ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xultophy 100 jednostek/ml + 3,6 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny degludec* i 3,6 mg liraglutydu*.

*Otrzymywane w *Saccharomyces cerevisiae* w wyniku rekombinacji DNA.

Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek insuliny degludec i 10,8 mg liraglutydu w 3 ml roztworu.

Jedna dawka jednostkowa zawiera 1 jednostkę insuliny degludec i 0,036 mg liraglutydu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny, izotoniczny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xultophy jest wskazany do stosowania u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, w skojarzeniu z innymi doustnymi produktami leczniczymi stosowanymi w terapii cukrzycy. Wyniki badań uwzględniające leczenie skojarzone, wpływ na kontrolę glikemii oraz badane populacje, patrz punkty 4.4, 4.5 oraz 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Xultophy jest podawany raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym. Produkt Xultophy może być podawany o dowolnej porze dnia, najlepiej o tej samej porze każdego dnia.

Dawkowanie produktu Xultophy ustalane jest indywidualnie zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Zaleca się optymalizację kontroli glikemii poprzez dostosowanie dawki na podstawie stężenia glukozy w osoczu na czczo.

Dostosowanie dawki produktu może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub z powodu chorób współistniejących.

Pacjentom, którzy zapomnieli o przyjęciu dawki, zaleca się jak najszybsze jej przyjęcie, a następnie powrót do ustalonego schematu dawkowania raz na dobę. Zawsze należy zapewnić co najmniej 8-godzinną przerwę pomiędzy wstrzyknięciami. Dotyczy to również przypadków, gdy podanie produktu leczniczego o tej samej porze dnia nie jest możliwe.

Produkt leczniczy Xultophy podawany jest w dawkach jednostkowych. Jedna dawka jednostkowa zawiera 1 jednostkę insuliny degludec i 0,036 mg liraglutydu. Za pomocą fabrycznie napełnionego

wstrzykiwacza można podać od 1 do 50 dawek jednostkowych w jednym wstrzyknięciu w odstępie co 1 dawkę jednostkową. Maksymalna dawka dobowa produktu Xultophy to 50 dawek jednostkowych (50 jednostek insuliny degludec i 1,8 mg liraglutydu). Licznik dawki na wstrzykiwaczu pokazuje liczbę dawek jednostkowych.

Uzupełnienie leczenia doustnymi lekami hipoglikemizującymi
Zalecana dawka początkowa produktu Xultophy to 10 dawek jednostkowych (10 jednostek insuliny degludec i 0,36 mg liraglutydu).

Produkt Xultophy może być dołączony do dotychczasowego doustnego leczenia przeciwcukrzycowego. W przypadku dołączenia produktu Xultophy do leczenia pochodną sulfonylomocznika należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonylomocznika (patrz punkt 4.4).

Zmiana z dotychczasowego leczenia agonistą receptora GLP-1
Przed rozpoczęciem stosowania produktu Xultophy należy zaprzestać leczenia agonistami receptora GLP-1. W przypadku zmiany z dotychczasowego leczenia agonistą receptora GLP-1, zalecana dawka początkowa produktu Xultophy to 16 dawek jednostkowych (16 jednostek insuliny degludec i 0,6 mg liraglutydu) (patrz punkt 5.1). Nie należy przekraczać zalecanej dawki początkowej. W przypadku zmiany leczenia z długodziałającego agonisty receptora GLP-1 (np. podawanego raz w tygodniu), należy wziąć pod uwagę jego przedłużone działanie. Rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Xultophy powinno nastąpić w momencie planowanego przyjęcia następnej dawki długodziałającego agonisty receptora GLP-1. Zaleca się ścisłe monitorowanie stężenia glukozy we krwi w czasie zmiany i przez kilka tygodni po zmianie leczenia.

Zmiana z dotychczasowego jakiegokolwiek schematu leczenia insuliną, który zawiera insulinę bazową
Przed rozpoczęciem stosowania produktu Xultophy należy przerwać leczenie innymi insulinami.
W przypadku zmiany z jakiegokolwiek dotychczasowego schematu leczenia insuliną, który zawiera insulinę bazową, zalecana dawka początkowa produktu Xultophy to 16 dawek jednostkowych (16 jednostek insuliny degludec i 0,6 mg liraglutydu) (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie należy przekraczać zalecanej dawki początkowej, a w wybranych przypadkach można ją zmniejszyć, aby uniknąć hipoglikemii. W czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i przez kilka tygodni po zmianie zaleca się ścisłe monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

<u>Szczególne grupy pacjentów</u>

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)
Produkt leczniczy Xultophy może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku. Zaleca się intensywne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki do indywidualnych potrzeb pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek
W przypadku stosowania produktu Xultophy u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się intensywne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki insuliny do indywidualnych potrzeb. Produkt Xultophy nie może być zalecany do stosowania u pacjentów z chorobą nerek w stadium końcowym (patrz punkty 5.1 oraz 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Produkt leczniczy Xultophy może być stosowany u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zintensyfikować monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosować dawkę insuliny indywidualnie.
Ze względu na zawartość liraglutydu, stosowanie produktu leczniczego Xultophy nie jest wskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Stosowanie produktu leczniczego Xultophy u dzieci i młodzieży nie jest wskazane.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Xultophy należy podawać tylko podskórnie. Produktu Xultophy nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Produkt leczniczy Xultophy podaje się we wstrzyknięciu podskórnym przez wstrzyknięcie w udo, ramię lub okolicę brzucha. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej (patrz punkty 4.4 i 4.8). Dalsze wskazówki dotyczące podawania produktu znajdują się w punkcie 6.6.

Produktu leczniczego Xultophy nie można pobierać do strzykawki z wkładu fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza (patrz punkt 4.4).

Pacjenci powinni zostać poinstruowani, aby za każdym razem używać nowej igły. Wielokrotne używanie igieł zwiększa ryzyko blokowania się igieł, co może doprowadzić do podania za małej lub zbyt dużej dawki produktu. W przypadku zablokowania się igły, pacjenci muszą postępować zgodnie z instrukcjami umieszczonymi w dołączonej do opakowania ulotce dla pacjenta (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na jedną lub obydwie substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Xultophy nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Hipoglikemia

Hipoglikemia może wystąpić, jeśli dawka produktu Xultophy jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Do hipoglikemii może doprowadzić pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny. W przypadku skojarzonego leczenia z pochodną sulfonylomocznika ryzyko hipoglikemii można zmniejszyć, zmniejszając dawkę pochodnej sulfonylomocznika. W przypadku współistniejących chorób nerek, wątroby lub chorób mających wpływ na nadnercza, przysadkę albo tarczycę, może być konieczna zmiana dawki produktu Xultophy. U pacjentów, u których kontrola glikemii znacząco się poprawiła (np. w wyniku intensyfikacji leczenia), mogą zmieniać się typowe dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię, o czym muszą zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować (patrz punkt 4.8). Przedłużone działanie produktu leczniczego Xultophy może opóźnić ustąpienie hipoglikemii.

Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie i (lub) przerwanie leczenia przeciwcukrzycowego może prowadzić do hiperglikemii i potencjalnie do śpiączki hiperosmolarnej. W przypadku przerwania leczenia produktem Xultophy należy upewnić się, że zalecenia dotyczące rozpoczęcia alternatywnego leczenia przeciwcukrzycowego są przestrzegane przez pacjenta. Ponadto, do wystąpienia hiperglikemii, a tym samym do zwiększenia zapotrzebowania na leki przeciwcukrzycowe mogą przyczynić się choroby współistniejące, zwłaszcza zakażenia. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii rozwijają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni. Są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach i utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu.
W przypadku ciężkiej hiperglikemii należy rozważyć podanie szybko działającej insuliny. Nieleczona hiperglikemia może prowadzić do wystąpienia śpiączki hiperosmolarnej i (lub) cukrzycowej kwasicy ketonowej, która zagraża życiu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłanianie insuliny i pogorszona możliwość kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagła zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia z obszaru występowania takich odczynów na obszar niedotknięty zmianami zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

Stosowanie pioglitazonu w skojarzeniu z insulinowymi produktami leczniczymi

Zgłaszane były przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insulinowymi produktami leczniczymi, które dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca. Należy brać to pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem leczniczym Xultophy. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, należy obserwować, czy u pacjentów pojawiają się przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów niepożądanych ze strony serca.

Zaburzenia narządu wzroku

Intensyfikacja leczenia insuliną, która jest jednym ze składników produktu Xultophy, w połączeniu z szybką poprawą kontroli glikemii może powodować czasowe nasilenie objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

Powstawanie przeciwciał

Podawanie produktu Xultophy może spowodować powstanie przeciwciał skierowanych przeciwko insulinie degludec i (lub) liraglutydowi. W rzadkich przypadkach obecność takich przeciwciał może wymagać dostosowania dawki produktu Xultophy w celu zmniejszenia skłonności do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii. U bardzo nielicznych pacjentów leczonych produktem Xultophy doszło do wytworzenia swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko insulinie degludec, przeciwciał wchodzących w reakcje krzyżowe z insuliną ludzką lub przeciwciał przeciwko liraglutydowi. Wytworzenie przeciwciał nie miało związku ze zmniejszeniem skuteczności produktu leczniczego Xultophy.

Ostre zapalenie trzustki

Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1, w tym liraglutydu, obserwowano występowanie ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania produktu Xultophy; po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki leczenie produktem Xultophy nie powinno być wznawiane.

Zdarzenia niepożądane związane z tarczycą

W badaniach klinicznych z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1, w tym liraglutydu, odnotowano działania niepożądane związane z tarczycą, takie jak powiększenie tarczycy, szczególnie u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami tarczycy. Dlatego w tej grupie pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Xultophy.

Nieswoiste zapalenie jelit i gastropareza cukrzycowa

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Xultophy u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit i gastroparezą cukrzycową. W związku z tym nie zaleca się stosowania produktu Xultophy u tych pacjentów.

Odwodnienie

W badaniach klinicznych z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1, w tym liraglutydu będącego składnikiem produktu leczniczego Xultophy, odnotowano przypadki występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów odwodnienia, w tym zaburzenia czynności nerek i ostrej niewydolności nerek. Pacjenci leczeni produktem Xultophy powinni zostać poinformowani o ryzyku odwodnienia w związku z działaniami niepożądanymi dotyczącymi żołądka i jelit oraz o konieczności zapobiegania niedoborom płynów w organizmie.

Unikanie błędów w leczeniu

Pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności sprawdzania etykiety wstrzykiwacza przed każdym wstrzyknięciem, aby uniknąć przypadkowego pomylenia produktu Xultophy z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi podawanymi we wstrzyknięciach.

Pacjenci muszą sprawdzić ilość wybranych jednostek na liczniku dawki wstrzykiwacza. Dlatego, aby samodzielnie podać lek, pacjenci muszą być w stanie odczytać licznik dawek na wstrzykiwaczu. Osoby niewidome lub niedowidzące muszą zostać poinformowane, że zawsze podczas korzystania ze wstrzykiwacza powinny uzyskać pomoc osoby dobrze widzącej i przeszkolonej w zakresie używania fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza z lekiem.

W celu uniknięcia błędów w dawkowaniu oraz ewentualnego przedawkowania, ani pacjenci ani fachowy personel medyczny nigdy nie powinni używać strzykawki w celu pobrania produktu leczniczego z wkładu fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza.

W przypadku zablokowania się igły, pacjenci muszą postępować zgodnie z instrukcjami umieszczonymi w dołączonej do opakowania ulotce dla pacjenta (patrz punkt 6.6).

Zachłyśnięcie podczas stosowania znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji

U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu lub głębokiej sedacji i przyjmujących agonistów receptora GLP-1 występowały przypadki zachłystowego zapalenia płuc. Dlatego przed procedurą znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko występowania zawartości resztkowej w żołądku spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka (patrz punkt 4.8).

Niebadane grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań dotyczących zmiany leczenia insuliną bazową podawaną w dawkach mniejszych niż 20 i większych niż 50 jednostek na leczenie produktem Xultophy.

Nie ma doświadczenia w leczeniu pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy IV według NYHA (New York Heart Association), dlatego nie zaleca się stosowania produktu Xultophy w tej grupie pacjentów.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Xultophy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu Xultophy.
Wiele substancji wpływa na metabolizm glukozy, co może wymagać dostosowania dawki produktu Xultophy.

Zapotrzebowanie pacjenta na produkt Xultophy mogą zmniejszać następujące leki:
leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Zapotrzebowanie pacjenta na produkt Xultophy mogą zwiększać następujące leki:
doustne leki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, leki sympatykomimetyczne, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.
Oktreotyd i lanreotyd mogą zwiększać lub zmniejszać zapotrzebowanie na produkt Xultophy.
Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie produktu Xultophy.

Interakcje farmakokinetyczne

Dane z badań *in vitro* wskazują, że zarówno w przypadku liraglutydu, jak i insuliny degludec, możliwość interakcji farmakokinetycznych związanych z izoenzymami CYP i wiązaniem z białkami jest niewielka.

Niewielkie opóźnienie w opróżnianiu żołądka wywołane działaniem liraglutydu może wpłynąć na wchłanianie jednocześnie podawanych doustnych produktów leczniczych. Badania dotyczące interakcji nie wykazały klinicznie istotnego opóźnienia wchłaniania.

Warfaryna i inne pochodne kumaryny
Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie można wykluczyć klinicznie istotnej interakcji z substancjami czynnymi o słabej rozpuszczalności lub wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak warfaryna. Po rozpoczęciu leczenia produktem Xultophy u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny zaleca się częstsze monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalised Ratio, INR).

Paracetamol
Liraglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na paracetamol po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 1000 mg. Wartość C_{max} paracetamolu zmniejszyła się o 31%, natomiast średnia wartość t_{max} zwiększyła się do 15 min. Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku jednoczesnego stosowania paracetamolu.

Atorwastatyna
Liraglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na atorwastatynę po podaniu pojedynczej dawki 40 mg atorwastatyny do klinicznie istotnego poziomu. W związku z tym nie ma konieczności dostosowywania dawki atorwastatyny podczas podawania jej razem z liraglutydem. Po zastosowaniu liraglutydu wartość C_{max} atorwastatyny zmniejszyła się o 38%, natomiast średnia wartość t_{max} zwiększyła się z 1 do 3 godzin.

Gryzeofulwina
Liraglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na gryzeofulwinę po podaniu pojedynczej dawki 500 mg gryzeofulwiny. Wartość C_{max} gryzeofulwiny zwiększyła się o 37%, natomiast średnia wartość t_{max} nie uległa zmianie. Nie ma konieczności dostosowywania dawki gryzeofulwiny ani innych leków o małej rozpuszczalności i dużej przenikalności.

