

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xultophy 100 jednotiek/ml + 3,6 mg/ml injekčný roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 100 jednotiek inzulínu degludeku* a 3,6 mg liraglutidu*.

*Vyrobené v *Saccharomyces cerevisiae* technológiou rekombinantnej DNA.

Jedno naplnené pero obsahuje 3 ml, čo zodpovedá 300 jednotkám inzulínu degludeku a 10,8 mg liraglutidu.

Jedna dávkovacia jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludeku a 0,036 mg liraglutidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry, bezfarebný, izotonický roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xultophy je určený na liečbu dospelých s nedostatočne kontrolovaným diabetom mellitus 2. typu s cieľom zlepšiť glykemickú kontrolu ako doplnok k diéte a cvičeniu a doplnenie k iným perorálnym liekom na liečbu diabetu. Výsledky štúdie, ktorá sa týka kombinácií, účinkov na kontrolu glykémie, a sledovanej populácie, nájdete v častiach 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Xultophy sa podáva raz denne subkutánne. Xultophy sa môže podávať kedykoľvek v priebehu dňa, najlepšie v rovnakom čase v rámci dňa.

Xultophy sa má dávkovať v súlade s individuálnymi potrebami pacienta. Odporúča sa optimalizovať glykemickú kontrolu úpravou dávky na základe glykémie nalačno.

Úprava dávky môže byť potrebná pri zvýšenej fyzickej námahe pacienta, zmene obvyklých stravovacích návykov alebo počas sprievodného ochorenia.

Pacientom, ktorí si zabudnú podať dávku, sa odporúča nahradiť ju ihneď, ako to zistia, a potom pokračovať vo svojej zvyčajnej dávkovacej schéme raz denne. Medzi jednotlivými podávaniami injekcie musí byť vždy odstup aspoň 8 hodín. Platí to aj vtedy, keď nie je možné podávanie v rovnakom čase v rámci dňa.

Xultophy sa podáva v dávkovacích jednotkách. Jedna dávkovacia jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludeku a 0,036 mg liraglutidu. Toto naplnené pero poskytuje dávku 1 až 50 dávkovacích jednotiek v jednej injekcii s možnosťou nastavenia po jednej dávkovacej jednotke. Maximálna denná

dávka lieku Xultophy je 50 dávkovacích jednotiek (50 jednotiek inzulínu degludeku a 1,8 mg liraglutidu). Počítadlo dávky na pere ukazuje počet dávkovacích jednotiek.

Pridanie k perorálne podávaným liekom na zníženie glykémie

Odporúčaná počiatočná dávka lieku Xultophy je 10 dávkovacích jednotiek (10 jednotiek inzulínu degludeku a 0,36 mg liraglutidu).

Xultophy môže byť pridaný k existujúcej liečbe perorálnymi antidiabetikami. Keď sa Xultophy pridáva k liečbe sulfonylureou, má sa zväziť zníženie dávky sulfonylurey (pozri časť 4.4).

Prechod z agonistu GLP-1 receptora

Liečba agonistami GLP-1 receptora sa má ukončiť predtým, ako sa začne liečba liekom Xultophy. Pri prechode z agonistu GLP-1 receptora je odporúčaná počiatočná dávka lieku Xultophy 16 dávkovacích jednotiek (16 jednotiek inzulínu degludeku a 0,6 mg liraglutidu) (pozri časť 5.1). Odporúčaná počiatočná dávka sa nemá prekračovať. Ak sa prechádza z dlhodobu účinkujúceho agonistu GLP-1 receptora (napr. dávkovanie jedenkrát týždenne), má sa uvažovať o dlhšej dobe prechodu. Liečba liekom Xultophy má začať v tom momente, kedy by sa mala užiť nasledujúca dávka agonistu GLP-1 receptora. Počas zmeny liečby a v nasledujúcich týždňoch sa odporúča dôsledné monitorovanie glukózy.

Prechod z akéhokoľvek inzulínového režimu, ktorý obsahuje bazálnu inzulínovú zložku

Liečba inými inzulínovými režimami sa má ukončiť predtým, ako začnete liečbu liekom Xultophy. Pri prechode z akéhokoľvek inej inzulínovej liečby obsahujúcej bazálnu inzulínovú zložku je odporúčaná počiatočná dávka lieku Xultophy 16 dávkovacích jednotiek (16 jednotiek inzulínu degludeku a 0,6 mg liraglutidu) (pozri časti 4.4 a 5.1). Odporúčaná počiatočná dávka sa nemá prekračovať, avšak môže sa znížiť, aby sa vo vybraných prípadoch zabránilo hypoglykémii. Počas zmeny liečby a v nasledujúcich týždňoch sa odporúča dôsledné monitorovanie glukózy.

Osobitné populácie

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Xultophy môžu používať starší pacienti. Monitorovanie glukózy sa má zintenzívniť a dávka sa má prispôbiť individuálnym potrebám.

Porucha funkcie obličiek

Keď sa Xultophy používa u pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek, monitorovanie glukózy sa má zintenzívniť a dávka sa má prispôbiť individuálnym potrebám. Xultophy sa neodporúča u pacientov s terminálnym štádiom renálneho ochorenia (pozri časti 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Xultophy môžu používať pacienti s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Monitorovanie glukózy sa má intenzifikovať a dávka sa má upraviť na základe individuálnej potreby. Vzhľadom na zložku liraglutid, používanie lieku Xultophy sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie Xultophy u pediatrickej populácie.

Spôsob podávania

Xultophy je určený len na subkutánne použitie. Xultophy sa nesmie podávať intravenózne alebo intramuskulárne.

Xultophy sa podáva subkutánne injekciou do stehna, nadlaktia alebo brucha. Miesta podania injekcie sa majú v tej istej oblasti striedať, aby sa znížilo riziko lipodystrofie a kožnej amyloidózy (pozri časti 4.4 a 4.8). Ďalšie pokyny týkajúce sa podávania, pozri časť 6.6.

Xultophy sa nesmie nasat' z náplne v naplnenom pere do injekčnej striekačky (pozri časť 4.4).

Pacienti majú byť poučení, aby vždy použili novú ihlu. Opakované používanie ihiel s inzulínovým perom zvyšuje riziko upchatia ihiel, čo môže spôsobiť poddávkovanie alebo predávkovanie. V prípade upchatia ihiel sa musia pacienti riadiť pokynmi, ktoré sú uvedené v návode na použitie, ktorý je súčasťou písomnej informácie pre používateľa (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na jedno alebo obe liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Xultophy sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus 1. typu, ani na liečbu diabetickej ketoacidózy.

Hypoglykémia

Hypoglykémia môže nastať vtedy, ak je dávka lieku Xultophy vyššia ako je potrebné. Vynechanie jedla alebo neplánovaná namáhavá fyzická aktivita môžu viesť k hypoglykémii. V kombinácii so sulfonylureou môže byť riziko hypoglykémie menšie, keď sa zníži dávka sulfonylurey. Sprievodné ochorenia obličiek, pečene alebo ochorenia ovplyvňujúce nadobličky, hypofýzu alebo štítnu žľazu môžu vyžadovať zmeny v dávke lieku Xultophy. Pacienti, u ktorých nastalo významné zlepšenie kontroly hladiny glukózy v krvi (napr. po intenzifikovanej liečbe), môžu pociťovať zmenu obvyklých varovných príznakov hypoglykémie a majú byť o nich primerane poučení. Obvyklé varovné príznaky (pozri časť 4.8) môžu u pacientov dlhodobo chorých na diabetes vymiznúť. Predĺžený účinok lieku Xultophy môže oddialiť zotavenie sa z hypoglykémie.

Hyperglykémia

Neprimerané dávkovanie a/alebo ukončenie antidiabetickej liečby môžu viesť k hyperglykémii a potenciálne k hyperosmolárnej kóme. V prípade ukončenia liečby liekom Xultophy sa uistite, že bude nasledovať iniciácia alternatívnej antidiabetickej liečby. Sprievodné ochorenia, najmä infekcie, môžu tiež viesť k hyperglykémii a vyvolať zvýšenú potrebu antidiabetickej liečby. Zvyčajne sa prvé príznaky hyperglykémie objavujú postupne počas niekoľkých hodín alebo dní. Patrí k nim smäd, častejšie močenie, nauzea, vracanie, ospalosť, začervenaná suchá koža, sucho v ústach, nechutenstvo a acetónový dych.

V prípadoch závažnej hyperglykémie sa má zväziť podanie rýchlo pôsobiaceho inzulínu. Neliečené prípady hyperglykémie v konečnom dôsledku vedú ku vzniku hyperosmolárnej kómy/diabetickej ketoacidózy, ktorá je potenciálne smrteľná.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Pacienti musia byť poučení o tom, aby miesto podania injekcie neustále menili, čím sa zníži riziko vzniku lipodystrofie a kožnej amyloidózy. Na miestach s týmito reakciami existuje potenciálne riziko oneskorenej absorpcie inzulínu a zhoršenej kontroly glykémie po podaní inzulínových injekcií. V prípade náhlej zmeny miesta podania injekcie na nepostihnutú oblasť bol hlásený vznik hypoglykémie. Po zmene miesta podania injekcie z postihnutej oblasti na nepostihnutú oblasť sa odporúča monitorovanie hladiny glukózy v krvi a je možné zväziť úpravu dávky antidiabetík.

Kombinácia pioglitazónu a inzulínových liekov

Boli zaznamenané prípady zlyhávania srdca, keď sa užíval pioglitazón v kombinácii s inzulínovými liekmi, zvlášť u pacientov s rizikovými faktormi pre rozvoj kardiálneho zlyhávania. Na toto sa má pamätať, ak sa uvažuje o liečbe s kombináciou pioglitazónu a lieku Xultophy. Ak sa používa táto

kombinácia, majú sa u pacientov sledovať prejavy a symptómy zlyhávania srdca, zvýšenie telesnej hmotnosti a edémy. Užívanie pioglitazónu má byť ukončené, ak sa objaví akékoľvek zhoršenie kardiálnych symptómov.

Ochorenia oka

Intenzifikácia liečby inzulínom, ktorý je zložkou lieku Xultophy, a náhle zlepšenie glykemickej kontroly môžu byť spojené s dočasným zhoršením diabetickej retinopatie, zatiaľ čo dlhodobé zlepšenie glykemickej kontroly znižuje riziko progresie diabetickej retinopatie.

Tvorba protilátok

Podávanie lieku Xultophy môže viesť k tvorbe protilátok proti inzulínu degludeku a/alebo liraglutidu. V zriedkavých prípadoch prítomnosť takýchto protilátok môže vyžadovať úpravu dávky lieku Xultophy, aby sa korigovala tendencia k hyperglykémii alebo hypoglykémii. U veľmi malého počtu pacientov sa po liečbe liekom Xultophy vyvinuli špecifické protilátky proti inzulínu degludeku, protilátky so skříženou reakciou na ľudský inzulín alebo protilátky proti liraglutidu. Tvorba protilátok nebola spojená so zníženou účinnosťou lieku Xultophy.

Akútna pankreatitída

Akútna pankreatitída bola pozorovaná pri použití agonistov GLP-1 receptora, vrátane liraglutidu. Pacienti majú byť informovaní o typických príznakoch akútnej pankreatitídy. V prípade podozrenia na pankreatitídu sa má prerušiť podávanie lieku Xultophy. Ak sa potvrdí akútna pankreatitída, podávanie lieku Xultophy sa nemá obnoviť.

Nežiaduce udalosti súvisiace so štítnou žľazou

Nežiaduce udalosti súvisiace so štítnou žľazou, ako struma boli hlásené v klinických skúšaníach s agonistami GLP-1 receptora vrátane liraglutidu a najmä u pacientov s predchádzajúcim ochorením štítnej žľazy. Pri používaní lieku Xultophy u týchto pacientov treba byť preto opatrný.

Zápalové ochorenie čriev a diabetická gastroparéza

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím lieku Xultophy u pacientov so zápalovým ochorením čriev a diabetickou gastroparézou. Xultophy sa preto neodporúča u týchto pacientov.

Dehydratácia

Prejavy a príznaky dehydratácie, vrátane poruchy funkcie a akútneho zlyhania obličiek, boli zaznamenané v klinických skúšaníach s agonistami receptora GLP-1 vrátane liraglutidu, ktorý je zložkou lieku Xultophy. Pacienti liečení liekom Xultophy majú byť poučení o potenciálnom riziku dehydratácie v súvislosti s gastrointestinálnymi vedľajšími účinkami a majú urobiť preventívne opatrenia, aby zabránili strate tekutín.

Zamedzenie chybám pri liečbe

Pacienti musia byť poučení, aby pred každým podávaním injekcie vždy skontrolovali štítok na pere, aby nedošlo k neúmyselnej zámene medzi liekom Xultophy a inými injekčne podávanými liekmi na diabetes.

Pacienti musia vizuálne skontrolovať nastavené jednotky na počítadle dávky pera. Predpokladom toho, aby si pacienti mohli sami podať injekciu, je schopnosť prečítať údaje na počítadle dávky pera. Nevidiacich alebo slabozrakých pacientov je nutné informovať, že vždy musia požiadať o pomoc/asistenciu inú osobu s dobrým zrakom, ktorá je vyškolená v používaní pomôcok na podávanie inzulínu.

S cieľom vyhnúť sa chybám v dávkovaní a možnému predávkovaniu, pacienti a ani zdravotnícki pracovníci nemajú nikdy použiť injekčnú striekačku na nasatie lieku z náplne v naplnenom pere.

V prípade upchatia ihiel sa musia pacienti riadiť pokynmi, ktoré sú uvedené v návode na použitie, ktorý je súčasťou písomnej informácie pre používateľa (pozri časť 6.6).

Populácie, ktoré neboli predmetom skúmania

Prechod na Xultophy z dávok bazálneho inzulínu < 20 a > 50 jednotiek nebol predmetom skúmania.

Neexistujú žiadne terapeutické skúsenosti u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca triedy IV podľa New York Heart Association (NYHA) a preto sa používanie Xultophy u týchto pacientov neodporúča.

Pomocné látky

Xultophy obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s liekom Xultophy.

Viacere látky majú vplyv na metabolizmus glukózy a môžu vyžadovať úpravu dávky lieku Xultophy.

Látky, ktoré môžu znižovať potrebu lieku Xultophy:

Antidiabetiká, inhibítory monoaminoxidázy (MAO), betablokátory, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), salicyláty, anabolické steroidy a sulfónamidy.

Látky, ktoré môžu zvyšovať potrebu lieku Xultophy:

Perorálne kontraceptíva, tiazidy, glukokortikoidy, tyroidálne hormóny, sympatomimetiká, rastové hormóny a danazol.

Betablokátory môžu maskovať príznaky hypoglykémie.

Oktreotid/lanreotid môže zvyšovať alebo znižovať potrebu lieku Xultophy.

Alkohol môže zosilniť alebo znížiť hypoglykemický účinok lieku Xultophy.

Farmakokinetické interakcie

Údaje z testov *in vitro* naznačujú potenciál farmakokinetických liekových interakcií súvisiacich s CYP a nízku väzbu liraglutidu aj inzulínu degludeku na proteíny.

