gehandhaafd tot en met 52 weken behandeling. De verlaging in HbA<sub>1c</sub> vanaf de start van de studie tot 52 weken was met Xultophy 1,84%, met een geschat behandelingsverschil van -0,65% ten opzichte van liraglutide ( $p < 0,0001$ ) en -0,46% ten opzichte van insuline degludec ( $p < 0,0001$ ). Het lichaamsgewicht daalde met 0,4 kg met een geschat behandelingsverschil tussen Xultophy en insuline degludec van -2,80 kg ( $p < 0,0001$ ). Het aantal bevestigde hypoglykemieën bleef gelijk met 1,8 hypoglykemieën per patiëntjaar blootstelling. De significante verlaging van het totale risico op bevestigde hypoglykemieën ten opzichte van insuline degludec bleef gelijk.



IDegLira = Xultophy, IDeg = insuline degludec, Lira = liraglutide, waarg. aant. = waargenomen aantal, PJB=patiëntjaren blootstelling

### Afbeelding 1. Gemiddelde HbA<sub>1c</sub> (%) per behandelingsweek (links) en het aantal bevestigde hypoglykemieën per patiëntjaar blootstelling vs. het gemiddelde HbA<sub>1c</sub> (%) (rechts) bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met onvoldoende glykemische controle met metformine alleen of in combinatie met pioglitazon

Xultophy als toevoeging aan sulfonyleureumderivaat alleen of in combinatie met metformine is onderzocht in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie van 26 weken. De belangrijkste resultaten van de studie zijn vermeld in afbeelding 2 en tabel 3.



IDegLira = Xultophy

### Afbeelding 2. Gemiddelde HbA<sub>1c</sub> (%) per behandelingsweek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met onvoldoende glykemische controle met sulfonyleureumderivaat alleen of in combinatie met metformine

Het aantal ernstige hypoglykemieën per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten) was 0,02 (2 patiënten op een totaal van 288 patiënten) voor Xultophy en 0,00 (0 patiënten op een totaal van 146 patiënten) voor placebo.

**Tabel 3. Resultaten op week 26 – Add-on therapie bij orale glucoseverlagende geneesmiddelen**

|                                                                                               | Add-on bij metformine ± pioglitazon |                                       |                                    | Add-on bij sulfonylureumderivaat ± metformine |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|
|                                                                                               | Xultophy                            | Insuline degludec                     | Liraglutide                        | Xultophy                                      | Placebo                            |
| <b>N</b>                                                                                      | 833                                 | 413                                   | 414                                | 289                                           | 146                                |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                                                   |                                     |                                       |                                    |                                               |                                    |
| Uitgangswaarde→Einde studie                                                                   | 8,3→6,4                             | 8,3→6,9                               | 8,3→7,0                            | 7,9→6,4                                       | 7,9→7,4                            |
| Gemiddelde verandering                                                                        | -1,91                               | -1,44                                 | -1,28                              | -1,45                                         | -0,46                              |
| Geschat verschil                                                                              |                                     | -0,47 <sup>AB</sup> [-0,58; -0,36]    | -0,64 <sup>AB</sup> [-0,75; -0,53] |                                               | -1,02 <sup>AB</sup> [-1,18; -0,87] |
| <b>Patiënten (%) die HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% bereikten</b>                                   |                                     |                                       |                                    |                                               |                                    |
| Alle patiënten                                                                                | 80,6                                | 65,1                                  | 60,4                               | 79,2                                          | 28,8                               |
| Geschatte odds ratio                                                                          |                                     | 2,38 <sup>B</sup> [1,78; 3,18]        | 3,26 <sup>B</sup> [2,45; 4,33]     |                                               | 11,95 <sup>B</sup> [7,22; 19,77]   |
| <b>Patiënten (%) die HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5% bereikten</b>                                    |                                     |                                       |                                    |                                               |                                    |
| Alle patiënten                                                                                | 69,7                                | 47,5                                  | 41,1                               | 64,0                                          | 12,3                               |
| Geschatte odds ratio                                                                          |                                     | 2,82 <sup>B</sup> [2,17; 3,67]        | 3,98 <sup>B</sup> [3,05; 5,18]     |                                               | 16,36 <sup>B</sup> [9,05; 29,56]   |
| <b>Aantal bevestigde hypoglykemieën* per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten)</b> |                                     |                                       |                                    |                                               |                                    |
| Geschatte ratio                                                                               | 1,80 (31,9%)                        | 2,57 (38,6%)                          | 0,22 (6,8%)                        | 3,52 (41,7%)                                  | 1,35 (17,1%)                       |
|                                                                                               |                                     | 0,68 <sup>AC</sup> [0,53; 0,87]       | 7,61 <sup>B</sup> [5,17; 11,21]    |                                               | 3,74 <sup>B</sup> [2,28; 6,13]     |
| <b>Lichaamsgewicht (kg)</b>                                                                   |                                     |                                       |                                    |                                               |                                    |
| Uitgangswaarde→Einde studie                                                                   | 87,2→86,7                           | 87,4→89,0                             | 87,4→84,4                          | 87,2→87,7                                     | 89,3→88,3                          |
| Gemiddelde verandering                                                                        | -0,5                                | 1,6                                   | -3,0                               | 0,5                                           | -1,0                               |
| Geschat verschil                                                                              |                                     | -2,22 <sup>AB</sup> [-2,64; -1,80]    | 2,44 <sup>B</sup> [2,02; 2,86]     |                                               | 1,48 <sup>B</sup> [0,90; 2,06]     |
| <b>FPG (mmol/l)</b>                                                                           |                                     |                                       |                                    |                                               |                                    |
| Uitgangswaarde→Einde studie                                                                   | 9,2→5,6                             | 9,4→5,8                               | 9,0→7,3                            | 9,1→6,5                                       | 9,1→8,8                            |
| Gemiddelde verandering                                                                        | -3,62                               | -3,61                                 | -1,75                              | -2,60                                         | -0,31                              |
| Geschat verschil                                                                              |                                     | -0,17 [-0,41; 0,07]                   | -1,76 <sup>B</sup> [-2,0; -1,53]   |                                               | -2,30 <sup>B</sup> [-2,72; -1,89]  |
| <b>Dosis einde studie</b>                                                                     |                                     |                                       |                                    |                                               |                                    |
| Insuline degludec (eenheden)                                                                  | 38                                  | 53                                    | -                                  | 28                                            | -                                  |
| Liraglutide (mg)                                                                              | 1,4                                 | -                                     | 1,8                                | 1,0                                           | -                                  |
| Geschat verschil, insuline degludec-dosis                                                     |                                     | -14,90 <sup>AB</sup> [-17,14; -12,66] |                                    |                                               | -                                  |

Uitgangswaarde, einde studiewaarden en veranderingswaarden werden verkregen met de 'Last observation carried forward' analysemethode. Het betrouwbaarheidsinterval van 95% is opgenomen tussen '[]'

\*Bevestigde hypoglykemie is gedefinieerd als ernstige hypoglykemie (episode waarbij de patiënt hulp van derden nodig had) en/of lichte hypoglykemie (plasmaglucose < 3,1 mmol/l ongeacht symptomen)

<sup>A</sup> Eindpunten met bevestigde superioriteit van Xultophy vs. comparator

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

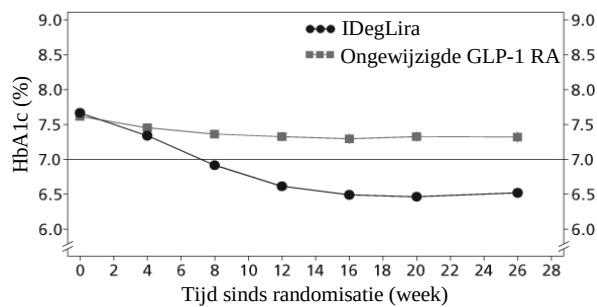
<sup>C</sup> p < 0,05

In een open-label studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van Xultophy en insuline glargine 100 eenheden/ml werden vergeleken, beide als toevoeging aan SGLT2i ± OAD, was Xultophy na 26 weken superieur aan insuline glargine in het verlagen van het gemiddelde HbA<sub>1c</sub> met 1,9% (van 8,2% tot 6,3%) versus 1,7% (van 8,4% tot 6,7%) met een geschat behandelingsverschil van -0,36% [-0,50; -0,21]. Vergeleken met de uitgangswaarde resulteerde Xultophy in een ongewijzigd gemiddeld lichaamsgewicht in vergelijking met een gemiddelde gewichtstoename van 2,0 kg voor patiënten die werden behandeld met insuline glargine (geschat behandelingsverschil -1,92 kg [95% BI: -2,64 -1,19]). Het percentage patiënten met ernstige of bloedglucose bevestigde symptomatische hypoglykemie was 12,9% in de Xultophy-groep en 19,5% in de insuline glargine-groep (geschatte behandelingsratio 0,42 [95% BI: 0,23; 0,75]). De gemiddelde dagelijkse insulinedosis aan het einde van de studie was 36 eenheden voor patiënten behandeld met Xultophy en 54 eenheden voor patiënten behandeld met insuline glargine.

### *Overschakelen van behandeling met GLP-1-receptoragonisten*

Overschakelen van behandeling met GLP-1-receptoragonisten naar Xultophy vergeleken met ongewijzigde behandeling met een GLP-1-receptoragonist (gedoseerd in overstemming met de voorschrijfinformatie) is onderzocht in een 26 weken durende gerandomiseerde, open-label studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende gereguleerd waren met een GLP-1-receptoragonist en metformine alleen (74,2%) of in combinatie met pioglitazon (2,5%), sulfonyleureumderivaten (21,2%) of beide (2,1%).

De belangrijkste resultaten van de studie zijn vermeld in afbeelding 3 en tabel 4.



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

### **Afbeelding 3. Gemiddelde HbA<sub>1c</sub> (%) per behandelingsweek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met onvoldoende glykemische controle met GLP-1-receptoragonisten**

Het aantal ernstige hypoglykemieën per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten) was 0,01 (1 patiënt op een totaal van 291 patiënten) voor Xultophy en 0,00 (0 patiënten op een totaal van 199 patiënten) voor GLP-1-receptoragonisten.

