

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Xultophy 100 enot/ml + 3,6 mg/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 100 enot insulina degludek* in 3,6 mg liraglutida*.

*Pridobljen iz *Saccharomyces cerevisiae* s tehnologijo rekombinantne DNA.

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 300 enot insulina degludek in 10,8 mg liraglutida v 3 ml raztopine.

En odmerni korak vsebuje 1 enoto insulina degludek in 0,036 mg liraglutida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna, izotonična raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xultophy je namenjeno zdravljenju odraslih z neustrezno nadzorovano sladkorno boleznijo tipa 2, in sicer za izboljšanje urejenosti glikemije. Uporablja se ga kot dodatek k dieti in telesni vadbi in kot dodatek k drugim peroralnim zdravilom za zdravljenje sladkorne bolezni. Za rezultate študij v zvezi s kombinacijami, učinki na urejenost glikemije in skupinami bolnikov, ki so jih preučili, glejte poglavja 4.4., 4.5 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Xultophy se uporablja enkrat na dan v obliki subkutane injekcije. Zdravilo Xultophy se lahko aplicira kadar koli tekom dneva, po možnosti pa vsak dan ob istem času.

Zdravilo Xultophy je treba odmerjati glede na potrebe posameznega bolnika. Urejenost glikemije je priporočljivo optimizirati s prilagajanjem odmerka glede na koncentracijo glukoze v plazmi na tešče.

Pri bolnikih z večjo telesno dejavnostjo, spremembo običajne prehrane ali med sočasnimi boleznimi bo odmerek morda treba prilagoditi.

Bolniki, ki pozabijo odmerek, naj si zdravilo injicirajo, ko to ugotovijo, in potem nadaljujejo s predpisanim odmerjanjem enkrat na dan. Zagotoviti je treba, da med posameznima injiciranjima vedno mine najmanj 8 ur. To velja tudi v primerih, ko bolnik zdravila ne more uporabljati vsak dan ob istem času.

Zdravilo Xultophy se aplicira v odmernih korakih. En odmerni korak vsebuje 1 enoto insulina degludek in 0,036 mg liraglutida. Napolnjen injekcijski peresnik omogoča pri posameznem injiciranju aplikacijo od 1 do 50 odmernih korakov. Odmerek se lahko spreminja z natančnostjo enega odmernega koraka. Največji dnevni odmerek zdravila Xultophy je 50 odmernih korakov (50 enot

insulina degludek in 1,8 mg liraglutida). Števec odmerka na injekcijskem peresniku kaže število odmernih korakov.

Dodatek k zdravljenju s peroralnimi antidiabetiki

Priporočeni začetni odmerek zdravila Xultophy je 10 odmernih korakov (10 enot insulina degludek in 0,36 mg liraglutida).

Zdravilo Xultophy se lahko uporablja kot dodatek k že obstoječemu zdravljenju s peroralnimi antidiabetiki. Če se zdravilo Xultophy uporablja kot dodatek pri zdravljenju s sulfonilsečnino, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnine (glejte poglavje 4.4).

Prehod z zdravljenja z agonistom receptorjev GLP-1

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Xultophy je treba zdravljenje z agonistom receptorjev GLP-1 ukiniti. Priporočeni začetni odmerek zdravila Xultophy pri prehodu z zdravljenja z agonistom receptorjev GLP-1 je 16 odmernih korakov (16 enot insulina degludek in 0,6 mg liraglutida) (glejte poglavje 5.1). Priporočenega začetnega odmerka se ne sme prekoračiti. Če bolnik prehaja z zdravljenja z dolgodelujočim agonistom receptorjev GLP-1 (npr. z odmerjanjem enkrat tedensko), je podaljšano delovanje zdravila treba upoštevati. Zdravljenje z zdravilom Xultophy je treba začeti, ko je načrtovan naslednji odmerek dolgodelujočega agonista receptorjev GLP-1. Ob prehodu ter nekaj tednov po njem je priporočljivo skrbno spremljanje koncentracije glukoze v krvi.

Prehod s katere koli sheme zdravljenja z insulinom, ki vključuje bazalni insulin

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Xultophy je treba zdravljenje z drugimi insulinskimi shemami ukiniti. Priporočeni začetni odmerek zdravila Xultophy pri prehodu s katere koli sheme zdravljenja z insulinom, ki vključuje bazalni insulin, je 16 odmernih korakov (16 enot insulina degludek in 0,6 mg liraglutida) (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Priporočenega začetnega odmerka se ne sme prekoračiti, v določenih primerih bo odmerek morda treba zmanjšati, da ne pride do hipoglikemije. Ob prehodu ter nekaj tednov po njem je priporočljivo skrbno spremljanje koncentracije glukoze v krvi.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Zdravilo Xultophy se lahko uporablja pri starejših bolnikih. Koncentracijo glukoze v krvi starejših bolnikov je treba spremljati pozorneje ter odmerek prilagoditi potrebam posameznega bolnika.

Okvara ledvic

Če se zdravilo Xultophy uporablja pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic, je treba koncentracijo glukoze v krvi spremljati pozorneje ter odmerek prilagoditi potrebam posameznega bolnika. Zdravila Xultophy ni mogoče priporočiti za zdravljenje bolnikov s končno odpovedjo ledvic (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Okvara jeter

Zdravilo Xultophy se lahko uporablja pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter. Koncentracijo glukoze v krvi je treba spremljati pozorneje ter odmerek prilagoditi potrebam posameznega bolnika. Zaradi sestavine liraglutid uporaba zdravila Xultophy ni priporočljiva pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Xultophy pri pediatrični populaciji ni smiselna.

Način uporabe

Zdravilo Xultophy je namenjeno zgolj subkutani uporabi. Zdravila Xultophy se ne sme aplicirati intravensko ali intramuskularno.

Zdravilo Xultophy se injicira subkutano v stegno, nadlaket ali trebušno steno. Znotraj istega predela je treba mesta injiciranja vedno menjavati, da se zmanjša tveganje za lipodistrofijo in kožno amiloidozo (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Za dodatna navodila glede apliciranja zdravila glejte poglavje 6.6.

Zdravila Xultophy se ne sme izvleči iz vložka napolnjenega injekcijskega peresnika v injekcijsko brizgo (glejte poglavje 4.4).

Bolnikom je treba naročiti, da morajo vsakič uporabiti novo iglo. Večkratna uporaba igel za injekcijske peresnike poveča tveganje, da se igla zamaši, kar ima lahko za posledico premajhen ali prevelik odmerek zdravila. Če se igla zamaši, morajo bolniki upoštevati napotke, ki so opisani v navodilu za uporabo injekcijskega peresnika (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na katero od obeh učinkovin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravila Xultophy se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Hipoglikemija

Hipoglikemija se lahko pojavi, če je odmerek zdravila Xultophy večji od potrebnega. Izpustitev obroka ali nenačrtovana, naporna telesna dejavnost lahko povzročita hipoglikemijo. Če se zdravilo uporablja v kombinaciji s sulfonilsečnino, se tveganje za pojav hipoglikemije lahko zmanjša z zmanjšanjem odmerka sulfonilsečnine. Sočasne bolezni ledvic, jeter ali bolezni, ki vplivajo na nadledvično žlezo, hipofizo ali ščitnico, lahko zahtevajo spremembo odmerka zdravila Xultophy. Bolnikom, pri katerih se urejenost glikemije zelo izboljša (npr. z intenziviranim zdravljenjem), se običajni opozorilni simptomi hipoglikemije lahko spremenijo in jih je s to možnostjo treba seznaniti. Pri bolnikih z dolgotrajno sladkorno boleznijo lahko običajni opozorilni simptomi hipoglikemije izginejo (glejte poglavje 4.8). Podaljšani učinek zdravila Xultophy lahko upočasni okrevanje po hipoglikemiji.

Hiperglikemija

Neustrezno odmerjanje in/ali prekinitev zdravljenja povzroči hiperglikemijo in morebiti tudi hiperosmolarno komo. V primeru prenehanja uporabe zdravila Xultophy je treba zagotoviti, da se bolniku uvede druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni. Spremljajoče bolezni, posebno okužbe, lahko povzročijo hiperglikemijo in zvečajo bolnikovo potrebo po zdravljenju sladkorne bolezni. Prvi simptomi hiperglikemije se ponavadi razvijejo postopoma, v nekaj urah ali dneh. Vključujejo žejo, pogostejše uriniranje, navzeo, bruhanje, zaspanost, pordelo in suho kožo, suha usta, izgubo apetita in acetonski zadah.

V primeru hude hiperglikemije je treba razmisliti o aplikaciji hitroodelujočega insulina. Nezdravljene hiperglikemije vodijo v hiperosmolarno komo oz. diabetično ketoacidozo, ki sta lahko smrtni.

Bolezni kože in podkožja

Bolnike je treba poučiti, naj nenehno menjavajo mesto injiciranja, da se zmanjša tveganje za pojav lipodistrofije in kožne amiloidoze. Po injiciranju insulina na mesta, kjer se pojavijo ti učinki, obstaja potencialno tveganje za zapoznelo absorpcijo insulina in poslabšan glikemični nadzor. Poročali so, da nenadna sprememba mesta injiciranja na neprizadeto območje privede do hipoglikemije. Po menjavi mesta injiciranja s prizadetega predela na neprizadet predel se priporoča spremljanje glukoze v krvi, v poštev pa pride tudi prilagoditev odmerkov antidiabetičnih zdravil.

Kombinacija pioglitazona in insulinskih zdravil

Pri uporabi pioglitazona v kombinaciji z insulinskimi zdravili so poročali o primerih srčnega popuščanja, še posebej pri bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj srčnega popuščanja. To je treba upoštevati pri načrtovanju zdravljenja s kombinacijo pioglitazona in zdravila Xultophy. Pri uporabi te kombinacije je pri bolnikih treba nadzirati znake in simptome srčnega popuščanja, povečevanja telesne mase in pojava edema. Če se srčni simptomi kakor koli poslabšajo, je treba zdravljenje s pioglitazonom ukiniti.

Očesne bolezni

Intenziviranje zdravljenja z insulinom, ene od sestavin zdravila Xultophy, s hitrim izboljšanjem urejenosti glikemije, lahko spremlja prehodno poslabšanje diabetične retinopatije, medtem ko dolgoročno izboljšanje urejenosti glikemije zmanjša tveganje za napredovanje diabetične retinopatije.