Malé spomalenie vyprázdňovania žalúdka spôsobené liraglutidom môže mať vplyv na absorpciu súčasne podávaných perorálnych liekov. Interakčné štúdie nepreukázali žiadne klinicky významné spomalenie absorpcie.

Warfarín a iné kumarínové deriváty

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Nedajú sa vylúčiť klinicky významné interakcie s liečivami so slabou rozpustnosťou alebo s úzkym terapeutickým indexom, ako je warfarín. Po začatí liečby liekom Xultophy sa u pacientov liečených warfarínom alebo inými kumarínovými derivátmi odporúča častejšie sledovanie INR (International Normalised Ratio).

Paracetamol

Liraglutid nespôsobil zmenu celkovej expozície paracetamolu po jednorazovej dávke 1 000 mg. Hodnota C_{max} paracetamolu sa znížila o 31 % a stredná hodnota t_{max} sa spomalila maximálne o 15 min. Pri súbežnom podávaní paracetamolu nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Atorvastatín

Liraglutid nespôsobil zmenu celkovej expozície atorvastatínu na klinicky významnú úroveň po podaní jednorazovej dávky 40 mg atorvastatínu. Preto nie je potrebná žiadna úprava dávky atorvastatínu pri jeho podávaní s liraglutidom. Pri podávaní s liraglutidom sa hodnota C_{max} atorvastatínu znížila o 38 % a stredná hodnota t_{max} sa spomalila z 1 na 3 hodiny.

Grizeofulvín

Liraglutid nespôsobil zmenu celkovej expozície grizeofulvínu po podaní jednorazovej dávky 500 mg grizeofulvínu. Hodnota C_{max} grizeofulvínu sa zvýšila o 37 %, zatiaľ čo stredná hodnota t_{max} sa nezmenila. Úpravy dávok grizeofulvínu a iných zložiek s nízkou rozpustnosťou a vysokou permeabilitou nie sú potrebné.

Digoxín

Podanie jednorazovej dávky 1 mg digoxínu spolu s liraglutidom malo za následok zníženie AUC digoxínu o 16 %; hodnota C_{max} klesla o 31 %. Stredná hodnota času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie (t_{max}) digoxínu sa spomalila z 1 hodiny na 1,5 hodiny. Na základe týchto výsledkov nie je potrebná žiadna úprava dávky digoxínu.

Lizinopril

Podanie jednorazovej dávky 20 mg lizinoprilu spolu s liraglutidom malo za následok zníženie AUC lizinoprilu o 15 %; hodnota C_{max} klesla o 27 %. Stredná hodnota lizinoprilu t_{max} s liraglutidom sa spomalila zo 6 hodín na 8 hodín. Na základe týchto výsledkov nie je potrebná žiadna úprava dávky lizinoprilu.

Perorálne kontraceptíva

Po podaní jednorazovej dávky perorálneho kontraceptíva znížil liraglutid hodnotu C_{max} etinylestradiolu o 12 % a levonorgestrelu o 13 %. Liraglutid spôsobil spomalenie t_{max} o 1,5 hodiny pre obe zložky. Neprejavil sa žiaden klinicky významný účinok na celkovú expozíciu etinylestradiolu ani levonorgestrelu. Preto sa predpokladá, že antikoncepcný účinok nie je ovplyvnený spoločným podávaním s liraglutidom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti s používaním lieku Xultophy, inzulínu degludeku ani liraglutidu u gravidných žien. Ak si pacientka želá otehotnieť alebo otehotnie, liečba liekom Xultophy sa má prerušiť.

Reprodukčné štúdie na zvieratách s inzulínom degludekom nepreukázali žiadne rozdiely medzi inzulínom degludekom a ľudským inzulínom, pokiaľ ide o embryotoxicitu a teratogenitu. Štúdie na zvieratách s liraglutidom preukázali reprodukčnú toxicitu, pozri časť 5.3. Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti s používaním lieku Xultophy počas laktácie. Nie je známe, či sa inzulín degludek alebo liraglutid vylučuje do ľudského mlieka. Pre nedostatok skúseností sa Xultophy nemá používať počas laktácie.

V prípade potkanov sa inzulín degludek vylučoval do mlieka; koncentrácia v mlieku bola nižšia ako v plazme. Štúdie na zvieratách preukázali nízky prechod liraglutidu a štrukturálne blízkych

metabolitov do materského mlieka. Predklinické štúdie s liraglutidom preukázali spomalenie neonatálneho rastu u dojčených mláďat potkanov súvisiace s liečbou (pozri časť 5.3).

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti s vplyvom lieku Xultophy na fertilitu. Reprodukčné štúdie na zvieratách s inzulínom degludekom nepreukázali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu. Okrem mierneho poklesu počtu živých implantátov, štúdie na zvieratách s liraglutidom nepreukázali škodlivé účinky na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Schopnosť koncentrácie ako aj reakčná schopnosť u pacientov môže byť znížená v dôsledku hypoglykémie. Táto skutočnosť vytvára riziko v situáciách, ktoré si vyžadujú mimoriadnu pozornosť (napr. pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov).

Pacienti musia byť poučení ako predchádzať hypoglykémii počas vedenia vozidiel. Toto je obzvlášť dôležité vtedy, ak si nedostatočne uvedomujú alebo si vôbec neuvedomujú varovné signály hypoglykémie alebo majú časté hypoglykémie. V týchto situáciách sa má zväžiť vhodnosť vedenia vozidiel.

4.8 Nežiaduce účinky

Prehľad bezpečnostného profilu

Plán klinickej štúdie lieku Xultophy zahŕňal približne 1 900 pacientov liečených liekom Xultophy.

Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými počas liečby liekom Xultophy bola hypoglykémia a gastrointestinálne nežiaduce reakcie (pozri časť „Opis vybraných nežiaducich reakcií“ nižšie).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie súvisiace s liekom Xultophy rozdelené podľa tried orgánových systémov a frekvencie. Kategórie frekvencií sú definované takto: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie hlásené v kontrolovaných štúdiách fázy 3

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Žihľavka
	Menej časté	Precitlivenosť
	Neznáme	Anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Hypoglykémia
	Časté	Zníženie chuti do jedla
	Menej časté	Dehydratácia
Poruchy nervového systému	Časté	Závraty
	Menej časté	Dysgeuzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea, hnačka, vracanie, zápcha, dyspepsia, gastritída, bolesť brucha, gastroezofageálna refluxná choroba, abdominálna distenzia
	Menej časté	Eruktácia, flatulencia
	Neznáme	Pankreatitída (vrátane nekrotizujúcej pankreatitídy)
		Oneskorené vyprázdňovanie žalúdka
Poruchy žlčových ciest	Menej časté	Cholelitiáza

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
	Menej časté	Cholecystitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Vyrážka
	Menej časté	Pruritus
	Menej časté	Získaná lipodystrofia
	Neznáme	Kožná amyloidóza†
Celkové poruchy a reakcie v mieste podávania	Časté	Reakcia v mieste podávania injekcie
	Neznáme	Periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšená hladina lipázy
	Časté	Zvýšená hladina amylázy
	Menej časté	Zvýšená tepová frekvencia

† nežiaduce reakcie z postmarketingových zdrojov

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypoglykémia

Hypoglykémia môže nastať vtedy, keď je dávka lieku Xultophy vyššia ako je potrebné. Závažná hypoglykémia môže viesť k bezvedomiu a/alebo kŕčom a môže spôsobiť dočasné alebo trvalé poškodenie činnosti mozgu alebo dokonca smrť. Príznaky hypoglykémie sa zvyčajne objavujú náhle. Môžu medzi ne patriť studený pot, studená, chladná bledá pokožka, vyčerpanosť, nervozita alebo triaška, úzkosť, nezvyčajná únava alebo slabosť, zmätenosť, problémy s koncentráciou, ospalosť, nadmerný hlad, zmeny videnia, bolesť hlavy, nauzea a búšenie srdca. Frekvencie hypoglykémie, prosím pozri časť 5.1.

Alergické reakcie

Pri používaní lieku Xultophy boli hlásené alergické reakcie (manifestované príznakmi a symptómami, ako sú žihľavka (0,3 % pacientov liečených liekom Xultophy), vyrážka (0,7 %), pruritus (0,5 %) a/alebo opuch tváre (0,2 %)). Pri používaní liraglutidu po jeho uvedení na trh bolo hlásených niekoľko prípadov anafylaktických reakcií s ďalšími príznakmi ako hypotenzia, palpitácie, dýchavičnosť a edém. Anafylaktické reakcie môžu byť potenciálne život ohrozujúce.

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie sa môžu vyskytnúť častejšie na začiatku liečby liekom Xultophy a obvykle sa zmiernia počas niekoľkých dní alebo týždňov pokračujúcej liečby. Nauzea bola hlásená u 7,8 % pacientov a u väčšiny pacientov bola prechodná. Podiel pacientov, ktorí uviedli výskyt nauzey raz za týždeň kedykoľvek počas liečby, bol nižší ako 4 %. Hnačku hlásilo 7,5 % a vracanie 3,9 % pacientov. Frekvencia nauzey a hnačky bola pre liek Xultophy „Častá“ a pre liraglutid „Veľmi častá“. Okrem toho boli u 3,6 % pacientov liečených liekom Xultophy hlásené zápcha, dyspepsia, gastritída, bolesť brucha, gastroezofageálna refluxná choroba, abdominálna distenzia, eruktácia, flatulencia a zníženie chuti do jedla.

Reakcie v mieste podávania injekcie

2,6 % pacientov liečených liekom Xultophy hlásilo reakcie v mieste podávania injekcie (vrátane hematómu v mieste podávania injekcie, bolesti, hemorágie, erytému, hrčiek, opuchu, zmeny sfarbenia, pruritu, pocitu tepla a zdurenia miesta podávania injekcie). Tieto reakcie boli zvyčajne mierne a prechodné a zvyčajne počas ďalšej liečby vymiznú.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Lipodystrofia (vrátane lipohypertrofie, lipoatrofie) a kožná amyloidóza sa môže vyskytnúť v mieste podávania injekcie, čím sa môže oneskoriť lokálna absorpcia inzulínu. Pravidelné striedanie miesta podania injekcie v danej oblasti môže pomôcť pri zmiernení týchto reakcií alebo môže týmto reakciám zabrániť (pozri časť 4.4).

Zvýšená tepová frekvencia

V klinických skúšaníach s liekom Xultophy bolo pozorované priemerné zvýšenie tepovej frekvencie z východiskovej hodnoty o 2 až 3 údery za minútu. V skúšaní LEADER nebol pri liraglutide (zložka lieku Xultophy) pozorovaný žiaden dlhodobý klinický vplyv zvýšenej srdcovej frekvencie na riziko kardiovaskulárnych udalostí (pozri časť 5.1).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii sú obmedzené údaje o predávkovaní liekom Xultophy.

Hypoglykémia sa môže rozvinúť, ak sa pacientovi podá vyššia dávka lieku Xultophy, ako je potrebné:

- V prípade mierej hypoglykémie je možné podať perorálne pacientovi glukózu alebo potraviny obsahujúce cukor. Preto sa odporúča, aby diabetik mal vždy pri sebe potraviny obsahujúce cukor.
- Pri závažnej hypoglykémii, ak sa pacient nedokáže liečiť sám, mu môže osoba oboznámená s podávaním injekcie glukagónu podať glukagón intramuskulárne, subkutánne alebo intranazálne, alebo mu môže zdravotnícky pracovník podať intravenózne glukózu. Ak pacient do 10 až 15 minút nezareagoval na glukagón, musí sa mu podať intravenózne glukóza. Po nadobudnutí vedomia sa odporúča podať pacientovi perorálne cukor ako prevenciu proti recidíve.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká. Inzulíny a analógy na injekciu, pôsobiace dlhodobo.
ATC kód: A10AE56

Mechanizmus účinku

Xultophy je kombinovaný liek, ktorý obsahuje inzulín degludek a liraglutid so vzájomne sa doplnujúcimi mechanizmami účinku zameranými na zlepšenie glykemickej kontroly.

Inzulín degludek je bazálny inzulín, ktorý vytvára po subkutánnom podávaní injekcie rozpustné multihexaméry, pričom vznikne zásoba, z ktorej sa inzulín degludek kontinuálne pomaly absorbuje do krvného obehu, čo vedie k rovnomernému a stabilnému účinku inzulínu degludeku na znižovanie hladiny glukózy s nízkou variabilitou pôsobenia inzulínu medzi jednotlivými dňami.

Inzulín degludek sa špecificky viaže na ľudský inzulínový receptor, čo vedie k rovnakým farmakologickým účinkom ako v prípade ľudského inzulínu.

Účinok inzulínu degludeku na znižovanie hladiny glukózy v krvi je spôsobený uľahčeným vychytávaním glukózy po naviazaní inzulínu na receptory v svalových a tukových bunkách a súbežnou inhibíciou tvorby glukózy v pečeni.

Liraglutid je analóg glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1) s 97 % sekvenčnou homológiou s ľudským GLP-1, ktorý sa viaže na receptor pre GLP-1 (GLP-1R) a aktivuje ho. Po subkutánnom podávaní pozostáva profil predĺženého účinku z troch mechanizmov: samoviazanie vedúce k pomalej

absorpcii; naviazanie na albumín a vyššia enzymatická stabilita voči enzýmom dipeptidyl-peptidáza IV (DPP-IV) a neutrálna endopeptidáza (NEP), ktorá má za následok dlhý polčas premeny v plazme.

Liraglutid účinkuje prostredníctvom špecifickej interakcie s receptormi GLP-1 a zlepšuje glykemickú kontrolu znížením hladiny glukózy v krvi nalačno aj po jedle. Liraglutid stimuluje sekréciu inzulínu a znižuje nadmerne zvýšenú sekréciu glukagónu mechanizmom závislým od glukózy. V prípade vysokej hladiny glukózy v krvi je teda stimulovaná sekrécia inzulínu a inhibovaná sekrécia glukagónu. Naopak počas hypoglykémie liraglutid znižuje sekréciu inzulínu a nenarušuje sekréciu glukagónu. Mechanizmus znižovania hladiny glukózy v krvi zahŕňa aj mierne spomalenie vyprázdňovania žalúdka.

Liraglutid znižuje telesnú hmotnosť a množstvo telesného tuku prostredníctvom mechanizmov potláčania hladu a zníženia príjmu energie.

GLP-1 je fyziologický regulátor chuti do jedla a príjmu potravy, ale presný mechanizmus účinku nie je úplne jasný. Pri štúdiách na zvieratách viedlo periférne podávanie liraglutidu k vychytávaniu v špecifických oblastiach mozgu, ktoré sa podieľajú na regulácii chuti do jedla, kde liraglutid prostredníctvom špecifickej aktivácie GLP-1R zosilňoval kľúčové signály pocitu sýtosti a zoslaboval kľúčové signály pocitu hladu, čo v konečnom dôsledku viedlo k úbytku telesnej hmotnosti.

GLP-1 receptory sú tiež lokalizované v špecifických miestach v srdci, cievach, imunitnom systéme a obličkách. Na modeloch myši s aterosklerózou zabránil liraglutid progresii aortálneho plaku a redukoval zápal v plaku. Okrem toho mal liraglutid priaznivý účinok na plazmatické lipidy. Liraglutid neredukoval veľkosť plaku v už vytvorenom plaku.