**Tabel 4. Resultaten op week 26 – overschakeling van GLP-1-receptoragonisten**

|                                                                                               | Overschakeling van GLP-1-receptoragonisten |                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                               | Xultophy                                   | GLP-1-receptoragonist                                                              |
| <b>N</b>                                                                                      | 292                                        | 146                                                                                |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                                                   |                                            |                                                                                    |
| Uitgangswaarde→Einde studie                                                                   | 7,8→6,4                                    | 7,7→7,4                                                                            |
| Gemiddelde verandering                                                                        | -1,3                                       | -0,3                                                                               |
| Geschat verschil                                                                              |                                            | -0,94 <sup>AB</sup> [-1,11; -0,78]                                                 |
| <b>Patiënten (%) die HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% bereikten</b>                                   |                                            |                                                                                    |
| Alle patiënten                                                                                | 75,3                                       | 35,6                                                                               |
| Geschatte odds ratio                                                                          |                                            | 6,84 <sup>B</sup> [4,28; 10,94]                                                    |
| <b>Patiënten (%) die HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5% bereikten</b>                                    |                                            |                                                                                    |
| Alle patiënten                                                                                | 63,0                                       | 22,6                                                                               |
| Geschatte odds ratio                                                                          |                                            | 7,53 <sup>B</sup> [4,58; 12,38]                                                    |
| <b>Aantal bevestigde hypoglykemieën* per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten)</b> |                                            |                                                                                    |
|                                                                                               | 2,82 (32,0%)                               | 0,12 (2,8%)                                                                        |
| Geschatte ratio                                                                               |                                            | 25,36 <sup>B</sup> [10,63; 60,51]                                                  |
| <b>Lichaamsgewicht (kg)</b>                                                                   |                                            |                                                                                    |
| Uitgangswaarde→Einde studie                                                                   | 95,6→97,5                                  | 95,5→94,7                                                                          |
| Gemiddelde verandering                                                                        | 2,0                                        | -0,8                                                                               |
| Geschat verschil                                                                              |                                            | 2,89 <sup>B</sup> [2,17; 3,62]                                                     |
| <b>FPG (mmol/l)</b>                                                                           |                                            |                                                                                    |
| Uitgangswaarde→Einde studie                                                                   | 9,0→6,0                                    | 9,4→8,8                                                                            |
| Gemiddelde verandering                                                                        | -2,98                                      | -0,60                                                                              |
| Geschat verschil                                                                              |                                            | -2,64 <sup>B</sup> [-3,03; -2,25]                                                  |
| <b>Dosis einde studie</b>                                                                     |                                            |                                                                                    |
| Insuline degludec (eenheden)                                                                  | 43                                         | GLP-1-receptoragonist dosis werd ongewijzigd voorgezet t.o.v. de uitgangssituatie. |
| Liraglutide (mg)                                                                              | 1,6                                        |                                                                                    |
| Geschat verschil, insuline degludec-dosis                                                     |                                            |                                                                                    |

Uitgangswaarde, einde studiewaarden en veranderingswaarden werden verkregen met de 'Last observation carried forward' analysemethode. Het betrouwbaarheidsinterval van 95% is opgenomen tussen '[]'

\*Bevestigde hypoglykemie is gedefinieerd als ernstige hypoglykemie (episode waarbij de patiënt hulp van derden nodig had) en/of lichte hypoglykemie (plasmagluucose < 3,1 mmol/l ongeacht symptomen)

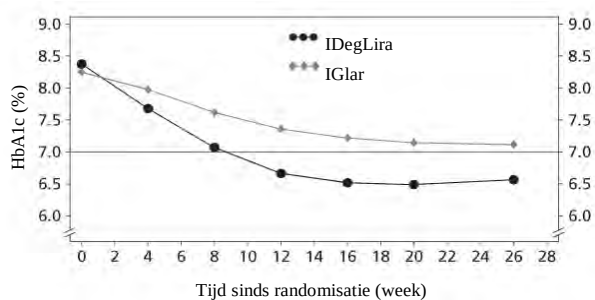
<sup>A</sup> Eindpunten met bevestigde superioriteit van Xultophy vs. comparator

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

#### Overschakelen van behandeling met basale insuline

Overschakelen van behandeling met insuline glargine (100 eenheden/ml) naar Xultophy of verdere intensivering van insuline glargine bij patiënten met onvoldoende controle op insuline glargine (20-50 eenheden) en metformine werd onderzocht in een 26 weken durende studie. In de studie was de maximaal toegestane dosis 50 dosiseenheden voor Xultophy, terwijl er geen maximum dosis was voor insuline glargine. 54,3% van de patiënten behandeld met Xultophy bereikte de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde van < 7% zonder bevestigde hypoglykemieën vergeleken met 29,4% van de patiënten behandeld met insuline glargine (odds ratio 3,24, p < 0,001).

De belangrijkste resultaten van de studie zijn vermeld in afbeelding 4 en tabel 5.



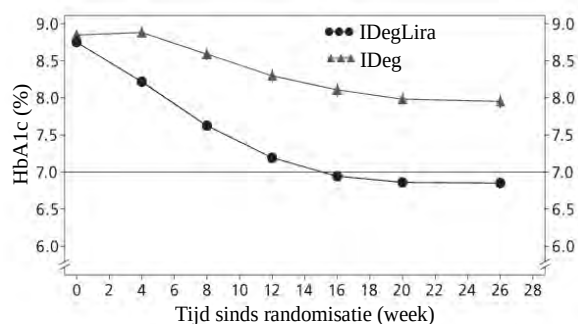
IDegLira=Xultophy, IGlar=insuline glargine

**Afbeelding 4. Gemiddelde HbA<sub>1c</sub> (%) per behandelingsweek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met onvoldoende glykemische controle met insuline glargine**



Het aantal ernstige hypoglykemieën per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten) was 0,00 (0 patiënten op een totaal van 278 patiënten) voor Xultophy en 0,01 (1 patiënt op een totaal van 279 patiënten) voor insuline glargine. Het aantal nachtelijke hypoglykemieën was significant lager met Xultophy vergeleken met insuline glargine (geschatte behandelingsratio 0,17,  $p < 0,001$ ).

In een tweede studie werd de overschakeling van basale insuline naar Xultophy of insuline degludec onderzocht. Dit was een 26 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij patiënten met onvoldoende controle op basale insuline (20-40 eenheden) en metformine alleen of in combinatie met sulfonyleureumderivaten/gliniden. Het gebruik van basale insuline en sulfonyleureumderivaten/gliniden werd bij randomisatie stopgezet. De maximaal toegestane dosis was 50 dosiseenheden Xultophy en 50 eenheden insuline degludec. 48,7% van de patiënten behandeld met Xultophy bereikte de HbA<sub>1c</sub>-streefwaarde van  $< 7\%$  zonder bevestigde hypoglykemieën. Dit was een significant groter percentage dan waargenomen bij insuline degludec (15,6%, odds ratio 5,57,  $p < 0,0001$ ). De belangrijkste resultaten van de studie zijn vermeld in afbeelding 5 en tabel 5.



IDegLira = Xultophy, IDeg = insuline degludec

#### **Afbeelding 5. Gemiddelde HbA<sub>1c</sub> (%) per behandelingsweek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met onvoldoende glykemische controle met basale insuline**

Het aantal ernstige hypoglykemieën per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten) was 0,01 (1 patiënt op een totaal van 199 patiënten) voor Xultophy en 0,00 (0 patiënten op een totaal van 199 patiënten) voor insuline degludec. Het aantal nachtelijke hypoglykemieën was vergelijkbaar tussen behandeling met Xultophy en behandeling met insuline degludec.

**Tabel 5. Resultaten op week 26 – Overschakeling van basale insuline**

|                                                                                                                  | Overschakeling van insuline glargine (100 eenheden/ml) |                                                              | Overschakeling van basale insuline (NPH, insuline detemir, insuline glargine) |                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                                                  | Xultophy                                               | Insuline glargine, geen gemaximeerde dosis                   | Xultophy                                                                      | Insuline degludec, maximaal 50 eenheden toegestaan     |
| <b>N</b>                                                                                                         | 278                                                    | 279                                                          | 199                                                                           | 199                                                    |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b><br>Uitgangswaarde→Einde studie<br>Gemiddelde verandering<br>Geschat verschil         | 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>Patiënten (%) die HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% bereikten</b><br>Alle patiënten<br>Geschatte odds ratio            | 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>Patiënten (%) die HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5% bereikten</b><br>Alle patiënten<br>Geschatte odds ratio             | 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>Aantal bevestigde hypoglykemieën* per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten)</b><br>Geschatte ratio | 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>Lichaamsgewicht (kg)</b><br>Uitgangswaarde→Einde studie<br>Gemiddelde verandering<br>Geschat verschil         | 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 (mmol/l)</b><br>Uitgangswaarde→Einde studie<br>Gemiddelde verandering<br>Geschat verschil                 | 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>Dosis einde studie</b><br>Insuline (eenheden)<br>Liraglutide (mg)<br>Geschat verschil, basale insulinedosis   | 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]                         |

Uitgangswaarde, einde studiewaarden en veranderingswaarden werden verkregen met de 'Last observation carried forward' analysemethode. Het betrouwbaarheidsinterval van 95% is opgenomen tussen '[]'

\*Bevestigde hypoglykemie is gedefinieerd als ernstige hypoglykemie (episode waarbij de patiënt hulp van derden nodig had) en/of lichte hypoglykemie (plasmaglucoze < 3,1 mmol/l ongeacht symptomen)

<sup>A</sup> Eindpunten met bevestigde superioriteit van Xultophy vs. Comparator

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

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

<sup>D</sup> De gemiddelde dosis insuline glargine voorafgaand aan de studie was 32 eenheden

Behandeling met Xultophy vergeleken met een basaal-bolus insulinerégime bestaande uit basale insuline (insuline glargine 100 eenheden/ml) in combinatie met bolusinsuline (insuline aspart) onderzocht in een 26 weken durende studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende regulatie bereikten met insuline glargine en metformine toonde een vergelijkbare verlaging van het HbA<sub>1c</sub> in de twee groepen (gemiddelde waarde van 8,2% tot 6,7% in beide groepen). In beide groepen behaalde 66%-67% een HbA<sub>1c</sub> < 7%. Vergeleken met de uitgangswaarde was er een gemiddelde afname van het lichaamsgewicht van 0,9 kg met Xultophy en een gemiddelde toename van 2,6 kg bij patiënten die werden behandeld met een basaal-bolus regime en het geschatte behandelingsverschil was -3,57 kg [95% BI: -4,19; -2,95]. Het percentage patiënten dat ernstige of bloedglucose-bevestigde symptomatische hypoglykemie ervaarde was 19,8% in de Xultophy-groep en 52,6% in de basaal-bolus insulinegroep. De geschatte rate ratio was 0,11 [95% BI: 0,08 -0,17]. De totale dagelijkse insulinedosis aan het einde van de studie was 40 eenheden bij patiënten behandeld met Xultophy en 84 eenheden

(52 eenheden basale insuline en 32 eenheden bolusinsuline) bij patiënten behandeld met een basaal-bolus insulinerégime.