Nastanek protiteles

Pri uporabi zdravila Xultophy se lahko razvijejo protitelesa proti insulinu degludek in/ali liraglutidu. V redkih primerih bo zaradi prisotnosti teh protiteles treba odmerek zdravila Xultophy prilagoditi, da bi odpravili nagnjenost k hiperglikemiji ali hipoglikemiji. Med zdravljenjem z zdravilom Xultophy so se specifična protitelesa proti insulinu degludek, protitelesa, ki navzkrižno reagirajo s humanim insulinom ali protitelesa proti liraglutidu razvila pri zelo majhnem številu bolnikov. Nastanek protiteles ni bil povezan z zmanjšanjem učinkovitosti zdravila Xultophy.

Akutni pankreatitis

Akutni pankreatitis je bil opažen pri uporabi agonistov receptorjev GLP-1, vključno z liraglutidom. Bolnike je treba seznaniti z značilnimi simptomi akutnega pankreatitisa. V primeru suma na pankreatitis je treba zdravljenje z zdravilom Xultophy prekiniti. Ko se potrdi nastanek akutnega pankreatitisa, se zdravljenje z zdravilom Xultophy ne sme več uvesti.

Ščitnični neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih agonistov receptorjev GLP-1, vključno z liraglutidom, so poročali o pojavu ščitničnih neželenih učinkov, kot je golšavost, in sicer še posebej pri bolnikih z že obstoječo boleznijo ščitnice. Pri teh bolnikih je torej treba zdravilo Xultophy uporabljati previdno.

Vnetna črevesna bolezen in diabetična gastropareza

Pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo in z diabetično gastroparezo ni izkušenj z uporabo zdravila Xultophy, zato uporaba zdravila Xultophy pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Dehidracija

V kliničnih preskušanjih agonistov receptorjev GLP-1, vključno z liraglutidom, ki je sestavina zdravila Xultophy, so poročali o pojavu znakov in simptomov dehidracije, vključno z okvaro ledvic in akutno odpovedjo ledvic. Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Xultophy, je treba seznaniti z možnim tveganjem za dehidracijo v povezavi z neželenimi učinki na prebavila in s potrebnimi previdnostnimi ukrepi za preprečitev pomanjkanja tekočine.

Preprečevanje napak pri zdravljenju

Bolnikom je treba pojasniti, da morajo pred vsakim injiciranjem zdravila preveriti nalepko na injekcijskem peresniku, da se prepreči nenamerne zamenjave med zdravilom Xultophy in drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, ki se injicirajo.

Bolniki morajo pogledati števec odmerka na injekcijskem peresniku, da se prepričajo, da so izbrali željeno število enot. Zato si lahko bolniki injicirajo zdravilo sami le pod pogojem, da lahko odčitajo število enot na števcu odmerka. Slepim in slabovidnim bolnikom je treba pojasniti, da jim mora vedno pomagati oseba, ki dobro vidi in je usposobljena za uporabo injekcijskega peresnika.

Da bi se izognili napakam pri odmerjanju in morebitnemu prevelikemu odmerjanju, zdravstveni delavci in bolniki nikoli ne smejo uporabiti injekcijske brizge, da bi z njo izvlekli zdravilo iz vložka napolnjenega injekcijskega peresnika.

Če se igla zamaši, mora bolnik upoštevati napotke, ki so opisani v navodilu za uporabo injekcijskega peresnika (glejte poglavje 6.6).

Aspiracija v povezavi s splošno anestezijo ali globoko sedacijo

Pri bolnikih, ki so prejeli agoniste receptorja GLP-1, ki so bili izpostavljeni splošni anesteziji ali globoki sedaciji, so poročali o primerih pljučne aspiracije. Zato je treba pred izvajanjem postopkov s splošno anestezijo ali globoko sedacijo upoštevati povečano tveganje za ostanke želodčne vsebine zaradi zapoznelega praznjenja želodca (glejte poglavje 4.8).

Neraziskane skupine bolnikov

Prehoda z zdravljenja z bazalnim insulinom v odmerkih, manjših od 20 enot in večjih od 50 enot, na zdravljenje z zdravilom Xultophy niso raziskali.

Izkušenj pri zdravljenju bolnikov s srčnim popuščanjem razreda IV po razvrstitvi New York Heart Association (NYHA) ni, zato uporaba zdravila Xultophy pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Pomožne snovi

Zdravilo Xultophy vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakodinamične interakcije

Študij medsebojnega delovanja z zdravilom Xultophy niso izvedli.

Številne učinkovine vplivajo na presnovo glukoze in lahko tako vplivajo na odmerek zdravila Xultophy, ki ga je morda treba prilagoditi.

Potrebo po zdravilu Xultophy lahko zmanjšajo naslednje učinkovine:

zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, zaviralci monoaminooksidaz (zaviralci MAO), antagonist adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE), salicilati, anabolni steroidi in sulfonamidi.

Potrebo po zdravilu Xultophy lahko zvečajo naslednje učinkovine:

peroralni kontraceptivi, tiazidi, glukokortikoidi, ščitnični hormoni, simpatikomimetiki, rastni hormoni in danazol.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo simptome hipoglikemije.

Oktreotid in lanreotid lahko potrebo po zdravilu Xultophy zvečata ali zmanjšata.

Alkohol lahko okrepi ali zmanjša hipoglikemični učinek zdravila Xultophy.

Farmakokinetične interakcije

In vitro podatki kažejo, da je potencial liraglutida in insulina degludek za farmakokinetične interakcije, povezane z interakcijo s CYP in vezavo na beljakovine, majhen.

Liraglutid rahlo zakasni praznjenje želodca, kar lahko vpliva na absorpcijo sočasno uporabljenih peroralnih zdravil. Študije medsebojnega delovanja niso pokazale, da bi bila zakasnitev absorpcije klinično pomembna.

Varfarin in drugi kumarinski derivati

Študije medsebojnega delovanja niso izvedli. Klinično pomembnega medsebojnega delovanja z učinkovinami s slabo topnostjo in ozkim terapevtskim indeksom, kot je varfarin, ni mogoče izključiti. Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Xultophy je pri bolnikih, ki se zdravijo z varfarinom ali drugimi kumarinskimi derivati, priporočljivo pogosteje nadzirati vrednost mednarodnega normaliziranega razmerja (INR - *International Normalised Ratio*).

Paracetamol

Liraglutid po enkratnem 1000-mg odmerku paracetamola ni spremenil celokupne izpostavljenosti paracetamolu. Največja koncentracija (C_{max}) paracetamola se je zmanjšala za 31 %, mediani čas do največje koncentracije (t_{max}) pa se je podaljšal za največ 15 minut. Pri sočasni uporabi odmerka paracetamola ni treba prilagajati.

Atorvastatin

Liraglutid po enkratnem 40-mg odmerku atorvastatina ni spremenil celokupne izpostavljenosti atorvastatinu v klinično pomembnem obsegu. Pri sočasni uporabi atorvastatina in liraglutida odmerka atorvastatina ni treba prilagajati. Pri sočasni uporabi z liraglutidom se je največja koncentracija ($C_{\max}$) atorvastatina zmanjšala za 38 %, mediani čas do največje koncentracije ($t_{\max}$) pa z 1 ure podaljšal na 3 ure.

Griseofulvin

Liraglutid po enkratnem 500-mg odmerku griseofulvina ni spremenil celokupne izpostavljenosti griseofulvinu. Največja koncentracija ($C_{\max}$) griseofulvina se je povečala za 37 %, mediani čas do največje koncentracije ($t_{\max}$) pa se ni spremenil. Odmerka griseofulvina in drugih učinkovin z majhno topnostjo in veliko prepustnostjo ni treba prilagajati.

Digoksin

Pri uporabi liraglutida skupaj z enkratnim 1-mg odmerkom digoksina se je vrednost AUC digoksina zmanjšala za 16 %, največja koncentracija ($C_{\max}$) pa za 31 %. Mediani čas do največje koncentracije ($t_{\max}$) digoksina se je z 1 ure podaljšal na 1,5 ure. Na osnovi teh rezultatov odmerka digoksina ni treba prilagajati.

Lizinopril

Pri uporabi liraglutida skupaj z enkratnim 20-mg odmerkom lizinopрила se je vrednost AUC lizinopрила zmanjšala za 15 %, največja koncentracija ($C_{\max}$) pa za 27 %. Pri uporabi skupaj z liraglutidom se je mediani čas do največje koncentracije ($t_{\max}$) lizinopрила s 6 ur podaljšal na 8 ur. Na osnovi teh rezultatov odmerka lizinopрила ni treba prilagajati.

Peroralni kontraceptivi

Liraglutid je po enkratnem odmerku peroralnega kontraceptiva zmanjšal največjo koncentracijo ($C_{\max}$) etinilestradiola za 12 %, največjo koncentracijo ($C_{\max}$) levonorgestrela pa za 13 %. Pri sočasni uporabi liraglutida se je čas do največje koncentracije ($t_{\max}$) obeh učinkovin podaljšal za 1,5 ure. Klinično pomembnega učinka na celokupno izpostavljenost etinilestradiolu ali levonorgestrelu ni bilo. Pri sočasni uporabi liraglutida vpliva na učinek kontracepcije ni pričakovati.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Xultophy, insulina degludek ali liraglutida pri nosečnicah ni. Če bolnica želi zanositi ali zanosi, je treba zdravljenje z zdravilom Xultophy prekiniti.

Študije o vplivu insulina degludek na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso odkrile razlik v embriotoksičnih ali teratogenih učinkih med insulinom degludek in humanim insulinom. Študije na živalih so pokazale vpliv liraglutida na sposobnost razmnoževanja, glejte poglavje 5.3. Možno tveganje za ljudi ni znano.

Dojenje

Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Xultophy med dojenjem ni. Ni znano, če se insulin degludek ali liraglutid izločata v materino mleko. Zaradi pomanjkanja izkušenj se zdravila Xultophy med dojenjem ne sme uporabljati.

Pri podganah se je insulin degludek izločal v mleko, koncentracija v mleku pa je bila manjša od koncentracije v plazmi. Študije na živalih so pokazale, da je prehajanje liraglutida in njegovih presnovkov s podobno zgradbo v mleko majhno. Neklinične študije, izvedene z liraglutidom, so pokazale z uporabo zdravila povezano zmanjšanje neonatalne rasti pri dojenih mladičih podgan (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Kliničnih izkušenj z vplivom zdravila Xultophy na plodnost ni.

Študije vpliva insulina degludek na sposobnost razmnoževanja pri živalih ne kažejo neželenih učinkov na plodnost. Razen rahlega zmanjšanja števila živih ugnedenj študije na živalih niso pokazale drugih

škodljivih učinkov liraglutida na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Hipoglikemija lahko zmanjša sposobnost koncentracije in reakcijske sposobnosti bolnika. To lahko predstavlja tveganje pri dejavnostih, pri katerih so takšne sposobnosti še posebej pomembne (npr. vožnja vozil ali upravljanje strojev).