Digoksyna
Podanie pojedynczej dawki 1 mg digoksyny jednocześnie z liraglutydem skutkowało zmniejszeniem wartości AUC digoksyny o 16%; wartość C_{max} zmniejszyła się o 31%. Średnia wartość czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia (t_{max}) digoksyny wydłużyła się z 1 godziny do 1,5 godziny. Wyniki te nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki digoksyny.

Lizynopryl
Podanie pojedynczej dawki 20 mg lizynoprylu jednocześnie z liraglutydem skutkowało zmniejszeniem wartości AUC dla lizynoprylu o 15%; wartość C_{max} zmniejszyła się o 27%. Po zastosowaniu liraglutydu średnia wartość t_{max} lizynoprylu zwiększyła się z 6 do 8 godzin. Wyniki te nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki lizynoprylu.

Doustne leki antykoncepcyjne
Liraglutyd powodował zmniejszenie wartości C_{max} etynyloestradiolu i lewonorgestrelu odpowiednio o 12% i 13% po podaniu pojedynczej dawki doustnego produktu antykoncepcyjnego. W przypadku obu substancji wartość t_{max} zwiększyła się o 1,5 godziny po zastosowaniu liraglutydu. Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na całkowitą ekspozycję zarówno na etynyloestradiol, jak i lewonorgestrel. W związku z tym nie przewiduje się pogorszenia działania antykoncepcyjnego podczas jednoczesnego ich stosowania z liraglutydem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu Xultophy, insuliny degludec lub liraglutydu u kobiet w ciąży. Jeśli pacjentka planuje ciążę lub zajdzie w ciążę, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Xultophy.

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję nie wykazały różnicy w działaniu embriotoksycznym i teratogennym między insuliną degludec a insuliną ludzką. Badania na zwierzętach prowadzone z zastosowaniem liraglutydu wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Karmienie piersią

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Xultophy w okresie karmienia piersią. Nie wiadomo, czy insulina degludec lub liraglutyd przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na brak doświadczenia w stosowaniu, produktu Xultophy nie należy stosować w okresie karmienia piersią.
U szczurów insulina degludec przenikała do mleka; stężenie w mleku było mniejsze niż w osoczu. Badania na zwierzętach wykazały małe przenikanie do mleka liraglutydu i metabolitów o dużym podobieństwie strukturalnym. Badania niekliniczne liraglutydu wykazały zmniejszenie wzrostu osesków szczurzych pod wpływem leczenia (patrz punkt 5.3).

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących wpływu produktu leczniczego Xultophy na płodność. Badania na zwierzętach z zastosowaniem insuliny degludec dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję nie wykazały niepożądanego wpływu na płodność. Badania na zwierzętach prowadzone z zastosowaniem liraglutydu nie wykazały szkodliwego wpływu na płodność, poza nieznacznym zmniejszeniem liczby zagnieżdżonych żywych zarodków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

W przypadku wystąpienia hipoglikemii może dojść do zaburzenia koncentracji i wydłużenia czasu reakcji, co może stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdu lub obsługiwania maszyn).

Pacjenci muszą zostać poinformowani o sposobie zapobiegania hipoglikemii podczas kierowania pojazdami. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są słabo nasilone lub nie występują, lub u pacjentów, u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy dokładnie rozważyć, czy wskazane jest prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W programie badań klinicznych z zastosowaniem produktu Xultophy wzięło udział około 1900 pacjentów leczonych produktem Xultophy.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia produktem Xultophy były: hipoglikemia i działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego (patrz poniżej w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane związane ze stosowaniem produktu Xultophy zostały wymienione poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania definiuje się w następujący sposób: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach III fazy z grupą kontrolną

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia układu immunologicznego	niezbyt często	pokrzywka
	niezbyt często	nadwrażliwość
	częstość nieznana	reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	hipoglikemia
	często	zmniejszenie apetytu
	niezbyt często	odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	często	zawroty głowy
	niezbyt często	zaburzenia smaku
Zaburzenia żołądka i jelit	często	nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, niestrawność, zapalenie żołądka, ból brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcie brzucha
	niezbyt często	odbijanie się, wzdęcia
	częstość nieznana	zapalenie trzustki (w tym martwicze zapalenie trzustki) opóźnione opróżnianie żołądka[†] niedrożność jelit[†]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	niezbyt często	kamica żółciowa
	niezbyt często	zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	niezbyt często	wysypka
	niezbyt często	świąd
	niezbyt często	nabyta lipodystrofia
	częstość nieznana	amyloidoza skórna[†]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	częstość nieznana	obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	często	zwiększona aktywność lipazy
	często	zwiększona aktywność amylazy
	niezbyt często	przyspieszenie akcji serca

† na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia
Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka produktu Xultophy jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego zaburzenia czynności mózgu, a nawet do śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, znużenie, nerwowość lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, trudności z koncentracją, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca. Częstość występowania hipoglikemii opisano w punkcie 5.1.

Reakcje alergiczne
W związku ze stosowaniem produktu Xultophy zgłaszano występowanie reakcji alergicznych [w postaci objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak pokrzywka (0,3% pacjentów leczonych produktem Xultophy), wysypka (0,7%), świąd (0,5%) i (lub) obrzęk twarzy (0,2%)]. Po wprowadzeniu liraglutydu do obrotu zostało zgłoszonych kilka przypadków reakcji anafilaktycznych z towarzyszącymi dodatkowymi objawami, jak: niedociśnienie, kołatanie serca, duszność i obrzęki. Potencjalnie, reakcje alergiczne mogą stanowić zagrożenie życia.

Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego
Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego mogą występować częściej na początku leczenia produktem Xultophy i zazwyczaj ich nasilenie zmniejsza się w ciągu kilku dni lub tygodni nieprzerwanej terapii. Nudności zgłaszano u 7,8% pacjentów, ale w większości przypadków te dolegliwości były przemijające. Odsetek pacjentów zgłaszających występowanie nudności, na tydzień, w dowolnym momencie w trakcie leczenia był mniejszy niż 4%. Biegunkę i wymioty zgłaszano odpowiednio u 7,5% i 3,9% pacjentów. Nudności i biegunka występowały często podczas stosowania produktu Xultophy i bardzo często w czasie stosowania liraglutydu. Poza tym, u nie więcej niż 3,6% pacjentów leczonych produktem Xultophy zgłaszano zaparcia, niestrawność, zapalenie żołądka, ból brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcie brzucha, odbijanie się, wzdęcia oraz zmniejszenie łaknienia.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwiak, ból, krwotok, rumień, guzki, obrzęk, przebarwienia, świąd, uczucie ciepła i zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia) zgłaszano u 2,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xultophy. Reakcje te były zwykle łagodne oraz przemijające i zazwyczaj ustępowały w czasie trwania leczenia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) i amyloidoza skórna mogą wystąpić w miejscu wstrzyknięcia i spowodować miejscowe opóźnienie wchłaniania insuliny. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru może zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji lub im zapobiec (patrz punkt 4.4).

Przyspieszenie akcji serca
W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Xultophy obserwowano przyspieszenie akcji serca średnio o 2 do 3 uderzeń na minutę w stosunku do wartości wyjściowej. W badaniu LEADER prowadzonym z zastosowaniem liraglutydu (składnika produktu Xultophy) nie

zaobserwowano długotrwałego klinicznego wpływu przyspieszonego rytmu serca na ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Ilość dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Xultophy jest ograniczona.

W przypadku podania pacjentowi zbyt dużej dawki produktu Xultophy w stosunku do zapotrzebowania, może wystąpić hipoglikemia.

- Łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub innych produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier.
- Ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent nie jest w stanie sam sobie pomóc, może być leczona glukagonem podanym domięśniowo, podskórnie lub donosowo przez osobę przeszkoloną albo glukozą podaną dożylnie przez fachowy personel medyczny. W przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu 10 do 15 minut po podaniu glukagonu, należy podać dożylnie glukozę. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi insuliny do wstrzykiwań, długodziałające. Kod ATC: A10AE56

Mechanizm działania

Xultophy jest produktem złożonym zawierającym insulinę degludec i liraglutyd o uzupełniających się wzajemnie mechanizmach działania, co sprzyja poprawie kontroli glikemii.

Insulina degludec jest insuliną bazową, która po wstrzyknięciu podskórnym tworzy rozpuszczalne multiheksamery, przez co powstaje źródło, z którego insulina degludec jest nieprzerwanie i powoli wchłaniana do krwiobiegu. Powoduje to równomierne i stabilne zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, przy czym zmienność działania insuliny z dnia na dzień jest niewielka.

Insulina degludec wiąże się swoiście z ludzkimi receptorami insuliny i daje ten sam efekt farmakologiczny co insulina ludzka.

Działanie insuliny degludec zmniejszające stężenie glukozy we krwi występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy i jednocześnie hamując uwalnianie glukozy z wątroby.

Liraglutyd to analog glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) wykazujący 97% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1. Liraglutyd wiąże się z receptorem GLP-1 (GLP-1R), aktywując go. Profil wydłużonego działania leku po podaniu podskórnym opiera się na trzech mechanizmach: wiązaniu

pomiędzy cząsteczkami, dzięki czemu lek wolno się wchłania; wiązaniu z albuminą oraz zwiększonej odporności na działanie enzymów, takich jak peptydaza dipeptydylowa IV (DPP-IV) i neutralna endopeptydaza (NEP), co skutkuje długim okresem półtrwania w osoczu.

Działanie liraglutydu jest związane ze swoistą interakcją z receptorami GLP-1, w wyniku której dochodzi do zmniejszenia stężenia glukozy we krwi na czczo oraz po posiłku, a w następstwie do poprawy kontroli glikemii. Liraglutyd pobudza wydzielanie insuliny i zmniejsza nadmierne wydzielanie glukagonu w sposób zależny od stężenia glukozy. Tym samym, kiedy stężenie glukozy we krwi jest duże, następuje stymulacja wydzielania insuliny i hamowanie wydzielania glukagonu. W odwrotnej sytuacji, podczas hipoglikemii, liraglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie w opróżnianiu żołądka.

Liraglutyd zmniejsza masę ciała i ilość tkanki tłuszczowej poprzez zmniejszenie łaknienia i zmniejszenie ilości przyjmowanych kalorii.

GLP-1 jest fizjologicznym regulatorem apetytu i spożywania pokarmu, ale dokładny mechanizm działania nie został do końca wyjaśniony. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że podawanie obwodowe liraglutydu prowadzi do jego wychwytu w określonych obszarach mózgu biorących udział w regulacji apetytu, gdzie liraglutyd poprzez specyficzną aktywację GLP-1R, zwiększa kluczowe sygnały sytości i zmniejsza kluczowe sygnały głodu, co prowadzi do zmniejszenia masy ciała.

Receptory GLP-1 występują również w określonych miejscach w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach. W badaniach nad miażdżycą tętnic prowadzonych na myszach liraglutyd zapobiegał rozwojowi blaszki miażdżycowej oraz zmniejszał stan zapalny blaszki. Dodatkowo liraglutyd wywierał korzystny wpływ na lipidy w osoczu. Liraglutyd nie zmniejszał rozmiaru blaszki w przypadku stabilnej miażdżycy.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Xultophy cechuje się stabilnym profilem farmakodynamicznym, przy czym czas działania produktu odzwierciedla skojarzone profile działania poszczególnych składników – insuliny degludec i liraglutydu. Umożliwia to podawanie produktu Xultophy raz na dobę o dowolnej porze dnia, z posiłkami lub niezależnie od posiłków. Produkt Xultophy poprawia kontrolę glikemii w wyniku długotrwałego zmniejszenia stężenia glukozy w osoczu na czczo i po wszystkich posiłkach.

Poposiłkowe zmniejszenie stężenia glukozy potwierdzono w 4-godzinnym badaniu wykonanym po spożyciu standardowego posiłku u pacjentów z cukrzycą niekontrolowaną podczas stosowania metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z pioglitazonem. Produkt leczniczy Xultophy zmniejszał wahania stężenia glukozy w osoczu po posiłku (wartość średnia w okresie 4 godzin) istotnie skuteczniej niż insulina degludec. Podczas stosowania produktu Xultophy i liraglutydu uzyskano podobne wyniki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Xultophy oceniano w siedmiu randomizowanych, kontrolowanych badaniach fazy III, prowadzonych w grupach równoległych, w różnych populacjach pacjentów z cukrzycą typu 2, z zastosowanym wcześniej leczeniem przeciwcukrzycowym. Jako leczenie porównawcze stosowano insulinę bazową, agonistę receptora GLP-1, placebo lub schemat baza-bolus. W badaniach trwających 26 tygodni, zrandomizowano od 199 do 833 pacjentów przyjmujących Xultophy. Jedno z badań zostało przedłużone do 52 tygodni. We wszystkich badaniach dawkę początkową Xultophy podawano zgodnie z informacją o produkcie i dostosowywano ją dwa razy w tygodniu (patrz tabela 2). Ten sam schemat dostosowania dawki zastosowano dla insuliny bazowej, będącej lekiem porównawczym. W sześciu badaniach produkt Xultophy powodował klinicznie i statystycznie istotną, w porównaniu z lekami porównawczymi, poprawę kontroli glikemii, ocenioną na podstawie pomiarów hemoglobiny glikowanej A_{1c} (HbA_{1c}), a w jednym badaniu wykazano podobną redukcję HbA_{1c} w obu ramionach leczenia.

Tabela 2. Dostosowanie dawki produktu Xultophy

Stężenie glukozy w osoczu przed śniadaniem*		**Dostosowanie dawki (dwa razy w tygodniu)** Xultophy (w dawkach jednostkowych)
mmol/l	mg/dl	
< 4,0	< 72	-2
4,0-5,0	72-90	0
> 5,0	> 90	+2

*Stężenie glukozy w osoczu mierzone samodzielnie przez pacjenta. W badaniu oceniającym Xultophy jako produkt dołączony do terapii sulfonylomocznikiem, wartość docelową określono jako 4,0-6,0 mmol/l.