Farmakodynamické účinky

Xultophy má stabilný farmakodynamický profil s trvaním účinku zodpovedajúcim kombinácii individuálnych profilov účinku inzulín degludeku a liraglutidu, ktoré umožňujú podávanie lieku Xultophy raz denne kedykoľvek v priebehu dňa s jedlom alebo bez jedla. Xultophy zlepšuje glykemickú kontrolu prostredníctvom pretrvávajúceho poklesu hladiny glukózy v krvi nalačno aj postprandiálne po všetkých jedlách.

Zníženie postprandiálnej glykémie bolo potvrdené v štúdiu 4-hodinovým štandardizovaným testom po podaní jedla u pacientov, u ktorých nebola dosiahnutá kontrola metformínom samostatne alebo v kombinácii s pioglitazónom. Xultophy znížil výkyvy postprandiálnej glykémie (stredná hodnota viac ako 4 hodiny) výrazne viac ako inzulín degludek. Výsledky boli podobné pre Xultophy aj liraglutid.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť lieku Xultophy bola hodnotená v siedmich randomizovaných, kontrolovaných, paralelných skupinách klinických skúšaní fázy 3 v rôznych populáciách jedincov s diabetom 2. typu definovaných predchádzajúcou antidiabetickou liečbou. Porovnávacie liečby zahŕňali bazálny inzulín, liečbu GLP-1 RA, placebo a bazálny - bolusový režim. Počas skúšaní v trvaní 26 týždňov sa v týchto skúšaníach randomizovalo medzi 199 až 833 pacientmi na Xultophy. Jedna štúdia bola ďalej rozšírená na 52 týždňov. Vo všetkých skúšaníach, počiatočná dávka bola podaná tak ako je uvedené v informácii o produkte a použitý bol režim titrácie Xultophy dvakrát týždenne (pozri Tabuľka 2). Rovnaký titračný algoritmus bol aplikovaný pre bazálne inzulínové komparátory. V šiestich štúdiách, Xultophy vykazovala klinicky a štatisticky významné zlepšenia glykemickej kontroly v porovnaní s komparátormi, merané ako glykovaný hemoglobín A_{1c} (HbA_{1c}), kým jedna štúdia preukázala podobnú redukciu HbA_{1c} v oboch liečebných ramenách.

Tabuľka 2 Titrácia Xultophy

Glukóza v plazme pred raňajkami*		Úprava dávky (dvakrát týždenne) Xultophy (dávkovacia jednotka)
mmol/l	mg/dl	
< 4,0	< 72	-2
4,0–5,0	72–90	0
> 5,0	> 90	+2

*Samomonitorovanie glukózy v plazme V skúšaní, ktoré skúmalo Xultophy, v kombinácii so sulfonylureou bol cieľ 4,0-6,0 mmol/l.

- Kontrola glykémie

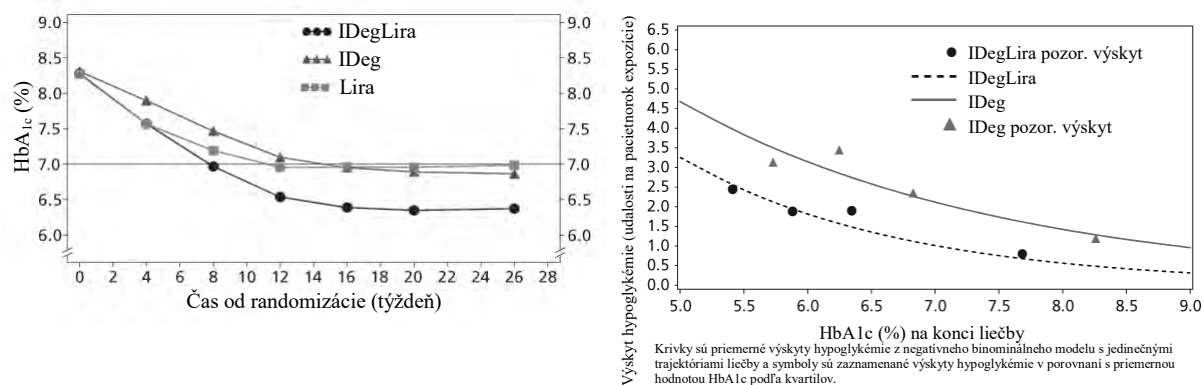
Kombinácia s perorálne podávanými liekmi na zníženie hladiny glukózy

Pridanie Xultophy k metformínu samotnému alebo v kombinácii s pioglitazónom v 26-týždňovom randomizovanom, kontrolovanom, otvorenom skúšaní viedlo k výsledku, že 60,4 % pacientov liečených liekom Xultophy dosiahlo cieľovú hodnotu $HbA_{1c} < 7\%$ bez potvrdených hypoglykémii po 26 týždňoch liečby. Tento podiel bol výrazne vyšší, ako bol zaznamenaný pri inzulíne degludeku (40,9 %, odhadovaný pomer pravdepodobnosti 2,28, $p < 0,0001$) a podobný hodnote zaznamenatej pri liraglutide (57,7 %, odhadovaný pomer pravdepodobnosti 1,13, $p=0,3184$). Kľúčové výsledky skúšania sú uvedené na Obrázku 1 a v Tabuľke 3.

Výskyt potvrdenej hypoglykémie bol pre Xultophy nižší ako pri inzulíne degludeku bez ohľadu na glykemickú kontrolu, pozri Obrázok 1. Výskyt závažnej hypoglykémie za pacientorok expozície (percento pacientov) definovanej ako epizóda, pri ktorej je potrebná asistencia inej osoby, bol 0,01 (2 pacienti z 825) pre Xultophy, 0,01 (2 pacienti zo 412) pre inzulín degludek a 0,00 (0 pacientov zo 412) pre liraglutid. Výskyt nočných hypoglykémii bol podobný pri liečbe liekom Xultophy a inzulínom degludekom.

U pacientov liečených liekom Xultophy sa celkovo prejavilo menej gastrointestinálnych vedľajších účinkov ako u pacientov liečených liraglutidom. Dôvodom môže byť pomalšie zvyšovanie dávky liraglutidovej zložky počas iniciácie liečby pri použití Xultophy v porovnaní s použitím samotného liraglutidu.

Účinnosť a bezpečnosť lieku Xultophy bola zachovaná počas 52 týždňov liečby. Zníženie HbA_{1c} z východiskovej hodnoty do 52. týždňa bolo 1,84 % pri lieku Xultophy s odhadovaným rozdielom v liečbe -0,65 % v porovnaní s liraglutidom ($p < 0,0001$) a -0,46 % v porovnaní s inzulínom degludekom ($p < 0,0001$). Telesná hmotnosť sa znížila o 0,4 kg pri odhadovanom rozdieli v liečbe medzi liekom Xultophy a inzulínom degludekom -2,80 kg ($p < 0,0001$) a výskyt potvrdenej hypoglykémie zostal na úrovni 1,8 udalosti za pacientorok expozície, pričom sa zachovalo výrazné zníženie celkového rizika potvrdenej hypoglykémie v porovnaní s inzulínom degludekom.

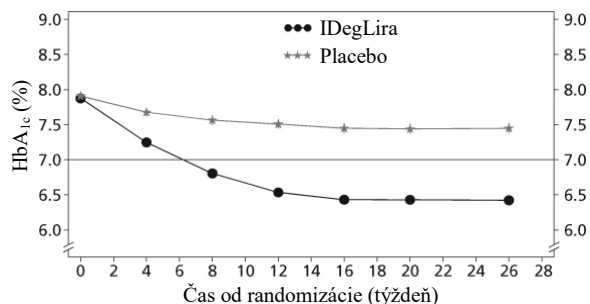


DegLira = Xultophy, IDeg = inzulín degludek, Lira = liraglutid, zazn. miera = zaznamenaná miera, PYE = pacientorok expozície

Obrázok 1 Priemerná hodnota HbA_{1c} (%) podľa týždňa liečby (vľavo) a výskyt potvrdenej hypoglykémie za pacientorok expozície v porovnaní s priemernou hodnotou HbA_{1c} (%) (vpravo)

u pacientov s diabetom 2. typu, u ktorých nebola dosiahnutá kontrola metformínom samotným, alebo v kombinácii s pioglitazónom

Kombinácia lieku Xultophy so sulfonyleureou samotnou alebo v kombinácii s metformínom sa skúmala v rámci 26-týždňového randomizovaného, placebom kontrolovaného, dvojito zaslepeného skúšania. Kľúčové výsledky skúšania sú uvedené na Obrázku 2 a v Tabuľke 3.



IDegLira = Xultophy

Obrázok 2 Priemerná hodnota HbA_{1c} (%) podľa týždňa liečby u pacientov s diabetes mellitus 2. typu s nedostatočnou kontrolou sulfonyleureou samotnou alebo v kombinácii s metformínom

Výskyt závažnej hypoglykémie za pacientorok expozície (percento pacientov) bol 0,02 (2 pacienti z 288) pre Xultophy a 0,00 (0 pacientov zo 146) pre placebo.

Tabuľka 3 Výsledky v 26 týždni – Kombinácia s perorálnymi liekmi znižujúcimi hladinu glukózy

	Kombinácia s metformínom ± pioglitazónom			Kombinácia so sulfonyleureou ± metformínom	
	Xultophy	Inzulín degludek	Liraglutid	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%) Východisková hodnota→Koniec skúšania Priemerná zmena <i>Odhadovaný rozdiel</i>	8,3→6,4 -1,91	8,3→6,9 -1,44 <i>-0,47^{AB} [-0,58; -0,36]</i>	8,3→7,0 -1,28 <i>-0,64^{AB} [-0,75; -0,53]</i>	7,9→6,4 -1,45	7,9→7,4 -0,46 <i>-1,02^{AB} [-1,18; -0,87]</i>
Pacienti (%) s dosiahnutým HbA_{1c} < 7 % Všetci pacienti <i>Odhadovaný pomer pravdep.</i>	80,6	65,1 <i>2,38^B [1,78; 3,18]</i>	60,4 <i>3,26^B [2,45; 4,33]</i>	79,2	28,8 <i>11,95^B [7,22; 19,77]</i>
Pacienti (%) s dosiahnutým HbA_{1c} ≤ 6,5 % Všetci pacienti <i>Odhadovaný pomer pravdep.</i>	69,7	47,5 <i>2,82^B [2,17; 3,67]</i>	41,1 <i>3,98^B [3,05; 5,18]</i>	64,0	12,3 <i>16,36^B [9,05; 29,56]</i>
Výskyt potvrdenej hypoglykémie* za pacientorok expozície (percento pacientov) <i>Odhadovaný pomer</i>	1,80 (31,9 %)	2,57 (38,6 %) <i>0,68^{AC} [0,53; 0,87]</i>	0,22 (6,8 %) <i>7,61^B [5,17; 11,21]</i>	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1 %) <i>3,74^B [2,28; 6,13]</i>
Telesná hmotnosť (kg) Východisková hodnota→Koniec skúšania Priemerná zmena <i>Odhadovaný rozdiel</i>	87,2→86,7 -0,5	87,4→89,0 1,6 <i>-2,22^{AB} [-2,64; -1,80]</i>	87,4→84,4 -3,0 <i>2,44^B [2,02; 2,86]</i>	87,2→87,7 0,5	89,3→88,3 -1,0 <i>1,48^B [0,90; 2,06]</i>

	Kombinácia s metformínom ± pioglitazónom			Kombinácia so sulfonylureou ± metformínom	
	Xultophy	Inzulín degludek	Liraglutid	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146
Glykémia nalačno (mmol/l)					
Východisková hodnota→Koniec skúšania	9,2→5,6	9,4→5,8	9,0→7,3	9,1→6,5	9,1→8,8
Priemerná zmena	-3,62	-3,61	-1,75	-2,60	-0,31
Odhadovaný rozdiel		-0,17 [-0,41; 0,07]	-1,76 ^B [2,0; -1,53]		-2,30 ^B [-2,72; -1,89]
Dávka na konci skúšania					
Inzulín degludek (jednotky)	38			28	-
Liraglutid (mg)	1,4	53	-	1,0	-
Odhadovaný rozdiel, dávka inzulínu degludeku		-	1,8		-
		-14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]			-

Východisková hodnota, hodnoty na konci skúšania a hodnoty zmeny sa sledujú pri poslednom vykonanom pozorovaní. V hranatých zátvorkách "[]" je uvedený interval spoľahlivosti 95 %.

*Potvrdená hypoglykémia definovaná ako závažná hypoglykémia (epizóda vyžadujúca asistenciu inej osoby) a/alebo mierna hypoglykémia (glykémia <3,1 mmol/l bez ohľadu na príznaky)

^A Cieľ s potvrdenou superioritou lieku Xultophy v porovnaní s komparátorom

^B p < 0,0001

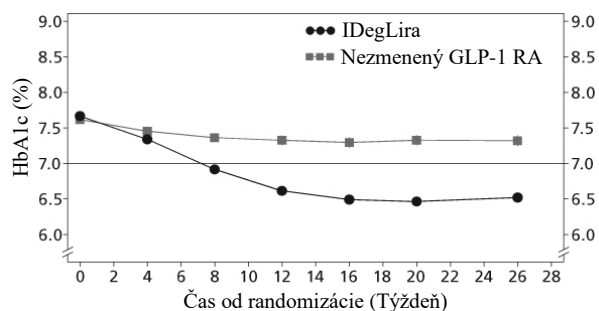
^C p < 0,05

V otvorenom skúšaní porovnávajúcom účinnosť a bezpečnosť Xultophy a inzulínu glargínu 100 jednotiek/ml, obidva v kombinácii s SGLT2i ± OAD, bol liek Xultophy superiorný k inzulínu glargínu v znížení priemernej hodnoty HbA_{1c} po 26 týždňoch o 1,9 % (z 8,2 % na 6,3 %) oproti 1,7 % (z 8,4 % na 6,7 %) s odhadovaným rozdielom v liečbe -0,36 % [-0,50; -0,21]. V porovnaní s východiskovými hodnotami, liečba Xultophy viedla k nezmenenej priemernej telesnej hmotnosti v porovnaní s priemerným prírastkom telesnej hmotnosti 2,0 kg u pacientov liečených inzulínom glargínom (odhadovaný rozdiel v liečbe -1,92 kg [95 % CI: -2,64; -1,19]). Percento pacientov, u ktorých sa vyskytla závažná alebo symptomatická hypoglykémia potvrdená glykémiou bolo 12,9 % v skupine Xultophy a 19,5 % v skupine inzulínu glargínu (odhadovaný pomer liečby 0,42 [95 % CI: 0,23; 0,75]). Priemerná denná dávka inzulínu na konci skúšania bola 36 jednotiek u pacientov liečených liekom Xultophy a 54 jednotiek u pacientov liečených inzulínom glargínom.

Prechod z liečby agonistom GLP-1 receptora

Prechod z agonistu GLP-1 receptora na Xultophy v porovnaní s nezmenenou liečbou agonistom GLP-1 receptora (dávkovanie ako je uvedené na označení), bol sledovaný v rámci 26-týždňového randomizovaného, otvoreného skúšania u pacientov s diabetom mellitus 2. typu s nedostatočnou kontrolou agonistom GLP-1 receptora a metformínom samostatne (74,2 %) alebo v kombinácii s pioglitazónom (2,5 %), sulfonylureou (21,2 %) alebo oboma (2,1 %).