Bolnikom je treba svetovati, da morajo upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe, da med vožnjo vozila ne bi prišlo do hipoglikemije. To je še posebej pomembno pri tistih bolnikih, pri katerih je zaznavanje opozorilnih znakov hipoglikemije zmanjšano ali odsotno, in pri bolnikih, pri katerih so hipoglikemije pogoste. V takšnih okoliščinah je treba presoditi, če je vožnja vozila sploh priporočljiva.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V klinični razvojni program zdravila Xultophy je bilo vključenih približno 1900 bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Xultophy.

Najpogostejše opisani neželeni učinki med zdravljenjem z zdravilom Xultophy so bili hipoglikemija in neželeni učinki na prebavila (glejte poglavje "Opis izbranih neželenih učinkov" v nadaljevanju).

Preglednica neželenih učinkov

Neželeni učinki, povezani z uporabo zdravila Xultophy, so v nadaljevanju navedeni glede na organski sistem in pogostnost. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki iz kontroliranih preskušanj 3. faze

MedDRA organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	občasni	urtikarija
	občasni	preobčutljivost
	neznana	anafilaktična reakcija
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	hipoglikemija
	pogosti	zmanjšanje apetita
	občasni	dehidracija
Bolezni živčevja	pogosti	omotica
	občasni	disgevizija
Bolezni prebavil	pogosti	navzea, driska, bruhanje, zaprtost, dispepsija, gastritis, bolečina v trebuhu, gastroezofagealna refluksna bolezen, napihnjenost trebuha
	občasni	eruktacija, flatulenca
	neznana	pankreatitis (vključno z nekrotizirajočim pankreatitisom), zakasnelo praznjenje želodca [†] , obstrukcija črevesja [†]
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	holelitiaza
	občasni	holecistitis
Bolezni kože in podkožja	občasni	izpuščaj
	občasni	pruritus
	občasni	pridobljena lipodistrofija
	občasni	kožna amiloidoza [†]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	reakcija na mestu injiciranja
	neznana	periferni edem
Preiskave	pogosti	zvišanje koncentracije lipaze

MedDRA organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
	pogosti	zvišanje koncentracije amilaze
	občasni	zvišanje frekvence srčnega utripa

†Neželen učinek zdravila iz virov po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipoglikemija

Hipoglikemija se lahko pojavi, če je odmerek zdravila Xultophy večji od potrebnega. Huda hipoglikemija lahko povzroči nezavest in/ali konvulzije in ima lahko za posledico prehodno ali trajno okvaro delovanja možganov ali celo smrt. Simptomi hipoglikemije se običajno pojavijo nenadoma. Vključujejo lahko hladno znojenje, hladno in blede kožo, utrujenost, živčnost ali tresenje, tesnobo, nenavadno utrujenost ali oslabelost, zmedenost, težave s koncentracijo, zaspanost, hudo lakoto, motnje vida, glavobol, navzeo in palpitacije. Za pogostnost hipoglikemij glejte poglavje 5.1.

Alergijske reakcije

Pri uporabi zdravila Xultophy so poročali o pojavu alergijskih reakcij (kazale so se z znaki in simptomi, kot so urtikarija (0,3 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xultophy), izpuščaj (0,7 %), pruritus (0,5 %) in/ali otekanje obraza (0,2 %)). Po prihodu liraglutida na trg so poročali o nekaj primerih anafilaktičnih reakcij z dodatnimi simptomi, kot so hipotenzija, palpitacije, dispneja in edem. Anafilaktične reakcije so lahko smrtno nevarne.

Neželeni učinki na prebavila

Neželeni učinki na prebavila so lahko pogostejši po uvedbi zdravljenja z zdravilom Xultophy, v nekaj dneh ali tednih neprekinjenega zdravljenja pa se njihova pogostnost običajno zmanjša. O navzei, ki je bila pri večini bolnikov prehodna, so poročali pri 7,8 % bolnikov. Delež bolnikov, ki so poročali o navzei, je bil manjši od 4 % v vsakem tednu zdravljenja. O driski so poročali pri 7,5 % bolnikov, o bruhanju pa pri 3,9 % bolnikov. Pri uporabi zdravila Xultophy je bila pogostnost navzee in driske v kategoriji "pogosti", pri uporabi liraglutida pa v kategoriji "zelo pogosti". Poleg tega pa so pri do 3,6 % bolnikov, ki so se zdravili z zdravilom Xultophy, poročali še o zaprtosti, dispepsiji, gastritisu, bolečini v trebuhu, gastroezofagealni refluksni bolezni, napihnjenosti trebuha, eruktaciji, flatulenci in zmanjšanju apetita.

Reakcije na mestu injiciranja

O reakcijah na mestu injiciranja (vključno s hematonom, bolečino, krvavitvijo, rdečino, vozlički, otekanjem, spremembo barve, pruritusom, toplino in zatrdlino na mestu injiciranja) so poročali pri 2,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xultophy. Te reakcije so bile običajno blage in prehodne, med nadaljevanjem zdravljenja pa so običajno izzvenele.

Bolezni kože in podkožja

Na mestu injiciranja se lahko pojavita lipodistrofija (vključno z lipohipertrofijo in lipoatrofijo) in kožna amiloidoza in zakasnila lokalno absorpcijo insulina. Stalno menjavanje mesta injiciranja znotraj določenega predela injiciranja lahko pripomore k zmanjšanju ali preprečevanju teh učinkov (glejte poglavje 4.4).

Zvišanje frekvence srčnega utripa

V kliničnih preskušanjih zdravila Xultophy so poročali o zvišanju frekvence srčnega utripa. Srčni utrip se je od izhodišča v povprečju povečal za 2 do 3 utripe na minuto. V preskušanju LEADER z liraglutidom (sestavino zdravila Xultophy) ni bilo opaženega dolgoročnega kliničnega vpliva zvišane frekvence srčnega utripa na tveganje za srčno-žilne dogodke.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatki o prevelikem odmerjanju zdravila Xultophy so omejeni.

Če bolnik uporabi večji odmerek zdravila Xultophy od potrebnega, se lahko pojavi hipoglikemija.

- Blage hipoglikemije se lahko zdravi z zaužitjem glukoze ali živil, ki vsebujejo sladkor. Priporočljivo je, da ima bolnik vedno pri sebi živila, ki vsebujejo sladkor.
- Hude hipoglikemije, ko bolnik ne more ukrepati sam, se lahko zdravi z glukagonom, ki ga intramuskularno, subkutano ali intranazalno aplicira ustrezno poučena oseba, ali z glukozo, ki jo intravensko aplicira zdravstveni delavec. Če se bolnik na aplikacijo glukagona ne odzove v 10 do 15 minutah, mora prejeti glukozo intravensko. Ko se bolnik ozavešči je priporočljivo, da za preprečitev ponovitve zaužije ogljikove hidrate.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, insulini in analogi za injiciranje z dolgotrajnim delovanjem. Oznaka ATC: A10AE56.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Xultophy je kombinacija dveh učinkovin, insulina degludek in liraglutida, ki delujeta komplementarno na izboljšanje urejenosti glikemije.

Insulin degludek je bazalni insulin, ki po subkutanem injiciranju tvori topne multiheksamere, pri čemer nastane depo, iz katerega se insulin degludek kontinuirano in počasi absorbira v krvni obtok. Insulin degludek ima zaradi tega enakomeren in stabilen učinek na zniževanje koncentracije glukoze, variabilnost v delovanju insulina med posameznimi dnevi pa je majhna.

Insulin degludek se specifično veže na človeški receptor za insulin in ima enake farmakološke učinke kot humani insulin.

Insulin degludek znižuje koncentracijo glukoze v krvi tako, da po vezavi insulina na receptorje na mišičnih in maščobnih celicah olajša privzem glukoze, hkrati pa zavre tudi sproščanje glukoze iz jeter.

Liraglutid je analog glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1) s 97 % sekvenčno homologijo s človeškim GLP-1, ki se veže na receptor za GLP-1 (GLP-1R) in ga aktivira. Podaljšan profil delovanja liraglutida po subkutani aplikaciji temelji na treh mehanizmi: samozdruževanju, ki upočasni absorpcijo, vezavi na albumin ter večji stabilnosti proti delovanju encimov dipeptidil-peptidaze IV (DPP-IV) in nevtralne endopeptidaze (NEP), kar ima za posledico dolg razpolovni čas v plazmi.

Liraglutid deluje s specifičnim učinkom na receptorje GLP-1 in izboljša urejenost glikemije z zmanjšanjem koncentracije glukoze v krvi na tešče in po obroku. Liraglutid v odvisnosti od koncentracije glukoze spodbuja izločanje insulina in zmanjšuje neprimerno veliko izločanje glukagona. Ko je koncentracija glukoze v krvi velika, se izločanje insulina poveča, izločanje glukagona pa zavre. Nasprotno pa liraglutid med hipoglikemijo zmanjša izločanje insulina, ne vpliva pa na izločanje glukagona. Mehanizem zniževanja koncentracije glukoze v krvi vključuje tudi manjšo zakasnitev praznjenja želodca.

Liraglutid preko mehanizmov, med katerimi sta zmanjšanje občutka lakote in manjši vnos energije, zmanjšuje telesno maso in maso telesnega maščevja.

GLP-1 je fiziološki regulator apetita in vnosa hrane, vendar pa natančen mehanizem delovanja ni v celoti znan. V študijah na živalih je liraglutid po perifernem odmerjanju prešel v dele možganov, ki so vključeni v uravnavanje apetita, kjer je liraglutid prek specifične aktivacije GLP-1R zvišal ključne

signale za sitost in zmanjšal ključne signale za lakoto, kar je posledično vodilo v zmanjšanje telesne mase.

Receptorji GLP-1 so izraženi tudi na določenih mestih v srcu, ožilju, imunskem sistemu in ledvicah. V modelih ateroskleroze pri miših je liraglutid preprečil napredovanje plaka v aorti in zmanjšal vnetje v plaku. Poleg tega je imel liraglutid tudi ugoden vpliv na lipide v plazmi. Liraglutid ni zmanjšal velikosti že nastalega plaka.

Farmakodinamični učinki

Zdravilo Xultophy ima stabilen farmakodinamični profil. Trajanje delovanja je odraz kombinacije posameznih profilov delovanja insulina degludek in liraglutida, kar omogoča uporabo zdravila Xultophy enkrat na dan, ob katerem koli času dneva, s hrano ali brez nje. Zdravilo Xultophy izboljša urejenost glikemije s podaljšanim učinkom zniževanja koncentracije glukoze v plazmi na tešče in po vseh obrokih.