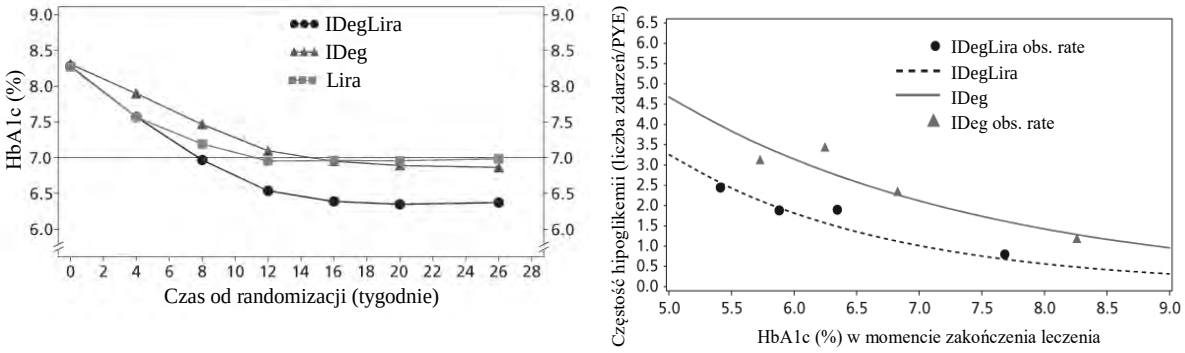
- Kontrola glikemii

Uzupełnienie leczenia doustnymi lekami hipoglikemizującymi
W trwającym 26 tygodni, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną prowadzonym metodą otwartej próby, po dodaniu produktu Xultophy do leczenia metforminą stosowaną w monoterapii lub w skojarzeniu z pioglitazonem, 60,4% pacjentów leczonych produktem Xultophy po 26 tygodniach leczenia osiągnęło docelową wartość HbA_{1c} < 7% bez występowania potwierdzonych epizodów hipoglikemii. Odsetek ten był istotnie większy niż odsetek obserwowany wśród pacjentów leczonych insuliną degludec (40,9%, iloraz szans 2,28, p< 0,0001) i podobny, jak w grupie leczonej liraglutydem (57,7%, iloraz szans 1,13, p= 0,3184). Najważniejsze wyniki badania przedstawiono na rysunku 1 i w tabeli 3.

Częstość występowania przypadków potwierdzonej hipoglikemii była mniejsza w grupie leczonej produktem Xultophy niż w grupie stosującej insulinę degludec, niezależnie od stopnia kontroli glikemii, rysunek 1. Przypadająca na pacjento-rok ekspozycji częstość (odsetek pacjentów) występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii, zdefiniowanej jako epizod wymagający pomocy innej osoby, wyniosła 0,01 (2 na 825 pacjentów) w grupie leczonej produktem Xultophy, 0,01 (2 na 412 pacjentów) w grupie leczonej insuliną degludec i 0,00 (0 na 412 pacjentów) w grupie stosującej liraglutyd. Częstość występowania epizodów nocnej hipoglikemii była podobna w grupie leczonej produktem Xultophy i w grupie leczonej insuliną degludec.

U pacjentów leczonych produktem Xultophy odnotowano ogółem mniej działań niepożądanych dotyczących układu pokarmowego niż u pacjentów leczonych liraglutydem. Może to wynikać z wolniejszego zwiększania dawki liraglutydu wchodzącego w skład produktu Xultophy na początku leczenia w porównaniu z sytuacją, gdy liraglutyd stosowano w monoterapii.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Xultophy pozostawały zachowane w czasie przedłużonego do 52 tygodni leczenia. W grupie leczonej produktem Xultophy przez okres do 52 tygodni, uzyskano zmniejszenie wartości HbA_{1c} o 1,84% w porównaniu z wartością wyjściową, przy czym oszacowana różnica wyniosła -0,65% w porównaniu z grupą leczoną liraglutydem (p< 0,0001) i -0,46% w porównaniu z grupą leczoną insuliną degludec (p< 0,0001). Masa ciała zmniejszyła się o 0,4 kg, przy czym oszacowana różnica między grupą leczoną produktem Xultophy a grupą leczoną insuliną degludec wyniosła -2,80 kg (p< 0,0001), a częstość występowania przypadków potwierdzonej hipoglikemii była na poziomie 1,8 epizodu na pacjento-rok ekspozycji, co świadczy o utrzymaniu istotnego zmniejszenia całkowitego ryzyka występowania potwierdzonej hipoglikemii w porównaniu z leczeniem insuliną degludec.

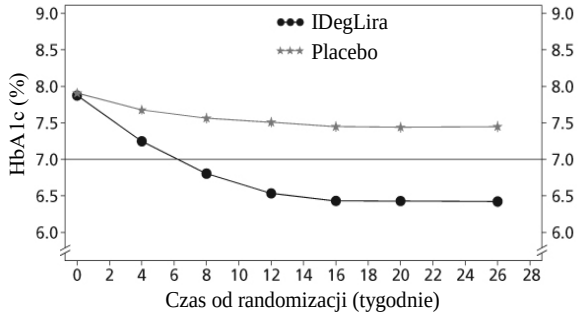


Krzywe przedstawiają średnią częstość hipoglikemii określoną w modelu ujemnego rozkładu dwumianowego z unikatowym przebiegiem leczenia, a symbole oznaczają obserwowane średnie częstości hipoglikemii w zależności od kwantyli średnich wartości HbA1c.

IDegLira=Xultophy, IDeg=insulina degludec, Lira=liraglutyd, obs. rate (ang. observed rate) — obserwowana częstość, PYE (ang. patient year of exposure) — liczba pacjento-lat ekspozycji

Rysunek 1. Średnia wartość HbA_{1c} (%) w kolejnych tygodniach leczenia (po lewej) oraz częstość występowania potwierdzonych epizodów hipoglikemii przypadających na pacjento-rok ekspozycji w porównaniu ze średnią wartością (%) HbA_{1c} (po prawej) u pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną podczas stosowania metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z pioglitazonem

Produkt Xultophy dołączony do leczenia pochodną sulfonylomocznika w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą oceniano w trwającym 26 tygodni randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Najważniejsze wyniki badania przedstawiono na rysunku 2 i w tabeli 3.



IDegLira=Xultophy

Rysunek 2. Średnia wartość HbA_{1c} (%) w kolejnych tygodniach leczenia u pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną podczas stosowania pochodnej sulfonylomocznika w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą

Przypadająca na pacjento-rok ekspozycji częstość (odsetek pacjentów) występowania ciężkiej hipoglikemii wyniosła 0,02 (2 na 288 pacjentów) w grupie leczonej produktem Xultophy i 0,00 (0 na 146 pacjentów) w grupie otrzymującej placebo.

Tabela 3. Wyniki w tygodniu 26. badania - Uzupełnienie leczenia doustnymi lekami hipoglikemizującymi

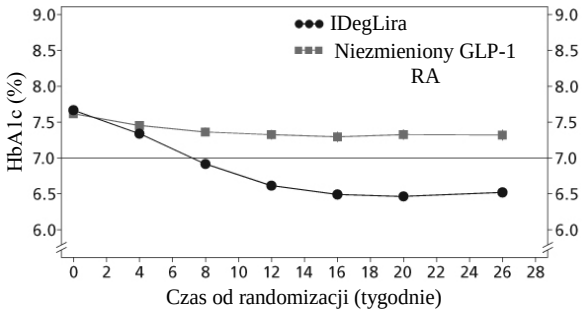
	Uzupełnienie leczenia metforminą z pioglitazonem lub bez pioglitazonu			**Uzupełnienie leczenia pochodną sulfonylomocznika z metforminą lub bez metforminy**	
	Xultophy	**Insulina degludec**	**Liraglutyd**	**Xultophy**	**Placebo**
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%) Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania Średnia zmiana *Oszacowana różnica*	8,3→6,4 -1,91	8,3→6,9 -1,44 *-0,47[AB][-0,58; -0,36]*	8,3→7,0 -1,28 *-0,64[AB][-0,75; -0,53]*	7,9→6,4 -1,45	7,9→7,4 -0,46 *-1,02[AB][-1,18; -0,87]*
Pacjenci (%), u których uzyskano HbA_{1c} < 7% Wszyscy pacjenci *Oszacowany iloraz szans*	80,6	65,1 *2,38[B] [1,78; 3,18]*	60,4 *3,26[B] [2,45; 4,33]*	79,2	28,8 *11,95[B] [7,22; 19,77]*
Pacjenci (%), u których uzyskano HbA_{1c} ≤ 6,5% Wszyscy pacjenci *Oszacowany iloraz szans*	69,7	47,5 *2,82[B] [2,17; 3,67]*	41,1 *3,98[B] [3,05; 5,18]*	64,0	12,3 *16,36[B] [9,05; 29,56]*
Częstość występowania przypadków potwierdzonej hipoglikemii* na pacjento-rok ekspozycji (odsetek pacjentów) *Oszacowana częstość*	1,80 (31,9%)	2,57 (38,6%) *0,68[AC] [0,53; 0,87]*	0,22 (6,8%) *7,61[B] [5,17; 11,21]*	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1%) *3,74[B] [2,28; 6,13]*
Masa ciała (kg) Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania Średnia zmiana *Oszacowana różnica*	87,2→86,7 -0,5	87,4→89,0 1,6 *-2,22[AB] [-2,64; -1,80]*	87,4→84,4 -3,0 *2,44[B] [2,02; 2,86]*	87,2→87,7 0,5	89,3→88,3 -1,0 *1,48[B] [0,90; 2,06]*
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania Średnia zmiana *Oszacowana różnica*	9,2→5,6 -3,62	9,4→5,8 -3,61 *-0,17 [-0,41; 0,07]*	9,0→7,3 -1,75 *-1,76[B] [-2,0; -1,53]*	9,1→6,5 -2,60	9,1→8,8 -0,31 *-2,30[B] [-2,72; -1,89]*
Dawka na koniec badania Insulina degludec (jednostki) Liraglutyd (mg) *Oszacowana różnica, dawka insuliny degludec*	38 1,4	53 - *-14,90[AB]* *[-17,14; -12,66]*	- 1,8	28 1,0	- - -

Wartości wyjściowe, wartości oznaczone na koniec badania oraz zmiana wartości są szacowaną ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF, Last observation carried forward). 95% przedział ufności podano w „[]"
*Potwierdzona hipoglikemia została zdefiniowana jako ciężka hipoglikemia (epizod wymagający pomocy innej osoby) i (lub) umiarkowana hipoglikemia (stężenie glukozy w osoczu < 3,1 mmol/l niezależnie od objawów)
[A] Punkty końcowe, w których potwierdzono przewagę produktu Xultophy nad lekiem porównawczym
[B] p< 0,0001
[C] p< 0,05

W otwartym badaniu porównującym skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu Xultophy oraz insuliny glargine 100 jednostek/ml, jako leczenia dodanego do terapii inhibitorem SGLT2 z lub bez doustnego leku przeciwcukrzycowego, wykazano przewagę produktu Xultophy w stosunku do insuliny glargine w zmniejszaniu średniej wartości HbA_{1c} po 26 tygodniach o 1,9% (z 8,2% do 6,3%) w porównaniu z 1,7% (z 8,4% do 6,7%), przy czym oszacowana różnica wyniosła

-0,36% [-0,50; -0,21]. W porównaniu do wartości wyjściowej, Xultophy nie spowodował zmiany średniej masy ciała w porównaniu do zwiększenia średniej masy ciała o 2,0 kg u pacjentów leczonych insuliną glargine (oszacowana różnica wyniosła -1,92 kg [95% CI: -2,64; -1,19]). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła ciężka lub potwierdzona pomiarem stężenia glukozy we krwi objawowa hipoglikemia, wyniósł 12,9% w grupie leczonej produktem Xultophy i 19,5% w grupie leczonej insuliną glargine (oszacowany wskaźnik leczenia 0,42 [95% CI: 0,23; 0,75]). Na końcu badania średnia dobowa dawka insuliny wyniosła 36 jednostek u pacjentów leczonych produktem Xultophy oraz 54 jednostki u pacjentów leczonych insuliną glargine.

Zmiana z dotychczasowego leczenia agonistą receptora GLP-1
Zmianę z dotychczasowego leczenia agonistą receptora GLP-1 na leczenie produktem Xultophy w porównaniu z przedłużonym leczeniem agonistą receptora GLP-1 (dawkowanym zgodnie z informacją o produkcie) oceniano w trwającym 26 tygodni randomizowanym, otwartym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną podczas leczenia agonistą receptora GLP-1 i samą metforminą (74,2%) lub w skojarzeniu z pioglitazonem (2,5%), sulfonylomocznikiem (21,2%) lub z obydwoma tymi lekami (2,1%).
Najważniejsze wyniki badania przedstawiono na rysunku 3 i w tabeli 4.



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

Rysunek 3. Średnia wartość HbA_{1c} (%) w kolejnych tygodniach leczenia u pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną podczas leczenia agonistami receptora GLP-1

Przypadająca na pacjento-rok ekspozycji częstość występowania (odsetek pacjentów) ciężkiej hipoglikemii wyniosła 0,01 (1 na 291 pacjentów) w grupie leczonej produktem Xultophy i 0,00 (0 na 199 pacjentów) w grupie leczonej agonistami receptora GLP-1.

Tabela 4. Wyniki w tygodniu 26. badania - Zmiana z dotychczasowego leczenia agonistami receptora GLP-1

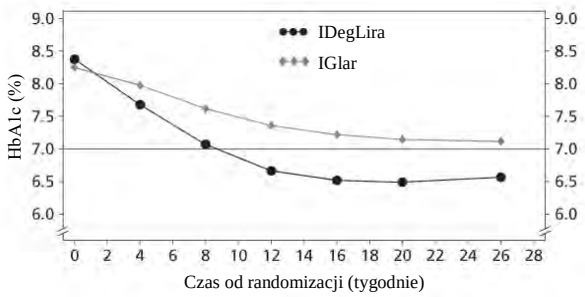
	Zmiana z dotychczasowego leczenia agonistą receptora GLP-1	
	Xultophy	**agonista receptora GLP-1**
N	292	146
HbA_{1c} (%) Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania Średnia zmiana *Oszacowana różnica*	 7,8→6,4 -1,3 	 7,7→7,4 -0,3 *-0,94[AB][-1,11; -0,78]*
Pacjenci (%), u których uzyskano HbA_{1c} < 7% Wszyscy pacjenci *Oszacowany iloraz szans*	75,3	35,6 *6,84[B] [4,28; 10,94]*
Pacjenci (%), u których uzyskano HbA_{1c} ≤ 6,5% Wszyscy pacjenci *Oszacowany iloraz szans*	63,0	22,6 *7,53[B] [4,58; 12,38]*
Częstość występowania przypadków potwierdzonej hipoglikemii* na pacjento-rok ekspozycji (odsetek pacjentów) *Oszacowana częstość*	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%) *25,36[B] [10,63; 60,51]*

	Zmiana z dotychczasowego leczenia agonistą receptora GLP-1	
	Xultophy	**agonista receptora GLP-1**
Masa ciała (kg) Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania Średnia zmiana *Oszacowana różnica*	 95,6→97,5 2,0	 95,5→94,7 -0,8 *2,89[B] [2,17; 3,62]*
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania Średnia zmiana *Oszacowana różnica*	 9,0→6,0 -2,98	 9,4→8,8 -0,60 *-2,64[B] [-3,03;-2,25]*
Dawka na koniec badania Insulina degludec (jednostki) Liraglutyd (mg) *Oszacowana różnica, dawka insuliny degludec*	 43 1,6	 *dawka agonisty receptora GLP-1 była kontynuowana bez zmian od momentu wyjściowego*

Wartości wyjściowe, wartości oznaczone na koniec badania oraz zmiana wartości są szacowaną ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF, Last observation carried forward). 95% przedział ufności podano w „[]"
*Potwierdzona hipoglikemia została zdefiniowana jako ciężka hipoglikemia (epizod wymagający pomocy innej osoby) i (lub) umiarkowana hipoglikemia (stężenie glukozy w osoczu < 3,1 mmol/l niezależnie od objawów)
[A] Punkty końcowe, w których potwierdzono przewagę produktu Xultophy nad lekiem porównawczym
[B] p< 0,001

Zmiana z dotychczasowego leczenia insuliną bazową
W trwającym 26 tygodni badaniu oceniano zmianę z dotychczasowego leczenia insuliną glargine (100 jednostek/ml) na leczenie produktem Xultophy lub intensyfikację leczenia insuliną glargine u pacjentów z cukrzycą niedostatecznie kontrolowaną podczas leczenia insuliną glargine (20-50 jednostek) i metforminą. Maksymalna dopuszczalna dawka produktu Xultophy wynosiła 50 dawek jednostkowych, natomiast maksymalna dawka insuliny glargine nie została określona. 54,3% pacjentów leczonych produktem Xultophy uzyskało docelową wartość HbA_{1c} < 7%, bez występowania potwierdzonych epizodów hipoglikemii, w porównaniu do pacjentów leczonych insuliną glargine, których odsetek wynosił 29,4% (iloraz szans 3,24, p< 0,001).