Kľúčové výsledky skúšania sú uvedené na Obrázku 3 a Tabuľke 4.



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

Obrázok 3 Priemerná hodnota HbA_{1c} (%) podľa týždňa liečby u pacientov s diabetom mellitus 2. typu s nedostatočnou kontrolou agonistami GLP-1 receptora

Výskyt závažnej hypoglykémie za pacientorok expozície (percento pacientov) bol 0,01 (1 pacient z 291) pre Xultophy a 0,00 (0 pacientov zo 199) pre agonistov GLP-1 receptora.

Tabuľka 4 Výsledky v 26 týždni – Prechod z agonistov GLP-1 receptora

	Prechod z agonistu GLP-1 receptora	
	Xultophy	Agonista GLP-1 receptora
N	292	146
HbA_{1c} (%)		
Východisková hodnota→Koniec skúšania	7,8→6,4	7,7→7,4
Priemerná zmena	-1,3	-0,3
Odhadovaný rozdiel		-0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Pacienti (%) s dosiahnutým HbA_{1c}<7 %		
Všetci pacienti	75,3	35,6
Odhadovaný pomer pravdepod.		6,84 ^B [4,28; 10,94]
Pacienti (%) s dosiahnutým HbA_{1c}≤6.5 %		
Všetci pacienti	63,0	22,6
Odhadovaný pomer pravdepod.		7,53 ^B [4,58; 12,38]
Výskyt potvrdenej hypoglykémie* na pacientorok expozície (percento pacientov)		
Odhadovaný pomero	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%)
		25,36 ^B [10,63; 60,51]
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota→Koniec skúšania	95,6→97,5	95,5→94,7
Priemerná zmena	2,0	-0,8
Odhadovaný rozdiel		2,89 ^B [2,17; 3,62]
Glykémia nalačno (mmol/l)		
Východisková hodnota→Koniec skúšania	9,0→6,0	9,4→8,8
Priemerná zmena	-2,98	-0,60
Odhadovaný rozdiel		-2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Dávka na konci skúšania		
Inzulín degludek (jednotky)	43	Dávka agonistu GLP-1 receptora
Liraglutid (mg)	1,6	zostala nezmenená od začiatku
Odhadovaný rozdiel, dávka inzulínu degludeku		skúšania

Východisková hodnota, hodnoty na konci skúšania a hodnoty zmeny boli použité posledné pozorované hodnoty na mieste chýbajúcich (last observation carried forward). V hranatých zátvorkách "[]" je uvedený interval spoľahlivosti 95 %.

*Potvrdená hypoglykémia definovaná, ako závažná hypoglykémia (epizóda vyžadujúca asistenciu inej osoby) a/alebo mierna hypoglykémia (glykémia <3,1 mmol/l bez ohľadu na príznaky)

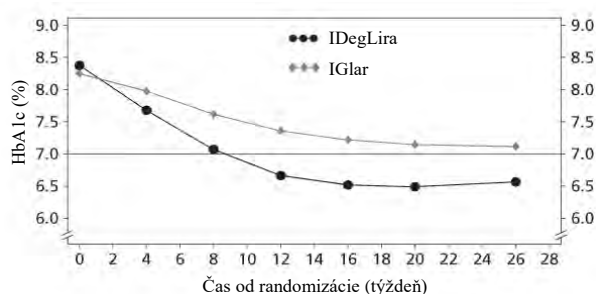
^A Cieľ s potvrdenou superioritou lieku Xultophy v porovnaní s komparátorom

^B p <0,0001

Prechod z liečby bazálnym inzulínom

Prechod pacientov z inzulínu glargínu (100 jednotiek/ml) na Xultophy alebo intenzifikácia inzulínu glargínu u pacientov nedostatočne kontrolovaných inzulínom glargínom (20-50 jednotiek) a metformínom bol sledovaný v 26-týždňovom skúšaní. Maximum povolenej dávky v skúšaní bolo 50 dávkovacích jednotiek Xultophy, zatiaľ čo pre dávku inzulínu glargínu nebolo stanovené maximum. 54,3 % pacientov liečených Xultophy dosiahlo cieľovú hodnotu HbA_{1c}<7 % bez potvrdených hypoglykémií v porovnaní s 29,4 % pacientov liečených inzulínom glargínom (odhadovaný pomer pravdepodobnosti 3,24, p<0,001).

Kľúčové výsledky skúšania sú uvedené na Obrázku 4 a v Tabuľke 5.

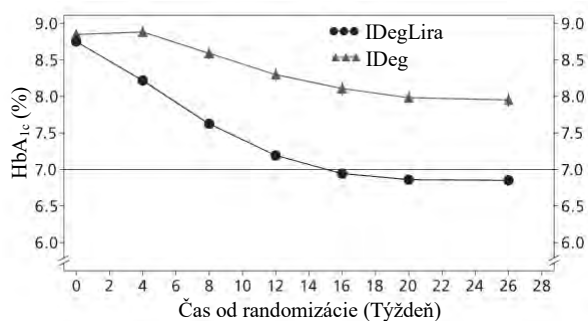


IDegLira=Xultophy, IGlar=inzulín glargín

Obrázok 4 Priemerná hodnota HbA_{1c} (%) podľa týždňa liečby u pacientov s diabetom mellitus 2. typu s nedostatočnou kontrolou inzulínom glargínom

Výskyt závažnej hypoglykémie za pacientorok expozície (percento pacientov) bol 0,00 (0 pacientov z 278) pre Xultophy a 0,01 (1 pacient z 279) pre inzulín glargín. Výskyt nočných hypoglykémii bol signifikantne nižší pri Xultophy v porovnaní s inzulínom glargínom (odhadovaný pomer liečby 0,17, $p < 0,001$).

V druhom skúšaní bol skúmaný prechod z bazálneho inzulínu na Xultophy alebo na inzulín degludek v 26-týždňovom randomizovanom, dvojito zaslepenom skúšaní u pacientov s nedostatočnou kontrolou bazálnym inzulínom (20-40 jednotiek) a metformínom samotným, alebo v kombinácii so sulfonylureou/glinidmi. Liečba bazálnym inzulínom a sulfonylureou/glinidmi bola ukončená pri randomizácii. Maximálna povolená dávka bola 50 dávkovacích jednotiek pre liek Xultophy a 50 jednotiek pre inzulín degludek. 48,7 % pacientov liečených Xultophy dosiahlo cieľovú hodnotu $HbA_{1c} < 7\%$ bez potvrdených hypoglykémii. To bola signifikantne väčšia časť v porovnaní s inzulínom degludekom (15,6 %, odhadovaný pomer pravdepodobnosti 5,57, $p < 0,001$). Kľúčové výsledky skúšania sú uvedené na Obrázku 5 a v Tabuľke 5.



IDegLira = Xultophy, IDeg = inzulín degludek

Obrázok 5 Priemerná hodnota HbA_{1c} (%) podľa týždňa liečby u pacientov s diabetom mellitus 2. typu s nedostatočnou kontrolou bazálnym inzulínom

Výskyt závažnej hypoglykémie za pacientorok expozície (percento pacientov) bol 0,01 (1 pacient zo 199) pre Xultophy a 0,00 (0 pacientov zo 199) pre inzulín degludek. Výskyt nočných hypoglykémii bol podobný pri lieku Xultophy aj pri inzulíne degludeku.

Tabuľka 5 Výsledky v 26-týždni – Prechod z bazálneho inzulínu

	Prechod z inzulínu glargínu (100 jednotiek/ml)		Prechod z bazálneho inzulínu (NPH, inzulín detemir, inzulín glargín)	
	Xultophy	Inzulín glargín, bez obmedzenia dávky	Xultophy	Inzulín degludek, maximálna povolená dávka 50 jednotiek
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%) Východisková hodn. → koniec skúšania Priemerná zmena Odhadovaný rozdiel	8,4 → 6,6 -1,81	8,2 → 7,1 -1,13 -0,59 ^{AB} [-0,74; -0,45]	8,7 → 6,9 -1,90	8,8 → 8,0 -0,89 -1,05 ^{AB} [-1,25; -0,84]
Pacienti (%) s dosiahnutým HbA_{1c} < 7 % Všetci pacienti Odhadovaný pomer pravdepodob.	71,6	47,0 3,45 ^B [2,36; 5,05]	60,3	23,1 5,44 ^B [3,42; 8,66]
Pacienti (%) s dosiahnutým HbA_{1c} ≤ 6,5 % Všetci pacienti Odhadovaný pomer pravdepodob.	55,4	30,8 3,29 ^B [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66 ^B [3,37; 9,51]
Výskyt potvrdenej hypoglykémie* na pacientorok expozície (percento pacientov) Odhadovaný pomer	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%) 0,43 ^{AB} [0,30; 0,61]	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%) 0,66 [0,39; 1,13]
Telesná hmotnosť (kg) Východisková hodn. → koniec skúšania Priemerná zmena Odhadovaný rozdiel	88,3 → 8 6,9 -1,4	87,3 → 89,1 1,8 -3,20 ^{AB} [-3,77; -2,64]	95,4 → 92,7 -2,7	93,5 → 93,5 0,0 -2,51 ^B [-3,21; -1,82]

	Prechod z inzulínu glargínu (100 jednotiek/ml)		Prechod z bazálneho inzulínu (NPH, inzulín detemir, inzulín glargín)	
	Xultophy	Inzulín glargín, bez obmedzenia dávky	Xultophy	Inzulín degludek, maximálna povolená dávka 50 jednotiek
N	278	279	199	199
Glykémia na lačno (mmol/l)				
Východisková hodn. → koniec skúšania	8,9 → 6,1	8,9 → 6,1	9,7 → 6,2	9,6 → 7,0
Priemerná zmena	-2,83	-2,77	-3,46	-2,58
<i>Odhadovaný rozdiel</i>		<i>-0,01 [-0,35; 0,33]</i>		<i>-0,73^C [-1,19; -0,27]</i>
Dávka na konci skúšania				
Inzulín (jednotky)	41	66 ^D	45	45
Liraglutid (mg)	1,5	-	1,7	-
<i>Odhadovaný rozdiel, dávka bazálneho inzulínu</i>		<i>-25,47^B [-28,90; -22,05]</i>		<i>-0,02 [-1,88; 1,84]</i>

Východisková hodnota, hodnoty na konci skúšania a hodnoty zmeny sa sledujú pri poslednom vykonanom sledovaní. V "[]" je uvedený interval spoľahlivosti 95 %.

*Potvrdená hypoglykémia definovaná ako závažná hypoglykémia (epizóda vyžadujúca asistenciu inej osoby) a/alebo mierna hypoglykémia (glykémia <3,1 mmol/l bez ohľadu na príznaky)

^A Cieľ s potvrdenou superioritou lieku Xultophy v porovnaní s komparátorom

^B p < 0,0001

^C p < 0,05

^D Priemerná dávka inzulínu glargín pred skúšaním bola 32 jednotiek

Liečba liekom Xultophy v porovnaní s bazálnym-bolusovým inzulínovým režimom, pozostávajúca z bazálneho inzulínu (inzulín glargín 100 jednotiek/ml) v kombinácii s bolusovým inzulínom (inzulín aspartát), sa sledovala v 26-týždňovom skúšaní s pacientmi s diabetes mellitus 2. typu, nedostatočne kontrolovaných inzulínom glargínom a metformínom, pacienti vykázali podobné zníženie HbA_{1c} v oboch skupinách (priemerná hodnota z 8,2 % na 6,7 % v oboch skupinách). V oboch skupinách 66 %–67 % dosiahlo HbA_{1c} < 7 %. V porovnaní s východiskovou hodnotou bolo priemerné zníženie telesnej hmotnosti pri Xultophy 0,9 kg a priemerné zvýšenie 2,6 kg u pacientov liečených bazálnym-bolusovým režimom a odhadovaný rozdiel v liečbe bol -3,57 kg [95 % CI: -4,19; -2,95]. Percento pacientov, u ktorých sa vyskytla závažná alebo hladinou glukózy v krvi potvrdená symptomatická hypoglykémia, bolo 19,8 % v skupine Xultophy a 52,6 % v skupine s bazálnym-bolusovým inzulínom a odhadovaný pomer výskytu bol 0,11 [95 % CI: 0,08–0,17]. Celková denná dávka inzulínu na konci skúšania bola 40 jednotiek u pacientov liečených Xultophy a 84 jednotiek (52 jednotiek bazálneho inzulínu a 32 jednotiek bolusového inzulínu) u pacientov liečených bazálnym-bolusovým inzulínovým režimom.

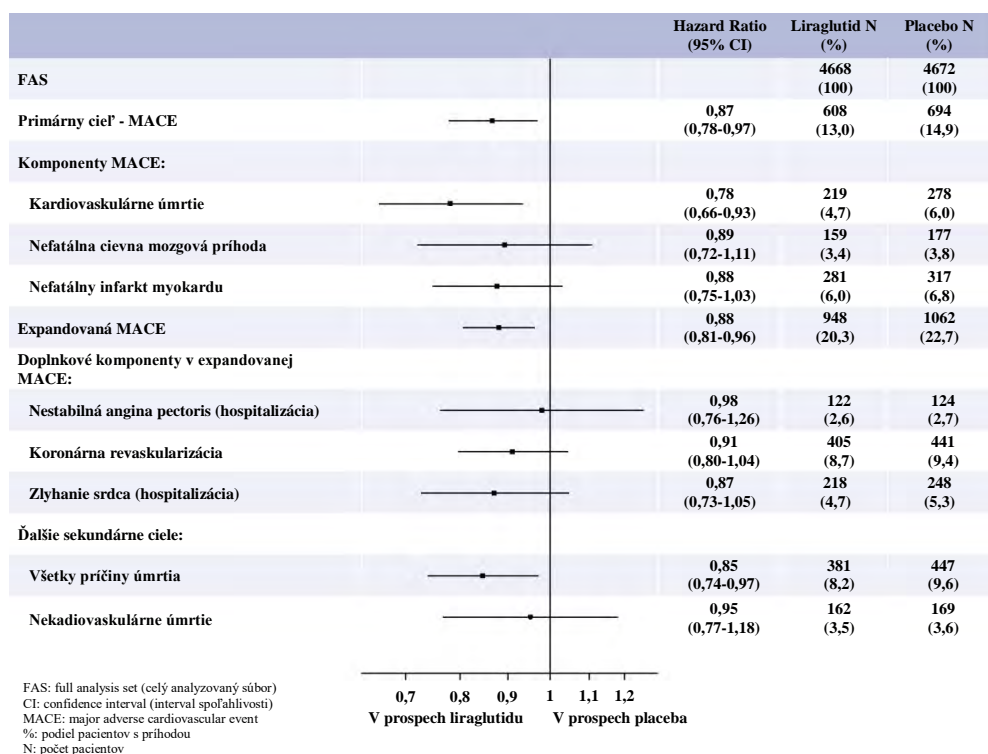
- Kardiovaskulárna bezpečnosť

Nevykonalo sa žiadne skúšanie s Xultophy zamerané na kardiovaskulárne výsledky.