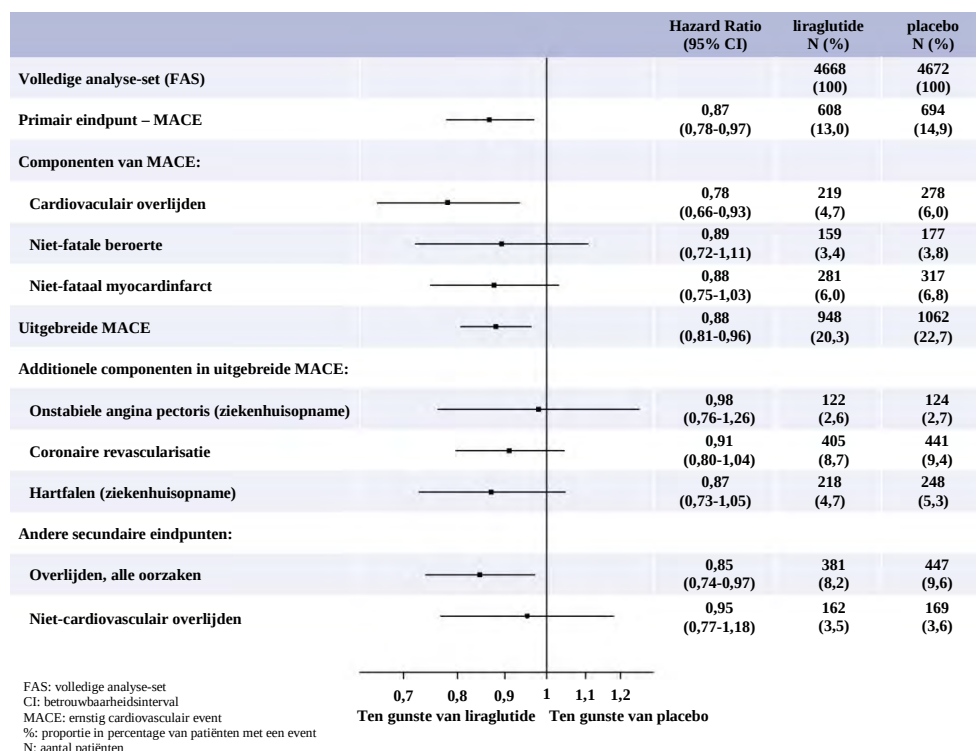
- Cardiovasculaire veiligheid

Er zijn geen cardiovasculaire uitkomstenstudies uitgevoerd met Xultophy.

#### Liraglutide (Victoza)

De *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)*-studie was een multicenter, placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische studie. 9.340 patiënten werden willekeurig toegewezen aan ofwel liraglutide (4.668) of placebo (4.672), beide als toevoeging aan de standaardbehandeling voor HbA<sub>1c</sub> en cardiovasculaire (CV) risicofactoren. De primaire uitkomst of vitale status aan het einde van de studie was beschikbaar voor 99,7% en 99,6% van de deelnemers gerandomiseerd naar respectievelijk liraglutide en placebo. De duur van de observatie was minimaal 3,5 jaar en maximaal 5 jaar. De studiepopulatie bestond uit patiënten  $\geq 65$  jaar ( $n=4.329$ ) en  $\geq 75$  jaar ( $n=836$ ) en patiënten met lichte ( $n=3.907$ ), matig ernstige ( $n=1.934$ ) of ernstige ( $n=224$ ) nierinsufficiëntie. De gemiddelde leeftijd was 64 jaar en de gemiddelde BMI was 32,5 kg/m<sup>2</sup>. De gemiddelde duur van diabetes was 12,8 jaar.

Het primaire eindpunt was de tijd sinds randomisering tot het eerste optreden van een ernstig cardiovasculair event (*major adverse cardiovascular events* - MACE): cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. Liraglutide was superieur in het voorkomen van MACE versus placebo (afbeelding 6).



**Afbeelding 6 Forestplot van analyses van de individuele cardiovasculaire event types – FAS-populatie**

Er werd een verlaging van het HbA<sub>1c</sub> geobserveerd vanaf de start van de studie tot maand 36 bij liraglutide versus placebo, als aanvulling op de standaardbehandeling (-1,16% versus -0,77%; geschat behandelingsverschil [*estimated treatment difference*; ETD] -0,40% [-0,45; -0,34]).

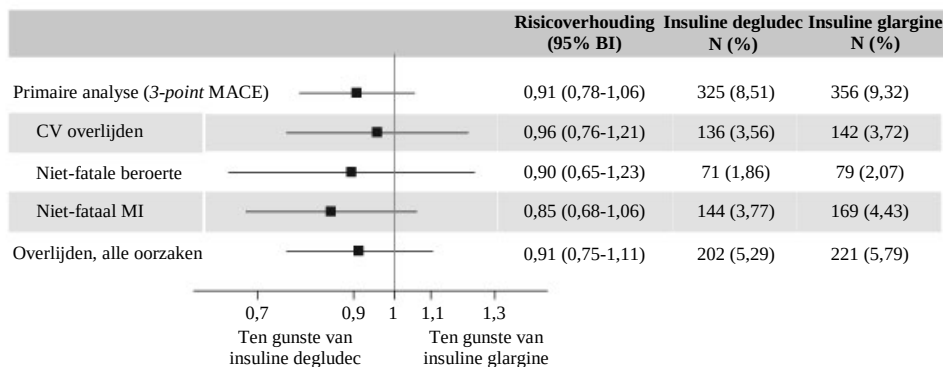
#### Insuline degludec (Tresiba)

DEVOTE was een gerandomiseerde, dubbelblinde en *event-driven* klinische studie met een mediane duur van 2 jaar waarbij de cardiovasculaire veiligheid van insuline degludec vergeleken werd met

insuline glargine (100 eenheden/ml) bij 7.637 patiënten met diabetes mellitus type 2 en een hoog cardiovasculair risico.

De primaire analyse was de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van één van drie ernstige cardiovasculaire events (*major adverse cardiovascular events* – MACE), gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. De studie was ontworpen als een non-inferioriteitsstudie, waarbij insuline degludec werd vergeleken met insuline glargine, om de vooraf gespecificeerde marge van 1,3 voor de risicoverhouding (*hazard-ratio* – HR) van MACE uit te sluiten. De cardiovasculaire veiligheid van insuline degludec in vergelijking tot insuline glargine werd bevestigd (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (afbeelding 7).

Bij de start van de studie was in beide behandelingsgroepen het HbA<sub>1c</sub> 8,4% en na 2 jaar was deze 7,5% bij zowel insuline degludec als insuline glargine.



N: Aantal personen met een eerste EAC bevestigde gebeurtenis gedurende de studie. %: Percentage van personen met een eerste EAC bevestigde gebeurtenis ten opzichte van het aantal gerandomiseerde personen. EAC: onafhankelijke beoordelingscommissie. CV: cardiovasculair. MI: myocardinfarct. BI: 95% betrouwbaarheidsinterval.

### Afbeelding 7 Forestplot van analyse van de samengestelde 3-point MACE en individuele cardiovasculaire eindpunten in DEVOTE

- Insuline secretie/bètacelfunctie

Xultophy verbetert de bètacelfunctie in vergelijking met insuline degludec zoals gemeten met het homeostasemodel voor de bètacelfunctie (HOMA-β). Verbeterde insulinesecretie vergeleken met insuline degludec als reactie op een gestandaardiseerde maaltijdtest is aangetoond bij 260 patiënten met diabetes type 2 na 52 weken behandeling. Voor de periode na de 52 behandelweken zijn geen gegevens beschikbaar.

- Bloeddruk

Bij patiënten met onvoldoende glykemische controle met metformine alleen of in combinatie met pioglitazon verlaagde Xultophy de gemiddelde systolische bloeddruk met 1,8 mmHg vergeleken met een verlaging van 0,7 mmHg met insuline degludec en 2,7 mmHg met liraglutide. Bij patiënten met onvoldoende glykemische controle met sulfonyleureumderivaten alleen of in combinatie met metformine was de verlaging 3,5 mmHg met Xultophy en 3,2 mmHg met placebo. De verschillen waren niet statistisch significant. In drie studies bij patiënten met onvoldoende glykemische controle met basale insuline werd de systolische bloeddruk: verlaagd met 5,4 mmHg met Xultophy en 1,7 mmHg met insuline degludec, met een statistisch significant geschat behandelingsverschil van -3,71 mmHg (p = 0,0028); verlaagd met 3,7 mmHg met Xultophy vs. 0,2 mmHg met insuline glargine, met een statistisch significant geschat behandelingsverschil van -3,57 mmHg (p < 0,001); verlaagd met 4,5 mmHg met Xultophy vs. 1,16 mmHg met insuline glargine 100 eenheden/ml plus insuline aspart, met een statistisch significant geschat behandelingsverschil van -3,70 mmHg (p = 0,0003).

## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xultophy in alle subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetische eigenschappen van insuline degludec en liraglutide werden in het algemeen niet op een klinisch relevante manier beïnvloed wanneer toegediend in de vorm van Xultophy vergeleken met afzonderlijke injecties met insuline degludec en liraglutide.

Het volgende overzicht bevat farmacokinetische eigenschappen van Xultophy, tenzij is aangegeven dat de gegevens betrekking hebben op toediening van insuline degludec of liraglutide alleen.

### Absorptie

De totale blootstelling aan insuline degludec bleef na toediening van Xultophy of insuline degludec alleen gelijk, terwijl de  $C_{\max}$  steeg met 12%. De totale blootstelling aan liraglutide bleef na toediening van Xultophy of liraglutide alleen gelijk, terwijl de  $C_{\max}$  daalde met 23%. De verschillen worden niet klinisch relevant geacht omdat Xultophy wordt ingesteld en getitreerd overeenkomstig de streefwaarden voor bloedglucose van de individuele patiënt.

Blootstelling aan insuline degludec en liraglutide nam proportioneel toe met de Xultophy-dosis binnen het volledige dosisbereik op basis van een farmacokinetische populatieanalyse.

Het farmacokinetisch profiel van Xultophy is consistent met een eenmaaldaagse dosis en een steady state concentratie van insuline degludec en liraglutide wordt na 2-3 dagen dagelijkse toediening bereikt.

### Distributie

Insuline degludec en liraglutide worden in sterkte mate gebonden aan plasma-eiwitten (respectievelijk > 99% en > 98%).

### Biotransformatie

#### *Insuline degludec*

De afbraak van insuline degludec is vergelijkbaar met die van humane insuline. Geen van de gevormde metabolieten is actief.