Najważniejsze wyniki badania przedstawiono na rysunku 4 i w tabeli 5.



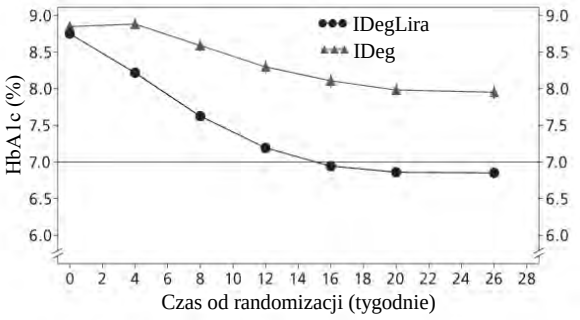
IDegLira=Xultophy, IGlar=insulina glargine

Rysunek 4. Średnia wartość HbA_{1c} (%) w kolejnych tygodniach leczenia u pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną podczas leczenia insuliną glargine

Przypadająca na pacjento-rok ekspozycji częstość występowania (odsetek pacjentów) ciężkiej hipoglikemii wyniosła 0,00 (0 na 278 pacjentów) w grupie leczonej produktem Xultophy i 0,01 (1 na 279 pacjentów) w grupie leczonej insuliną glargine. Częstość występowania epizodów nocnej hipoglikemii była istotnie mniejsza w grupie leczonej produktem Xultophy niż w grupie leczonej insuliną glargine (oszacowany wskaźnik leczenia 0,17, p< 0,001).

W kolejnym, trwającym 26 tygodni randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z cukrzycą niedostatecznie kontrolowaną podczas leczenia insuliną bazową (20-40 jednostek) i metforminą w monoterapii lub w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika/glinidami, oceniano zmianę z dotychczasowego leczenia insuliną bazową na leczenie produktem Xultophy lub insuliną degludec. W momencie randomizacji przerwano stosowanie insuliny bazowej i pochodnej

sulfonylomocznika/glinidów. Maksymalna dopuszczalna dawka wynosiła 50 dawek jednostkowych produktu Xultophy i 50 jednostek insuliny degludec. U 48,7% pacjentów leczonych produktem Xultophy uzyskano docelową wartość HbA_{1c} < 7% bez występowania potwierdzonych epizodów hipoglikemii. Odsetek ten był istotnie większy niż w grupie leczonej insuliną degludec (15,6%, iloraz szans 5,57, p< 0,0001). Najważniejsze wyniki badania przedstawiono na rysunku 5 i w tabeli 5.



IDegLira=Xultophy, IDeg=insulina degludec

Rysunek 5. Średnia wartość HbA_{1c} (%) w kolejnych tygodniach leczenia u pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną podczas leczenia insuliną bazową

Przypadająca na pacjento-rok ekspozycji częstość występowania (odsetek pacjentów) ciężkiej hipoglikemii wyniosła 0,01 (1 na 199 pacjentów) w grupie leczonej produktem Xultophy i 0,00 (0 na 199 pacjentów) w grupie leczonej insuliną degludec. Częstość występowania epizodów nocnej hipoglikemii była podobna w grupie leczonej produktem Xultophy i w grupie leczonej insuliną degludec.

Tabela 5. Wyniki w tygodniu 26. badania - Zmiana z dotychczasowego leczenia insuliną bazową

	Zmiana z dotychczasowego leczenia insuliną glargine (100 jednostek/ml)			**Zmiana z dotychczasowego leczenia insuliną bazową (NPH, insulina detemir, insulina glargine)**	
	Xultophy	**Insulina glargine, bez ograniczeń dawki**		**Xultophy**	**Insulina degludec, dozwolona dawka maksymalna 50 jednostek**
N	278	279		199	199
HbA_{1c} (%)					
Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania	8,4→6,6	8,2→7,1		8,7→6,9	8,8→8,0
Średnia zmiana	-1,81	-1,13		-1,90	-0,89
Oszacowana różnica		*-0,59[AB][-0,74; -0,45]*			*-1,05[AB][-1,25; -0,84]*
Pacjenci (%), u których uzyskano HbA_{1c} < 7%					
Wszyscy pacjenci	71,6	47,0		60,3	23,1
Oszacowany iloraz szans		*3,45[B] [2,36; 5,05]*			*5,44[B] [3,42; 8,66]*
Pacjenci (%), u których uzyskano HbA_{1c} ≤ 6,5%					
Wszyscy pacjenci	55,4	30,8		45,2	13,1
Oszacowany iloraz szans		*3,29[B] [2,27; 4,75]*			*5,66[B] [3,37; 9,51]*

	Zmiana z dotychczasowego leczenia insuliną glargine (100 jednostek/ml)			Zmiana z dotychczasowego leczenia insuliną bazową (NPH, insulina detemir, insulina glargine)	
	Xultophy	**Insulina glargine, bez ograniczeń dawki**		**Xultophy**	**Insulina degludec, dozwolona dawka maksymalna 50 jednostek**
Częstość występowania przypadków potwierdzonej hipoglikemii* na pacjento-rok ekspozycji (odsetek pacjentów)	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%)		1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%)
Oszacowana częstość		*0,43[AB][0,30; 0,61]*			*0,66 [0,39; 1,13]*
Masa ciała (kg)					
Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania	88,3→86,9	87,3→89,1		95,4→92,7	93,5→93,5
Średnia zmiana	-1,4	1,8		-2,7	0,0
Oszacowana różnica		*-3,20[AB][-3,77; -2,64]*			*-2,51[B] [-3,21; -1,82]*
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)					
Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania	8,9→6,1	8,9→6,1		9,7→6,2	9,6→7,0
Średnia zmiana	-2,83	-2,77		-3,46	-2,58
Oszacowana różnica		*-0,01 [-0,35; 0,33]*			*-0,73[C] [-1,19; -0,27]*
Dawka na koniec badania					
Insulina (jednostki)	41	66[D]		45	45
Liraglutyd (mg)	1,5	-		1,7	-
Oszacowana różnica, dawka insuliny bazowej		*-25,47[B] [-28,90; -22,05]*			*-0,02 [-1,88; 1,84]*

Wartości wyjściowe, wartości oznaczone na koniec badania oraz zmiana wartości są szacowaną ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF, Last observation carried forward). 95% przedział ufności podano w „[]"
*Potwierdzona hipoglikemia została zdefiniowana jako ciężka hipoglikemia (epizod wymagający pomocy innej osoby) i (lub) umiarkowana hipoglikemia (stężenie glukozy w osoczu <3,1 mmol/l niezależnie od objawów)
[A] Punkty końcowe, w których potwierdzono przewagę produktu Xultophy nad lekiem porównawczym
[B] $p < 0,0001$
[C] $p < 0,05$
[D] Średnia dawka insuliny glargine przed rozpoczęciem badania wynosiła 32 jednostki

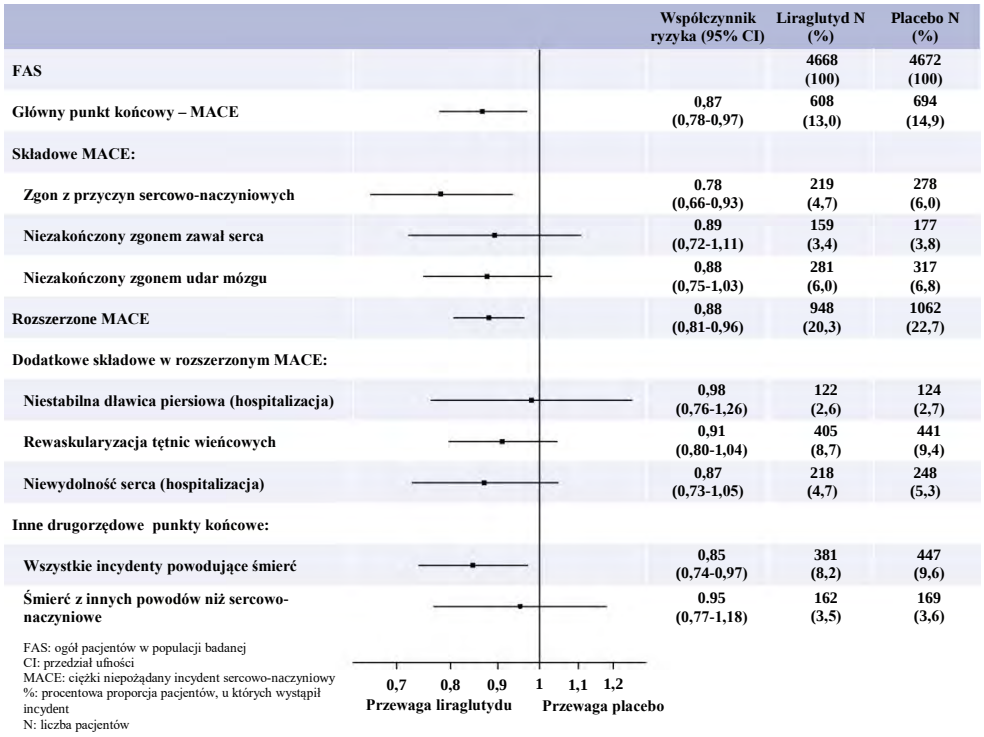
Leczenie produktem Xultophy w porównaniu do leczenia insuliną w schemacie baza-bolus składającym się z insuliny bazowej (insulina glargine 100 jednostek/ml) oraz insuliny podawanej w bolusie (insulina aspart), oceniane w trwającym 26 tygodni badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną insuliną glargine i metforminą, wykazało podobne zmniejszenie wartości HbA_{1c} w dwóch grupach (średnia wartość od 8,2% do 6,7% w obu grupach). W obu grupach 66%-67% pacjentów osiągnęło wartość $HbA_{1c} < 7\%$. W porównaniu do wartości wyjściowej, w grupie przyjmującej produkt Xultophy nastąpiło zmniejszenie masy ciała średnio o 0,9 kg, a w grupie leczonej insuliną w schemacie baza-bolus, nastąpiło zwiększenie masy ciała średnio o 2,6 kg. Oszacowana różnica wynosiła -3,57 kg [95% CI: -4,19; -2,95]. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła ciężka lub potwierdzona pomiarem stężenia glukozy we krwi objawowa hipoglikemia, w grupie leczonej produktem Xultophy wyniósł 19,8%, a 52,6% w grupie leczonej insuliną w schemacie baza-bolus. Oszacowany współczynnik częstości wyniósł 0,11 [95% CI: 0,08 -0,17]. Całkowita dobowa dawka insuliny na koniec badania wynosiła 40 jednostek u pacjentów leczonych produktem Xultophy a 84 jednostki (52 jednostki insuliny bazowej i 32 jednostki insuliny podawanej w bolusie) u pacjentów leczonych insuliną w schemacie baza-bolus.

- Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających incydenty sercowo-naczyniowe dla produktu Xultophy.

Liraglutyd (Victoza)
Badanie LEADER: Skuteczność i działanie liraglutydu w cukrzycy: Ocena incydentów sercowo-naczyniowych to wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione badanie kliniczne. Zrandomizowano 9340 pacjentów do grupy leczonej liraglutydem (4668) lub placebo (4672), w obu przypadkach leczenie prowadzono jako uzupełnienie standardowego leczenia z uwzględnieniem HbA_{1c} oraz sercowo-naczyniowych (CV) czynników ryzyka. Główny punkt końcowy oraz stan zdrowia w punkcie końcowym badania zostały ocenione u odpowiednio 99,7% i 99,6% uczestników zrandomizowanych do grupy z liraglutydem i placebo. Czas obserwacji wynosił od minimum 3,5 roku do maksymalnie 5 lat. W skład badanej populacji wchodzili pacjenci ≥ 65 lat (N=4329) i ≥ 75 lat (N=836) oraz pacjenci z łagodną (N=3907), umiarkowaną (N=1934) lub ciężką (N=224) niewydolnością nerek. Średni wiek pacjenta wynosił 64 lata, a średni współczynnik BMI 32,5 kg/m². Średni czas trwania cukrzycy wynosił 12,8 lat.

Głównym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia jakiegokolwiek z ciężkich niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał serca, niezakończony zgonem udar mózgu. Liraglutyd wykazał przewagę w zapobieganiu MACE w porównaniu do placebo (Rysunek 6).



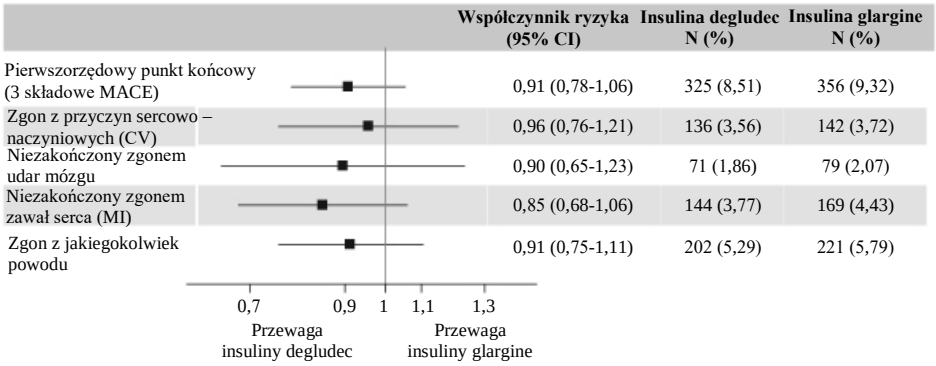
Rysunek 6. Wykres drzewkowy uwzględniający analizę poszczególnych rodzajów incydentów sercowo-naczyniowych – populacja FAS

Od początku badania do 36 miesiąca terapii liraglutydem obserwowane było zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu do placebo, podawanych jako uzupełnienie standardowego leczenia (-1,16% w porównaniu do -0,77%; szacowana różnica pomiędzy terapiami (ang. estimated treatment difference [ETD]) -0,40% [-0,45; -0,34]).