Liraglutid (Victoza)

Skúšanie The Liraglutid Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER), bolo multicentrické, placebom kontrolované, dvojito zaslepené klinické skúšanie. 9 340 pacientom bol randomizovane priradený buď liraglutid (4 668) alebo placebo (4 672), obidva ako doplnok k štandardnej liečbe HbA_{1c} a kardiovaskulárnymi (CV) rizikových faktorov. Primárny výsledok alebo vitálny stav na konci skúšania bol k dispozícii u 99,7 % a 99,6 % účastníkov randomizovaných na liraglutid a placebo, v uvedenom poradí. Doba pozorovania bola minimálne 3,5 roka až maximálne 5 rokov. Populácia v štúdií zahŕňala pacientov ≥65 rokov (n=4 329) a ≥75 rokov (n=836) a pacientov s miernou (n=3 907), stredne závažnou (n=1 934) alebo závažnou (n=224) poruchou funkcie obličiek. Priemerný vek bol 64 rokov a priemerný BMI bol 32,5 kg/m². Priemerná doba trvania diabetu bola 12,8 roka.

Primárny cieľový ukazovateľ bol čas od randomizácie do prvého výskytu akýchkoľvek významných nežiaducich kardiovaskulárných udalostí (MACE, *major adverse cardiovascular events*): kardiovaskulárne (CV, *cardiovascular*) úmrtie, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda. Liraglutid bol lepší v prevencii MACE v porovnaní s placebom (Obrázok 6).



Obrázok 6: Pruhový graf analýzy typov individuálnych kardiovaskulárnych udalostí -- FAS populácia

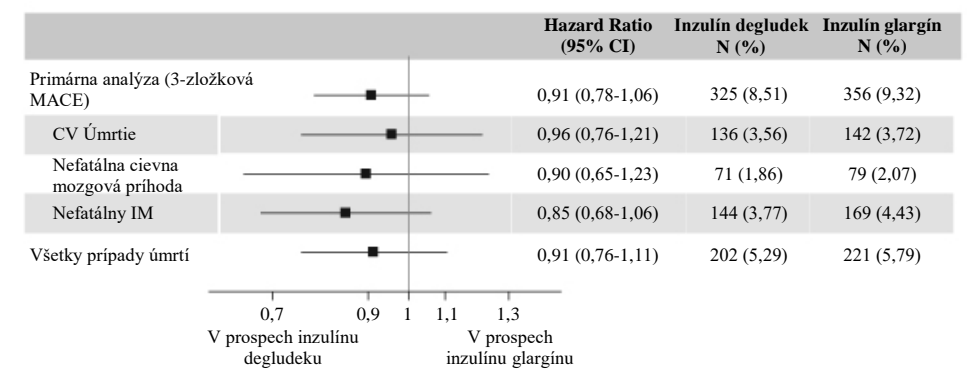
Pokles HbA_{1c} z východiskovej hodnoty do 36. mesiaca bol pozorovaný s liraglutidom vs. placebo, ktoré boli pridané k štandardnej liečbe (-1,16 % vs. -0,77 % odhadovaný rozdiel liečby [ETD, *estimated treatment difference*] -0,40 % [-0,45; -0,34]).

Inzulín degludek (Tresiba)

DEVOTE bolo randomizované, dvojito zaslepené a udalosťami riadené klinické skúšanie s mediánom trvania 2 roky porovnávajúce kardiovaskulárnu bezpečnosť inzulínu degludeku s inzulínom glargínom (100 jednotiek/ml) na 7 637 pacientoch s diabetes mellitus 2. typu s vysokým rizikom kardiovaskulárnych udalostí.

Primárnou analýzou bol čas od randomizácie do prvého výskytu 3-komponentej závažnej nežiaducej kardiovaskulárnej udalosti (MACE) definovanej ako kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda. Toto skúšanie bolo navrhnuté ako non-inferiórne skúšanie, aby sa vylúčilo vopred špecifikované rozpätie rizika 1,3 pre Hazard Ratio (HR) MACE porovnávajúce inzulín degludek s inzulínom glargínom. Kardiovaskulárna bezpečnosť inzulínu degludeku v porovnaní s inzulínom glargínom bola potvrdená (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Obrázok 7).

Východisková hodnota HbA_{1c} bola 8,4 % v oboch liečených skupinách a po 2 rokoch hodnota HbA_{1c} bola 7,5 % ako s inzulínom degludekom tak aj s inzulínom glargínom.



N: Počet jedincov s prvou udalosťou potvrdenou EAC počas skúšania. %: Percento jedincov s prvou udalosťou potvrdenou EAC v porovnaní s počtom randomizovaných jedincov. EAC: Komisia pre posudzovanie udalostí. CV: Kardiovaskulárny. MI: Infarkt myokardu. CI: 95 % interval spoľahlivosti.

Obrázok 7: Pruhový graf analýzy kompozitnej 3-zložkovej MACE a individuálnych kardiovaskulárnych cieľových ukazovateľov v DEVOTE

- Sekrécia inzulínu/funkcia beta buniek

Xultophy zlepšuje funkciu beta buniek v porovnaní s inzulínom degludekom na základe hodnotenia funkcie beta buniek pomocou modelu homeostázy (HOMA-β). U 260 pacientov s diabetes mellitus 2. typu po 52 týždňoch liečby sa preukázalo zlepšenie sekrécie inzulínu v porovnaní s inzulínom degludekom v reakcii na štandardizovaný test s jedlom. Po 52 týždňoch liečby nie sú dostupné žiadne údaje.

- Krvný tlak

U pacientov s nedostatočnou kontrolou samotným metformínom alebo v kombinácii s pioglitazónom, znížil Xultophy priemerný systolický krvný tlak o 1,8 mmHg v porovnaní so znížením o 0,7 mmHg pri inzulíne degludeku a 2,7 mmHg pri liraglutide. U pacientov s nedostatočnou kontrolou samotnou sulfonylureou alebo v kombinácii s metformínom, bolo zníženie 3,5 mmHg pri Xultophy a 3,2 mmHg pri placebu. Rozdiely neboli štatisticky významné. V troch skúšaniach s pacientmi s nedostatočnou kontrolou bazálnym inzulínom sa systolický krvný tlak znížil o 5,4 mmHg pri Xultophy a o 1,7 mmHg pri inzulíne degludeku, so štatisticky významným odhadovaným rozdielom v liečbe -3,71 mmHg ($p=0,0028$), pri Xultophy sa znížil o 3,7 mmHg vs. o 0,2 mmHg pri inzulíne glargíne, so štatisticky významným odhadovaným rozdielom v liečbe -3,57 mmHg ($p < 0,001$) a pri Xultophy sa znížil o 4,5 mmHg vs. o 1,16 mmHg pri inzulíne glargíne U100 plus inzulín aspartát, so štatisticky významným odhadovaným rozdielom v liečbe -3,70 mmHg ($p=0,0003$).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Xultophy vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití u pediatrickej populácie, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti inzulínu degludeku a liraglutidu podaných formou lieku Xultophy celkovo neboli ovplyvnené klinicky významným spôsobom v porovnaní s jednotlivými injekciami inzulínu degludeku a liraglutidu.

Farmakokinetické vlastnosti lieku Xultophy sa prejavujú v nasledujúcich položkách, pokiaľ nie je uvedené, že uvedené údaje boli zaznamenané pri podávaní inzulínu degludeku alebo liraglutidu samostatne.

Absorpcia

Celková expozícia inzulínu degludeku bola ekvivalentná následnému podávaniu lieku Xultophy v porovnaní s podávaním inzulínu degludeku samostatne, pričom hodnota C_{max} bola vyššia o 12 %. Celková expozícia liraglutidu bola ekvivalentná následnému podávaniu lieku Xultophy v porovnaní s liraglutidom samostatne, pričom hodnota C_{max} bola nižšia o 23 %. Rozdiely sa nepovažujú za klinicky relevantné, pretože Xultophy je iniciovaný a titrovaný podľa cieľových hodnôt glykémie u jednotlivých pacientov.

Expozícia inzulínu degludeku a liraglutidu sa zvýšila pomerne s dávkou lieku Xultophy v celom rozsahu dávky na základe populačnej farmakokinetickej analýzy.

Farmakokinetický profil lieku Xultophy zodpovedá jednej dennej dávke a stabilná koncentrácia inzulínu degludeku a liraglutidu sa dosiahne po 2-3 dňoch denného podávania.

Distribúcia

Inzulín degludek a liraglutid sa vo veľkej miere viažu na plazmatické proteíny (>99 % a >98 %).

Biotransformácia

Inzulín degludek

Degradácia inzulínu degludeku je podobná degradácii ľudského inzulínu. Všetky vzniknuté metabolity sú neaktívne.

Liraglutid

Počas 24 hodín od podania jednorazovej dávky rádiologicky označeného [³H]-liraglutidu zdravým pacientom bol hlavnou zložkou v plazme neporušený liraglutid. Boli zistené dva vedľajšie metabolity v plazme ($\leq 9\%$ a $\leq 5\%$ celkovej rádioaktivity v plazme). Liraglutid je metabolizovaný podobným spôsobom ako veľké proteíny, pričom žiaden orgán nebol identifikovaný ako hlavná dráha eliminácie.

Eliminácia

Polčas premeny inzulínu degludeku je približne 25 hodín a polčas premeny liraglutidu je približne 13 hodín.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Podľa výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej dospelých pacientov do 83 rokov liečených liekom Xultophy nemal vek žiaden klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku lieku Xultophy.

Pohlavie

Podľa výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy nemal vek žiaden klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku lieku Xultophy.

Etnický pôvod

Podľa výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy, ktorá zahŕňala belošké, černošké, indické, ázijské a hispánske skupiny pacientov, nemal etnický pôvod žiaden klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku lieku Xultophy.

Porucha funkcie obličiek

Inzulín degludek

Nie sú žiadne rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach inzulínu degludeku medzi zdravými pacientami a pacientami s poruchou funkcie obličiek.

Liraglutid

Expozícia liraglutidu bola znížená u pacientov s poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientami s normálnou funkciou obličiek. Expozícia liraglutidu bola znížená o 33 %, 14 %, 27 % a 26 % u pacientov s miernou (klírens kreatinínu CrCl 50-80 ml/min), stredne závažnou (CrCl 30-50 ml/min) a závažnou (CrCl <30 ml/min) poruchou funkcie obličiek a u pacientov v terminálnom štádiu renálneho ochorenia vyžadujúceho si dialýzu, v uvedenom poradí.

Podobne, v 26-týždňovom klinickom skúšaní, pacienti s diabetom 2. typu a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl 30–59 ml/min) dostávali o 26 % menej liraglutidu, v porovnaní so samostatnými skúšaniami vrátane pacientov s diabetom 2. typu s normálnou funkciou obličiek alebo miernou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

Inzulín degludek

Nie sú žiadne rozdiely vo farmakokinetických vlastnostiach inzulínu degludeku medzi zdravými pacientami a pacientami s poškodením pečene.

Liraglutid

V skúšaní s jednou dávkou sa hodnotila farmakokinetika liraglutidu u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene. Dávka liraglutidu bola u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene znížená o 13–23 %, v porovnaní so zdravými pacientami. Dávka bola významne nižšia (44 %) u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre >9).

Pediatrická populácia

Neboli vykonané žiadne štúdie lieku Xultophy u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Plán predklinických štúdií pre inzulín degludek/liraglutid zahŕňal kľúčové štúdie kombinovanej toxicity počas 90 dní u jedného relevantného druhu (potkany kmeňa Wistar) s cieľom podporiť plán klinickej štúdie. Lokálna znášanlivosť bola hodnotená u králikov a morčiat.

Predklinické údaje o bezpečnosti nepreukázali žiadne riziká pre ľudí na základe toxicity po opakovanom podávaní.

Lokálne reakcie tkaniva v dvoch štúdiách na králikoch, resp. morčatách, boli obmedzené na mierne zápalové reakcie.

Nevykonali sa žiadne štúdie kombinácie inzulínu degludeku/liraglutidu zamerané na hodnotenie karcinogenézy, mutagenézy alebo narušenia fertility. Nasledujúce údaje vychádzajú z jednotlivých štúdií inzulínu degludeku a liraglutidu.

Inzulín degludek

Predklinické údaje získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne bezpečnostné riziká pre ľudí.

Pomer mitogénneho indexu k metabolickej sile inzulínu degludeku je nezmenený v porovnaní s ľudským inzulínom.

Liraglutid

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní alebo genotoxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre človeka. V 2-ročných štúdiách karcinogénneho potenciálu u potkanov a myší boli pozorované neletálne tumory C-buniek štítnej žľazy. U potkanov nebola sledovaná hodnota NOAEL (observed adverse effect level). Tieto tumory neboli pozorované v prípade opíc liečených 20 mesiacov. Výsledky v prípade hlodavcov sú spôsobené ne-genotoxickým mechanizmom sprostredkovaným špecifickým receptorom pre GLP-1, na ktorý sú obzvlášť citlivé hlodavce. Je pravdepodobné, že význam u ľudí bude nízky, ale nedá sa úplne vylúčiť. Nezistili sa žiadne ďalšie tumory súvisiace s liečbou.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame účinky na fertilitu okrem mierne zvýšenej predčasnej embryonálnej úmrtnosti pri najvyššej dávke. Podávanie liraglutidu v strednej gestačnej fáze spôsobilo pokles telesnej hmotnosti matky a spomalenie fetálneho rastu s nejednoznačnými účinkami na rebrá u potkanov a kostrovú variabilitu u králikov. U potkanov bol po expozícii liraglutidu spomalený neonatálny rast, pričom v skupine s vysokou dávkou tento stav pretrval aj v období po odstavení mláďaťa. Nie je známe, či je spomalený rast mláďat spôsobený zníženým príjmom materského mlieka v dôsledku priameho účinku GLP-1 alebo zníženou produkciou materského mlieka matkou v dôsledku zníženého príjmu kalórií.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

glycerol
fenol
octan zinočnatý
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Látky pridané do lieku Xultophy môžu zapríčiniť degradáciu liečiv.

Xultophy sa nesmie pridávať do infúzných roztokov.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po prvom otvorení je možné liek uchovávať 21 dní pri maximálnej teplote 30 °C. Liek sa má zlikvidovať 21 dní po prvom otvorení.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pred prvým otvorením: Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v blízkosti mraziacej jednotky. Neuchovávajte v mrazničke. Nechajte na naplnenom pere nasadený kryt na ochranu pred svetlom.

Po prvom otvorení: Uchovávajte pri teplote do 30 °C alebo uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Nechajte na naplnenom pere nasadený kryt na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jednorazové naplnené pero na viac dávok vyrobené z polypropylénu, polykarbonátu a akrylonitrilbutadiénstyrénu obsahujúce 3 ml roztoku v náplni (sklo typ 1) s piestom (halobutyl) a zátkou (halobutyl/polyizoprén).

Veľkosti balení 1, 3 a 5 a multibalenie obsahujúce 10 (2 balenia po 5) naplnených pier.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Naplnené pero je určené na použitie s ihlami NovoTwist alebo NovoFine s maximálnou dĺžkou 8 mm a s hrúbkou do 32G.

Naplnené pero je určené na použitie len pre jednu osobu.

Xultophy sa nesmie použiť, ak roztok nie je číry a bezfarebný.

Xultophy, ktorý bol zmrazený, sa nesmie použiť.