#### *Liraglutide*

Gedurende 24 uur na toediening van een enkelvoudige dosis van radioactief gemerkte [ $^3\text{H}$ ]-liraglutide aan gezonde personen, was de meest voorkomende component in plasma het intacte liraglutide. Er werden in geringere mate twee metabolieten in plasma aangetroffen ( $\leq 9\%$  en  $\leq 5\%$  van de totale blootstelling aan plasmaradioactiviteit). Liraglutide wordt op vergelijkbare wijze als grote eiwitten gemetaboliseerd, zonder dat een specifiek orgaan is geïdentificeerd als belangrijkste eliminatieweg.

### Eliminatie

De halfwaardetijd van insuline degludec is ongeveer 25 uur en de halfwaardetijd van liraglutide is ongeveer 13 uur.

### Specifieke doelgroepen

#### *Ouderen*

Op basis van de resultaten van farmacokinetische populatiegegevensanalyse bij volwassen patiënten

tot een leeftijd van 83 jaar die werden behandeld met Xultophy, had leeftijd geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van Xultophy.

#### *Geslacht*

Op basis van de resultaten van farmacokinetische populatiegegevensanalyse, had geslacht geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van Xultophy.

#### *Ras*

Op basis van de resultaten van farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten uit blanke, zwarte, Indiase, Aziatische en Latijns-Amerikaanse groepen, had ras geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van Xultophy.

#### *Nierinsufficiëntie*

##### *Insuline degludec*

Er zijn wat betreft farmacokinetische eigenschappen van insuline degludec geen verschillen waargenomen tussen gezonde personen en patiënten met nierinsufficiëntie.

##### *Liraglutide*

De blootstelling aan liraglutide was verminderd bij patiënten met nierinsufficiëntie in vergelijking met personen met een normale nierfunctie. Blootstelling aan liraglutide werd verlaagd met respectievelijk 33%, 14%, 27% en 26% bij patiënten met lichte (creatinineklaring, CrCl 50-80 ml/min), matige (CrCl 30-50 ml/min) en ernstige (CrCl < 30 ml/min) nierinsufficiëntie en bij personen met *End stage*-nierziekte (ESRD) die werden gedialyseerd.

Evenzo hadden patiënten met diabetes type 2 en matig ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 30-59 ml/min) in een 26 weken durende klinische studie een 26% lagere blootstelling aan liraglutide in vergelijking met patiënten met diabetes type 2 met een normale nierfunctie of lichte nierinsufficiëntie in een aparte studie.

#### *Leverinsufficiëntie*

##### *Insuline degludec*

Er zijn wat betreft farmacokinetische eigenschappen van insuline degludec geen verschillen waargenomen tussen gezonde personen en patiënten met leverinsufficiëntie.

##### *Liraglutide*

De farmacokinetiek van liraglutide werd geëvalueerd bij patiënten met een verschillende mate van leverinsufficiëntie in een onderzoek met een enkelvoudige dosis. Blootstelling aan liraglutide was 13-23% lager bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde personen. De blootstelling was significant lager (44%) bij patiënten met een ernstig afgenomen leverfunctie (Child Pugh-score > 9).

#### Pediatrische patiënten

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met Xultophy bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Het niet-klinische onderzoeksprogramma voor insuline degludec/liraglutide bestond uit centrale onderzoeken naar combinatietoxiciteit van maximaal 90 dagen bij een enkele relevante diersoort (Wistar-ratten) ter ondersteuning van het klinische onderzoeksprogramma. Lokale tolerantie werd beoordeeld bij konijnen en varkens.

Niet-klinische veiligheidsgegevens duiden niet op een veiligheidsrisico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

Lokale weefselreacties in de twee onderzoeken bij respectievelijk konijnen en varkens, bleven beperkt tot lichte ontstekingsreacties.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met de combinatie van insuline degludec/liraglutide naar carcinogenese, mutagenese of verminderde vruchtbaarheid. De volgende gegevens zijn gebaseerd op onderzoeken met insuline degludec en liraglutide afzonderlijk.

#### *Insuline degludec*

Niet-klinische gegevens duiden niet op een veiligheidsrisico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

De verhouding tussen de mitogene en metabole potentie van insuline degludec is ongewijzigd ten opzichte van humane insuline.

#### *Liraglutide*

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, of genotoxiciteit. Bij 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudies bij ratten en muizen werden niet-letale C-celtumoren in de schildklier waargenomen. Bij ratten kon geen NOAEL ('no observed adverse effect level') waargenomen. Deze tumoren werden niet waargenomen bij apen die 20 maanden werden behandeld. Deze resultaten bij knaagdieren worden veroorzaakt door een niet-genotoxisch, specifiek GLP-1-receptorgemedieerd mechanisme waarvoor knaagdieren bijzonder gevoelig zijn. De relevantie voor de mens is waarschijnlijk klein maar kan niet volledig uitgesloten worden. Er zijn geen andere behandelingsgerelateerde tumoren waargenomen.

Onderzoeken bij dieren duiden niet op direct schadelijke effecten ten aanzien van vruchtbaarheid maar wel op een licht verhoogde, vroege embryosterfte bij de hoogste dosis. Toediening van liraglutide halverwege de zwangerschap verminderde het gewicht van de moeder en de foetusgroei, met gelijksoortige effecten op de ribben bij ratten en skeletverandering bij konijnen. Neonatale groei verminderde bij ratten die werden blootgesteld aan liraglutide. Dit duurde voort in de periode na het spenen in de groep die de hoogste dosis kreeg. Het is onbekend of de verminderde groei van de jongen wordt veroorzaakt door een lagere melkinname door een direct GLP-1-effect of door een verminderde melkproductie bij de moeder door een verminderde calorie-inname.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Glycerol

Fenol

Zinkacetaat

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Stoffen die aan Xultophy worden toegevoegd, kunnen leiden tot afbraak van de werkzame stoffen.

Xultophy mag niet worden toegevoegd aan infusievloeistoffen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na ingebruikname kan het geneesmiddel gedurende 21 dagen worden bewaard bij een maximumtemperatuur van 30°C. Het geneesmiddel moet 21 dagen na ingebruikname worden weggegooid.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor ingebruikname: bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Uit de buurt houden van het vrieselement. Niet in de vriezer bewaren. Houd de dop op de voorgevulde pen ter bescherming tegen licht.

Na ingebruikname: bewaren beneden 30°C of bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Houd de dop op de voorgevulde pen ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ingebruikname, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

3 ml oplossing in een patroon (type 1 glas) met een zuiger (halobutyl) en een stop (halobutyl/polyisopreen) in een voorgevulde wegwerpen voor meervoudig gebruik gemaakt van polypropyleen, polycarbonaat en acrylonitril-butadien-styreen.

Verpakkingsgrootten van 1, 3, 5 en een multiverpakking met 10 (2 verpakkingen van 5) voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De voorgevulde pen is ontworpen voor gebruik met NovoTwist of NovoFine injectienaalden met een maximale lengte van 8 mm en een minimale dikte van 32G.

De voorgevulde pen mag maar door één persoon worden gebruikt.

Xultophy mag niet worden gebruikt indien de oplossing niet helder en kleurloos is.

Xultophy dat bevroren is geweest, mag niet worden gebruikt.

Voor elk gebruik moet altijd een nieuwe naald worden bevestigd. Naalden mogen niet worden hergebruikt. De patiënt moet na elke injectie de naald weggooien.

In het geval van een verstopte naald moet de patiënt de instructies volgen die beschreven staan in de rubriek 'instructies voor het gebruik' van de bijsluiter.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor gedetailleerde gebruiksaanwijzing, zie de bijsluiter.



**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2014  
Datum van laatste verlenging: 8 juli 2019

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME  
STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR  
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN  
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE  
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN  
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING  
TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET  
GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stoffen

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

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal voorafgaand aan het in de handel brengen voorlichtingsmaterialen verspreiden onder alle artsen en verpleegkundigen van wie wordt verwacht dat ze bij de behandeling en het management van patiënten met diabetes betrokken zullen zijn en aan alle apothekers van wie wordt verwacht dat zij Xultophy zullen afleveren.

De vergunninghouder zal de uiteindelijke inhoud en de wijze van verspreiding van de voorlichtingsmaterialen samen met een communicatieplan, in overleg met de nationale registratieautoriteit in elke lidstaat vaststellen voorafgaand aan de verspreiding van de voorlichtingsmaterialen in elke lidstaat.

Het voorlichtingsmateriaal is bedoeld om het besef te vergroten over het feit dat Xultophy een vaste combinatie van insuline degludec en liraglutide (een op GLP-1 gebaseerd product) bevat en om het risico op medicatiefouten met Xultophy te minimaliseren.

De vergunninghouder zal ervoor zorgdragen dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden geïnformeerd dat alle patiënten aan wie Xultophy is voorgeschreven, moeten worden getraind in het juiste gebruik van de voorgevulde pen voordat Xultophy wordt voorgeschreven of afgeleverd.

Het voorlichtingsmateriaal moet het volgende bevatten:

- samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter;
- brochure voor medisch personeel die de volgende belangrijke elementen moet bevatten:
  - dit product bevat een vaste combinatie van insuline degludec plus liraglutide (een op GLP-1 gebaseerd product), dat een nieuw behandelingsparadigma in de behandeling van patiënten met diabetes type 2 vormt. In deze context, moeten relevante voorzorgen zoals beschreven in de SmPC worden benadrukt.
  - een duidelijke uitleg van de dosering van het product en de betekenis van 'dosiseenheid' met verwijzing naar de dosis van elke component voor elke dosis-stap.
  - een herinnering aan de noodzaak om alle medicatiefouten, ongeacht of deze hebben geleid tot een bijwerking, te melden.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **BUITENVERPAKKING**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xultophy 100 eenheden/ml + 3,6 mg/ml oplossing voor injectie  
insuline degludec + liraglutide

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN**

Eén voorgevulde pen bevat 300 eenheden insuline degludec en 10,8 mg liraglutide in 3 ml oplossing  
1 ml oplossing bevat 100 eenheden insuline degludec en 3,6 mg liraglutide.  
Eén dosiseenheid bevat 1 eenheid insuline degludec en 0,036 mg liraglutide

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

glycerol, fenol, zinkacetaat, zoutzuur en natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) en water voor injecties

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

1x3 ml

3x3 ml

5x3 ml

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Aanbevolen voor gebruik met NovoTwist of NovoFine naalden voor eenmalig gebruik.  
Naalden zijn niet bijgesloten.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor subcutaan gebruik.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

#### **7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG**

Gebruik uitsluitend een heldere, kleurloze oplossing.  
Alleen voor gebruik door één persoon.  
Oplossing niet uit de pen optrekken

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP/

Na ingebruikname: binnen 21 dagen gebruiken.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Na ingebruikname: bewaren beneden 30°C of bewaren in de koelkast.