Zmanjšanje koncentracije glukoze v krvi po obroku so potrdili s 4-urnim testom s standardiziranim obrokom v podštudiji pri bolnikih z neurejeno glikemijo pri zdravljenju z metforminom, samim ali v kombinaciji s pioglitazonom. V primerjavi z insulinom degludek je zdravilo Xultophy pomembno bolj zmanjšalo povečanje koncentracije glukoze v plazmi po obroku (v povprečju za več kot 4 ure). Podobni rezultati so bili tudi pri primerjavi zdravila Xultophy in liraglutida.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost zdravila Xultophy so ocenjevali v sedmih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih faze 3 z vzporednimi skupinami z različnimi populacijami oseb s sladkorno boleznijo tipa 2, opredeljenimi glede na predhodno antidiabetično zdravljenje. Primerjalno zdravljenje je obsegalo bazalni insulin, terapijo z agonistom receptorjev GLP-1, placebo in bazalno-bolusno shemo. Preskušanja so trajala 26 tednov in na zdravilo Xultophy je bilo randomiziranih od 199 do 833 bolnikov. Eno študijo so podaljšali na 52 tednov. V vseh preskušanjih je bil začetni odmerek uporabljen v skladu z odobrenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila in za titriranje zdravila Xultophy je bila uporabljena shema titriranja dvakrat na teden (glejte preglednico 2). Enak algoritem titriranja je bil uporabljen za primerjalne bazalne insuline. V šestih študijah je zdravilo Xultophy v primerjavi s primerjalnimi zdravili doseglo klinično pomembno in statistično značilno izboljšanje urejenosti glikemije, merjeno z glikiranim hemoglobinom A_{1c} (HbA_{1c}), v eni študiji pa je bilo znižanje HbA_{1c} v obeh terapevtskih skupinah podobno.

Preglednica 2: Titriranje zdravila Xultophy

Koncentracija glukoze v plazmi pred zajtrkom*		Prilagoditev odmerka (dvakrat na teden)
mmol/L	mg/dL	Zdravilo Xultophy (odmerni koraki)
< 4,0	< 72	-2
4,0-5,0	72-90	0
> 5,0	> 90	+2

*Samoizmerjena koncentracija glukoze v plazmi. V preskušanju, ki je preučevalo zdravilo Xultophy kot dodatek k sulfonilsečninam, je bila ciljna vrednost od 4,0 do 6,0 mmol/L.

- Uravnavanje glikemije

Dodatek k zdravljenju s peroralnimi antidiabetiki

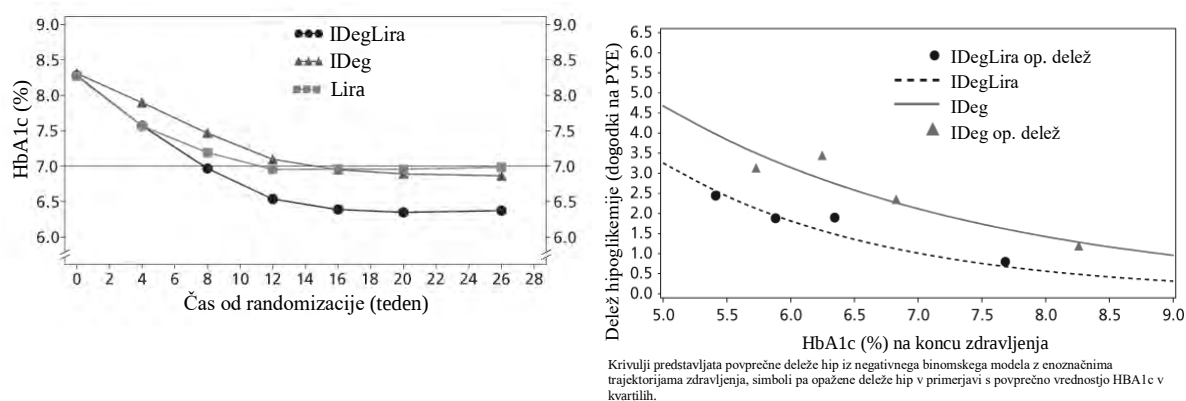
V 26-tedenskem, randomiziranem, kontroliranem, odprtem preskušanju, v katerem so zdravilo Xultophy dodali k metforminu ali h kombinaciji metformina in pioglitazona, je po 26 tednih zdravljenja ciljna vrednost HbA_{1c} < 7 % brez potrjenih hipoglikemij doseglo 60,4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xultophy. Delež je bil pomembno večji od deleža pri insulinu degludek (40,9 %, razmerje obojev 2,28, p<0,0001) in podoben deležu pri liraglutidu (57,7 %, razmerje obojev 1,13, p=0,3184). Ključni rezultati preskušanja so prikazani na sliki 1 in v preglednici 3.

Delež potrjene hipoglikemije je bil pri zdravilu Xultophy manjši kot pri insulinu degludek, ne glede na urejenost glikemije. Glejte sliko 1. Delež hude hipoglikemije, opredeljene kot dogodek, pri katerem je

potrebna pomoč druge osebe, na bolnikov-let izpostavljenosti (odstotek bolnikov), je bil pri zdravlilu Xultophy 0,01 (2 od 825 bolnikov), pri insulinu degludek 0,01 (2 od 412 bolnikov), pri liraglutidu pa 0,00 (0 od 412 bolnikov). Delež nočnih hipoglikemičnih dogodkov je bil pri zdravljenju z zdravilom Xultophy podoben kot pri zdravljenju z insulinom degludek.

Bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Xultophy, so na splošno imeli manj neželenih učinkov na prebavilih kot bolniki, ki so se zdravili z liraglutidom. To bi lahko bila posledica počasnejšega povečevanja odmerka liraglutida pri uvajanju zdravljenja z zdravilom Xultophy v primerjavi z uporabo liraglutida samega.

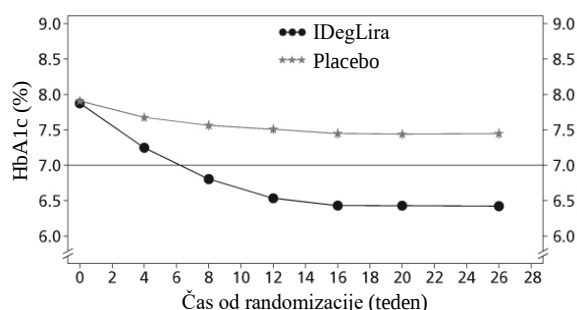
Učinkovitost in varnost zdravila Xultophy sta se ohranili do 52. tedna zdravljenja. Zmanjšanje vrednosti HbA_{1c} od izhodišča do 52. tedna je pri uporabi zdravila Xultophy znašalo 1,84 %, pri čemer je ocenjena razlika zdravljenja v primerjavi z liraglutidom znašala -0,65 % ($p < 0,0001$), v primerjavi z insulinom degludek pa -0,46 % ($p < 0,0001$). Telesna masa se je zmanjšala za 0,4 kg, z ocenjeno razliko zdravljenja med zdravilom Xultophy in insulinom degludek -2,80 kg ($p < 0,0001$), delež potrjene hipoglikemije pa je ostal 1,8 dogodkov na bolnikov-let izpostavljenosti. Pomembno zmanjšanje celokupnega tveganja potrjene hipoglikemije v primerjavi z insulinom degludek se je tako ohranilo.



IDegLira = zdravilo Xultophy, IDeg = insulin degludek, Lira = liraglutid, op. delež = opaženi delež, PYE = bolnikov-let izpostavljenosti (patient year of exposure)

Slika 1: Povprečna vrednost HbA_{1c} (%) po tednih zdravljenja (levo) in delež potrjene hipoglikemije na bolnikov-let izpostavljenosti v primerjavi s povprečno vrednostjo HbA_{1c} (%) (desno) pri bolnikih z nezadostno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 pri zdravljenju z metforminom, samim ali v kombinaciji s pioglitazonom

Zdravilo Xultophy kot dodatek k zdravljenju s sulfonilsečnino, samo ali v kombinaciji z metforminom, so preučevali v 26-tedenskem, randomiziranem, s placebom nadzorovanem, dvojno slepem preskušanju. Ključni rezultati preskušanja so prikazani na sliki 2 in v preglednici 3.



IDegLira = zdravilo Xultophy

Slika 2: Povprečna vrednost HbA_{1c} (%) po tednih zdravljenja pri bolnikih z nezadostno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 pri zdravljenju s sulfonilsečnino, samo ali v kombinaciji z metforminom

Delež hude hipoglikemije na bolnikov-let izpostavljenosti (odstotek bolnikov) je bil pri zdravlilu Xultophy 0,02 (2 od 288 bolnikov), pri placebu pa 0,00 (0 od 146 bolnikov).

Preglednica 3: Rezultati po 26 tednih – dodatek k zdravljenju s peroralnimi antidiabetiki

	Dodatek k metforminu ± pioglitazonu			Dodatek k sulfonilsečnini ± metforminu	
	zdravilo Xultophy	insulin degludek	liraglutid	zdravilo Xultophy	placebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%)					
Izhodišče→Konec preskušanja	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7,0	7,9→6,4	7,9→7,4
Povprečna sprememba	-1,91	-1,44	-1,28	-1,45	-0,46
Ocenjena razlika		-0,47 ^{AB} [-0,58; -0,36]	-0,64 ^{AB} [-0,75; -0,53]		-1,02 ^{AB} [-1,18; -0,87]
Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA_{1c} < 7 %					
Vsi bolniki	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8
Ocenjeno razmerje obetov		2,38 ^B [1,78; 3,18]	3,26 ^B [2,45; 4,33]		11,95 ^B [7,22; 19,77]
Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA_{1c} ≤ 6,5 %					
Vsi bolniki	69,7	47,5	41,1	64,0	12,3
Ocenjeno razmerje obetov		2,82 ^B [2,17; 3,67]	3,98 ^B [3,05; 5,18]		16,36 ^B [9,05; 29,56]
Delež potrjene hipoglikemije* na bolnikov-let izpostavljenosti (odstotek bolnikov)	1,80 (31,9 %)	2,57 (38,6 %)	0,22 (6,8 %)	3,52 (41,7 %)	1,35 (17,1 %)
Ocenjeno razmerje		0,68 ^{AC} [0,53; 0,87]	7,61 ^B [5,17; 11,21]		3,74 ^B [2,28; 6,13]
Telesna masa (kg)					
Izhodišče→Konec preskušanja	87,2→86,7	87,4→89,0	87,4→84,4	87,2→87,7	89,3→88,3
Povprečna sprememba	-0,5	1,6	-3,0	0,5	-1,0
Ocenjena razlika		-2,22 ^{AB} [-2,64; -1,80]	2,44 ^B [2,02; 2,86]		1,48 ^B [0,90; 2,06]
Koncentracija glukoze v plazmi na tešče (mmol/l)					
Izhodišče→Konec preskušanja	9,2→5,6	9,4→5,8	9,0→7,3	9,1→6,5	9,1→8,8
Povprečna sprememba	-3,62	-3,61	-1,75	-2,60	-0,31
Ocenjena razlika		-0,17 [-0,41; 0,07]	-1,76 ^B [-2,0; -1,53]		-2,30 ^B [-2,72; -1,89]
Odmerek na koncu preskušanja					
Insulin degludek (enote)	38	53	-	28	-
Liraglutid (mg)	1,4	-	1,8	1,0	-
Ocenjena razlika, odmerek insulina degludek		-14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]			-

Vrednosti v izhodišču in na koncu preskušanja ter vrednosti sprememb so zadnje opažene vrednosti prenesene naprej (last observation carried forward). 95-% interval zaupanja je naveden v "[]".