Insulina degludec (Tresiba)
DEVOTE to randomizowane, podwójnie zaślepione oraz zależne od wystąpienia incydentu badanie kliniczne z medianą czasu trwania wynoszącą 2 lata, porównujące bezpieczeństwo sercowo-

naczyniowe insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine (100 jednostek/ml) u 7637 pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ciężkiego zdarzenia sercowo-naczyniowego (3-składowe MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca, niezakończonego zgonem udaru mózgu. Badanie to zostało zaprojektowane w celu wykazania równoważności insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine w zakresie wykluczenia określonego marginesu ryzyka (1,3) dla współczynnika ryzyka (HR, ang. *hazard ratio)* wystąpienia MACE. Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine zostało potwierdzone (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Rysunek 7).

Wyjściowa wartość HbA_{1c} w obu grupach wynosiła 8,4%, a po 2 latach wartość HbA_{1c} w obu grupach (pacjenci leczeni insuliną degludec oraz insuliną glargine) wynosiła 7,5 %.



N: Liczba uczestników badania z pierwszym potwierdzonym przez EAC incydentem, który wystąpił w czasie trwania badania. %: Procent uczestników badania z pierwszym potwierdzonym przez EAC incydentem w stosunku do liczby zrandomizowanych uczestników badania. EAC: Komisja oceniająca incydent. CV: Sercowo-naczyniowy. MI: Zawał serca. CI: 95% przedział ufności.

Rysunek 7. Wykres drzewkowy uwzględniający analizę 3-składowego MACE oraz poszczególnych punktów końcowych (incydenty sercowo-naczyniowe) w badaniu DEVOTE

- Wydzielanie insuliny/czynność komórek beta

Na podstawie wyników badania w homeostatycznym modelu oceny funkcji komórek beta (HOMA-β), produkt leczniczy Xultophy poprawiał czynność komórek beta trzustki w porównaniu z insuliną degludec. U 260 pacjentów z cukrzycą typu 2 po 52 tygodniach leczenia wykazano zwiększenie wydzielania insuliny w odpowiedzi na spożycie standardowego posiłku w porównaniu z osobami stosującymi insulinę degludec. Brak dostępnych danych z okresu leczenia dłuższego niż 52 tygodnie.

- Ciśnienie krwi

U pacjentów z cukrzycą niedostatecznie kontrolowaną podczas stosowania metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z pioglitazonem, leczenie produktem leczniczym Xultophy pozwoliło uzyskać obniżenie średniego skurczowego ciśnienia krwi o 1,8 mmHg, w porównaniu do leczenia insuliną degludec, gdzie uzyskano obniżenie o 0,7 mmHg i do leczenia liraglutydem, gdzie uzyskano obniżenie o 2,7 mmHg. U pacjentów z cukrzycą niedostatecznie kontrolowaną podczas stosowania pochodnej sulfonylomocznika w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, w grupie leczonej produktem Xultophy uzyskano obniżenie o 3,5 mmHg, a o 3,2 mmHg w grupie otrzymującej placebo. Różnice te nie są statystycznie istotne. W trzech badaniach, u pacjentów z cukrzycą niedostatecznie kontrolowaną podczas stosowania insuliny bazowej, skurczowe ciśnienie krwi obniżyło się o 5,4 mmHg w grupie leczonej produktem Xultophy i o 1,7 mmHg w grupie leczonej insuliną degludec, z istotną statystycznie oszacowaną różnicą w leczeniu wynoszącą -3,71 mmHg (p=0,0028), o 3,7 mmHg w grupie leczonej produktem Xultophy w porównaniu do grupy leczonej insuliną glargine, gdzie wartość obniżenia ciśnienia wynosiła 0,2 mmHg, z istotną statystycznie, oszacowaną różnicą w leczeniu, wynoszącą -3,57 mmHg (p< 0,001) oraz o 4,5 mmHg w grupie leczonej produktem Xultophy w porównaniu do 1,16 mmHg w grupie leczonej insuliną glargine U100 oraz insuliną aspart, z istotną statystycznie, oszacowaną różnicą w leczeniu wynoszącą -3,70 mmHg (p=0,0003).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Xultophy we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (patrz punkt 4.2, informujący o stosowaniu u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu produktu Xultophy farmakokinetyka insuliny degludec i liraglutydu nie zmieniła się w sposób klinicznie istotny w porównaniu do farmakokinetyki insuliny degludec i liraglutydu podanych w osobnych wstrzyknięciach.

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Xultophy opisują wymienione poniżej parametry, o ile nie podano, że przedstawione dane dotyczą podania samej insuliny degludec lub samego liraglutydu.

Wchłanianie

Całkowita ekspozycja na insulinę degludec była równoważna po podaniu produktu Xultophy i samej insuliny degludec, natomiast wartość C_{max} była wyższa o 12%. Całkowita ekspozycja na liraglutyd była równoważna po podaniu produktu Xultophy i samego liraglutydu, natomiast wartość C_{max} była mniejsza o 23%. Uznano, że różnice te nie mają znaczenia klinicznego, ponieważ początkowa dawka produktu Xultophy jest ustalana, a następnie modyfikowana, w zależności od ustalonych indywidualnie docelowych wartości stężenia glukozy u pacjentów.

Z populacyjnej analizy danych farmakokinetycznych wynika, że poziom ekspozycji na insulinę degludec i liraglutyd zwiększył się proporcjonalnie do dawki produktu Xultophy w pełnym zakresie dawek.

Profil farmakokinetyczny produktu Xultophy odpowiada schematowi dawkowania raz na dobę, a stężenie insuliny degludec i liraglutydu w stanie równowagi występuje po 2-3 dniach codziennego podawania.

Dystrybucja

Insulina degludec i liraglutyd są w znacznym stopniu wiązane przez białka osocza (odpowiednio w > 99% i > 98%).

Metabolizm

Insulina degludec
Rozpad insuliny degludec przebiega podobnie do rozpadu insuliny ludzkiej; wszystkie powstające metabolity są nieaktywne.

Liraglutyd
W ciągu 24 godzin po podaniu pojedynczej dawki znakowanego radioaktywnie [^{3}H]-liraglutydu zdrowym osobom, głównym składnikiem w osoczu był liraglutyd w postaci niezmienionej. Wykryto również w osoczu dwa podrzędne metabolity (≤ 9% i ≤ 5% całkowitej radioaktywności osocza). Liraglutyd jest metabolizowany w podobny sposób jak duże białka i nie zidentyfikowano konkretnego narządu stanowiącego główną drogę eliminacji.

Eliminacja

Okres półtrwania insuliny degludec wynosi około 25 godzin, a liraglutydu około 13 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku
Z analizy danych farmakokinetycznych w populacji obejmującej dorosłych pacjentów w wieku do 83 lat leczonych produktem Xultophy wynika, że wiek nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę produktu Xultophy.

Płeć
Z populacyjnej analizy danych farmakokinetycznych wynika, że płeć nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę produktu Xultophy.

Pochodzenie etniczne
Z populacyjnej analizy danych farmakokinetycznych pacjentów, wśród których były osoby rasy białej, czarnej, Hindusi, Azjaci i Latynosi, wynika, że pochodzenie etniczne nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę Xultophy.

Zaburzenia czynności nerek
Insulina degludec
Nie zaobserwowano różnic we właściwościach farmakokinetycznych insuliny degludec między osobami zdrowymi a pacjentami z zaburzeniami czynności nerek.

Liraglutyd
Ekspozycja na liraglutyd była mniejsza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ekspozycja na liraglutyd zmniejszyła się odpowiednio o 33%, 14%, 27% i 26% u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny, CrCl 50-80 ml/min), umiarkowanymi (CrCl 30-50 ml/min) oraz ciężkimi (CrCl < 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek i w końcowym stadium choroby nerek wymagającym dializy.
Podobnie, w trwającym 26 tygodni badaniu klinicznym, ekspozycja na liraglutyd była mniejsza o 26% u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 30-59 ml/min) w porównaniu do pacjentów w odrębnym badaniu, z cukrzycą typu 2 oraz prawidłową czynnością nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Insulina degludec
Nie zaobserwowano różnic we właściwościach farmakokinetycznych insuliny degludec między osobami zdrowymi a pacjentami z zaburzeniami czynności wątroby.

Liraglutyd
Dokonano oceny farmakokinetyki liraglutydu u pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby w badaniu, z użyciem pojedynczej dawki. Ekspozycja na liraglutyd zmniejszyła się o 13-23% u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby, w porównaniu do zdrowych osób. Ekspozycja była istotnie mniejsza (44%) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 według skali Childa-Pugha).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem produktu leczniczego Xultophy u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Program badań nieklinicznych insuliny degludec/liraglutydu obejmował zestawienie kluczowych badań toksyczności u jednego gatunku zwierząt (szczury szczepu Wistar) trwających do 90 dni i prowadzonych w ramach wsparcia programu badań klinicznych. Tolerancję miejscową oceniano u królików i świń.

Dane niekliniczne wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają żadnego zagrożenia dla człowieka.

W dwóch badaniach u królików i świń występowały miejscowe odczyny tkankowe w postaci łagodnych reakcji zapalnych.

Nie przeprowadzono żadnych badań z zastosowaniem insuliny degludec w skojarzeniu z liraglutydem dotyczących działania rakotwórczego i mutagennego ani dotyczących zaburzenia płodności. Podane niżej dane pochodzą z badań prowadzonych z zastosowaniem insuliny degludec i liraglutydu podawanych osobno.

Insulina degludec
Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają zagrożenia dla człowieka.
Stosunek potencjału mitogennego do metabolicznego dla insuliny degludec jest niezmieniony w porównaniu z wartością tego stosunku dla insuliny ludzkiej.

Liraglutyd
Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym lub genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. W dwuletnich badaniach nad rakotwórczością u szczurów i myszy wykryto niestanowiące zagrożenia dla życia guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. U szczurów nie określono największej dawki niewywołującej szkodliwych objawów (ang. No Observed Adverse Effect Level, NOAEL). Guzów tych nie zaobserwowano u małp, którym podawano lek przez 20 miesięcy. Wyniki otrzymane u gryzoni są skutkiem niegenotoksycznego, specyficznego mechanizmu, w którym pośredniczy receptor GLP-1, a na który gryzonie są szczególnie wrażliwe. W odniesieniu do ludzi związek ten jest prawdopodobnie niewielki, ale nie można wykluczyć go całkowicie. Nie wykryto żadnych innych guzów związanych z leczeniem.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność, choć wykazano nieznacznie zwiększoną śmiertelność na wczesnym etapie rozwoju zarodkowego przy podawaniu największej dawki. Podawanie liraglutydu w środkowym okresie ciąży powodowało zmniejszenie masy ciała matki i spowalniało wzrost płodu z niejednoznacznym wpływem na żebra u szczurów i zmiany w układzie kostnym u królików. Podczas stosowania liraglutydu wzrost szczurów w okresie noworodkowym ulegał spowolnieniu, a w grupie, której podano dużą dawkę, efekt ten utrzymywał się po zakończeniu okresu karmienia mlekiem matki. Nie wiadomo, czy spowolnienie wzrostu młodych szczurów wynika ze zmniejszonego spożycia mleka związanego z bezpośrednim wpływem GLP-1, czy ze zmniejszonego wytwarzania mleka przez matkę spowodowanego mniejszą podażą kalorii.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol
Fenol
Cynku octan
Kwas solny (do dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Substancje dodawane do produktu leczniczego Xultophy mogą spowodować rozkład substancji czynnych.

Nie wolno dodawać produktu leczniczego Xultophy do płynów infuzyjnych.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania produkt leczniczy można przechowywać przez 21 dni w temperaturze nie wyższej niż 30 °C. Po upływie 21 dni od daty pierwszego otwarcia opakowania produkt leczniczy należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed pierwszym otwarciem: przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Przechowywać z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać. W celu ochrony przed światłem, nakładać nasadkę na fabrycznie napełniony wstrzykiwacz.

Po pierwszym otwarciu: przechowywać w temperaturze wynoszącej maksymalnie 30 °C lub przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać. W celu ochrony przed światłem, nakładać nasadkę na fabrycznie napełniony wstrzykiwacz.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3 ml roztworu we wkładzie (szkło typu 1) wyposażonym w tłok (halobutyl) i korek (halobutyl/poliizopren) w wielodawkowym, jednorazowym fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu, poliwęglanu i kopolimeru akrylonitryl-butadien-styren.

Opakowania zawierające 1, 3, 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy lub opakowanie zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz przeznaczony jest do stosowania z igłami do wstrzykiwań NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm i grubości 32G.

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz może być stosowany tylko przez jedną osobę.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Xultophy, jeśli roztwór nie jest przezroczysty i bezbarwny.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Xultophy, jeśli był zamrożony.

Zawsze przed każdym wstrzyknięciem należy założyć nową igłę. Igły nie mogą być używane wielokrotnie. Pacjent powinien wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu.

W przypadku zablokowania się igły, pacjent musi postępować zgodnie z instrukcjami umieszczonymi w dołączonej do opakowania ulotce dla pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Aby uzyskać dokładne informacje dotyczące stosowania, patrz ulotka dla pacjenta.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 lipca 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznych substancji czynnych

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu Xultophy do obrotu podmiot odpowiedzialny zapewni materiały edukacyjne przeznaczone dla wszystkich lekarzy i pielęgniarek, którzy będą uczestniczyć w leczeniu pacjentów z cukrzycą oraz dla wszystkich farmaceutów, którzy będą wydawać produkt Xultophy.

Podmiot odpowiedzialny ustali z właściwym organem władzy każdego państwa członkowskiego ostateczną treść i sposób dystrybucji materiałów edukacyjnych wraz z planem komunikowania się przed wprowadzeniem pakietu materiałów edukacyjnych w danym państwie członkowskim.

Materiały edukacyjne mają na celu zwiększenie świadomości na temat produktu leczniczego Xultophy, będącego produktem złożonym z ustalonych dawek insuliny degludec i liraglutydu (pochodna GLP-1), oraz zminimalizowanie ryzyka wystąpienia błędów medycznych związanych ze stosowaniem produktu Xultophy.

Podmiot odpowiedzialny zapewni poinformowanie fachowego personelu medycznego o tym, że wszyscy pacjenci, którym przepisano produkt Xultophy, powinni zostać przeszkoleni w zakresie prawidłowego stosowania fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza przed przepisaniem i wydaniem produktu Xultophy.