Houd de dop op de pen ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Gooi de naald weg na elke injectie

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Denemarken

**12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/947/001 1 voorgevulde pen

EU/1/14/947/002 3 voorgevulde pennen

EU/1/14/947/003 5 voorgevulde pennen

**13. PARTIJNUMMER**

Charge:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

xultophy



|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b> |
|-------------------------------------------------------|

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**PENETIKET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG**

Xultophy 100 eenheden/ml + 3,6 mg/ml oplossing voor injectie  
insuline degludec + liraglutide  
s.c. gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP/

**4. PARTIJNUMMER**

Charge:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

3 ml

**6. OVERIGE**

Novo Nordisk A/S

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****MULTIVERPAKKING ETIKET (met blue box)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xultophy 100 eenheden/ml + 3,6 mg/ml oplossing voor injectie  
insuline degludec + liraglutide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN**

Eén voorgevulde pen bevat 300 eenheden insuline degludec en 10,8 mg liraglutide in 3 ml oplossing  
1 ml oplossing bevat 100 eenheden insuline degludec en 3,6 mg liraglutide.  
Eén dosiseenheid bevat 1 eenheid insuline degludec en 0,036 mg liraglutide

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

glycerol, fenol, zinkacetaat, zoutzuur en natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) en water voor  
injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

Multiverpakking: 10 (2 verpakkingen van 5) voorgevulde pennen van 3 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Aanbevolen voor gebruik met NovoTwist of NovoFine naalden voor eenmalig gebruik.  
Naalden zijn niet bijgesloten.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG**

Gebruik uitsluitend een heldere, kleurloze oplossing.  
Alleen voor gebruik door één persoon.  
Oplossing niet uit de pen optrekken

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP/

Na ingebruikname: binnen 21 dagen gebruiken.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Na ingebruikname: bewaren beneden 30°C of bewaren in de koelkast.

Houd de dop op de pen ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Gooi de naald weg na elke injectie

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Denemarken

**12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/947/004 10 (2x5) voorgevulde pennen

**13. PARTIJNUMMER**

Charge:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

xultophy

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

|                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****BUITENVERPAKKING MULTIVERPAKKING (zonder blue box)****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Xultophy 100 eenheden/ml + 3,6 mg/ml oplossing voor injectie  
insuline degludec + liraglutide

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN**

Eén voorgevulde pen bevat 300 eenheden insuline degludec en 10,8 mg liraglutide in 3 ml oplossing  
1 ml oplossing bevat 100 eenheden insuline degludec en 3,6 mg liraglutide.  
Eén dosiseenheid bevat 1 eenheid insuline degludec en 0,036 mg liraglutide

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

glycerol, fenol, zinkacetaat, zoutzuur en natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) en water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie

5 voorgevulde pennen van 3 ml. Onderdeel van een multiverpakking, niet voor afzonderlijke verkoop.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Aanbevolen voor gebruik met NovoTwist of NovoFine naalden voor eenmalig gebruik.  
Naalden zijn niet bijgesloten.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor subcutaan gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG**

Gebruik uitsluitend een heldere, kleurloze oplossing.  
Alleen voor gebruik door één persoon.  
Oplossing niet uit de pen optrekken

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP/

Na ingebruikname: binnen 21 dagen gebruiken.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Na ingebruikname: bewaren beneden 30°C of bewaren in de koelkast.

Houd de dop op de pen ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Gooi de naald weg na elke injectie.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Denemarken

**12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/14/947/004 10 (2x5) voorgevulde pennen

**13. BATCHNUMMER**

Charge:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

xultophy

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

|                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Xultophy 100 eenheden/ml + 3,6 mg/ml oplossing voor injectie** insuline degludec + liraglutide

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Xultophy en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Xultophy en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Waarvoor wordt Xultophy gebruikt?**

Xultophy wordt gebruikt om de bloedglucosespiegel (suikerspiegel) te verbeteren bij volwassenen met diabetes mellitus type 2. U heeft diabetes doordat uw lichaam:

- niet voldoende insuline aanmaakt om de suikerwaarde in uw bloed te reguleren, of
- niet in staat is om de insuline goed te gebruiken.

##### **Hoe werkt Xultophy?**

Xultophy bevat twee werkzame stoffen die uw lichaam helpen de bloedsuikerspiegel te reguleren:

- insuline degludec – een langwerkende basale insuline die uw bloedsuikerspiegel verlaagt.
- liraglutide – een ‘GLP-1-analoog’ die uw lichaam helpt meer insuline aan te maken tijdens de maaltijd en die de hoeveelheid suiker die uw lichaam zelf aanmaakt, verlaagt.

##### **Xultophy en orale geneesmiddelen voor diabetes**

Xultophy wordt gebruikt met orale geneesmiddelen voor diabetes (zoals metformine, pioglitazon en sulfonyleumderivaten). Het wordt voorgeschreven als deze geneesmiddelen (alleen gebruikt of samen met GLP-1-behandeling of samen met basale insuline) niet genoeg zijn om uw bloedsuikerspiegel te reguleren.

##### **Als u GLP-1-behandeling gebruikt**

U moet uw behandeling met GLP-1 stoppen voordat u begint met Xultophy.

##### **Als u insuline gebruikt**

U moet uw behandeling met insuline stoppen voordat u begint met Xultophy.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Als u ook een sulfonylureumderivaat (zoals glimepiride of glibenclamide) gebruikt, kan uw arts u adviseren uw dosis sulfonylureumderivaat te verlagen, afhankelijk van uw bloedsuikerspiegels.
- Gebruik Xultophy niet als u diabetes mellitus type 1 heeft of als u ketoacidose heeft (een aandoening met ophoping van zuur in het bloed).
- Het gebruik van Xultophy wordt niet aanbevolen voor patiënten met inflammatoire darmziekte of vertraagde maaglediging (diabetische gastroparese).
- Als u weet dat u een operatie moet ondergaan waarbij u onder narcose zal worden gehouden (slapen), vertel het uw arts dan dat u Xultophy gebruikt.

Wees u vooral bewust van de volgende situaties wanneer u Xultophy gebruikt:

- lage bloedsuiker (hypoglykemie) -als uw bloedsuiker laag is, volg dan het advies in rubriek 4 “Lage bloedsuiker (hypoglykemie)”.
- hoge bloedsuiker (hyperglykemie) -als uw bloedsuiker hoog is, volg dan het advies in rubriek 4 “Hoge bloedsuiker (hyperglykemie)”.
- verzeker uzelf ervan dat u het juiste medicijn gebruikt -controleer voor elke injectie altijd het penetiket om onbedoelde verwarring tussen Xultophy en andere producten te voorkómen.

### **Wat u moet weten voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken:**

Informeer uw arts als:

- u problemen ervaart met uw ogen. Snelle verbeteringen in de bloedsuikerregulatie kunnen gedurende korte tijd leiden tot verergering van een oogaandoening door diabetes. Verbeteringen op de lange termijn in de bloedsuikerregulatie kunnen de oogproblemen verlichten.
- u een schildklieraandoening heeft of had.

### **Wat u moet weten terwijl u dit geneesmiddel gebruikt:**

- informeer uw arts als u ernstige maagpijn heeft die niet overgaat. Dit kan wijzen op een ontstoken alvleesklier (acute pancreatitis).
- dehydratie (verlies van vocht uit het lichaam) kan ontstaan als u misselijk bent of moet braken, of als u diarree heeft. Het is belangrijk dat u veel vocht drinkt om de dehydratie te stoppen.

### **Huidveranderingen op de injectieplaats**

De injectieplaats dient te worden afgewisseld om veranderingen van het vetweefsel onder de huid, zoals huidverdikking, huidslinking of bulten onder de huid te helpen voorkomen. De insuline werkt mogelijk niet goed als u in een bultig, geslonken of verdikt gebied injecteert (zie rubriek 3 ‘Hoe gebruikt u dit middel?’). Neem contact op met uw arts als u een huidverandering opmerkt in het injectiegebied. Neem contact op met uw arts als u momenteel injecteert in deze aangedane gebieden voordat u in een ander gebied gaat injecteren. Uw arts kan u vragen uw bloedsuikerspiegel nauwlettender te controleren en de dosering van uw insuline of uw andere antidiabetica aan te passen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Dien dit geneesmiddel niet toe aan kinderen of jongeren tot 18 jaar. Er is geen ervaring met het gebruik van Xultophy bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Xultophy nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Bepaalde geneesmiddelen hebben effect op uw bloedsuikerspiegel; daarom moet uw dosis Xultophy mogelijk worden aangepast.

Hieronder worden de belangrijkste geneesmiddelen genoemd die mogelijk invloed hebben op uw behandeling met Xultophy.

**Uw bloedsuikerspiegel kan dalen wanneer u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt:**

- andere geneesmiddelen voor diabetes (tabletten of injecties)
- sulfonamiden - voor infecties
- anabole steroïden - zoals testosteron
- bètablokkers - voor hoge bloeddruk. Deze maken het moeilijker om de waarschuwingsverschijnselen van lage bloedsuiker te herkennen (zie rubriek 4 'Waarschuwingsverschijnselen van een lage bloedsuiker - deze kunnen zich plotseling voordoen')
- acetylsalicylzuur (en geneesmiddelen die 'salicylaten' worden genoemd) - voor pijn en lichte koorts
- monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers) - voor depressie
- ACE-remmers (angiotensine-converterend enzymremmers) - voor sommige hartaandoeningen of hoge bloeddruk.

**Uw bloedsuikerspiegel kan stijgen wanneer u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt:**

- danazol - geneesmiddel dat de ovulatie beïnvloedt
- orale anticonceptiemiddelen - de 'pil' ter voorkoming van zwangerschap
- schildklierhormonen - voor de behandeling van schildklieraandoeningen
- groeihormoon - voor de behandeling van te weinig groeihormoon
- geneesmiddelen die 'glucocorticoiden' worden genoemd, zoals cortison - voor ontstekingen
- geneesmiddelen die 'sympathicomimetica' worden genoemd, zoals epinefrine (adrenaline), salbutamol of terbutaline - voor astma
- plastabletten die 'thiaziden' worden genoemd - voor hoge bloeddruk of wanneer uw lichaam te veel water vasthoudt (vochtretentie).

**Octreotide en lanreotide** -worden gebruikt voor de behandeling van acromegalie (een zeldzame ziekte met te veel groeihormoon). Ze kunnen uw bloedsuikerspiegel laten stijgen of dalen.