*Potrjena hipoglikemija je bila opredeljena kot huda hipoglikemija (dogodek pri kateri je potrebna pomoč druge osebe) in/ali blažja hipoglikemija (koncentracija glukoze v plazmi < 3,1 mmol/l ne glede na simptome).

^A Opazovani dogodki s potrjeno superiornostjo zdravila Xultophy v primerjavi s primerjalnim zdravilom.

^B p<0,0001

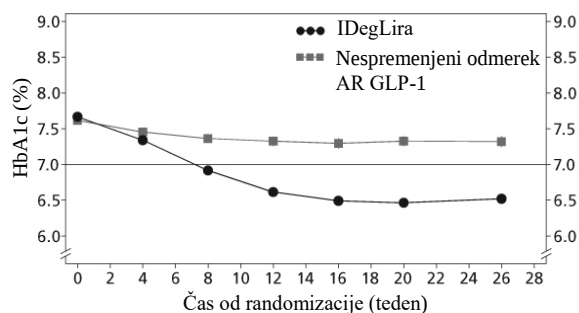
^C p<0,05

V odprtem preskušanju, v katerem so primerjali učinkovitost in varnost zdravila Xultophy in insulina

glargin v odmerku 100 enot/ml, oba kot dodatek k zdravljenju z zaviralcem natrijevih-glukoznih koprenašalcev 2 (SGLT2) $\pm$ peroralnim antidiabetikom, je bilo zdravilo Xultophy po 26 tednih superiorno v primerjavi z insulinom glargin pri zmanjšanju povprečne vrednosti HbA_{1c}; pri uporabi zdravila Xultophy se je vrednost zmanjšala za 1,9 % (z 8,2 % na 6,3 %) v primerjavi z 1,7 % (z 8,4 % na 6,7 %) pri uporabi insulina glargin, z ocenjeno razliko zdravljenja -0,36 % [-0,50; -0,21]. V primerjavi izhodiščem se pri uporabi zdravila Xultophy povprečna telesna masa bolnikov ni spremenila, pri bolnikih, ki so se zdravili z insulinom glargin, pa je prišlo do povprečnega povečanja telesne mase za 2,0 kg (ocenjena razlika zdravljenja -1,92 kg [95 % IZ: -2,64; -1,19]). Delež bolnikov, pri katerih se je pojavila huda ali z glukozo v krvi potrjena simptomatska hipoglikemija, je v skupini z zdravilom Xultophy znašal 12,9 %, v skupini z insulinom glargin pa 19,5 % (ocenjeno razmerje zdravljenja 0,42 [95 % IZ: 0,23; 0,75]). Ob koncu preskušanja je povprečni dnevni odmerek insulina pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Xultophy, znašal 36 enot, pri bolnikih, ki so se zdravili z insulinom glargin, pa 54 enot.

Prehod z zdravljenja z agonistom receptorjev GLP-1

Prehod z zdravljenja z agonistom receptorjev GLP-1 na zdravilo Xultophy v primerjavi z nespremenjenim zdravljenjem z agonistom receptorjev GLP-1 (odmerjanje v skladu z navodili) so raziskovali v 26-tedenskem, randomiziranem, odprtem preskušanju pri bolnikih z nezadostno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 pri zdravljenju z agonistom receptorjev GLP-1 in metforminom, samim (74,2 %) ali v kombinaciji s pioglitazonom (2,5 %), sulfonilsečnino (21,2 %) ali obema (2,1 %). Ključni rezultati preskušanja so prikazani na sliki 3 in v preglednici 4.



IDegLira = zdravilo Xultophy, AR GLP-1 = agonist receptorjev GLP-1

Slika 3: Povprečna vrednost HbA_{1c} (%) po tednih zdravljenja pri bolnikih z nezadostno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 pri zdravljenju z agonisti receptorjev GLP-1

Delež hude hipoglikemije na bolnikov-let izpostavljenosti (odstotek bolnikov) je bil pri zdravilu Xultophy 0,01 (1 od 291 bolnikov), pri agonistih receptorjev GLP-1 pa 0,00 (0 od 199 bolnikov).

Preglednica 4: Rezultati po 26 tednih – prehod z zdravljenja z agonisti receptorjev GLP-1

	Prehod z zdravljenja z agonistom receptorjev GLP-1	
	zdravilo Xultophy	agonist receptorjev GLP-1
N	292	146
HbA_{1c} (%) Izhodišče→Konec preskušanja Povprečna sprememba <i>Ocenjena razlika</i>	7,8→6,4 -1,3	7,7→7,4 -0,3 -0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Delež bolnikov (%), ki so dosegli vrednost HbA_{1c} < 7 % Vsi bolniki <i>Ocenjeno razmerje obetov</i>	75,3	35,6 6,84 ^B [4,28; 10,94]
Delež bolnikov (%), ki so dosegli vrednost HbA_{1c} ≤ 6,5 % Vsi bolniki <i>Ocenjeno razmerje obetov</i>	63,0	22,6 7,53 ^B [4,58; 12,38]
Delež potrjene hipoglikemije* na bolnikov-let izpostavljenosti (odstotek bolnikov) <i>Ocenjeno razmerje</i>	2,82 (32,0 %)	0,12 (2,8 %) 25,36 ^B [10,63; 60,51]
Telesna masa (kg) Izhodišče→Konec preskušanja Povprečna sprememba <i>Ocenjena razlika</i>	95,6→97,5 2,0	95,5→94,7 -0,8 2,89 ^B [2,17; 3,62]
Koncentracija glukoze v plazmi na tešče (mmol/l) Izhodišče→Konec preskušanja Povprečna sprememba <i>Ocenjena razlika</i>	9,0→6,0 -2,98	9,4→8,8 -0,60 -2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Odmerek na koncu preskušanja Insulin degludek (enote) Liraglutid (mg) <i>Ocenjena razlika, odmerek insulina degludek</i>	43 1,6	<i>Odmerek agonista receptorjev GLP-1 je ostal nespremenjen od izhodišča</i>

Vrednosti v izhodišču in na koncu preskušanja ter vrednosti sprememb so zadnje opažene vrednosti prenesene naprej (last observation carried forward). 95-% interval zaupanja je naveden v "[]".

*Potrjena hipoglikemija je bila opredeljena kot huda hipoglikemija (dogodek pri kateri je potrebna pomoč druge osebe) in/ali blažja hipoglikemija (koncentracija glukoze v plazmi < 3,1 mmol/l ne glede na simptome).

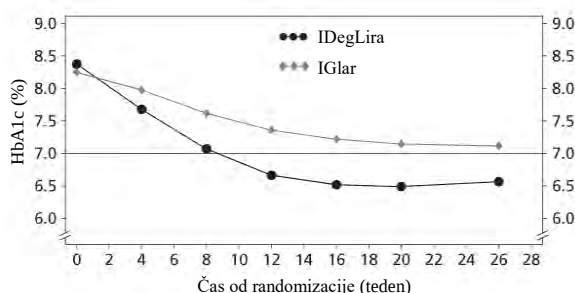
^A Opazovani dogodki s potrjeno superiornostjo zdravila Xultophy v primerjavi s primerjalnim zdravilom.

^B p<0,001

Prehod z zdravljenja z bazalnim insulinom

V 26-tedenskem preskušanju so preučevali prehod na zdravilo Xultophy z zdravljenja z insulinom glargin (100 enot/ml) ali intenziviranje zdravljenja z insulinom glargin pri bolnikih, ki niso bili zadostno urejeni z zdravljenjem z insulinom glargin (20-50 enot) in metforminom. Največji dovoljeni odmerek zdravila Xultophy je bil 50 odmernih korakov, največji odmerek insulina glargin pa ni bil določen. Pri zdravljenju z zdravilom Xultophy je ciljno vrednost HbA_{1c} < 7 % brez potrjenih hipoglikemij doseglo 54,3 % bolnikov v primerjavi z 29,4 % bolnikov, ki so se zdravili z insulinom glargin (razmerje obetov 3,24, p<0,001).

Ključni rezultati preskušanja so prikazani na sliki 4 in v preglednici 5.

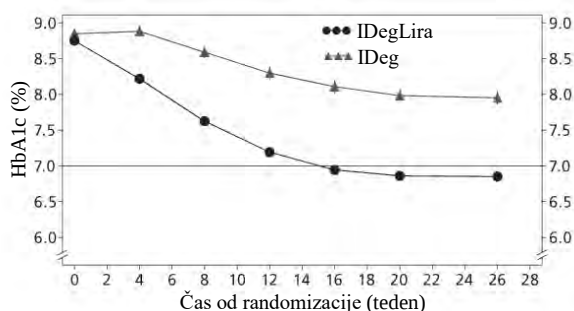


IDegLira=zdravilo Xultophy, IGlar=insulin glargin

Slika 4: Povprečna vrednost HbA_{1c} (%) po tednih zdravljenja pri bolnikih z nezadostno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 pri zdravljenju z insulinom glargin

Delež hude hipoglikemije na bolnikov-let izpostavljenosti (odstotek bolnikov) je bil pri zdravilu Xultophy 0,00 (0 od 278 bolnikov), pri insulinu glargin pa 0,01 (1 od 279 bolnikov). Delež nočnih hipoglikemičnih dogodkov je bil pri zdravljenju z zdravilom Xultophy pomembno manjši kot pri zdravljenju z insulinom glargin (ocenjeno razmerje zdravljenja 0,17, $p < 0,001$).