Pakiet edukacyjny powinien obejmować:
- Charakterystykę Produktu Leczniczego oraz ulotkę dla pacjenta;
- broszurę dla fachowego personelu medycznego, która powinna zawierać następujące kluczowe elementy:
  - produkt ten jest produktem złożonym z ustalonych dawek insuliny degludec i liraglutydu (pochodna GLP-1), co stanowi nowy model w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. W tym kontekście, należy podkreślić odpowiednie środki ostrożności przedstawione w Charakterystyce Produktu leczniczego,
  - jasne wyjaśnienie dotyczące dawkowania produktu oraz zrozumienia "dawki jednostkowej - w odniesieniu do dawki każdego ze składników dawki jednostkowej,
  - przypomnienie o konieczności zgłaszania wszelkich błędów medycznych niezależnie od tego, czy skutkują działaniem niepożądanym czy też nie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xultophy, 100 jednostek/ml + 3,6 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
insulina degludec + liraglutyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek insuliny degludec i 10,8 mg liraglutydu w 3 ml roztworu.
1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny degludec i 3,6 mg liraglutydu,
Jedna dawka jednostkowa zawiera 1 jednostkę insuliny degludec i 0,036 mg liraglutydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicerol, fenol, cynku octan, kwas solny i sodu wodorotlenek (do dostosowania pH) oraz woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 x 3 ml
3 x 3 ml
5 x 3 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Zaleca się stosowanie z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist.
Opakowanie nie zawiera igieł.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować tylko przezroczysty, bezbarwny roztwór.
Do stosowania tylko przez jedną osobę.
Nie pobierać roztworu ze wstrzykiwacza.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności/
Po pierwszym otwarciu: zużyć w ciągu 21 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Po pierwszym otwarciu: przechowywać w temperaturze wynoszącej maksymalnie 30 °C lub przechowywać w lodówce.
W celu ochrony przed światłem, nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Igłę należy wyrzucić po każdym wstrzyknięciu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/947/001 1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz
EU/1/14/947/002 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze
EU/1/14/947/003 5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xultophy

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Xultophy, 100 jednostek/ml + 3,6 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
insulina degludec + liraglutyd
Podanie sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności/

4. NUMER SERII

Nr serii:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

3 ml

6. INNE

Novo Nordisk A/S

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ETYKIETA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (z blue box)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xultophy, 100 jednostek/ml + 3,6 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
insulina degludec + liraglutyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek insuliny degludec i 10,8 mg liraglutydu w 3 ml roztworu.
1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny degludec i 3,6 mg liraglutydu,
Jedna dawka jednostkowa zawiera 1 jednostkę insuliny degludec i 0,036 mg liraglutydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicerol, fenol, cynku octan, kwas solny i sodu wodorotlenek (do dostosowania pH) oraz woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Opakowanie zbiorcze: 10 (2 opakowania po 5 sztuk) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Zaleca się stosowanie z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist.
Opakowanie nie zawiera igieł.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować tylko przezroczysty, bezbarwny roztwór.
Do stosowania tylko przez jedną osobę.
Nie pobierać roztworu ze wstrzykiwacza.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności/
Po pierwszym otwarciu: zużyć w ciągu 21 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Po pierwszym otwarciu: przechowywać w temperaturze wynoszącej maksymalnie 30 °C lub przechowywać w lodówce.
W celu ochrony przed światłem, nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Igłę należy wyrzucić po każdym wstrzyknięciu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/947/004 10 (2x5) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xultophy

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH WEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE W OPAKOWANIU ZBIORCZYM (bez blue box)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xultophy, 100 jednostek/ml + 3,6 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
insulina degludec + liraglutyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek insuliny degludec i 10,8 mg liraglutydu w 3 ml roztworu.
1 ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny degludec i 3,6 mg liraglutydu,
Jedna dawka jednostkowa zawiera 1 jednostkę insuliny degludec i 0,036 mg liraglutydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Glicerol, fenol, cynku octan, kwas solny i sodu wodorotlenek (do dostosowania pH) oraz woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml. Pojedynczy element opakowania zbiorczego nie jest przeznaczony do sprzedaży.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Zaleca się stosowanie z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist.
Opakowanie nie zawiera igieł.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować tylko przezroczysty, bezbarwny roztwór.
Do stosowania tylko przez jedną osobę.
Nie pobierać roztworu ze wstrzykiwacza.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności/
Po pierwszym otwarciu: zużyć w ciągu 21 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Po pierwszym otwarciu: przechowywać w temperaturze wynoszącej maksymalnie 30 °C lub przechowywać w lodówce.
W celu ochrony przed światłem, nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Igłę należy wyrzucić po każdym wstrzyknięciu.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/947/004 10 (2x5) fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Xultophy

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Xultophy 100 jednostek/ml + 3,6 mg/ml roztwór do wstrzykiwań
insulina degludec + liraglutyd

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki
1. Co to jest lek Xultophy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xultophy
3. Jak stosować lek Xultophy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Xultophy
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Xultophy i w jakim celu się go stosuje

W jakim celu stosuje się lek Xultophy
Lek Xultophy jest stosowany w celu poprawy stężenia glukozy (cukru) we krwi u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Pacjent choruje na cukrzycę, ponieważ jego organizm:
- nie wytwarza insuliny w ilościach wystarczających do utrzymania prawidłowej kontroli stężenia cukru we krwi lub
- nie jest w stanie właściwie wykorzystać insuliny.

Jak działa lek Xultophy
Lek Xultophy zawiera dwie substancje czynne, które pomagają w kontrolowaniu stężenia cukru we krwi:
- insulinę degludec, czyli długo działającą insulinę bazową zmniejszającą stężenie cukru we krwi;
- liraglutyd, czyli „analog GLP-1”, który pomaga wytwarzać większą ilość insuliny w organizmie podczas posiłków i zmniejsza ilość cukru wytwarzanego przez organizm.

Xultophy i doustne leki przeciwcukrzycowe
Lek Xultophy jest stosowany razem z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (takimi jak metformina, pioglitazon i pochodne sulfonylomocznika). Jest on przepisywany przez lekarza, kiedy inne leki przeciwcukrzycowe (stosowane samodzielnie lub w połączeniu z leczeniem GLP-1 lub insuliną bazową) nie zapewniają odpowiedniej kontroli stężenia cukru we krwi.

Pacjenci stosujący leczenie agonistą receptora GLP-1
Należy zaprzestać stosowania agonisty receptora GLP-1 przed rozpoczęciem stosowania leku Xultophy.

Pacjenci stosujący insulinę
Należy zaprzestać stosowania insuliny przed rozpoczęciem stosowania leku Xultophy.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Xultophy

Kiedy nie stosować leku Xultophy

- jeśli pacjent ma uczulenie na insulinę degludec, liraglutyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Xultophy należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Pacjentom przyjmującym jednocześnie pochodne sulfonylomocznika (takie jak glimepiryd lub glibenklamid) lekarz może zalecić zmniejszenie dawki sulfonylomocznika, w zależności od stężenia cukru we krwi.
- Nie stosować leku Xultophy u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani u pacjentów, u których występuje kwasica ketonowa (stan, w którym dochodzi do nagromadzenia kwasów we krwi).
- Nie zaleca się stosowania leku Xultophy u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit ani u pacjentów, u których czas opróżniania żołądka jest wydłużony (gastropareza cukrzycowa).
- Jeżeli pacjent ma być poddany operacji ze znieczuleniem (narkoza), powinien powiedzieć lekarzowi, że przyjmuje lek Xultophy.

Podczas stosowania leku Xultophy należy zwracać szczególną uwagę na:

- małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemię) - w przypadku małego stężenia cukru we krwi należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4 „Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)";
- duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemię) - w przypadku dużego stężenia cukru we krwi należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4 „Duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)";
- należy upewnić się, że stosowany jest odpowiedni lek - należy zawsze sprawdzić etykietę wstrzykiwacza przed każdym wstrzyknięciem w celu uniknięcia przypadkowego pomylenia leku Xultophy z innym lekiem.

Co należy wiedzieć przed zastosowaniem tego leku:

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- pacjent ma problemy z oczami. Szybka poprawa kontroli cukru we krwi może spowodować przemijające nasilenie związanych z cukrzycą zaburzeń wzroku. Długotrwała poprawa kontroli stężenia cukru we krwi może złagodzić dolegliwości ze strony oczu;
- występowała lub występuje u pacjenta choroba tarczycy.

Co należy wiedzieć podczas stosowania tego leku:

- w przypadku wystąpienia silnych i uporczywych bólów brzucha należy powiadomić o tym lekarza, ponieważ mogą to być objawy zapalenia trzustki (ostre zapalenie trzustki);
- w przypadku nudności, wymiotów lub biegunki może dojść do odwodnienia (utraty płynów z organizmu) - ważne jest, aby pić dużo płynów, aby uniknąć odwodnienia.

Zmiany skórne w miejscu wstrzyknięcia

Należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia, aby pomóc zapobiegać powstawaniu zmian w tkance tłuszczowej pod powierzchnią skóry, np. pogrubieniu skóry, obkurczeniu skóry lub powstawaniu grudek pod powierzchnią skóry. Insulina wstrzyknięta w obszar, w którym występują grudki, pogrubienie lub obkurczenie skóry może nie działać odpowiednio (patrz punkt 3. „Jak stosować lek Xultophy"). W przypadku zauważenia jakichkolwiek zmian skórnych w miejscu wstrzyknięcia, należy porozmawiać z lekarzem. Jeżeli obecnie insulina jest wstrzykiwana w obszary dotknięte takimi zmianami, to przed zmianą obszaru należy porozmawiać z lekarzem. Lekarz może zalecić dokładniejsze kontrolowanie stężenia cukru we krwi oraz dostosowanie dawki insuliny lub innych leków przeciwcukrzycowych.

Dzieci i młodzież
Nie podawać tego leku dzieciom i młodzieży, gdyż nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania leku Xultophy u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Xultophy a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Niektóre leki mają wpływ na stężenie cukru we krwi, dlatego może być konieczna zmiana dawki leku Xultophy.

Poniżej wymienione są najczęściej stosowane leki, mogące mieć wpływ na działanie leku Xultophy.

Stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się, jeśli stosowane są:
- inne leki przeciwcukrzycowe (doustne lub do wstrzykiwań);
- sulfonamidy - w leczeniu zakażeń;
- steroidy anaboliczne - takie jak testosteron;
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne - w leczeniu nadciśnienia. Mogą utrudnić rozpoznanie objawów zapowiadających małe stężenie cukru we krwi (patrz punkt 4. „Objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi, które mogą pojawić się nagle”);
- kwas acetylosalicylowy (i inne salicylany) - przeciwbólowo lub w celu zmniejszenia gorączki;
- inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) - w leczeniu depresji;
- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) - w leczeniu niektórych chorób serca lub nadciśnienia.

Stężenie cukru we krwi może zwiększyć się, jeśli stosowane są:
- danazol - lek wpływający na owulację;
- doustne środki antykoncepcyjne - tabletki antykoncepcyjne;
- hormony tarczycy - w leczeniu chorób tarczycy;
- hormon wzrostu - w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu;
- glikokortykosteroidy, takie jak kortyzon - w leczeniu stanów zapalnych;
- leki sympatykomimetyczne, takie jak epinefryna (adrenalina), salbutamol lub terbutalina - w leczeniu astmy;
- leki moczopędne, tiazydy - w leczeniu nadciśnienia lub nadmiernego zatrzymania płynów w organizmie.

Oktreotyd i lanreotyd - stosowane w leczeniu akromegalii (rzadkiej choroby polegającej na występowaniu zbyt dużej ilości hormonu wzrostu w organizmie). Mogą one zwiększać lub zmniejszać stężenie cukru we krwi.

Pioglitazon - tabletki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2. U niektórych pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 2 i chorobą serca lub po przebytym udarze mózgu leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną rozwijała się niewydolność serca. Należy natychmiast poinformować lekarza o wystąpieniu objawów niewydolności serca, takich jak: nietypowa duszność lub szybkie zwiększenie masy ciała, albo miejscowe obrzmienie (obrzęk).

Warfaryna lub inne leki przeciwzakrzepowe - leki zapobiegające krzepnięciu krwi. Osoby przyjmujące warfarynę lub inne leki przeciwkrzepliwe powinny poinformować o tym lekarza, ponieważ może być konieczne częstsze wykonywanie badań krzepnięcia krwi (oznaczanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, ang. International Normalised Ratio, INR).

Stosowanie leku Xultophy z alkoholem
W przypadku spożywania alkoholu zapotrzebowanie na lek Xultophy może ulec zmianie. Stężenie cukru we krwi może się zwiększać lub zmniejszać. Należy zatem częściej niż zwykle monitorować stężenie cukru we krwi.

Ciąża i karmienie piersią
Nie stosować leku Xultophy w okresie ciąży lub gdy kobieta planuje zajść w ciążę. Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza. Nie jest znany wpływ leku Xultophy na dziecko.

Nie stosować leku Xultophy podczas karmienia piersią. Nie wiadomo czy lek Xultophy przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Małe lub duże stężenie cukru we krwi może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów, używania narzędzi lub obsługiwania maszyn. Jeśli stężenie cukru we krwi jest małe lub duże, zdolność do koncentracji i reagowania może ulec osłabieniu. Może to stwarzać zagrożenie dla pacjenta i innych osób. Należy zapytać lekarza o możliwość prowadzenia pojazdów, jeśli:
- często występuje małe stężenie cukru we krwi,
- występują trudności w rozpoznawaniu małego stężenia cukru we krwi.

Ważne informacje na temat niektórych składników leku Xultophy
Xultophy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy, że lek uznaje się za „wolny od sodu".

3. Jak stosować lek Xultophy

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Osoby niewidome lub niedowidzące, które nie są w stanie odczytać licznika dawek na wstrzykiwaczu, nie powinny korzystać ze wstrzykiwacza bez pomocy. Należy uzyskać pomoc osoby dobrze widzącej i przeszkolonej w zakresie używania fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza z lekiem Xultophy.

Lekarz poinformuje pacjenta:
- jaka dawka leku Xultophy będzie potrzebna każdego dnia,
- kiedy należy sprawdzać stężenie cukru we krwi,
- w jaki sposób dostosowywać dawkę.

Lek Xultophy podawany jest w „dawkach jednostkowych". Licznik dawki na wstrzykiwaczu pokazuje liczbę dawek jednostkowych.

Pora podawania leku
- Lek Xultophy należy stosować raz na dobę, najlepiej o tej samej porze każdego dnia. Należy wybrać najdogodniejszą dla siebie porę dnia.
- Jeśli nie można stosować leku Xultophy codziennie o tej samej porze, można go podać o innej godzinie. Należy zawsze zapewnić co najmniej 8-godzinną przerwę pomiędzy dawkami.
- Lek Xultophy nie musi być stosowany wraz z posiłkiem.
- Zawsze należy przestrzegać zaleceń lekarza dotyczących dawkowania leku i dostosowywania dawki.
- Jeśli pacjent zamierza zmienić dotychczasową dietę, powinien najpierw poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, ponieważ zmiana diety może zmienić zapotrzebowanie na lek Xultophy.

W jaki sposób należy postępować z lekiem Xultophy
Lek Xultophy jest dostępny w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu z możliwością nastawienia dawki.
- Lek Xultophy podawany jest w dawkach jednostkowych. Licznik dawki na wstrzykiwaczu pokazuje liczbę dawek jednostkowych.
- Jedna dawka jednostkowa zawiera 1 jednostkę insuliny degludec i 0,036 mg liraglutydu.