Pred každým použitím sa vždy musí nasadiť nová ihla. Ihly sa nesmú používať opakovane. Pacient má po každom podaní injekcie ihlu zlikvidovať.

V prípade upchatia ihiel sa musia pacienti riadiť pokynmi, ktoré sú uvedené v návode na použitie, ktorý je súčasťou písomnej informácie.

Odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne v súlade s národnými požiadavkami.

Podrobný návod na použitie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. septembra 2014
Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. júla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologických liečiv

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé, DK-4400 Kalundborg, Dánsko

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dánsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za prepustenie šarže

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dánsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSURs)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predložennom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne pred uvedením lieku na trh edukačný balík všetkým lekárom a zdravotným sestram, u ktorých sa predpokladá, že budú zapojení do liečby a vedenia diabetických pacientov a všetkým lekárnikom, ktorí budú vydávať liek Xultophy.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, že konečný obsah a forma edukačných materiálov spolu s komunikačným plánom budú odsúhlasené kompetentnou národnou autoritou v každom členskom štáte EU pred distribúciou edukačných materiálov v členskom štáte.

Cieľom edukačných materiálov je zvýšiť povedomie o fakte, že Xultophy obsahuje fixnú kombináciu inzulínu degludek a liraglutidu (na báze GLP-1) a minimalizovať riziko chýb pri podaní lieku Xultophy.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, že zdravotnícki profesionáli budú informovaní, že všetci pacienti, ktorým bude predpísaný liek Xultophy musia byť zaškolení na správne použitie naplneného pera pred predpísaním a vydaním Xultophy.

Edukačné materiály majú obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku a písomnú informáciu pre používateľa

- Brožúru pre zdravotníckych profesionálov, ktorá má obsahovať nasledujúce základné časti:

- tento produkt obsahuje fixnú kombináciu inzulínu degludek plus liraglutid (GLP-1 agonistu), čo predstavuje novú liečebnú paradigmu v liečbe diabetikov 2. typu. V tomto kontexte majú byť zdôraznené relevantné upozornenia tak, ako je uvedené v SPC.
- jasné vysvetlenie spôsobu podania lieku a významu “dávkovacích jednotiek” – s vysvetlením veľkosti dávky každej zložky v každej dávkovacej jednotke.
- pripomenutie potreby reportovania chýb v medikácii bez ohľadu na to, či viedli alebo nie ku vzniku nežiaduceho účinku.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Xultophy 100 jednotiek/ml + 3,6 mg/ml injekčný roztok
inzulín degludek + liraglutid

2. LIEČIVÁ

Jedno naplnené pero obsahuje 300 jednotiek inzulínu degludeku a 10,8 mg liraglutidu v 3 ml roztoku.
1 ml roztoku obsahuje 100 jednotiek inzulínu degludeku a 3,6 mg liraglutidu.
Jedna dávkovacia jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludeku a 0,036 mg liraglutidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Glycerol, fenol, octan zinočnatý, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (na úpravu pH) a voda
na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

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

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Odporúča sa použitie s jednorazovými ihlami NovoTwist alebo NovoFine.
Ihly nie sú súčasťou balenia.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Použite len číry, bezfarebný roztok.
Určené na použitie len pre jednu osobu.
Neodoberajte roztok z pera.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení: Spotrebujte do 21 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Po prvom otvorení: Uchovávajte pri teplote do 30 °C alebo uchovávajte v chladničke.

Nechajte na pere nasadený kryt na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po každom podaní injekcie ihlu zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/947/001 1 naplnené pero
EU/1/14/947/002 3 naplnené perá
EU/1/14/947/003 5 naplnených pier

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Xultophy

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKU NA PERE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Xultophy 100 jednotiek/ml + 3,6 mg/ml injekčný roztok
Inzulín degludek + liraglutid
s. c. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

3 ml

6. INÉ

Novo Nordisk A/S

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

MULTIBALENIE (s blue boxom)

1. NÁZOV LIEKU

Xultophy 100 jednotiek/ml + 3,6 mg/ml injekčný roztok
Inzulín degludek + liraglutid

2. LIEČIVÁ

Jedno naplnené pero obsahuje 300 jednotiek inzulínu degludeku a 10,8 mg liraglutidu v 3 ml roztoku.
1 ml roztoku obsahuje 100 jednotiek inzulínu degludeku a 3,6 mg liraglutidu.
Jedna dávkovacia jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludeku a 0,036 mg liraglutidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Glycerol, fenol, octan zinočnatý, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (na úpravu pH) a voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Multibalenie: 10 (2 balenia po 5) naplnených pier po 3 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Odporúča sa použitie s jednorazovými ihlami NovoTwist alebo NovoFine.
Ihly nie sú súčasťou balenia.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Použite len číry, bezfarebný roztok.
Určené na použitie len pre jednu osobu.
Neodoberajte roztok z pera.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení: Spotrebujte do 21 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.

Neuchovávajúce v mrazničke.

Po prvom otvorení: Uchovávajúce pri teplote do 30 °C alebo uchovávajúce v chladničke.

Nechajte na pere nasadený kryt na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po každom podaní injekcie ihlu zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/947/004 10 (2x5) naplnených pier

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Xultophy

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽA NA MULTIBALENIE (bez blue boxu)

1. NÁZOV LIEKU

Xultophy 100 jednotiek/ml + 3,6 mg/ml injekčný roztok
inzulín degludek + liraglutid

2. LIEČIVÁ

Jedno naplnené pero obsahuje 300 jednotiek inzulínu degludeku a 10,8 mg liraglutidu v 3 ml roztoku.
1 ml roztoku obsahuje 100 jednotiek inzulínu degludeku a 3,6 mg liraglutidu.
Jedna dávkovacia jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludeku a 0,036 mg liraglutidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Glycerol, fenol, octan zinočnatý, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (na úpravu pH) a voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

5 naplnených pier po 3 ml. Multibalenie sa nemôže predávať po jednotlivých častiach.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Odporúča sa použitie s jednorazovými ihlami NovoTwist alebo NovoFine.
Ihly nie sú súčasťou balenia.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na podkožné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Použite len číry, bezfarebný roztok.
Určené na použitie len pre jednu osobu.
Neodoberajte roztok z pera.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení: Spotrebujte do 21 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.

Neuchovávajúce v mrazničke.

Po prvom otvorení: Uchovávajúce pri teplote do 30 °C alebo uchovávajúce v chladničke.

Nechajte na pere nasadený kryt na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po každom podaní injekcie ihlu zlikvidujte.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/14/947/004 10 (2x5) naplnených pier

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Xultophy

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

Neaplikovateľné

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Xultophy 100 jednotiek/ml + 3,6 mg/ml injekčný roztok inzulín degludek + liraglutid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Xultophy a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Xultophy
3. Ako používať Xultophy
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Xultophy
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Xultophy a na čo sa používa

Na čo sa Xultophy používa

Xultophy sa používa na zlepšenie hladiny glukózy (cukru) v krvi u dospelých pacientov s diabetom mellitus (cukrovka) 2. typu. Diabetes máte, pretože telo:

- nevytvára dostatok inzulínu na reguláciu hladiny cukru v krvi alebo
- nedokáže správne využiť inzulín.

Ako Xultophy pôsobí

Xultophy obsahuje dve liečivá, ktoré pomáhajú telu regulovať hladinu cukru v krvi:

- inzulín degludek – dlhodobopôsobiaci bazálny inzulín, ktorý znižuje hladinu cukru v krvi.
- liraglutid – „analóg GLP-1“, ktorý pomáha telu vytvárať viac inzulínu počas jedla a znižuje množstvo cukru, ktoré telo vytvára.

Xultophy a perorálne podávané lieky na diabetes

Xultophy sa používa s perorálne (ústami) podávanými liekmi na diabetes (ako sú metformín, pioglitazón a sulfonylurea). Predpisuje sa, keď tieto lieky (používané samostatne alebo s GLP-1 liečbou alebo s bazálnym inzulínom) nepostačujú na reguláciu hladiny cukru v krvi.

Ak používate GLP-1 liečbu

Liečbu GLP-1 je potrebné ukončiť predtým, ako začnete liečbu s liekom Xultophy.

Ak používate inzulín

Liečbu inzulínom je potrebné ukončiť predtým, ako začnete liečbu s liekom Xultophy.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Xultophy

Nepoužívajte Xultophy

- ak ste alergický na inzulín degludek alebo liraglutid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Xultophy, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- Ak používate aj sulfonylureu (napríklad glimepirid alebo glibenklamid), lekár vám môže povedať, aby ste znížili dávku sulfonylurey v závislosti od hladín cukru v krvi.
- Nepoužívajte Xultophy, ak máte diabetes mellitus 1. typu, alebo ak máte „ketoacidózu“ (stav, pri ktorom sa hromadí kyselina v krvi).
- Použitie lieku Xultophy sa neodporúča u pacientov so zápalovým ochorením čriev alebo oneskoreným vyprázdňovaním žalúdka (diabetická gastroparéza).

Ak používate Xultophy, venujte zvláštnu pozornosť týmto stavom:

- nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia) – ak je hladina cukru v krvi nízka, postupujte podľa pokynov v časti 4 „Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia)“,
- vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia) – ak je hladina cukru v krvi vysoká, postupujte podľa pokynov v časti 4 „Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia)“,
- Presvedčte sa, že používate správny liek – Vždy pred každým podávaním injekcie skontrolujte štítok na pere, aby nedošlo k neúmyselnej zámene lieku Xultophy za iné lieky.

Dôležité veci, ktoré máte vedieť pred použitím tohto lieku:

Povedzte svojmu lekárovi, ak:

- máte problémy s očami. Rýchle zlepšenie regulácie hladiny cukru v krvi môže viesť ku krátkodobému zhoršeniu ochorenia oka súvisiacich s diabetom. Dlhodobé zlepšenie regulácie hladiny cukru v krvi môže zmierniť problémy s očami.
- máte alebo ste mali ochorenie štítnej žľazy.

Dôležité veci, ktoré máte vedieť počas používania tohto lieku:

- ak máte závažné bolesti žalúdka, ktoré neprechádzajú, povedzte to svojmu lekárovi – môže to byť prejav zápalu pankreasu (akútna pankreatitída).
- ak sa necítite dobre alebo je vám nevoľno (nevoľnosť alebo vracanie) alebo ak máte hnačku, môže dôjsť k dehydratácii (strata tekutín z tela) – je dôležité, aby ste pili veľa tekutín, aby ste zastavili dehydratáciu.

Kožné zmeny v mieste podania injekcie

Miesto podania injekcie sa má striedať s cieľom pomôcť zabrániť zmenám v tukovom tkanive pod kožou, napríklad zhrubnutiu kože, stenčeniu kože alebo hrčkám pod kožou. Ak si injekciu podáte do oblasti s podkožnými hrčkami, stenčenej alebo zhrubnutej oblasti, inzulín nemusí správne účinkovať (pozri časť 3 „Ako používať Xultophy“). Obráťte sa na svojho lekára, ak si všimnete akékoľvek kožné zmeny v mieste podania injekcie. Ak si momentálne podávate injekciu do týchto postihnutých oblastí, obráťte sa na svojho lekára predtým, ako si ju začnete podávať do inej oblasti. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste si dôkladnejšie kontrolovali hladinu cukru v krvi a aby ste si upravili dávku inzulínu alebo iných antidiabetík.

Deti a dospelávajúci

Nepodávajte tento liek deťom ani dospelávajúcim. Nie sú žiadne skúsenosti s liekom Xultophy u detí a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Xultophy

Ak používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Niektoré lieky ovplyvňujú hladinu cukru v krvi – to môže znamenať, že bude potrebné zmeniť dávku lieku Xultophy.

Nižšie sú uvedené najbežnejšie lieky, ktoré môžu ovplyvniť liečbu liekom Xultophy.

Hladina cukru v krvi sa môže znížiť, ak používate:

- iné lieky na liečbu cukrovky (tabletky alebo injekcie)
- sulfónamidy – na infekcie
- anabolické steroidy – napríklad testosterón
- betablokátory – na vysoký krvný tlak. Môžu spôsobiť, že ťažšie rozoznáte varovné prejavy nízkej hladiny cukru v krvi (pozri časť 4 „Varovné prejavy nízkej hladiny cukru v krvi – môžu sa objaviť náhle“)
- kyselina acetylsalicylová (a lieky nazývané „salicyláty“) – na bolesť a miernu horúčku
- inhibítory monoaminoxidázy (MAO) – na depresiu
- inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) – na niektoré problémy so srdcom alebo vysoký krvný tlak.

Hladina cukru v krvi sa môže zvýšiť, ak používate:

- danazol – liek ovplyvňujúci ovuláciu
- perorálne kontraceptíva – tabletky na zabránenie počatiu
- hormóny štítnej žľazy – na ochorenia štítnej žľazy
- rastový hormón – pri nízkych hladinách rastového hormónu
- lieky nazývané „glukokortikoidy“, napríklad kortizón – na zápaly
- lieky nazývané „sympatomimetiká“, napríklad epinefrín (adrenalin), salbutamol alebo terbutalín – na astmu
- tabletky na odvodnenie nazývané „tiazidy“ – na vysoký krvný tlak alebo ak telo zadržáva príliš veľa vody (retencia vody).

Oktreotid a lanreotid – používajú sa na liečbu akromegálie (zriedkavého ochorenia kvôli príliš veľkému množstvu rastového hormónu). Môžu zvyšovať alebo znižovať hladinu cukru v krvi.

Pioglitazón – tabletky používané na liečbu diabetu 2. typu. U niektorých pacientov s dlhodobým ochorením na diabetes 2. typu a ochorením srdca alebo mozgovou príhodou v minulosti, ktorí boli liečení pioglitazónom a inzulínom, došlo k rozvoju zlyhávania srdca. Ihneď informujte svojho lekára, ak spozorujete prejavy zlyhávania srdca, ako sú nezvyčajná dýchavičnosť, rýchly nárast telesnej hmotnosti alebo lokalizované (postihujúce určité miesto) opuchy (edémy).

Warfarín alebo iné lieky na riedenie krvi – lieky používané na zabránenie vzniku krvných zrazenín. Povedzte svojmu lekárovi, ak používate warfarín alebo iné lieky na riedenie krvi, pretože môže byť potrebné vykonať vyšetrenia krvi častejšie s cieľom zistiť jej hustotu (označuje sa ako vyšetrenie INR International Normalised Ratio).

Xultophy a alkohol

Keď pijete alkohol, potreba lieku Xultophy sa môže zmeniť. Hladina cukru v krvi sa môže zvyšovať alebo znižovať. Mali by ste preto sledovať hladinu cukru v krvi častejšie ako zvyčajne.

Tehotenstvo a dojčenie

Nepoužívajte Xultophy, ak ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť. Povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť. Nie je známe, či má Xultophy účinok na dieťa.

Nepoužívajte Xultophy, ak dojčíte. Nie je známe, či Xultophy prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nízka alebo vysoká hladina cukru v krvi môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá, používať akékoľvek nástroje alebo obsluhovať akékoľvek stroje. Ak máte nízku alebo vysokú hladinu cukru v krvi, môže to ovplyvniť schopnosť koncentrácie alebo reakcie. Môže to byť nebezpečné pre vás alebo iných ľudí. Spýtajte sa svojho lekára, či môžete viesť vozidlá, keď:

- máte často nízku hladinu cukru v krvi
- ťažko rozpoznávate nízku hladinu cukru v krvi.

Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku Xultophy

Xultophy obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Xultophy

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ak ste nevidiaci alebo slabozraký a nemôžete prečítať dávku na počítadle pera, nepoužívajte toto pero bez pomoci. Požiadajte o pomoc inú osobu s dobrým zrakom, ktorá je vyškolená v používaní naplneného pera Xultophy.

Lekár vám povie:

- koľko lieku Xultophy budete potrebovať každý deň
- kedy si máte kontrolovať hladinu cukru v krvi
- ako máte upraviť dávku.

Dávka lieku Xultophy sa podáva v „dávkovacích jednotkách“. Na počítadle dávky na pere sa zobrazuje počet dávkovacích jednotiek.

Čas podávania dávky

- Používajte Xultophy jedenkrát každý deň, najlepšie v tom istom čase každý deň. Vyberte si čas dňa, ktorý vám najviac vyhovuje.
- Ak nie je možné podávať si Xultophy v rovnakom čase každý deň, môžete si ho podávať v inom čase dňa. Medzi jednotlivými dávkami musí byť vždy odstup minimálne 8 hodín.
- Nemusíte používať Xultophy s jedlom.
- Vždy sa riadte radami svojho lekára, pokiaľ ide o dávkovanie a úpravu dávky.
- Ak chcete zmeniť svoj zvyčajný spôsob stravovania, overte si to najprv u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry, pretože zmena stravovania môže zmeniť potrebu lieku Xultophy.

Ako zaobchádzať s liekom Xultophy

Xultophy je naplnené pero s nastaviteľným dávkovaním.

- Xultophy sa podáva v „dávkovacích jednotkách“. Na počítadle dávky na pere sa zobrazuje počet dávkovacích jednotiek.
- Jedna dávkovacia jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludeku a 0,036 mg liraglutidu.
- Maximálna denná dávka lieku Xultophy je 50 dávkovacích jednotiek (50 jednotiek inzulínu degludeku a 1,8 mg liraglutidu).

Pozorne si prečítajte „Návod na použitie“ na druhej strane tejto písomnej informácie pre používateľa a používajte pero podľa návodu.

Pred injekčným podaním lieku vždy skontrolujte štítok na pere, aby ste sa uistili, že používate správne pero.

Ako podávať injekciu

Pred prvým použitím lieku Xultophy vám lekár alebo zdravotná sestra ukážu, ako sa podáva injekcia.

- Xultophy sa podáva ako injekcia pod kožu (subkutánne). Nepodávajte ho do žily ani do svalu.
- Najlepšími miestami na podávanie sú predná časť stehien, nadlaktie alebo predná časť pásu (brucho).
- Každý deň, obmieňajte miesto podávania injekcie v rámci určenej oblasti, aby sa znížilo riziko vzniku hrčiek a jamiek v koži (pozri časť 4).
- Na každú injekciu použite vždy novú ihlu. Opakované používanie ihiel môže zvýšiť riziko upchatia ihiel, čo vedie k nepresnému dávkovaniu. Po každom použití ihlu bezpečne zlikvidujte.
- S cieľom vyhnúť sa chybám v dávkovaní a možnému predávkovaniu nepoužívajte injekčnú striekačku na odoberanie roztoku z pera.

Podrobný návod na použitie je uvedený na druhej strane tejto písomnej informácie pre používateľa.

Nepoužívajte Xultophy:

- Ak je pero poškodené, alebo nebolo správne uchovávané (pozri časť 5).
- Ak tekutina, ktorú vidíte v okienku pera, nie je číra a bezfarebná.

Použitie u starších pacientov (65 rokov alebo starších)

Xultophy môžu používať starší pacienti, ale ak ste starší, môže byť potrebné častejšie kontrolovať hladinu cukru v krvi. O zmenách dávky sa poraďte so svojim lekárom.

Ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou

Ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou, môže byť potrebné častejšie kontrolovať hladinu cukru v krvi. O zmenách dávky sa poraďte so svojim lekárom.

Ak použijete viac lieku Xultophy, ako máte

Ak použijete viac lieku Xultophy ako máte, môže sa vám znížiť hladina cukru v krvi (hypoglykémia) alebo sa môže vyskytnúť pocit alebo stav nevoľnosti (nevoľnosť alebo vracanie). Pri poklese hladiny cukru v krvi postupujte podľa pokynov v časti 4. „Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia)“.

Ak zabudnete použiť liek Xultophy

Ak zabudnete použiť dávku, injekčne si podajte vynechanú dávku, keď si na to spomeniete, pričom zachovajte minimálny odstup 8 hodín medzi dávkami. Ak zistíte, že ste vynechali predchádzajúcu dávku, a už je čas na nasledujúcu pravidelnú naplánovanú dávku, nepoužívajte dvojitú dávku.

Ak prestanete používať liek Xultophy

Neprestávajú používať Xultophy bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom. Ak prestanete používať Xultophy, môže to viesť k veľmi vysokej hladine cukru v krvi, prečítajte si pokyny v časti 4 „Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia)“.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárničky alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Pri používaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť tieto závažné vedľajšie účinky:

- Nízka hladina cukru v krvi (veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb). Ak vám klesne hladina cukru v krvi, môžete odpadnúť (upadnúť do bezvedomia). Závažná hypoglykémia môže spôsobiť poškodenie mozgu a môže byť život ohrozujúca. Ak sa u vás vyskytnú prejavy nízkej hladiny cukru v krvi, ihneď urobte opatrenia na zvýšenie hladiny cukru v krvi. Postupujte podľa pokynov v časti „Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia)“ uvedenej nižšie.
- Závažné alergické reakcie (anafylaktická reakcia) (neznáme: nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov). Ak sa u vás vyskytne závažná alergická reakcia na ktorúkoľvek zo zložiek lieku Xultophy, prestaňte používať liek Xultophy a ihneď vyhľadajte lekára. Prejavy závažnej alergickej reakcie sú:
 - reakcie v mieste podávania rozšírené do iných častí tela
 - náhle sa necítite dobre a potíte sa
 - máte ťažkosti s dýchaním
 - máte rýchly srdcový tep alebo cítite závrat.

Kožné zmeny v mieste podania injekcie:

Ak si podávate inzulín na to isté miesto, tukové tkanivo sa môže stenčiť (lipoatrofia) alebo môže zhrubnúť (lipohypertrofia) (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb). Hrčky pod kožou môžu byť spôsobené aj hromadením bielkoviny nazývanej amyloid (kožná amyloidóza; častota výskytu je neznáma). Ak si injekciu podáte do oblasti s podkožnými hrčkami, stenčenej alebo zhrubnutej oblasti, inzulín nemusí správne účinkovať. Týmto kožným zmenám možno zabrániť striedaním miesta vpichu pri každom podaní injekcie.

Ďalšie vedľajšie účinky sú:

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- Závraty.
- Znížená chuť do jedla, pocit alebo stav nevoľnosti (nevoľnosť alebo vracanie), hnačka, zápcha, tráviace problémy (dyspepsia), zapálená sliznica žalúdka (gastritída), bolesti žalúdka, pálenie záhy alebo nadúvanie – obvykle sa stratia po niekoľkých dňoch alebo týždňoch.
- Reakcie v mieste podávania injekcie. Medzi prejavy môžu patriť podliatiny, krvácanie, bolesť, začervenanie, žihľavka, opuch alebo svrbenie – obvykle sa stratia po niekoľkých dňoch. Ak nezmiznú ani po niekoľkých týždňoch, obráťte sa na svojho lekára. Ak začnete reakcie pociťovať ako závažné, prestaňte používať liek Xultophy a ihneď vyhľadajte lekára.
- Zvýšenie enzýmov hladín pankreasu, ako lipáza a amyláza.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- Žihľavka (červené hrbolčeky na koži, ktoré niekedy svrbia).
- Alergické reakcie (precitlivenosť) ako je vyrážka, svrbenie a opuch tváre.
- Dehydratácia (strata tekutiny z tela) – je dôležité, aby ste pili veľa tekutín, aby ste zastavili dehydratáciu.
- Erganie (eruktácia) a vetry (plynatosť).
- Vyrážka.
- Svrbenie.
- Zvýšený srdcový tep.
- Žlčové kamene.
- Zápal žľaz.
- Zmena vnímania chutí.

Neznáme (nedajú sa odhadnúť z dostupných údajov).

- Zápal pankreasu (pankreatitída).
- Oneskorené vyprázdňovanie žalúdka.
- Opuch rúk alebo nôh (periférny edém) – keď prvýkrát začnete používať svoj liek, telo môže zadržiavať viac vody, ako by malo. To spôsobuje opuchy okolo členkov a iných kĺbov. Tento stav zvyčajne trvá len krátko.

Všeobecné účinky liečby diabetu

► *Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia)*

Hladina cukru v krvi sa môže znížiť vtedy, keď:

- pijete alkohol
- cvičíte viac ako obvykle
- jete príliš málo alebo vynecháte jedlo
- používate príliš veľa lieku Xultophy.

Varovné prejavy nízkej hladiny cukru v krvi – môžu sa objaviť náhle

Bolesť hlavy, zle zrozumiteľná reč, rýchly srdcový tep, studený pot, studená bledá pokožka, pocit nevoľnosti (nauzea), pocit veľkého hladu, triaška, pocit nervozity alebo strachu, pocit nezvyčajnej únavy, slabosti a ospalosti alebo zmätenosť, problémy s koncentráciou, krátkodobé zmeny videnia.

Čo robiť, ak máte nízku hladinu cukru v krvi:

- Zjedzte glukózo­vé tabletky alebo iný výrobok s vysokým obsahom cukru – napríklad cukríky, sušienky alebo ovocný džús (pre istotu so sebou vždy noste glukózo­vé tabletky alebo nejakú potravinu s vysokým obsahom cukru).
- Ak je to možné, odmerajte si hladinu cukru v krvi a odpočívajte. Môže byť potrebné zmerať si hladinu cukru v krvi viackrát, pretože k zlepšeniu hladiny cukru v krvi nemusí prísť okamžite.
- Počkajte, kým prejavy nízkej hladiny cukru v krvi nezmiznú alebo kým sa hladina cukru v krvi neustáli. Potom pokračujte vo zvyčajnej liečbe.

Čo majú robiť iné osoby, keď omdliete:

Každému, s kým trávite čas, povedzte, že máte diabetes. Povedzte mu, čo sa môže stať, keď vám klesne hladina cukru v krvi, vrátane rizika omdletia.

Povedzte mu, že ak omdliete, musí:

- vás obrátiť na bok
- ihneď privolať lekársku pomoc
- **nedávať** vám žiadne jedlo ani nápoje, pretože by ste sa mohli udusiť.

Z bezvedomia sa môžete rýchlejšie prebrať, ak dostanete glukagón. Môže vám ju podať len osoba, ktorá vie, ako sa používa.

- Ak vám bol podaný glukagón, budete ihneď po nadobudnutí vedomia potrebovať cukor alebo potravinu obsahujúcu cukor.
- Ak nezareagujete na podanie liečby glukagónom, musíte byť ošetrovaný v nemocnici.
- Ak sa závažne nízka hladina cukru v krvi dlhodobo nelieči, môže spôsobiť poškodenie mozgu. Tento stav môže byť krátkodobý alebo dlhodobý. Môže dokonca spôsobiť smrť.

Povedzte svojmu lekárovi, ak:

- ste mali takú nízku hladinu cukru v krvi, že ste omdleli
- ste použili glukagón
- v nedávnej dobe ste mali niekoľkokrát nízku hladinu cukru v krvi.

Je to preto, že môže byť potrebné zmeniť dávkovanie injekcií Xultophy, stravovanie alebo cvičenie.

► *Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia)*

Hladina cukru v krvi sa môže zvýšiť vtedy, ak:

- pijete alkohol
- namáhate sa menej ako obvykle
- jete viac ako obvykle
- máte infekciu alebo horúčku
- nepodali ste si dostatok lieku Xultophy, používate menej lieku Xultophy ako potrebujete, zabúdate si podávať liek Xultophy alebo prestanete používať liek Xultophy bez toho, aby ste sa poradili s lekárom.

Varovné prejavy vysokej hladiny cukru v krvi – zvyčajne sa objavujú postupne

Sčervenanie pokožky, suchá pokožka, pocit ospalosti alebo únavy, sucho v ústach, ovocný (acetónový) dych, častejšie močenie, pocit smädu, strata chuti do jedla, pocit nevoľnosti alebo nevoľnosť (nevoľnosť alebo vracanie).

Tieto prejavy môžu poukazovať na veľmi závažný stav nazývaný „ketoacidóza“. Je to hromadenie kyseliny v krvi, pretože telo namiesto cukru rozkladá tuk. Ak sa tento stav nelieči, môže viesť k diabetickej kóme a dokonca k smrti.

Čo robiť, keď máte vysokú hladinu cukru v krvi:

- Skontrolujte si hladinu cukru v krvi.
- Urobte si test na prítomnosť ketónov v krvi alebo v moči.
- Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Xultophy

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuľke pera po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Pred otvorením

Uchováajte v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchováajte v blízkosti mraziacej jednotky. Neuchováajte v mrazničke.

Počas používania

Neuchováajte v mrazničke. Xultophy môžete nosiť pri sebe a uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) alebo v chladničke (2 °C až 8 °C) maximálne 21 dní. Liek sa má zlikvidovať 21 dní po prvom otvorení.

Vždy, keď naplnené pero nepoužívate, nechajte na ňom nasadený kryt na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Xultophy obsahuje

- Liečivami sú inzulín degludek a liraglutid. Každý ml roztoku obsahuje 100 jednotiek inzulínu degludeku a 3,6 mg liraglutidu. Každé nepoužité naplnené pero (3 ml) obsahuje 300 jednotiek inzulínu degludeku a 10,8 mg liraglutidu.
- Ďalšie zložky sú glycerol, fenol, octan zinočnatý, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (na úpravu pH) a voda na injekcie. Pozri tiež časť 2 „Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku Xultophy“, kvôli informácii o sodíku.

Ako vyzerá Xultophy a obsah balenia

Xultophy je číry a bezfarebný roztok.

Veľkosti balení 1, 3, 5 a multibalenie obsahujúce 10 (2 balenia po 5) naplnených pier po 3 ml. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dánsko

Otočte na druhú stranu, kde nájdete návod na použitie naplneného pera.

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v júni 2023

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Návod na používanie Xultophy 100 jednotiek/ml + 3,6 mg/ml injekčný roztok

Pred použitím naplneného pera Xultophy si **starostlivo prečítajte tento návod**.

Pero nepoužívajte bez riadneho školenia od svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Najprv **skontrolujte, či pero obsahuje liek Xultophy 100 jednotiek/ml + 3,6 mg/ml**, potom si pozrite obrázky uvedené nižšie a oboznámte sa s rôznymi časťami pera a ihly.

Ak ste nevidiaci alebo máte slabý zrak a nemôžete čítať na počítadle dávky na pere, nepoužívajte toto pero bez pomoci. Požiadajte o pomoc osobu s dobrým zrakom, ktorá je vyškolená v používaní naplneného pera Xultophy.