V drugem, 26-tedenskem, randomiziranem, dvojno slepem preskušanju so preučevali prehod z zdravljenja z bazalnim insulinom na zdravilo Xultophy ali na insulin degludek pri bolnikih, ki niso bili zadostno urejeni z zdravljenjem z bazalnim insulinom (20-40 enot) in metforminom, samim ali v kombinaciji s sulfonilsečnino/glinidi. Zdravljenje z bazalnim insulinom in sulfonilsečnino/glinidi so ukinili ob randomizaciji. Največji dovoljeni odmerek zdravila Xultophy je bil 50 odmernih korakov, insulina degludek pa 50 enot. 48,7 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Xultophy, je doseglo ciljno vrednost $HbA_{1c} < 7\%$ brez potrjenih hipoglikemij. Gre za pomembno večji delež od deleža pri uporabi insulina degludek (15,6 %, razmerje obetov 5,57, $p < 0,0001$). Ključni rezultati preskušanja so prikazani na sliki 5 in v preglednici 5.



IDegLira=zdravilo Xultophy, IDeg=insulin degludek

Slika 5: Povprečna vrednost HbA_{1c} (%) po tednih zdravljenja pri bolnikih z nezadostno urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 pri zdravljenju z bazalnim insulinom

Delež hude hipoglikemije na bolnikov-let izpostavljenosti (odstotek bolnikov) je bil pri zdravilu Xultophy 0,01 (1 od 199 bolnikov), pri insulinu degludek pa 0,00 (0 od 199 bolnikov). Delež nočnih hipoglikemičnih dogodkov je bil pri zdravljenju z zdravilom Xultophy podoben kot pri zdravljenju z insulinom degludek.

Preglednica 5: Rezultati po 26 tednih – prehod z zdravljenja z bazalnim insulinom

	Prehod z zdravljenja z insulinom glargin (100 enot/ml)		Prehod z zdravljenja z bazalnim insulinom (NPH, insulin detemir, insulin glargin)	
	zdravilo Xultophy	insulin glargin, največji odmerek ni določen	zdravilo Xultophy	insulin degludek, največji dovoljeni odmerek je 50 enot
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%) Izhodišče→Konec preskušanja Povprečna sprememba <i>Ocenjena razlika</i>	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]
Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA_{1c} < 7 % Vsi bolniki <i>Ocenjeno razmerje obojestransko</i>	71,6	47,0 3,45 ^B [2,36; 5,05]	60,3	23,1 5,44 ^B [3,42; 8,66]
Bolniki (%), ki so dosegli vrednost HbA_{1c} ≤ 6,5 % Vsi bolniki <i>Ocenjeno razmerje obojestransko</i>	55,4	30,8 3,29 ^B [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66 ^B [3,37; 9,51]
Delež potrjene hipoglikemije* na bolnikov-let izpostavljenosti (odstotek bolnikov) <i>Ocenjeno razmerje</i>	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]
Telesna masa (kg) Izhodišče→Konec preskušanja Povprečna sprememba <i>Ocenjena razlika</i>	88,3→86,9 -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]
Koncentracija glukoze v plazmi na tešče (mmol/l) Izhodišče→Konec preskušanja Povprečna sprememba <i>Ocenjena razlika</i>	8,9→6,1 -2,83	8,9→6,1 -2,77 -0,01 [-0,35; 0,33]	9,7→6,2 -3,46	9,6→7,0 -2,58 -0,73 ^C [-1,19; -0,27]
Odmerek na koncu preskušanja Insulin (enote) Liraglutid (mg) <i>Ocenjena razlika, odmerek bazalnega insulina</i>	41 1,5	66 ^D - -25,47 ^B [-28,90; -22,05]	45 1,7	45 - -0,02 [-1,88; 1,84]

Vrednosti v izhodišču in na koncu preskušanja ter vrednosti sprememb so zadnje opažene vrednosti prenesene naprej (last observation carried forward). 95-% interval zaupanja je naveden v "[]".

*Potrjena hipoglikemija je bila opredeljena kot huda hipoglikemija (dogodek pri katerem je potrebna pomoč druge osebe) in/ali blažja hipoglikemija (koncentracija glukoze v plazmi < 3,1 mmol/l ne glede na simptome).

^A Opazovani dogodki s potrjeno superiornostjo zdravila Xultophy v primerjavi s primerjalnim zdravilom.

^B p<0,0001

^C p<0,05

^D Povprečni odmerek insulina glargin pred preskušanjem je bil 32 enot.

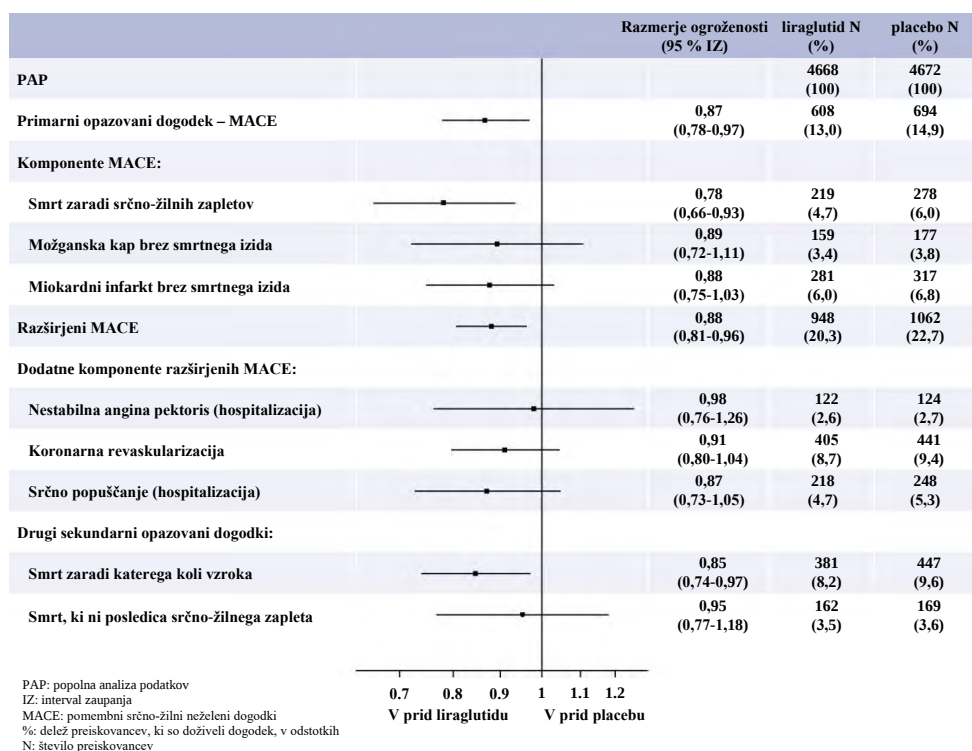
Zdravljenje z zdravilom Xultophy v primerjavi z bazalno-bolusnim insulinskim režimom, ki je vključeval bazalni insulin (insulin glargin 100 enot/ml) v kombinaciji z bolusnim insulinom (insulin aspart), so preučevali v 26-tedenskem preskušanju pri bolnikih z neustrezno nadzorovano sladkorno boleznijo tipa 2 ob zdravljenju z insulinom glargin in metforminom. V obeh skupinah je bilo dokazano podobno zmanjšanje HbA_{1c} (povprečna vrednost od 8,2 % do 6,7 % v obeh skupinah). V obeh skupinah je od 66 % do 67 % bolnikov doseglo vrednosti HbA_{1c} < 7 %. V primerjavi z izhodiščem je prišlo pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Xultophy, do povprečnega zmanjšanja telesne mase za 0,9 kg ter do povprečnega povečanja telesne mase za 2,6 kg pri bolnikih, ki so bili na bazalno-bolusnem režimu zdravljenja: ocenjena razlika zdravljenja je bila -3,57 kg [95 % IZ: -4,19; -2,95]. Delež bolnikov, pri katerih je prišlo do hude ali z glukozo v krvi potrjene simptomatske hipoglikemije, je bil 19,8 % v skupini z zdravilom Xultophy in 52,6 % v skupini z bazalno-bolusnim insulinom; ocenjeno razmerje pojavnosti je bilo 0,11 [95 % IZ: 0,08 - 0,17]. Na koncu preskušanja je bil celokupni dnevni odmerek insulina 40 enot pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Xultophy, in 84 enot (52 enot bazalnega insulina ter 32 enot bolusnega insulina) pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z bazalno-bolusnim insulinskim režimom.

- Srčno-žilna varnost
Preskušanje srčno-žilnih izidov z zdravilom Xultophy niso izvedli.

Liraglutid (Victoza)

Preskušanje LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) je bilo multicentrično, s placebom nadzorovano, dvojno slepo klinično preskušanje. 9340 bolnikov je bilo naključno razporejenih v skupino z liraglutidom (4668) ali placebom (4672), ki so ju prejeli poleg standardne oskrbe za HbA_{1c} in dejavnike tveganja za srčno-žilne dogodke. Primarni izid oz. vitalni status na koncu preskušanja je bil na voljo za 99,7 % preiskovancev, ki so prejeli liraglutid, in 99,6 % preiskovancev, ki so prejeli placebo. Opazovanje je trajalo najmanj 3,5 leta in do največ 5 let. Populacija v študiji je vključevala bolnike ≥ 65 let ($n = 4329$) in ≥ 75 let ($n = 836$) ter bolnike z blago ($n = 3907$), zmerno ($n = 1934$) ali hudo ($n = 224$) okvaro ledvic. Povprečna starost je bila 64 let in povprečni ITM je bil 32,5 kg/m². Povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 12,8 let.

Primarni opazovani dogodek je bil čas od randomizacije do prvega pojava katerega od pomembnih srčno-žilnih neželenih dogodkov (Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)): smrt zaradi srčno-žilnih zapletov, miokardni infarkt brez smrtnega izida ali možganska kap brez smrtnega izida. Liraglutid je bil superioren pri preprečevanju pomembnih srčno-žilnih neželenih dogodkov v primerjavi s placebom (slika 6).



Slika 6: Drevesni diagram (>forest plot<) analize posameznih vrst srčno-žilnih dogodkov – popolna analiza podatkov populacije

Pri liraglutidu je bilo opaženo znižanje HbA_{1c} od izhodišča do 36. meseca v primerjavi s placebom, poleg standardne oskrbe (-1,16 % napram -0,77 %; ocenjena razlika med zdravljenji -0,40 % [-0,45; -0,34]).