**Pioglitazon** - tabletten die worden gebruikt voor de behandeling van diabetes mellitus type 2. Sommige patiënten die al lang diabetes mellitus type 2 hebben en een hartziekte hebben of een beroerte hebben gehad en behandeld werden met pioglitazon en insuline, ontwikkelden hartfalen. Informeer meteen uw arts als u verschijnselen van hartfalen waarneemt, zoals ongewone kortademigheid, een snelle gewichtstoename of plaatselijke zwelling (oedeem).

**Warfarine of andere bloedverdunners** - geneesmiddelen die bloedstolling voorkomen. Informeer uw arts als u warfarine of andere bloedverdunners gebruikt omdat u misschien vaker bloedtesten moet ondergaan om te meten hoe dik uw bloed is (de zogenaamde 'International Normalised Ratio' of INR-test).

**Waarop moet u letten met alcohol?**

Als u alcohol drinkt, kan uw behoefte aan Xultophy wijzigen. Uw bloedsuikerspiegel kan stijgen of dalen. U moet uw bloedsuikerspiegel daarom vaker controleren dan normaal.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Gebruik Xultophy niet als u zwanger bent of zwanger wilt worden. Informeer uw arts als u zwanger bent, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden. Het is niet bekend of Xultophy invloed heeft op de baby.

Gebruik Xultophy niet als u borstvoeding geeft. Het is niet bekend of Xultophy in moedermelk overgaat.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Een lage of hoge bloedsuiker kan invloed hebben op uw vermogen om een voertuig te besturen of gereedschappen te gebruiken of machines te bedienen. Bij een lage of hoge bloedsuiker kan uw concentratie- en reactievermogen worden beïnvloed. Dit kan gevaarlijk zijn voor uzelf of voor anderen. Vraag uw arts of u mag rijden als:

- u vaak een lage bloedsuiker heeft
- u het moeilijk vindt om een lage bloedsuiker te herkennen.

### **Xultophy bevat natrium**

Xultophy bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Als u blind of slechtziend bent en het dosisaflaesvenster op de pen niet kunt lezen, gebruik deze pen dan niet zonder hulp. Vraag hulp van een persoon met goed gezichtsvermogen en die geoefend is in het gebruik van de Xultophy voorgevulde pen.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Uw arts geeft u informatie over:**

- hoeveel Xultophy u per dag nodig heeft
- wanneer u uw bloedsuikerspiegel moet controleren
- hoe u de dosis kunt aanpassen.

Uw dosis Xultophy wordt toegediend in ‘dosiseenheden’. Het dosisaflaesvenster op de pen geeft het aantal dosiseenheden aan.

#### **Het tijdstip van de dosis**

- Gebruik Xultophy elke dag eenmaal, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Kies het tijdstip dat u het beste uitkomt.
- Als de toediening van Xultophy niet elke dag op hetzelfde tijdstip mogelijk is, kan het op een ander tijdstip van de dag worden toegediend. Zorg ervoor dat er minimaal 8 uur tussen de doses zit.
- U hoeft Xultophy niet met een maaltijd te gebruiken.
- Volg altijd het advies van uw arts over de dosis en dosisaanpassing.
- Als u uw gebruikelijke dieet wilt veranderen, raadpleeg dan eerst uw arts, apotheker of verpleegkundige, want een verandering in uw dieet kan uw behoefte aan Xultophy veranderen.

#### **Hoe Xultophy moet worden gebruikt**

Xultophy is een voorgevulde pen met draaibare dosisinstelknop.

- Xultophy wordt toegediend in ‘dosiseenheden’. Het dosisaflaesvenster op de pen geeft het aantal dosiseenheden aan.
- Eén dosiseenheid bevat 1 eenheid insuline degludec en 0,036 mg liraglutide.
- De maximale dagelijkse dosis Xultophy is 50 dosiseenheden (50 eenheden insuline degludec en 1,8 mg liraglutide).

Lees zorgvuldig de “Instructies voor het gebruik” op de achterzijde van deze bijsluiter en gebruik de pen zoals beschreven.

Controleer voordat u het geneesmiddel injecteert altijd of u de juiste pen gebruikt. Deze informatie vindt u op het etiket van de pen.

#### **Hoe te injecteren**

Voordat u Xultophy voor de eerste keer gebruikt, zal uw arts of verpleegkundige laten zien hoe u moet injecteren.

- Xultophy wordt met een injectie onder de huid toegediend (subcutaan). Injecteer dit middel niet in een bloedvat of spier.
- De beste plaatsen om te injecteren zijn de voorzijde van uw dijen, uw bovenarmen of de voorzijde van uw buik.
- Verander iedere dag de plaats in het gebied waar u injecteert om de kans te verkleinen op het

- ontstaan van huidverdikkingen en putjes in de huid (zie rubriek 4).
- Gebruik voor elke injectie altijd een nieuwe naald. Hergebruik van naalden kan de kans op verstopte naalden vergroten, dit kan leiden tot onnauwkeurige dosering. Gooi de naald op veilige wijze weg na elk gebruik.
- Om doseerfouten en mogelijke overdosering te voorkomen mag de oplossing niet met een injectiespuit uit de pen opgetrokken worden.

Gedetailleerde instructies voor het gebruik vindt u op de achterzijde van deze bijsluiter.

#### **Gebruik Xultophy in de volgende gevallen niet:**

- Als de pen is beschadigd of niet op de juiste wijze is bewaard (zie rubriek 5).
- Als de vloeistof die zichtbaar is door het penvenster er niet helder en kleurloos uit ziet.

#### **Gebruik bij oudere patiënten (65 jaar of ouder)**

Xultophy kan worden gebruikt bij oudere patiënten, maar als u een oudere bent, moet u mogelijk uw bloedsuikerspiegel vaker controleren. Bespreek veranderingen van uw dosis met uw arts.

#### **Als u een nier- of leveraandoening heeft**

Als u een nier- of leveraandoening heeft, moet u mogelijk uw bloedsuikerspiegel vaker controleren. Bespreek veranderingen van uw dosis met uw arts.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u te veel Xultophy heeft gebruikt, kan uw bloedsuikerspiegel laag worden (hypoglykemie) of u kunt zich ziek voelen of ziek zijn (misselijkheid of braken). Als uw bloedsuiker laag wordt, zie het advies in rubriek 4 onder “Lage bloedsuiker (hypoglykemie)”.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u een dosis vergeet, injecteert u de gemiste dosis zodra u zich dit realiseert, waarbij er minimaal 8 uur tussen de doses moet zitten. Wanneer u ontdekt dat u uw vorige dosis gemist heeft op het moment dat het tijd is om uw volgende dosis volgens schema toe te dienen, dien dan geen dubbele dosis toe.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Stop niet met het gebruik van Xultophy zonder uw arts te raadplegen. Als u stopt met het gebruik van Xultophy, kan dat leiden tot een zeer hoge bloedsuikerspiegel. Zie het advies in rubriek 4 onder “Hoge bloedsuiker (hyperglykemie)”.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende ernstige bijwerkingen kunnen zich bij dit geneesmiddel voordoen:

- Lage bloedsuiker (zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers). Als uw bloedsuikerspiegel laag wordt, kunt u flauwvallen (bewusteloos raken). Ernstige hypoglykemie kan hersenbeschadiging veroorzaken en kan levensbedreigend zijn. Als u verschijnselen van lage bloedsuiker heeft, neem dan maatregelen om uw bloedsuiker meteen te verhogen. Zie het advies voor “Lage bloedsuiker (hypoglykemie)” verderop in deze rubriek.
- Ernstige allergische reactie (anafylactische reactie) (niet bekend: op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld). Als u een ernstige allergische reactie krijgt op een van de stoffen in Xultophy, stop dan met het gebruik van Xultophy en raadpleeg direct een arts. De verschijnselen van een ernstige allergische reactie zijn:
  - plaatselijke reacties die zich uitbreiden naar andere delen van uw lichaam

- u voelt zich plotseling onwel en zweet
- u heeft moeite met ademen
- u krijgt een snelle hartslag of voelt zich duizelig.

#### **Huidveranderingen op de injectieplaats:**

Als u te vaak op dezelfde plaats insuline injecteert, kan het vetweefsel onder de huid slinken (lipoatrofie) of dikker worden (lipohypertrofie) (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers). Bulten onder de huid kunnen ook worden veroorzaakt door ophoping van een eiwit genaamd amyloïde (cutane amyloïdose; hoe vaak dit voorkomt, is niet bekend). De insuline werkt mogelijk niet goed als u in een bultig gebied injecteert. Verandering van injectieplaats bij elke injectie kan deze huidveranderingen helpen voorkomen.

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Duizeligheid.
- Minder eetlust, misselijkheid of braken, diarree, obstipatie, indigestie (dyspepsie), ontstoken maagslijmvlies (gastritis), buikpijn, brandend maagzuur of opgeblazen gevoel - deze gaan meestal na een paar dagen of weken voorbij.
- Reacties op de injectieplaats. De verschijnselen kunnen zijn blauwe plekken, bloedingen, pijn, roodheid, galbulten, zwelling of jeuk - deze gaan meestal na een paar dagen voorbij. Neem contact op met uw arts indien de injectieplaatsreacties na een paar weken niet zijn verdwenen. Stop met het gebruik van Xultophy en neem direct contact op met een arts als de reacties ernstig worden.
- Verhoging van alvleesklierenzymen zoals lipase en amylase.

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Galbulten (rode bulten op uw huid die soms jeuken).
- Allergische reacties (overgevoeligheid) zoals huiduitslag, jeuk en zwelling van het gezicht.
- Dehydratie (verlies van vocht uit het lichaam). Het is belangrijk dat u veel vocht drinkt om de dehydratie te stoppen.
- Oprispingen (eructatie) en winderigheid (flatulentie).
- Huiduitslag.
- Jeuk.
- Versnelde hartslag.
- Galstenen.
- Ontstoken galblaas.
- Eten en drinken smaakt anders dan normaal.

**Niet bekend** (op basis van de bekende gegevens kan de frequentie niet worden vastgesteld)

- Ontstoken alvleesklier (pancreatitis).
- Voedsel blijft langer dan normaal in de maag (vertraagde maaglediging).
- Zwelling van armen of benen (perifeer oedeem) - wanneer u dit geneesmiddel voor het eerst gebruikt, houdt uw lichaam mogelijk meer water vast dan zou moeten. Dit veroorzaakt zwelling rond uw enkels en andere gewrichten. Dit is meestal van korte duur.
- Verstopping van de darmen. Dit is een ernstige vorm van verstopping met daarbij klachten zoals buikpijn, een opgeblazen gevoel, overgeven, enz.