Xultophy je liek, ktorý obsahuje inzulín degludek a liraglutid. Liek Xultophy sa podáva v „dávkovacích jednotkách“. Jedna dávkovacia jednotka obsahuje 1 jednotku inzulínu degludeku + 0,036 mg liraglutidu.

Toto pero je naplnené pero s nastaviteľným dávkovaním. Obsahuje 3 ml roztoku Xultophy. Podáva dávky od:

- 1 dávkovacej jednotky
- do **maximálne 50 dávkovacích jednotiek** (50 jednotiek inzulínu degludeku + 1,8 mg liraglutidu)

Pero podáva dávky s pridávaním po 1 dávkovacej jednotke.

Vašu dávku žiadnym spôsobom neprepočítavajte. Nastavené dávkovacie jednotky sa rovnajú hodnote zobrazenej na počítadle dávky.

Pero je určené na použitie s jednorazovými ihlami NovoTwist alebo NovoFine s dĺžkou do 8 mm a s hrúbkou do 32G. Ihly nie sú súčasťou balenia.

Dôležité informácie

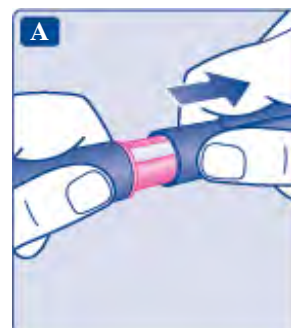
Venujte osobitnú pozornosť týmto poznámkam, pretože sú dôležité z hľadiska bezpečného používania pera.

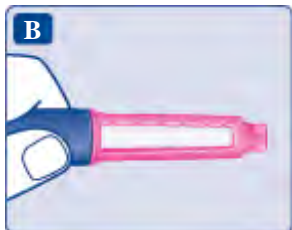


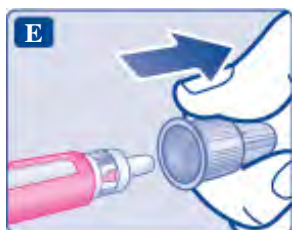


Xultophy naplnené pero a ihla (príklad)



1. Príprava pera s novou ihlou

- **Skontrolujte názov a farebný štítok pera**, aby ste sa uistili, že obsahuje liek Xultophy. To je mimoriadne dôležité, ak používate viac typov injekčne podávaného lieku. Pri použití nesprávneho lieku by mohlo dôjsť k poškodeniu zdravia.
- **Stiahnite kryt pera.**



<ul style="list-style-type: none"> • Skontrolujte, či je roztok v pere číry a bezfarebný. Pozrite sa do okienka pera. Ak roztok vyzerá zakalený, toto pero nepoužívajte. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Zoberte si novú ihlu a odtrhnite papierový štítok. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Nasad'te ihlu rovno na pero. Otáčaním utiahnite. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Odstráňte vonkajší kryt ihly a odložte si ho na neskôr. Budete ho potrebovať po podaní injekcie na bezpečné odstránenie ihly z pera. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Odstráňte vnútorný kryt ihly a zahod'te ho. Ak sa ho budete snažiť znova nasadiť, môžete sa ihlou pichnúť. Na hrote ihly sa môže objaviť kvapka roztoku. To je normálne, ale aj tak musíte skontrolovať prietok. Nenasadzujte novú ihlu na pero, kým nie ste pripravený podať si injekciu. <p>⚠ Na podanie každej injekcie vždy použite novú ihlu. Môžete tým zabrániť upchatiu ihliel, kontaminácii, infekcii a nesprávnemu dávkovaniu.</p> <p>⚠ Nikdy nepoužívajte ohnutú alebo poškodenú ihlu.</p>	
<p>2. Kontrola prietoku</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otáčaním voliča dávky nastavte 2 dávkovacie jednotky. Uistite sa, že počítadlo dávky ukazuje číslo 2. • Počítadlo dávky a ukazovateľ dávky ukazujú, koľko dávkovacích jednotiek lieku Xultophy ste zvolili. 	 <p>Nastavené 2 dávkovacie jednotky</p>

- Držte pero ihlou smerom nahor. Niekoľkokrát **jemne poklepte po vrchnej časti pera**, aby všetky vzduchové bubliny vystúpili navrch.



- **Tlačte a držte dávkovacie tlačidlo stlačené**, kým sa počítadlo dávky nevráti na hodnotu 0. Hodnota 0 musí byť zarovnaná s ukazovateľom dávky. Na hrote ihly sa má objaviť kvapka roztoku.

Na hrote ihly môže zostať malá kvapka, ktorú si však injekciou nepodáte.

Ak sa kvapka neobjaví, zopakujte kroky **2A** až **2C** maximálne 6-krát. Ak sa ani potom kvapka neobjaví, vymeňte ihlu a zopakujte kroky **2A** až **2C** ešte raz.

Ak sa kvapka roztoku stále neobjavila, pero zlikvidujte a použite nové pero.



- ⚠ **Pred podávaním injekcie sa vždy uistíte, že na hrote ihly sa objavila kvapka.** Budete tak mať istotu, že je zabezpečený prietok roztoku. Ak sa kvapka neobjaví, **nepodáte** si injekciou žiaden liek, hoci počítadlo dávky sa môže pohnúť. **Môže to znamenať, že je ihla upchatá alebo poškodená.**



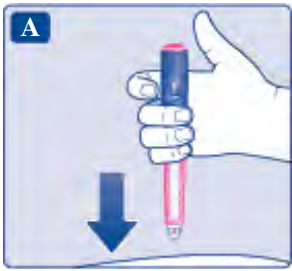
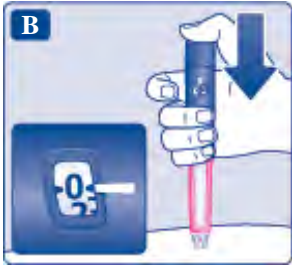
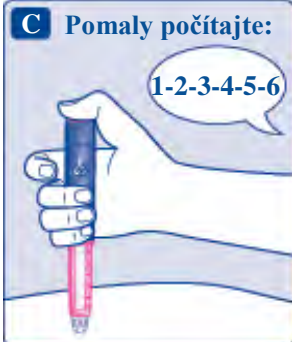
- ⚠ **Je dôležité, aby ste pred podaním injekcie vždy skontrolovali prietok.** Ak prietok neskontrolujete, môžete si podávať nedostatočné množstvo lieku alebo si nepodáte vôbec žiaden liek. V dôsledku toho sa môže zvýšiť hladina cukru v krvi.

3. Nastavenie dávky

- **Otáčaním voliča dávky nastavte potrebnú dávku.** Na počítadle dávky sa zobrazuje dávka v dávkovacích jednotkách. Ak zvolíte nesprávnu dávku, otáčaním voliča dávky dopredu alebo dozadu môžete výber opraviť. Na pere môžete nastaviť maximálne 50 dávkovacích jednotiek. Voličom dávky sa mení počet dávkovacích jednotiek. Len počítadlo dávky a ukazovateľ dávky ukazujú, koľko dávkovacích jednotiek ste zvolili na dávku. Na jednu dávku môžete nastaviť maximálne 50 dávkovacích jednotiek. Keď pero obsahuje menej než 50 dávkovacích jednotiek, počítadlo dávky sa zastaví na počte zostávajúcich dávkovacích jednotiek. Volič dávky rôzne kliká pri otáčaní dopredu, dozadu alebo pri počte zostávajúcich dávkovacích jednotiek. Nepočítajte kliknutia pera.

- ⚠ **Pred injekčným podaním lieku vždy pomocou počítadla dávky a ukazovateľa dávky skontrolujte, koľko dávkovacích jednotiek ste nastavili.** Nepočítajte kliknutia pera. Ak zvolíte a podávate si nesprávnu dávku, hladina cukru v krvi sa môže zvýšiť alebo znížiť. Nepoužívajte stupnicu pera, ktorá len približne ukazuje, koľko roztoku zostáva v pere.



<p>Koľko roztoku zostáva?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stupnica pera vám približne ukazuje, koľko roztoku zostáva v pere. 	<p>A</p>  <p>Približne koľko roztoku zostáva</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Ak chcete vidieť, koľko presne zostáva roztoku, použite počítadlo dávky: Otáčajte voličom dávky, kým sa počítadlo dávky nezastaví. Ak ukazuje hodnotu 50, v pere zostáva aspoň 50 dávkovacích jednotiek. Ak ukazuje menej než 50, zobrazené číslo zodpovedá počtu zostávajúcich dávkovacích jednotiek v pere. • Ak potrebujete viac lieku, ako zostalo v pere, môžete dávku rozdeliť medzi dve perá. <p>! Pri rozdelení dávky postupujte veľmi opatrne, aby ste ju správne vypočítali. Ak máte pochybnosti, podajte si celú dávku pomocou nového pera. Ak dávku nesprávne rozdelíte, podáte si nedostatočné alebo nadmerné množstvo lieku. To môže spôsobiť vysokú alebo nízku hladinu cukru v krvi.</p>	<p>B</p>  <p>Příklad Počítadlo dávky zastalo: zostáva 42 dávkovacích jednotiek</p>
<p>4. Injekčné podávanie dávky</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaved'te si ihlu do kože, ako vám ukázal lekár alebo zdravotná sestra. • Presvedčte sa, že vidíte počítadlo dávky. Neprekrývajte ho prstami. Mohlo by sa tým prerušiť podávanie injekcie. 	<p>A</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • Stlačte a podržte dávkovacie tlačidlo, kým sa na počítadle dávky nezobrazí hodnota 0. Hodnota 0 musí byť zarovnaná s ukazovateľom dávky. Potom môžete počuť alebo pocítiť kliknutie. 	<p>B</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • Po návrate počítadla dávky na hodnotu 0 nechajte ihlu v koži a pomaly počítajte do 6. • Ak ihlu vytiahnete skôr, môžete vidieť, ako z hrotu ihly vyteká prúd roztoku. V takom prípade sa nepodá celá dávka a mali by ste si častejšie kontrolovať hladinu cukru v krvi. 	<p>C Pomaly počítajte:</p>  <p>1-2-3-4-5-6</p>

- **Vytiahnite ihlu z kože.**

Ak sa v mieste podania injekcie objaví krv, jemne naň pritlačte. Miesto nemasírujte.

Po podaní injekcie sa na hrote ihly môže objaviť kvapka roztoku. To je normálne a nemá to vplyv na dávku.



Na počítadle dávky vždy sledujte, koľko dávkovacích jednotiek si podávate. Podržte dávkovacie tlačidlo stlačené, kým sa na počítadle dávky nezobrazí hodnota 0. Ak sa počítadlo dávky nevráti na hodnotu 0, nepodala sa celá dávka, čo môže viesť k vysokej hladine cukru v krvi.

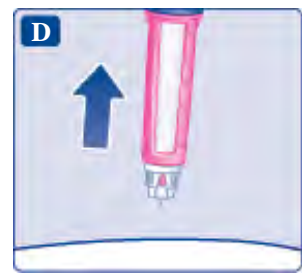
Ako zistiť, že je ihla upchatá alebo poškodená?

- Ak sa po neprerušenom stlačení dávkovača nezobrazí na počítadle dávky hodnota 0, je možné, že ste použili upchatú alebo poškodenú ihlu.
- V takom prípade - ste si **nepodali žiadny liek** - aj keď sa počítadlo dávky pohlo z pôvodnej dávky, ktorú ste nastavili.

Čo urobiť s upchatou ihlou?

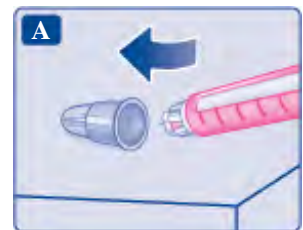
Vymeňte ihlu postupom uvedeným v časti 5 a zopakujte všetky kroky počnúc časťou 1. Príprava pera s novou ihlou. Presvedčte sa, že ste nastavili celú potrebnú dávku.

Pri podávaní injekcie sa nikdy nedotýkajte počítadla dávky. Môže sa tým prerušiť podávanie injekcie.

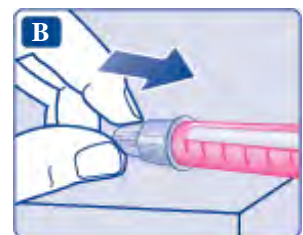


5. Po podaní injekcie

- Na rovnej ploche **vsuňte hrot ihly do vonkajšieho krytu ihly bez toho, aby ste sa dotýkali ihly alebo vonkajšieho krytu ihly.**



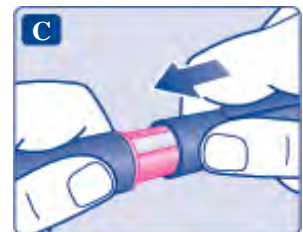
- Keď je ihla zakrytá, **opatrne zatlačte vonkajší kryt ihly až na doraz.**
- **Odskrutkujte ihlu** a opatrne ju zlikvidujte podľa pokynov lekára alebo zdravotnej sestry.



- Po každom použití **nasad'ite na pero kryt**, aby ste chránili roztok pred svetlom.

Po každom podaní injekcie ihlu vždy zlikvidujte, aby ste zaistili použitie ostrej ihly a vyhlí sa upchatiu ihiel. Ak je ihla upchatá, **nepodáte** si injekciou žiaden liek.

Keď je pero prázdne, zahod'te ho **bez** nasadenej ihly podľa pokynov lekára, zdravotnej sestry, lekárniky alebo národných predpisov.



Nikdy sa nepokúšajte nasadiť vnútorný kryt ihly späť na ihlu. Mohli by ste sa ihlou pichnúť.



Po každom podaní injekcie vždy odstráňte ihlu z pera. Môžete tým zabrániť upchatiu ihly, kontaminácii, infekcii, vytekaniu roztoku a nesprávnemu dávkovaniu.



Ďalšie dôležité informácie

- **Vždy majte so sebou jedno pero navyše a nové ihly** pre prípad straty alebo poškodenia.
- Pero a ihly vždy uchovávajte **mimo dohľadu a dosahu iných osôb**, najmä detí.
- **Pero nikdy neposkytujte** iným osobám. Váš liek by mohol poškodiť ich zdravie.
- **Ihly nikdy neposkytujte** iným osobám. Mohlo by dôjsť k prenosu infekcie.
- Opatrovatelia musia **byť pri manipulácii s použitými ihlami veľmi opatrní**, aby predišli poraneniu ihlou a prenosu infekcie.

Starostlivosť o pero

- **Pero nenechávajte v aute** ani na inom mieste, kde sa môže príliš zohriať alebo ochladiť.
- **Pero neuchovávajte pri teplote nad 30 °C.**
- **Pero nevystavujte prachu, nečistotám ani kvapalinám.**
- **Pero neumývajte, nenamáčajte, ani nemastíte.** V prípade potreby ho vyčistíte jemným čistiacim prostriedkom pomocou vlhkej handričky.
- **Nenechajte pero spadnúť**, ani naraziť na tvrdý povrch. Ak vám pero spadne alebo máte podozrenie na nejaký problém, nasadzte novú ihlu a pred podávaním injekcie skontrolujte prietok.
- **Nepokúšajte sa pero znova naplniť.** Keď je prázdne, musí sa zlikvidovať.
- **Nepokúšajte sa pero opravovať** ani rozoberať.