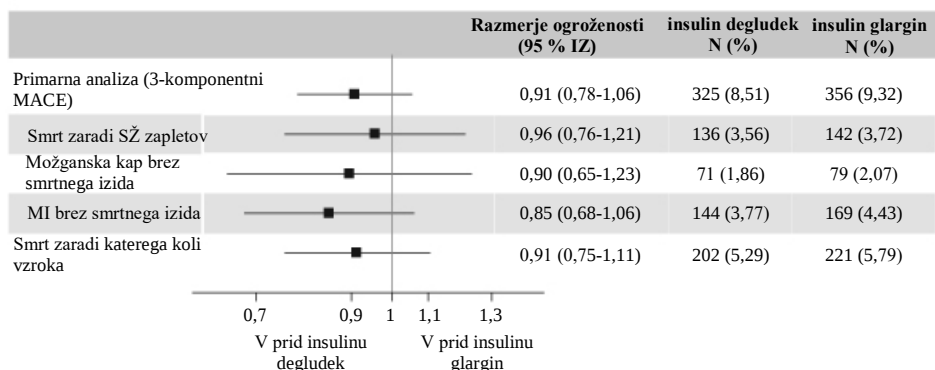
Insulin degludek (Tresiba)

DEVOTE je bilo randomizirano, dvojno slepo in s številom dogodkov omejeno klinično preskušanje z medianim trajanjem 2 leti, v katerem so primerjali insulin degludek in insulin glargin (100 enot/ml) glede varnosti za pojav srčno-žilnih dogodkov pri 7637 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in z velikim tveganjem za srčno-žilne dogodke.

Primarna analiza je bil čas od randomizacije do prvega pojava katerega od 3 definiranih pomembnih srčno-žilnih neželenih dogodkov (Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)): smrti zaradi srčno-

žilnih zapletov, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida. Preskušanje je bilo načrtovano za ugotavljanje neinferiornosti, da bi izključili predhodno specifičirano mejo tveganja 1,3 za razmerje ogroženosti za MACE pri primerjavi insulina degludek z insulinom glargin. Varnost insulina degludek glede pojava srčno-žilnih dogodkov v primerjavi z insulinom glargin je bila potrjena (razmerje ogroženosti 0,91 [0,78; 1,06]) (Slika 7).

V izhodišču je bil HbA_{1c} 8,4 % v obeh skupinah in po 2 letih je bil HbA_{1c} tako v skupini, ki je prejela insulin degludek, kot v skupini, ki je prejela insulin glargin, 7,5 %.



N: Število oseb s prvim dogodkom med kliničnim preskušanjem, ki ga je potrdil EAC. %: Odstotek oseb s prvim dogodkom, ki ga je potrdil EAC, ki se nanaša na število randomiziranih preiskovancev. EAC: Event adjudication committee. SŽ: Srčno-žilni. MI: Miokardni infarkt. IZ: 95 % interval zaupanja.

Slika 7: Drevesni diagram ("forest plot") analize MACE s 3 komponentami in posameznih srčno-žilnih opazovanih dogodkov v kliničnem preskušanju DEVOTE

- Izločanje insulina/delovanje celic beta

Zdravilo Xultophy izboljša delovanje celic beta v primerjavi z insulinom degludek, kar je bilo ugotovljeno na podlagi modela homeostaze za oceno delovanja celic beta (HOMA-β). Izboljšanje izločanja insulina v primerjavi z insulinom degludek kot odgovor na test s standardiziranim obrokom je bilo dokazano pri 260 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 po 52 tednih zdravljenja. Podatki o zdravljenju, daljšem od 52 tednov, niso na voljo.

- Krvni tlak

Pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo pri zdravljenju z metforminom, samim ali v kombinaciji s pioglitazonom, se je povprečna vrednost sistoličnega krvnega tlaka pri uporabi zdravila Xultophy zmanjšala za 1,8 mmHg, v primerjavi z zmanjšanjem za 0,7 mmHg pri uporabi insulina degludek in 2,7 mmHg pri uporabi liraglutida. Pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo pri zdravljenju s sulfonilsečnino, samo ali v kombinaciji z metforminom, je zmanjšanje pri uporabi zdravila Xultophy znašalo 3,5 mmHg, pri uporabi placeba pa 3,2 mmHg. Razlike niso bile statistično značilne. V treh preskušanjih, izvedenih pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo pri zdravljenju z bazalnim insulinom, se je v enem preskušanju vrednost sistoličnega krvnega tlaka pri uporabi zdravila Xultophy zmanjšala za 5,4 mmHg, pri uporabi insulina degludek pa za 1,7 mmHg, s statistično značilno ocenjeno razliko zdravljenja -3,71 mmHg (p=0,0028). V drugem preskušanju se je vrednost sistoličnega krvnega tlaka pri uporabi zdravila Xultophy zmanjšala za 3,7 mmHg v primerjavi z 0,2 mmHg pri uporabi insulina glargin, s statistično značilno ocenjeno razliko zdravljenja -3,57 mmHg (p<0,001). V tretjem preskušanju pa se je vrednost sistoličnega krvnega tlaka pri uporabi zdravila Xultophy zmanjšala do 4,5 mmHg v primerjavi z 1,16 mmHg pri uporabi insulina glargin (100 enot) in insulina aspart, s statistično značilno ocenjeno razliko zdravljenja -3,70 mmHg (p=0,0003).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Xultophy za vse podskupine pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika insulina degludek in liraglutida se pri uporabi zdravila Xultophy klinično pomembno ne razlikuje v primerjavi z uporabo insulina degludek in liraglutida v obliki ločenih injekcij.

V nadaljevanju so navedene farmakokinetične lastnosti zdravila Xultophy, razen če je posebej navedeno, da se podatki nanašajo na uporabo insulina degludek ali liraglutida samega.

Absorpcija

Pri uporabi zdravila Xultophy je bila celokupna izpostavljenost insulinu degludek enaka kot pri uporabi insulina degludek samega, največja koncentracija (C_{max}) pa je bila večja za 12 %. Pri uporabi zdravila Xultophy je bila celokupna izpostavljenost liraglutidu enaka kot pri uporabi liraglutida samega, največja koncentracija (C_{max}) pa je bila manjša za 23 %. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne, saj se zdravilo Xultophy uvede in titrira v skladu s ciljnim koncentracijami glukoze v krvi pri vsakem posameznem bolniku.

Analiza populacijske farmakokinetike kaže, da se izpostavljenost insulinu degludek in liraglutidu povečuje sorazmerno z odmerkom zdravila Xultophy v celotnem obsegu odmerkov.

Farmakokinetični profil zdravila Xultophy je skladen z odmerjanjem enkrat na dan. Koncentracija insulina degludek in liraglutida v stanju dinamičnega ravnovesja je bila dosežena po 2-3 dneh uporabe enkrat na dan.

Porazdelitev

Insulin degludek in liraglutid se obsežno vežeta na beljakovine v plazmi (insulin degludek > 99 %, liraglutid pa > 98 %).

Biotransformacija

Insulin degludek

Razgradnja insulina degludek je podobna razgradnji človeškega insulina. Vsi nastali presnovki so neaktivni.

Liraglutid

V 24 urah po aplikaciji enkratnega odmerka z radioaktivnim izotopom označenega [3H]-liraglutida zdravim osebam je bila glavna komponenta v plazmi nespremenjeni liraglutid. Odkrili so tudi dva manj pomembna presnovka v plazmi (≤ 9 % in ≤ 5 % celotne izpostavljenosti plazme radioaktivnosti). Liraglutid se presnavlja na podoben način kot velike beljakovine. Specifičnega organa, ki bi predstavljal glavno pot izločanja, niso ugotovili.

Izločanje

Razpolovni čas insulina degludek je približno 25 ur, razpolovni čas liraglutida pa približno 13 ur.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Podatki analize populacijske farmakokinetike, vključno z bolniki, starimi do 83 let, kažejo, da starost nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko zdravila Xultophy.

Spol

Rezultati analize populacijske farmakokinetike kažejo, da spol nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko zdravila Xultophy.

Etnično poreklo

Rezultati analize populacijske farmakokinetike kažejo, da etnično poreklo, vključno z belci in črnci ter osebami indijskega, azijskega ali hispanskega porekla, nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko zdravila Xultophy.

Okvara ledvic

Insulin degludek

Pri bolnikih z okvaro ledvic se farmakokinetika insulina degludek ne razlikuje od farmakokinetike pri zdravih osebah.

Liraglutid

Pri bolnikih z okvaro ledvic je bila izpostavljenost liraglutidu manjša kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (kreatininski očistek 50-80 ml/min) je bila izpostavljenost liraglutidu manjša za 33 %, pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek 30-50 ml/min) za 14 %, pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) za 27 %, pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo zdravljenje z dializo, pa za 26 %.

Podobno so v 26-tedenskem kliničnem preskušanju pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 30-59 ml/min) ugotovili 26 % manjšo izpostavljenost liraglutidu kot v ločenem preskušanju, ki je zajelo bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic ali blago okvaro ledvic.

Okvara jeter

Insulin degludek

Pri bolnikih z okvaro jeter se farmakokinetika insulina degludek ne razlikuje od farmakokinetike pri zdravih osebah.

Liraglutid

Farmakokinetiko enkratnega odmerka liraglutida so vrednotili v preskušanju pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter je bila izpostavljenost liraglutidu za 13-23 % manjša kot pri zdravih osebah, pri bolnikih s hudo okvaro jeter (ocena po Child Pughu > 9) pa je bila izpostavljenost pomembno manjša (44 %).

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, študij z zdravilom Xultophy niso izvedli.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V podporo kliničnemu razvojnemu programu so v okviru nekliničnega razvojnega programa insulina degludek/liraglutida izvedli ključne študije toksičnosti kombinacije pri eni pomembni vrsti (Wistar podgane). Študije so trajale do 90 dni. Lokalno toleranco so vrednotili pri kuncih in prašičih.

Neklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V študijah pri kuncih in prašičih so bile lokalne tkivne reakcije omejene na blage vnetne reakcije.

Študij s kombinacijo insulina degludek/liraglutida, ki bi vrednotile karcinogenezo, mutagenezo ali vpliv na plodnost, niso izvedli. V nadaljevanju so navedeni podatki, ki so bili pridobljeni v študijah z insulinom degludek in liraglutidom posebej.

Insulin degludek

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Razmerje mitogene moči v primerjavi s presnovno močjo je pri insulinu degludek podobno kot pri humanem insulinu.

Liraglutid

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V 2-letnih študijah karcinogenosti so pri podganah in miših opazili neletalne tumorje C-celic ščitnice. Pri podganah niso

ugotovili vrednosti brez ugotovljenih neželenih učinkov (NOAEL - No Observed Adverse Effect Level). Teh tumorjev niso opazili pri opicah, ki so jih zdravili 20 mesecev. Pri glodavcih so ti učinki posledica negenotoksičnega, specifično preko receptorjev GLP-1 posredovanega mehanizma, za katerega so glodavci zelo občutljivi. Pomen tega za človeka je verjetno majhen, vendar pa ga ni mogoče povsem izključiti. Drugih z zdravljenjem povezanih tumorjev niso ugotovili.