#### **Algemene effecten van de diabetesbehandeling**

##### **► Lage bloedsuiker (hypoglykemie)**

**Een lage bloedsuiker kan optreden als u:**

- alcohol drinkt
- zich lichamelijk meer inspant dan gewoonlijk
- te weinig eet of een maaltijd overslaat
- te veel Xultophy gebruikt.

### **Waarschuingsverschijnselen van een lage bloedsuiker – deze kunnen zich plotseling voordoen**

Hoofdpijn, onduidelijk spreken, snelle hartslag, koud zweet, koele bleke huid, misselijkheid, erg hongerig zijn, beven, zenuwachtigheid of bezorgdheid, ongewone vermoeidheid, zwakte en slaperigheid of verwardheid, concentratiestoornissen, kortdurende problemen met uw gezichtsvermogen.

### **Wat moet u doen als u een lage bloedsuiker krijgt?**

- Eet druivensuikertabletten of een ander tussendoortje met veel suiker, zoals snoepjes, koekjes of vruchtensap (neem altijd druivensuikertabletten of een tussendoortje met veel suiker mee, voor het geval u ze nodig heeft).
- Meet wanneer mogelijk uw bloedsuiker en neem rust. U moet mogelijk uw bloedsuiker meer dan eens meten omdat verbetering van een lage bloedsuiker misschien niet meteen optreedt.
- Wacht tot de verschijnselen van een lage bloedsuiker zijn verdwenen of tot uw bloedsuikerspiegel stabiel is. Gebruik uw geneesmiddel daarna zoals normaal.

### **Wat moeten anderen doen als u flauwvalt?**

Vertel iedereen met wie u tijd doorbrengt dat u diabetes heeft. Vertel hen wat er zou kunnen gebeuren als uw bloedsuiker laag wordt, waaronder het risico op flauwvallen.

Laat hen weten dat als u flauwvalt, zij het volgende moeten doen:

- u op uw zij leggen
- onmiddellijk medische hulp inroepen
- u **niets** te eten of drinken geven omdat u zou kunnen stikken.

Door glucagon te krijgen, kunt u sneller herstellen van het flauwvallen. Dit kan alleen worden gegeven door iemand die weet hoe het gebruikt moet worden.

- Als u glucagon heeft gekregen, heeft u, zodra u weer bij bewustzijn bent, suiker of een tussendoortje met suiker nodig.
- Wanneer u niet op glucagonbehandeling reageert, moet u worden behandeld in een ziekenhuis.
- Wanneer een langdurige, ernstige lage bloedsuiker niet op tijd behandeld wordt, kan dat leiden tot hersenbeschadiging. Deze hersenbeschadiging kan tijdelijk of blijvend zijn. Deze kan zelfs de dood tot gevolg hebben.

### **Raadpleeg uw arts als:**

- u een zodanig lage bloedsuiker heeft gehad dat u bent flauwgevallen
- u glucagon heeft gebruikt
- u onlangs een aantal keer een lage bloedsuiker heeft gehad.

Misschien moet de dosis Xultophy, de hoeveelheid voedsel die u eet of de mate van lichamelijke inspanning worden aangepast.

### **► Hoge bloedsuiker (hyperglykemie)**

#### **Een hoge bloedsuiker kan optreden als u:**

- alcohol drinkt
- zich minder lichamenlijk inspannt dan gewoonlijk
- meer eet dan gewoonlijk
- een infectie krijgt of koorts
- niet voldoende Xultophy heeft gebruikt, minder Xultophy blijft gebruiken dan u nodig heeft, vergeet om Xultophy te gebruiken of het gebruik van Xultophy stopt zonder te overleggen met uw arts.

### **Waarschuingsverschijnselen van een hoge bloedsuiker - deze doen zich gewoonlijk geleidelijk voor**

Rode en droge huid, slaperigheid of vermoeidheid, droge mond, een adem die naar fruit (aceton) ruikt, vaker plassen, dorst, verlies van eetlust, misselijkheid of braken.

Dit kunnen verschijnselen zijn van een zeer ernstige aandoening, die 'ketoacidose' heet. Dit is een ophoping van zuur in het bloed die wordt veroorzaakt doordat het lichaam vetten afbreekt in plaats van



suiker. Wanneer dit niet wordt behandeld, kan dit leiden tot een diabetisch coma en uiteindelijk de dood.

#### **Wat moet u doen als u een hoge bloedsuiker krijgt?**

- Controleer uw bloedsuikerspiegel.
- Controleer uw bloed of urine op ketonen.
- Roep onmiddellijk medische hulp in.

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de pen en op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

#### **Voor ingebruikname**

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Uit de buurt houden van het vrieselement. Niet in de vriezer bewaren.

#### **Tijdens het gebruik**

Niet in de vriezer bewaren. U kunt Xultophy bij u dragen en tot 21 dagen bij kamertemperatuur (beneden 30°C) of in een koelkast (2°C - 8°C) bewaren. Het product moet 21 dagen na ingebruikname worden weggegooid.

Laat ter bescherming tegen licht de dop altijd op de voorgevulde pen wanneer u deze niet gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

#### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stoffen in dit middel zijn insuline degludec en liraglutide. Elke ml oplossing bevat 100 eenheden insuline degludec en 3,6 mg liraglutide. Elke ongebruikte voorgevulde pen (3 ml) bevat 300 eenheden insuline degludec en 10,8 mg liraglutide.
- De andere stoffen in dit middel zijn glycerol, fenol, zinkacetaat, zoutzuur en natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) en water voor injecties. Zie ook rubriek 2 'Xultophy bevat natrium' voor informatie over natrium.

#### **Hoe ziet Xultophy eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Xultophy is een heldere en kleurloze oplossing.

Verpakkingsgrootten met 1, 3, 5 en een multiverpakking met 10 (2 verpakkingen van 5) pennen van 3 ml. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Denemarken

**Zie nu de ommezijde voor informatie over het gebruik van uw voorgevulde pen.**

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

## Instructies voor het gebruik van Xultophy 100 eenheden/ml + 3,6 mg/ml oplossing voor injectie

**Lees deze gebruiksaanwijzing zorgvuldig** voordat u uw Xultophy voorgevulde pen gebruikt.

**Gebruik de pen niet zonder de juiste training** door uw arts of verpleegkundige.

Begin met het controleren van uw pen en **verzekert u ervan dat de pen Xultophy 100 eenheden/ml + 3,6 mg/ml bevat**. Bekijk vervolgens de onderstaande afbeeldingen om de verschillende onderdelen van uw pen en naald te leren kennen.

**Als u blind of slechtziend bent en het dosisaflaesvenster op de pen niet kunt lezen, gebruik deze pen dan niet zonder hulp.** Vraag hulp van een persoon met een goed gezichtsvermogen en die geoefend is in het gebruik van de Xultophy voorgevulde pen.

**Xultophy is een geneesmiddel dat insuline degludec én liraglutide bevat. Xultophy wordt toegediend in ‘dosiseenheden’.** Eén dosiseenheid bevat 1 eenheid insuline degludec + 0,036 mg liraglutide.

Uw pen is een voorgevulde pen met draaibare dosisinstelknop. De pen bevat 3 ml Xultophy-oplossing. De pen geeft doses van:

- 1 dosiseenheid
- tot een **maximum van 50 dosiseenheden** (50 eenheden insuline degludec + 1,8 mg liraglutide)

Uw pen levert doses in stappen van 1 dosiseenheid.

Bereken niet zelf uw dosis. Het dosisaflaesvenster op de pen geeft het aantal ingestelde dosiseenheden aan.

Uw pen is ontworpen voor gebruik met NovoTwist of NovoFine naalden voor eenmalig gebruik met een maximale lengte van 8 mm en een minimale dikte van 32G. Naalden zijn niet bijgesloten in de verpakking.

### **Belangrijke informatie**

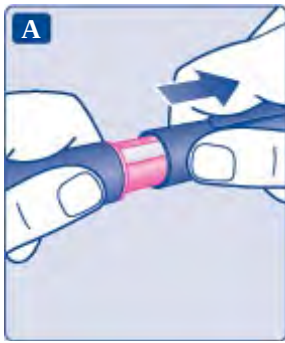
Besteed speciale aandacht aan deze opmerkingen, omdat deze belangrijk zijn voor een veilig gebruik van de pen.

## Xultophy voorgevulde pen en naald (voorbeeld)

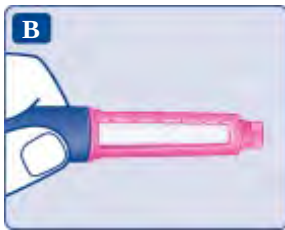


### 1 Uw pen voorbereiden met een nieuwe naald

- **Controleer de naam en kleur van het etiket** van uw pen om er zeker van te zijn dat deze Xultophy bevat. Dit is vooral belangrijk als u meer dan één soort injecteerbaar geneesmiddel gebruikt. Gebruik van het verkeerde geneesmiddel kan schadelijk zijn voor uw gezondheid.
- **Haal de pendop van de pen.**



- **Controleer of de oplossing in de pen helder en kleurloos is.** Kijk door het penvenster. Als de oplossing er troebel uitziet, moet u de pen niet gebruiken.



- **Neem een nieuwe naald** en verwijder het papieren afdekplaatje.



- **Druk de naald recht op de pen. Draai de naald vast.**



- **Haal het buitenste naaldkapje eraf en bewaar deze voor later.** U heeft deze na de injectie nodig om de naald veilig van de pen te halen.



- **Verwijder het binnenste naalddopje en gooi dit weg.** Als u het probeert terug te plaatsen, zou u uzelf per ongeluk aan de naald kunnen prikken. Een druppel oplossing kan aan de naaldpunt verschijnen. Dit is normaal, maar u moet nog steeds de toevoer controleren.  
**Bevestig pas een nieuwe naald** op de pen als u klaar bent om de injectie toe te dienen.

- ⚠ **Gebruik voor iedere injectie altijd een nieuwe naald.**  
Zo kunt u het verstopt raken van de naald, besmetting, infectie en een onjuiste dosis voorkomen.
- ⚠ **Gebruik nooit een verbogen of beschadigde naald.**



## 2 De toevoer controleren

- Draai de instelknop om **2 dosiseenheden in te stellen**. Controleer of het dosisafleesvenster 2 aangeeft.
- Het dosisafleesvenster en de dosisaanwijspijl geven aan hoeveel dosiseenheden Xultophy u instelt.



- Houd de pen met de naald omhoog gericht.  
**Tik** een paar maal **zacht tegen de bovenkant van de pen** om zo eventuele luchtbelletjes naar boven te laten gaan.