- Maksymalna dawka dobowa leku Xultophy to 50 dawek jednostkowych (50 jednostek insuliny degludec i 1,8 mg liraglutydu).

Należy dokładnie zapoznać się z „Instrukcją stosowania” zamieszczoną na odwrocie ulotki i używać wstrzykiwacza w sposób opisany w instrukcji.
Przed wstrzyknięciem należy zawsze sprawdzić etykietę na wstrzykiwaczu, aby upewnić się, że używa się właściwego wstrzykiwacza.

Sposób wstrzyknięcia
Przed pierwszym użyciem leku Xultophy lekarz lub pielęgniarka pokażą, jak należy go wstrzykiwać.
- Lek Xultophy należy wstrzykiwać pod skórę (podskórnie). Nigdy nie wstrzykiwać dożylnie ani domięśniowo.
- Najlepsze miejsca do wykonania wstrzyknięcia to przednia część ud, ramiona lub brzuch.
- Należy codziennie zmieniać miejsce wykonywania wstrzyknięć, aby zmniejszyć ryzyko powstawania zgrubień i zapadania się skóry (patrz punkt 4).
- Zawsze przed każdym wstrzyknięciem należy założyć nową igłę. Ponowne użycie igieł może zwiększyć ryzyko blokowania się igieł, co może doprowadzić do niedokładnego dawkowania. Igłę należy wyrzucić po każdym użyciu, z zachowaniem ostrożności.
- W celu uniknięcia błędów w dawkowaniu oraz ewentualnego przedawkowania nie należy pobierać leku ze wstrzykiwacza za pomocą strzykawki.

Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania znajdują się na odwrocie ulotki.

Kiedy nie stosować leku Xultophy:
- jeśli wstrzykiwacz jest uszkodzony lub nie był prawidłowo przechowywany (patrz punkt 5),
- jeśli płyn widoczny w okienku wstrzykiwacza nie jest przezroczysty i bezbarwny.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)
Lek Xultophy można stosować u pacjentów w podeszłym wieku, ale może być konieczne częstsze sprawdzanie stężenia cukru we krwi. Należy zwrócić się do lekarza w sprawie zmiany dawki leku.

W przypadku zaburzeń czynności nerek lub wątroby
W przypadku chorób nerek lub wątroby może być konieczne częstsze sprawdzanie stężenia cukru we krwi. Należy zwrócić się do lekarza w sprawie zmiany dawki leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Xultophy
W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku Xultophy może dojść do zmniejszenia stężenia cukru we krwi (hipoglikemia) albo wystąpienia nudności lub wymiotów. Jeśli stężenie cukru we krwi się zmniejszy, należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4 „Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)”.

Pominięcie zastosowania leku Xultophy
W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć ją niezwłocznie, od razu gdy pacjent sobie o tym przypomni, z zachowaniem minimalnej 8-godzinnej przerwy między dawkami. W przypadku, gdy pacjent przypomni sobie o pominiętej dawce w czasie przewidzianym do przyjęcia kolejnej dawki, nie powinien przyjmować podwójnej dawki.

Przerwanie stosowania leku Xultophy
Nie należy przerywać stosowania leku Xultophy bez porozumienia z lekarzem. Przerwanie stosowania leku Xultophy może doprowadzić do bardzo dużego stężenia cukru we krwi. Należy zapoznać się z zaleceniami podanymi w punkcie 4 „Duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)”.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Podczas stosowania tego leku mogą wystąpić następujące ciężkie działania niepożądane:

- małe stężenie cukru we krwi (bardzo często: może wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób).
  Jeśli stężenie cukru we krwi obniży się, może dojść do omdlenia (utraty przytomności). Ciężka hipoglikemia może spowodować uszkodzenie mózgu i zagrażać życiu. Jeśli wystąpią objawy małego stężenia cukru we krwi, należy natychmiast podjąć działania mające na celu zwiększenie stężenia cukru we krwi. Patrz wskazówki poniżej w punkcie „Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)";
- ciężka reakcja uczuleniowa (reakcja anafilaktyczna) (częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
  W przypadku wystąpienia ciężkiej reakcji alergicznej na którykolwiek ze składników leku Xultophy, należy przerwać stosowanie leku i niezwłocznie poradzić się lekarza. Objawy ciężkiej reakcji uczuleniowej to:
  - rozprzestrzenienie reakcji miejscowych na inne części ciała,
  - nagłe wystąpienie złego samopoczucia z poceniem się,
  - trudności w oddychaniu,
  - przyspieszenie akcji serca lub zawroty głowy.

Zmiany skórne w miejscu wstrzyknięcia
Jeżeli insulina jest wstrzykiwana w to samo miejsce, to tkanka tłuszczowa może ulec obkurczeniu (lipoatrofii) albo zgrubieniu (lipohipertrofii) (dotyczy mniej niż 1 na każde 100 osób). Grudki pod powierzchnią skóry mogą być też spowodowane przez gromadzenie się białka o nazwie amyloid (amyloidoza skórna, częstość jej występowania jest nieznana). Insulina wstrzyknięta w obszar, w którym występują grudki, pogrubienie lub obkurczenie skóry może nie działać odpowiednio. Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia — pomoże to zapobiec wystąpieniu tych zmian skórnych.

Inne działania niepożądane:
Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)
- zawroty głowy;
- zmniejszenie apetytu, nudności lub wymioty, biegunka, zaparcie, niestrawność, zapalenie błony śluzowej wyściełającej żołądek (zapalenie żołądka), ból brzucha, zgaga lub wzdęcia – te objawy zazwyczaj ustępują po kilku dniach lub tygodniach;
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Do ich objawów można zaliczyć: zasinienie, krwawienie, ból, zaczerwienienie, pokrzywkę, obrzęk lub świąd – objawy te zwykle ustępują po kilku dniach. Jeśli nie ustąpią po kilku tygodniach, należy skontaktować się z lekarzem. Jeśli objawy staną się poważne, należy zaprzestać stosowania leku Xultophy i natychmiast zgłosić się do lekarza;
- zwiększone aktywności enzymów trzustkowych, takich jak lipaza i amylaza.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)
- pokrzywka (czerwone wypukłe wykwity na skórze, czasami swędzące);
- reakcje uczuleniowe (nadwrażliwość), takie jak wysypka, swędzenie i obrzęk twarzy;
- odwodnienie (utrata płynów z organizmu) – ważne jest, aby pić dużo płynów, aby zapobiec odwodnieniu;
- odbijanie i wiatry (wzdęcia);
- wysypka;
- swędzenie;
- przyspieszenie akcji serca;
- kamienie żółciowe;
- zapalenie pęcherzyka żółciowego;
- zmiana odczuwania smaku.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- zapalenie trzustki;
- opóźnienie opróżniania żołądka;
- obrzęki rąk lub nóg (obrzęki obwodowe) – po zastosowaniu leku po raz pierwszy w organizmie może dojść do nagromadzenia się zwiększonej ilości płynów. Powoduje to powstanie obrzęków wokół kostek i innych stawów. Zazwyczaj jest to krótkotrwałe;
- niedrożność jelit. Ciężka postać zaparcia z dodatkowymi objawami, takimi jak ból brzucha, wzdęcia, wymioty, itp.

Ogólne działania niepożądane związane z leczeniem cukrzycy

► ***Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)***

Małe stężenie cukru we krwi może być następstwem:
- spożycia alkoholu,
- większego niż zwykle wysiłku fizycznego,
- spożycia za małego posiłku lub pominięcia go,
- zastosowania zbyt dużej dawki leku Xultophy.

Objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi, które mogą pojawić się nagle
Ból głowy, niewyraźna mowa, przyspieszenie akcji serca, zimne poty, chłodna blada skóra, nudności, uczucie silnego głodu, drżenie, nerwowość lub niepokój, nietypowe uczucie zmęczenia, osłabienia i senności lub stan splątania, trudności z koncentracją, krótkotrwałe zaburzenia widzenia.

Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na małe stężenie cukru we krwi:
- spożyć tabletki z glukozą lub jakąś przekąskę zawierającą cukier, taką jak słodycze, ciastka, sok owocowy (na wszelki wypadek należy zawsze mieć przy sobie tabletki z glukozą lub bogatą w cukier przekąskę);
- jeśli to możliwe, zmierzyć stężenie cukru we krwi i odpocząć. Może być konieczne oznaczenie stężenia cukru częściej niż jeden raz, ponieważ zwiększenie stężenia cukru zwykle nie następuje natychmiast;
- poczekać na ustąpienie objawów małego stężenia cukru we krwi lub do ustabilizowania stężenia cukru we krwi. Następnie kontynuować stosowanie leku według ustalonego harmonogramu.

Co powinny zrobić inne osoby, gdy pacjent straci przytomność
Pacjent powinien poinformować o tym, że ma cukrzycę wszystkich, z którymi przebywa. Należy poinformować inne osoby o konsekwencjach choroby, w tym o ryzyku utraty przytomności z powodu małego stężenia cukru we krwi.

Należy poinformować odpowiednie osoby, że w przypadku utraty przytomności muszą:
- ułożyć nieprzytomnego na boku;
- natychmiast poszukać pomocy medycznej;
- **nie** podawać pacjentowi jedzenia ani picia, gdyż istnieje ryzyko zadławienia.

Pacjent może szybciej odzyskać przytomność jeśli otrzyma glukagon. Może go podać jedynie osoba, która wie, jak stosować glukagon.
- W przypadku zastosowania glukagonu od razu po odzyskaniu przytomności, pacjent powinien spożyć cukier lub przekąskę zawierającą cukier.
- Jeśli pacjent nie reaguje na leczenie glukagonem, powinien być leczony w szpitalu.
- Jeśli bardzo małe stężenie cukru we krwi nie jest leczone, może spowodować uszkodzenie mózgu. Może ono nawet spowodować zgon.

Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli
- u pacjenta nastąpiło zmniejszenie stężenia cukru we krwi, które doprowadziło do utraty przytomności;
- pacjentowi podano glukagon;

- w ostatnim czasie pacjent miał kilkakrotnie małe stężenie cukru we krwi.

W takim przypadku dawka leku Xultophy, dieta lub poziom wysiłku fizycznego mogą wymagać zmiany.

► ***Duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)***

Duże stężenie cukru we krwi może wystąpić w wyniku:
- spożycia alkoholu,
- mniejszego niż zwykle wysiłku fizycznego,
- spożycia większego niż zwykle posiłku,
- zakażenia lub gorączki,
- zastosowania zbyt małej dawki leku Xultophy, stosowania leku Xultophy w dawkach niepokrywających zapotrzebowania organizmu, pominięcia zastosowania leku Xultophy lub zaprzestania stosowania leku Xultophy bez porozumienia z lekarzem.

Objawy zapowiadające duże stężenie cukru, które zazwyczaj pojawiają się stopniowo
Zaczerwieniona, sucha skóra, uczucie senności lub zmęczenia, suchość w ustach i zapach owoców (acetonu) w wydychanym powietrzu, częstsze oddawanie moczu, uczucie pragnienia, utrata apetytu, nudności lub wymioty.
Mogą to być objawy bardzo ciężkiego stanu – kwasicy ketonowej. Polega on na gromadzeniu się kwasu we krwi w wyniku rozkładania przez organizm tłuszczu zamiast cukru. Brak leczenia może prowadzić do śpiączki cukrzycowej, a nawet do śmierci.

Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na duże stężenie cukru we krwi:
- sprawdzić stężenie cukru we krwi,
- sprawdzić, czy we krwi lub w moczu nie występują ciała ketonowe,
- natychmiast poszukać pomocy medycznej.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Xultophy

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza i opakowaniu kartonowym po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przed otwarciem
Przechowywać w lodówce (2 °C - 8 °C). Przechowywać z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

Podczas stosowania
Nie zamrażać. Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz Xultophy można nosić przy sobie i przechowywać w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 30 °C) lub w lodówce (2 °C - 8 °C) nie dłużej niż 21 dni. Po upływie 21 dni od daty pierwszego otwarcia opakowania produkt należy wyrzucić.

W celu ochrony przed światłem należy zawsze nakładać nasadkę na fabrycznie napełniony wstrzykiwacz, gdy nie jest on używany.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Xultophy

- Substancjami czynnymi leku są insulina degludec i liraglutyd. Jeden ml roztworu zawiera 100 jednostek insuliny degludec i 3,6 mg liraglutydu. Każdy nieużywany fabrycznie napełniony wstrzykiwacz (3 ml) zawiera 300 jednostek insuliny degludec i 10,8 mg liraglutydu.
- -Pozostałe składniki to: glicerol, fenol, cynku octan, kwas solny i sodu wodorotlenek (do dostosowania pH) oraz woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania informacji na temat sodu patrz również punkt 2 „Ważne informacje na temat niektórych składników leku Xultophy".

Jak wygląda lek Xultophy i co zawiera opakowanie
Lek Xultophy to przezroczysty i bezbarwny roztwór.
Opakowania zawierające 1, 3, 5 wstrzykiwaczy po 3 ml oraz opakowanie zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5 sztuk) wstrzykiwaczy po 3 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dania

Teraz należy zapoznać się z instrukcją stosowania fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza zamieszczoną na odwrocie strony

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Instrukcja stosowania leku Xultophy 100 jednostek/ml + 3,6 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

Przed użyciem fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza, zawierającego lek Xultophy **należy uważnie zapoznać się z treścią poniższej instrukcji.**
Nie używać wstrzykiwacza bez wcześniejszego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę.
Należy rozpocząć od sprawdzenia, **czy wstrzykiwacz zawiera lek Xultophy 100 jednostek/ml + 3,6 mg/ml**, następnie przyjrzeć się poniższym ilustracjom, aby zapoznać się z różnymi częściami wstrzykiwacza i igły.

Osoby niewidome lub niedowidzące, które nie są w stanie odczytać licznika dawek na wstrzykiwaczu, nie powinny korzystać ze wstrzykiwacza bez pomocy. Należy uzyskać pomoc osoby dobrze widzącej i przeszkolonej w zakresie używania fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza z lekiem Xultophy.

Xultophy jest to lek zawierający insulinę degludec i liraglutyd. Lek Xultophy podawany jest w dawkach jednostkowych. Jedna dawka jednostkowa zawiera 1 jednostkę insuliny degludec i 0,036 mg liraglutydu.

Wstrzykiwacz ten jest fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczem umożliwiającym nastawienie dawki. Wstrzykiwacz zawiera 3 ml roztworu leku Xultophy. Urządzenie umożliwia podanie:
- od 1 dawki jednostkowej
- do **maksymalnie 50 dawek jednostkowych** (50 jednostek insuliny degludec + 1,8 mg liraglutydu).