- Druk de toedieningsknop in en houd deze ingedrukt** totdat het dosisafleesvenster weer op 0 staat.  
Het cijfer 0 moet op één lijn staan met de dosisaanwijspijl.  
Er moet nu een druppel oplossing aan de naaldpunt verschijnen.

Er kan een kleine druppel achterblijven aan de naaldpunt, maar deze wordt niet geïnjecteerd.

**Als er geen druppel verschijnt**, herhaalt u de stappen **2A** tot en met **2C** maximaal 6 keer. Als er dan nog steeds geen druppel verschijnt, verwisselt u de naald en herhaalt u de stappen **2A** tot en met **2C** nog een keer.

**Als er dan nog steeds geen druppel oplossing verschijnt**, gooit u de pen weg en gebruikt u een nieuwe.

**!** **Controleer altijd of er een druppel verschijnt** aan de naaldpunt voordat u injecteert. U weet dan zeker dat de oplossing doorstroomt. Als er geen druppel verschijnt, injecteert u **geen** geneesmiddel, zelfs niet als een ander getal in het dosisafleesvenster verschijnt. **Het ontbreken van een druppel kan wijzen op een verstopte of beschadigde naald.**

**!** **Het is belangrijk dat u altijd de toevoer controleert voordat u injecteert.** Als u de toevoer niet controleert, injecteert u mogelijk te weinig of helemaal geen geneesmiddel. Dit kan leiden tot een hoge bloedsuikerspiegel.



### 3 Uw dosis instellen

- **Draai de instelknop om de benodigde dosis in te stellen.**  
Het dosisafleesvenster geeft de dosis in dosiseenheden aan. Als u een verkeerde dosis instelt, kunt u de instelknop naar voren of achteren draaien om alsnog de juiste dosis in te stellen.  
U kunt maximaal 50 dosiseenheden instellen met de pen.  
De instelknop verandert het aantal dosiseenheden.  
Alleen het dosisafleesvenster en de dosisaanwijspijl geven aan hoeveel dosiseenheden u per dosis instelt.  
U kunt maximaal 50 dosiseenheden per dosis instellen. Zodra de pen minder dan 50 dosiseenheden bevat, stopt het dosisafleesvenster bij het aantal dosiseenheden dat over is. De instelknop maakt een ander klikgeluid wanneer deze naar voren, naar achteren of voorbij het aantal overgebleven dosiseenheden wordt gedraaid. Tel niet het aantal klikken van de pen.

**!** **Gebruik voordat u het geneesmiddel injecteert altijd het dosisafleesvenster en de dosisaanwijspijl om te zien hoeveel dosiseenheden u heeft ingesteld.**  
Tel niet het aantal klikken van de pen. Als u een verkeerde dosis instelt en injecteert, kunt u een hoge of lage bloedsuikerspiegel krijgen.  
Gebruik de penschaalverdeling niet, deze geeft alleen aan hoeveel oplossing nog ongeveer in de pen zit.



### Hoeveel oplossing is er over?

- De **penschaalverdeling** geeft aan hoeveel oplossing **ongeveer** nog in de pen zit.



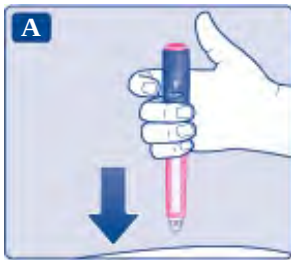
- Als u **precies wilt zien hoeveel oplossing er nog is**, gebruikt u het dosisafleesvenster:  
Draai de instelknop totdat het **dosisafleesvenster stopt**.  
Als 50 wordt weergegeven, zijn er nog **ten minste 50** dosiseenheden in de pen. Als **minder dan 50** wordt weergegeven, geeft het getal aan hoeveel dosiseenheden er nog in de pen zitten.
  - Als u meer geneesmiddel nodig heeft dan er over is in de pen, kunt u uw dosis verdelen over twee pennen.
- !** **Let er goed op dat u zorgvuldig rekt als u uw dosis over twee pennen verdeelt.**  
Als u twijfelt, neemt u de volledige dosis uit een nieuwe pen. Als u de dosis niet goed verdeelt, injecteert u te weinig of te veel geneesmiddel. Hierdoor kan uw bloedsuikerspiegel hoog of laag worden.



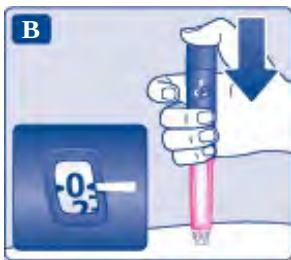
### 4 De dosis injecteren



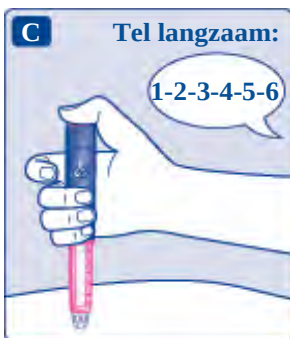
- **Steek de naald in de huid** op de manier die uw arts of verpleegkundige u heeft laten zien.
- **Zorg dat u het dosisafleesvenster kunt zien.** Bedek het dosisafleesvenster niet met uw vingers. Hierdoor kan de injectie namelijk worden onderbroken.



- **Houd de toedieningsknop ingedrukt totdat het dosisafleesvenster op 0 staat.** Het cijfer 0 moet op één lijn staan met de aanwijspijl. U hoort of voelt nu mogelijk een klik.



- **Laat de naald in uw huid zitten nadat het dosisafleesvenster weer op 0 staat en tel langzaam tot 6.**
- Als de naald eerder wordt verwijderd, kunt u een straal oplossing uit de naaldpunt zien komen. Als dat gebeurt, is niet de volledige dosis toegediend en moet u uw bloedsuikerspiegel vaker controleren.



- **Verwijder de naald uit uw huid.** Als de injectieplaats gaat bloeden, drukt u hier zacht tegenaan. Wrijf niet over het gebied.

Na injecteren ziet u mogelijk een druppel oplossing aan de naaldpunt. Dit is normaal en heeft geen invloed op uw dosis.

- ⚠ **Blijf altijd naar het dosisafleesvenster kijken, zodat u weet hoeveel dosiseenheden u injecteert.** Houd de toedieningsknop ingedrukt totdat het dosisafleesvenster op 0 staat. Als het dosisafleesvenster niet op 0 komt te staan, is niet de volledige dosis toegediend. Dit kan leiden tot een hoge bloedsuikerspiegel.

#### **Hoe herkent u een verstopte of beschadigde naald?**

- Als na herhaaldelijk indrukken van de toedieningsknop het dosisafleesvenster niet op 0 komt te staan, heeft u mogelijk een verstopte of beschadigde naald gebruikt.

- In dat geval heeft u **geen** geneesmiddel toegediend gekregen, zelfs niet als het getal in het dosisafleesvenster is veranderd ten opzichte van de ingestelde dosis die u had ingesteld.

**Wat moet u doen met een naald die is verstopt?**

Vervang de naald zoals beschreven in stap 5 en herhaal alle stappen vanaf stap 1: Bereid uw pen voor met een nieuwe naald. Stel de volledige benodigde dosis in.

**Raak het dosisafleesvenster tijdens het injecteren niet aan.** Hierdoor kan de injectie worden onderbroken.

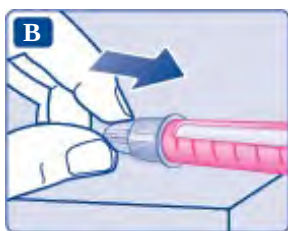


## 5 Na uw injectie

- Leg het **buitenste naaldkapje** op een vlakke ondergrond en **plaats de naaldpunt daarin**, zonder een van beide aan te raken.



- **Druk**, wanneer de naald bedekt is, **het buitenste naaldkapje zorgvuldig volledig aan**.
- **Schroef de naald los** en gooi deze weg volgens de aanwijzingen van uw arts of verpleegkundige.



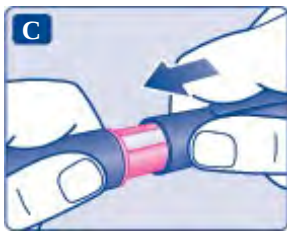
- **Plaats de pendop terug op uw pen** na elk gebruik ter bescherming van de oplossing tegen licht.

**Verwijder na iedere injectie altijd de naald** om er zeker van te zijn dat een scherpe naald wordt gebruikt en een verstopping van de naald te voorkómen. Als de naald verstopt is, wordt er **geen** geneesmiddel geïnjecteerd.

Als de pen leeg is, gooi deze dan weg **zonder** een naald erop, zoals voorgeschreven door uw arts, verpleegkundige, apotheker of plaatselijke overheden.

- ⚠ **Probeer nooit het binnenste naalddopje op de naald terug te plaatsen.** U zou zich kunnen prikken aan de naald.

- ⚠ **Verwijder altijd de naald van uw pen na iedere injectie.** Zo voorkomt u het verstopt raken van de naald, besmetting, infectie, lekkage van de oplossing en een onjuiste toediening.



### ! Andere belangrijke informatie

- **Neem altijd een extra pen en nieuwe naalden mee**, voor het geval de pen of naald kwijtraakt of beschadigd raakt.
- Houd uw pen en naalden altijd **buiten het zicht en bereik van anderen**, vooral van kinderen.
- **Deel nooit uw pen** met andere mensen. Uw geneesmiddel kan schadelijk zijn voor hun gezondheid.
- **Deel nooit uw naalden** met andere mensen. Dit kan leiden tot kruisbesmetting.
- Verzorgers moeten, **wanneer ze met gebruikte naalden werken, uiterst voorzichtig zijn** om te vermijden dat ze zich prikken aan de naald en om kruisbesmetting te voorkómen.

### Uw pen onderhouden

- **Laat de pen niet achter in een auto** of een andere plaats waar het te warm of te koud kan zijn.
- **Bewaar de pen bij temperaturen beneden 30°C.**
- **Stel uw pen niet bloot aan stof, vuil of vloeistof.**
- **U mag uw pen niet wassen, onderdompelen of smeren.** Reinig de pen zo nodig met een mild schoonmaakmiddel op een vochtige doek.
- **Laat uw pen niet vallen** of tegen een hard oppervlak stoten.  
Als u de pen laat vallen of een probleem vermoedt, moet u een nieuwe naald plaatsen en de toevoer controleren voordat u injecteert.
- **Probeer uw pen niet opnieuw te vullen.** Als de pen leeg is, moet deze worden weggegooid.
- **Probeer uw pen niet te repareren** of uit elkaar te halen.