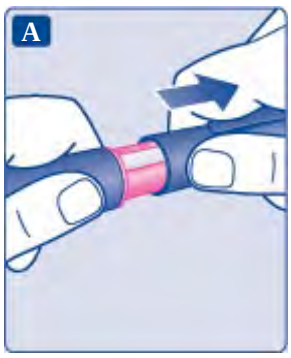
Za pomocą wstrzykiwacza można podać lek w odstępie co 1 dawkę jednostkową.
Nie wolno zmieniać ustalonej dawki. Ustawiona liczba dawek jednostkowych jest taka, jak liczba na liczniku dawki.

Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoTwist lub NovoFine o długości do 8 mm i grubości od 32G. Opakowanie leku nie zawiera igieł.

Ważne informacje
Należy uważnie zapoznać się z tymi informacjami, ponieważ są ważne dla bezpiecznego używania wstrzykiwacza.

1 Przygotowanie wstrzykiwacza z nową igłą

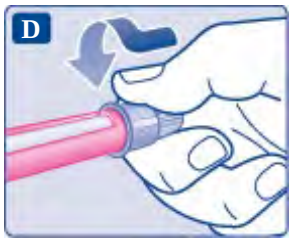
- **Sprawdzić nazwę i kolor etykiety** na wstrzykiwaczu, aby upewnić się, że zawiera on lek Xultophy.
  Jest to szczególnie ważne w przypadku stosowania kilku rodzajów leków podawanych we wstrzyknięciach. Zastosowanie niewłaściwego leku może stanowić zagrożenie zdrowia.
- **Zdjąć nasadkę ze wstrzykiwacza.**



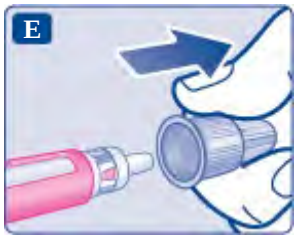
- **Sprawdzić, czy roztwór we wstrzykiwaczu jest przezroczysty** i bezbarwny. Spojrzeć przez okienko wstrzykiwacza. Jeśli roztwór jest mętny, nie używać wstrzykiwacza.

- **Wziąć nową igłę** i oderwać papierową nalepkę.

- **Nałożyć igłę bezpośrednio na wstrzykiwacz. Przykręcić, aż zostanie solidnie umocowana.**



- **Zdjąć zewnętrzną osłonkę igły i zachować ją na później.** Będzie potrzebna po wstrzyknięciu w celu bezpiecznego usunięcia igły ze wstrzykiwacza.



- **Zdjąć wewnętrzną osłonkę igły i wyrzucić ją.** Przy próbie ponownego założenia, można przypadkowo ukłuć się igłą.
  Na końcu igły może pojawić się kropla roztworu. Jest to typowe, ale i tak należy sprawdzić przepływ roztworu.

Nie przymocowywać nowej igły do wstrzykiwacza dopóki nie będzie się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.

Do każdego wstrzyknięcia należy zawsze użyć nowej igły.
Może to zapobiec blokowaniu się igieł, zanieczyszczeniu, zakażeniu i niedokładnemu dawkowaniu.

Nigdy nie używać zgiętej ani uszkodzonej igły.

2 Sprawdzenie przepływu roztworu

- Obrócić pokrętło nastawiania dawki, aby **nastawić 2 dawki jednostkowe**. Należy się upewnić, że licznik dawki wskazuje 2.
- Licznik dawki i wskaźnik dawki pokazują, ile dawek jednostkowych leku Xultophy zostało nastawionych.

- Trzymać wstrzykiwacz igłą skierowaną do góry.

Delikatnie popukać w górną część wstrzykiwacza kilka razy, aby pęcherzyki powietrza zebrały się w jego górnej części.

- **Wcisnąć przycisk podania dawki i przytrzymać,** aż licznik dawki powróci do pozycji 0.
  Wartość 0 musi zrównać się ze wskaźnikiem dawki.
  Na końcu igły powinna pojawić się kropla roztworu.

  Na końcu igły może pozostać niewielka kropla, ale nie zostanie ona wstrzyknięta.
  Jeśli kropla nie pojawi się, powtórzyć czynności **2A** do **2C** do 6 razy. Jeżeli kropla nadal nie pojawia się, wymienić igłę i jeszcze raz powtórzyć czynności **2A** do **2C**.
  Jeżeli kropla roztworu wciąż się nie pojawia, wyrzucić wstrzykiwacz i użyć nowego.

⚠ Przed wykonaniem wstrzyknięcia **należy zawsze upewnić się, że kropla roztworu pojawiła się** na końcu igły. Dzięki temu można mieć pewność, że przepływ roztworu nie jest zablokowany.
Jeśli kropla nie pojawi się, lek **nie** zostanie wstrzyknięty, choć licznik dawki może się przesuwać. **Może to oznaczać, że igła jest zablokowana lub uszkodzona.**

⚠ **Należy zawsze sprawdzić przepływ roztworu przed wykonaniem wstrzyknięcia.** Bez sprawdzenia przepływu można podać zbyt małą dawkę leku lub nie podać go w ogóle.
W wyniku tego stężenie cukru we krwi może być podwyższone.

3 Nastawienie dawki

- **Obrócić pokrętło nastawiania dawki i nastawić żądaną dawkę.**
  Licznik dawki pokazuje dawkę leku w dawkach jednostkowych.
  Jeśli zostanie wybrana błędna dawka, można obrócić pokrętło do przodu lub do tyłu, aby skorygować dawkę.
  Na wstrzykiwaczu można nastawić maksymalnie do 50 dawek jednostkowych.
  Pokrętło nastawiania dawki zmienia liczbę dawek jednostkowych.
  Tylko licznik dawki i wskaźnik dawki pokazują, ile dawek jednostkowych wybrano na dawkę.
  Można nastawić do 50 dawek jednostkowych na dawkę. Kiedy wstrzykiwacz zawiera mniej niż 50 dawek jednostkowych, licznik dawki zatrzyma się na liczbie dawek jednostkowych, jakie pozostały we wstrzykiwaczu.
  Kliknięcia pokrętła nastawiania dawki różnią się przy obracaniu do przodu i do tyłu i gdy zostanie przekroczona liczba dawek jednostkowych, jakie pozostały we wstrzykiwaczu. Nie należy liczyć kliknięć wstrzykiwacza.

⚠ **Przed wstrzyknięciem leku zawsze należy sprawdzić liczbę wybranych dawek jednostkowych, korzystając z licznika dawki i wskaźnika dawki.**
Nie liczyć kliknięć wstrzykiwacza. W przypadku wybrania i wstrzyknięcia nieprawidłowej dawki stężenie cukru we krwi może zwiększyć się lub zmniejszyć.
Nie używać skali wstrzykiwacza, ponieważ pokazuje ona tylko w przybliżeniu, jaka ilość roztworu pozostała we wstrzykiwaczu.

Ile roztworu pozostało?

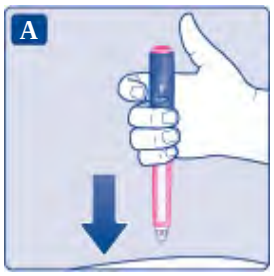
- **Skala wstrzykiwacza** pokazuje **przybliżoną** ilość roztworu, jaka pozostała we wstrzykiwaczu.

- **Aby dokładnie sprawdzić, ile roztworu pozostało**, należy użyć licznika dawki: obrócić pokrętło nastawiania dawki, aż **licznik dawki zatrzyma się**.
  Jeśli widoczna jest liczba 50, we wstrzykiwaczu pozostało **co najmniej 50** dawek jednostkowych. Kiedy wstrzykiwacz zawiera **mniej niż 50** dawek jednostkowych, pokazana liczba jest liczbą dawek jednostkowych pozostałych we wstrzykiwaczu.
- Jeśli potrzeba więcej leku niż pozostało we wstrzykiwaczu, można podzielić dawkę między dwa wstrzykiwacze.

⚠ **W przypadku dzielenia dawki należy uważać, by dokładnie wyliczyć odpowiednie części dawki.**
W razie wątpliwości należy przyjąć całą dawkę za pomocą nowego wstrzykiwacza.
Niewłaściwe podzielenie dawki może skutkować podaniem zbyt dużej lub za małej ilości leku i doprowadzić do zwiększenia lub zmniejszenia stężenia cukru we krwi.

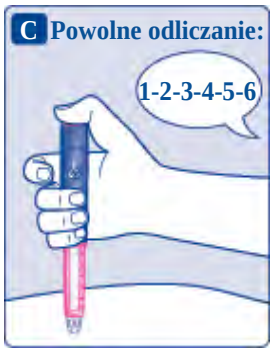
4 Wstrzyknięcie dawki

- **Wprowadzić igłę pod skórę** zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.
- **Upewnić się, że licznik dawki jest widoczny.** Nie zakrywać go palcami. Może to spowodować przerwanie wstrzykiwania.



- **Wcisnąć przycisk podania dawki i przytrzymać, aż licznik dawki pokaże 0.**
  Wartość 0 musi zrównać się ze wskaźnikiem dawki. Można wtedy usłyszeć lub poczuć kliknięcie.

- Kiedy licznik dawki powróci do wartości 0, **należy trzymać igłę pod skórą (nie wyjmować igły)** i **powoli policzyć do 6.**
- W przypadku wcześniejszego wyjęcia igły można zobaczyć, jak roztwór wycieka z końcówki igły. Oznacza to, że nie została podana pełna dawka leku i należy zwiększyć częstość sprawdzania stężenia cukru we krwi.



- **Wyjąć igłę ze skóry.**
  Jeśli w miejscu wstrzyknięcia pojawi się krew, należy lekko je ucisnąć. Nie pocierać obszaru wstrzyknięcia.

  Po wstrzyknięciu na końcu igły może pojawić się kropla roztworu. Jest to prawidłowe i nie wpływa na dawkę.

⚠ **Należy zawsze obserwować licznik dawki, aby kontrolować liczbę wstrzykniętych dawek jednostkowych.** Przytrzymać przycisk podania dawki do momentu, gdy licznik dawki pokaże 0. Jeśli licznik dawki nie powrócił do wartości 0, pełna dawka nie została podana, co może prowadzić do zbyt dużego stężenia cukru we krwi.

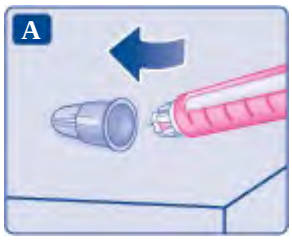
Jak sprawdzić, czy igła nie jest zablokowana lub uszkodzona?

- Jeśli po przytrzymaniu przycisku podania dawki licznik dawki nie pokaże wartości 0, igła mogła być zablokowana lub uszkodzona.
- Oznacza to, że lek **nie** został **w ogóle** podany – nawet wtedy, gdy licznik dawki zmienił pozycję i wskazuje inną dawkę niż ta, która została początkowo nastawiona.

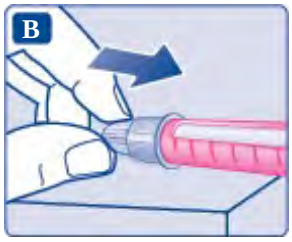
Co zrobić w przypadku zablokowania igły?
Zmienić igłę w sposób opisany w punkcie 5 i powtórzyć wszystkie czynności, począwszy od punktu 1: Przygotowanie wstrzykiwacza z nową igłą. Upewnić się, że wybrana została pełna potrzebna dawka.
Podczas wykonywania wstrzyknięcia nie należy dotykać licznika dawki. Może to spowodować przerwanie wstrzykiwania.

5 Po wykonaniu wstrzyknięcia

- **Wprowadzić koniec igły do zewnętrznej osłonki igły** na płaskiej powierzchni bez dotykania igły ani zewnętrznej osłonki igły.



- Po wprowadzeniu igły, **ostrożnie docisnąć zewnętrzną osłonkę igły do końca.**
- **Odkręcić igłę** i ostrożnie wyrzucić zgodnie z instrukcjami przekazanymi przez lekarza lub pielęgniarkę.



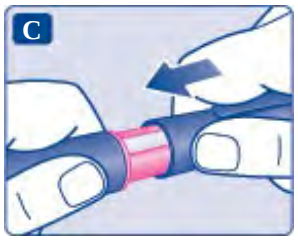
- Po każdym użyciu należy **nałożyć nasadkę na** wstrzykiwacz w celu ochrony przed światłem.

Należy zawsze wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu, aby zapewnić użycie ostrej igły oraz zapobiec blokowaniu się igieł. Jeśli igła jest zablokowana, lek **nie** zostanie wstrzyknięty.
Gdy wstrzykiwacz zostanie opróżniony, wyrzucić go **bez** założonej igły zgodnie z instrukcjami przekazanymi przez lekarza, pielęgniarkę, farmaceutę lub lokalne władze.

⚠ **Nigdy nie należy próbować nakładać wewnętrznej osłonki z powrotem na igłę.** Można przypadkowo ukłuć się igłą.

⚠ **Należy zawsze zdejmować igłę ze wstrzykiwacza po każdym wstrzyknięciu.**

Może to zapobiec zablokowaniu się igieł, zanieczyszczeniu, zakażeniu, wyciekaniu roztworu i niedokładnemu dawkowaniu.



Inne ważne informacje

- **Należy zawsze mieć przy sobie zapasowy wstrzykiwacz i nowe igły** na wypadek zgubienia lub uszkodzenia.
- Wstrzykiwacz i igły należy zawsze trzymać **w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla innych**, zwłaszcza dzieci.
- **Nigdy nie udostępniać swojego wstrzykiwacza** innym osobom, ponieważ lek używany przez jedną osobę może zaszkodzić innym.
- **Nigdy nie udostępniać swoich igieł** innym osobom, ponieważ może to prowadzić do zakażenia krzyżowego.
- Osoby sprawujące opiekę muszą **zachować szczególną ostrożność podczas zdejmowania i usuwania zużytych igieł**, aby wyeliminować ryzyko ukłucia się igłą i zakażenia krzyżowego.

Dbanie o wstrzykiwacz

- **Nie pozostawiać wstrzykiwacza w samochodzie** lub w innym miejscu, w którym byłby narażony na zbyt wysoką lub za niską temperaturę.
- **Nie przechowywać wstrzykiwacza w temperaturze powyżej 30 °C.**
- **Nie narażać wstrzykiwacza na działanie kurzu, brudu ani cieczy.**
- **Nie myć, nie moczyć ani nie smarować wstrzykiwacza.** Jeśli to konieczne, czyścić go ściereczką nasączoną łagodnym detergentem.
- **Nie upuszczać wstrzykiwacza**, ani nie uderzać nim o twarde powierzchnie.
- Jeśli wstrzykiwacz został upuszczony lub podejrzewa się, że może działać nieprawidłowo, należy zawsze przykręcić nową igłę i sprawdzić przepływ roztworu przed wykonaniem wstrzyknięcia.
- **Nie napełniać ponownie wstrzykiwacza.** Po opróżnieniu musi być wyrzucony.
- **Nie podejmować prób naprawiania wstrzykiwacza** ani rozkładania go na części.