Študije na živalih sicer niso pokazale neposrednih škodljivih vplivov na plodnost, vendar pa so pri največjem odmerku ugotovili nekoliko povečano zgodnjo umrljivost zarodkov. Uporaba liraglutida v srednjem obdobju gestacije je bila povezana z zmanjšanjem telesne mase mater in zastojem rasti plodov, vpliv na rebra podgan ter variacije skeleta pri kuncih pa ni bil povsem pojasnjen. Pri podganah, ki so bile izpostavljene liraglutidu, se je upočasnila neonatalna rast, kar se je v skupini, ki je prejela velik odmerek, nadaljevalo tudi v obdobju po odstavitvi. Ni znano, če je bila počasnejša rast mladičev posledica slabšega hranjenja z mlekom zaradi neposrednega vpliva GLP-1 ali posledica manjšega nastajanja mleka pri materi zaradi manjšega kaloričnega vnosa.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicerol
fenol
cinkov acetat
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Dodajanje drugih snovi zdravilu Xultophy lahko povzroči razgradnjo učinkovin v zdravilu. Zdravila Xultophy se ne sme dodajati infuzijskim tekočinam.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju se zdravilo lahko shranjuje 21 dni pri temperaturi do 30 °C. 21 dni po prvem odprtju je zdravilo treba zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred prvim odprtjem: shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne shranjujte v bližini hladilnega elementa. Ne zamrzujte. Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po prvem odprtju: shranjujte pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

3 ml raztopine v vložku (steklo tipa 1) z batom (halobutil) in zamaškom (halobutil/poliizopren) v večodmernem napolnjenem injekcijskem peresniku iz polipropilena, polikarbonata in akrilonitril butadien stirena, ki se ga zavrže.

Velikosti pakiranja: 1, 3 in 5 napolnjenih injekcijskih peresnikov ter pakiranje po več enot, ki vsebuje 10 napolnjenih injekcijskih peresnikov (2 pakiranj po 5).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Napolnjen injekcijski peresnik je namenjen za uporabo z injekcijskimi iglami NovoTwist ali NovoFine, dolžine do 8 mm in debeline 32G.

Napolnjen injekcijski peresnik je namenjen za uporabo pri enem samem bolniku.

Zdravila Xultophy se ne sme uporabiti, če raztopina ni bistra in brezbarvna.

Če je zdravilo Xultophy zmrznilo, se ga ne sme uporabiti.

Za vsako injiciranje je treba vedno uporabiti novo iglo. Igel se ne sme uporabiti večkrat. Bolnik mora po vsakem injiciranju iglo zavreči.

Če se igla zamaši, mora bolnik upoštevati napotke, ki so opisani v navodilu za uporabo injekcijskega peresnika.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Za podrobna navodila za uporabo zdravila glejte navodilo za uporabo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. september 2014
Datum zadnjega podaljšanja: 8. julij 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé, Kalundborg, 4400, Danska

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, Bagsvaerd, 2880, Danska

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Novo Nordisk A/S
Novo Allé, Bagsvaerd, 2880, Danska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
 - ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- ### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora pred prihodom zdravila na trg zagotoviti izobraževalno gradivo namenjeno vsem zdravnikom in medicinskim sestram, ki bodo predvidoma vključeni v zdravljenje in vodenje sladkornih bolnikov, in vsem farmacevtom, ki bodo predvidoma izdajali zdravilo Xultophy.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora končno vsebino in način razdeljevanja izobraževalnega gradiva ter načrt razdeljevanja v posamezni državi članici uskladiti s pristojnim nacionalnim organom pred razdeljevanjem izobraževalnega gradiva.

Namen izobraževalnega gradiva je povečati ozaveščenost o dejstvu, da je zdravilo Xultophy kombinacija dveh učinkovin, insulina degludek in liraglutida (učinkovina z delovanjem na GLP-1), da bi tako čim bolj zmanjšali tveganje za napake, povezane z uporabo zdravila Xultophy.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora poskrbeti za seznanitev zdravstvenih delavcev z dejstvom, da je treba vse bolnike usposobiti za pravilno uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika, preden jim je zdravilo Xultophy predpisano ali izdano.

Izobraževalno gradivo mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo,
- vodnik za zdravstvene delavce, ki bo vseboval naslednje ključne elemente:
 - da je zdravilo kombinacija insulina degludek in liraglutida (učinkovina z delovanjem na GLP-1), kar predstavlja nov način zdravljenja bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2. V skladu s tem je treba poudariti bistvene previdnostne ukrepe, ki so navedeni v povzetku glavnih značilnosti zdravila;
 - jasno razlago odmerjanja zdravila in pomena »odmernih korakov«, s sklicevanjem na odmerjanje vsake od učinkovin za vsak posamezni odmerni korak,
 - opomnik, da je treba poročati o vseh napakah pri uporabi zdravila, ne glede na to, če se je posledično pojavil neželeni učinek ali ne.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Xultophy 100 enot/ml + 3,6 mg/ml raztopina za injiciranje
insulin degludek + liraglutid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 300 enot insulina degludek in 10,8 mg liraglutida v 3 ml raztopine.

En ml raztopine vsebuje 100 enot insulina degludek in 3,6 mg liraglutida,

En odmerni korak vsebuje 1 enoto insulina degludek in 0,036 mg liraglutida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

glicerol, fenol, cinkov acetat, klorovodikovo kislino in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) ter vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 x 3 ml

3 x 3 ml

5 x 3 ml

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Priporočamo uporabo igel NovoTwist ali NovoFine za enkratno uporabo.

Igle niso priložene.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za subkutano uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Uporabite le bistro in brezbarvno raztopino.

Za uporabo pri enem samem bolniku.

Raztopine ne smete izvleči iz injekcijskega peresnika.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP/

Po prvem odprtju: porabite v 21 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Po prvem odprtju: shranjujte pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku.

Injekcijski peresnik shranjujte pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po vsakem injiciranju iglo zavrzite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/14/947/001 1 napolnjen injekcijski peresnik
EU/1/14/947/002 3 napolnjeni injekcijski peresniki
EU/1/14/947/003 5 napolnjenih injekcijskih peresnikov

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

xultophy

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA INJEKCIJSKEM PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Xultophy 100 enot/ml + 3,6 mg/ml raztopina za injiciranje
insulin degludek + liraglutid
za s.c. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP/

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**NALEPKA NA PAKIRANJU PO VEČ ENOT (z modrim okencem)****1. IME ZDRAVILA**

Xultophy 100 enot/ml + 3,6 mg/ml raztopina za injiciranje
insulin degludek + liraglutid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 300 enot insulina degludek in 10,8 mg liraglutida v 3 ml raztopine.

En ml raztopine vsebuje 100 enot insulina degludek in 3,6 mg liraglutida,

En odmerni korak vsebuje 1 enoto insulina degludek in 0,036 mg liraglutida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

glicerol, fenol, cinkov acetat, klorovodikovo kislino in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) ter vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Pakiranje po več enot: 10 napolnjenih injekcijskih peresnikov s 3 ml (2 pakirani po 5).

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Priporočamo uporabo igel NovoTwist ali NovoFine za enkratno uporabo.

Igle niso priložene.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za subkutano uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Uporabite le bistro in brezbarvno raztopino.

Za uporabo pri enem samem bolniku.

Raztopine ne smete izvleči iz injekcijskega peresnika.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP/

Po prvem odprtju: porabite v 21 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Po prvem odprtju: shranjujte pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku.

Injekcijski peresnik shranjujte pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po vsakem injiciranju iglo zavrzite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) napolnjenih injekcijskih peresnikov

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

xultophy

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

PODATKI NA NOTRANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA PAKIRANJE PO VEČ ENOT (brez modrega okenca)

1. IME ZDRAVILA

Xultophy 100 enot/ml + 3,6 mg/ml raztopina za injiciranje
insulin degludek + liraglutid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 300 enot insulina degludek in 10,8 mg liraglutida v 3 ml raztopine.

En ml raztopine vsebuje 100 enot insulina degludek in 3,6 mg liraglutida,

En odmerni korak vsebuje 1 enoto insulina degludek in 0,036 mg liraglutida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

glicerol, fenol, cinkov acetat, klorovodikovo kislino in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) ter vodo za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

5 napolnjenih injekcijskih peresnikov s 3 ml. Sestavni del pakiranja po več enot. Ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Priporočamo uporabo igel NovoTwist ali NovoFine za enkratno uporabo.

Igle niso priložene.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za subkutano uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Uporabite le bistro in brezbarvno raztopino.

Za uporabo pri enem samem bolniku.

Raztopine ne smete izvleči iz injekcijskega peresnika.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP/

Po prvem odprtju: porabite v 21 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Po prvem odprtju: shranjujte pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku.

Injekcijski peresnik shranjujte pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Po vsakem injiciranju iglo zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsvaerd
Danska

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) napolnjenih injekcijskih peresnikov

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

xultophy

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN
NN

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Xultophy 100 enot/ml + 3,6 mg/ml raztopina za injiciranje insulin degludek + liraglutid

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Xultophy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Xultophy
3. Kako uporabljati zdravilo Xultophy
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Xultophy
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Xultophy in za kaj ga uporabljamo

Za kaj uporabljamo zdravilo Xultophy?

Zdravilo Xultophy uporabljamo za izboljšanje urejenosti koncentracije glukoze v krvi (krvnega sladkorja) pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Sladkorna bolezen je posledica nezmožnosti telesa:

- da proizvede dovolj insulina za zadostno uravnavanje koncentracije krvnega sladkorja ali
- da pravilno izkoristi v telesu nastali insulin.

Kako deluje zdravilo Xultophy?

Zdravilo Xultophy vsebuje dve učinkovini, ki telesu pomagata uravnavati koncentracijo krvnega sladkorja:

- insulin degludek - dolgodelujoči bazalni insulin, ki znižuje količino krvnega sladkorja in
- liraglutid - analog glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1), ki telesu pomaga proizvesti več insulina med obroki in znižuje količino v telesu nastalega sladkorja.

Zdravilo Xultophy in peroralna zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni

Zdravilo Xultophy uporabljamo skupaj s peroralnimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni (npr. zdravila z metforminom, s pioglitazonom in sulfonilsečnino). Predpisuje se, če ta zdravila (sama ali skupaj z agonistom receptorjev GLP-1 ali bazalnim insulinom) ne zadostujejo za ureditev koncentracije krvnega sladkorja.

Če se zdravite z agonistom receptorjev GLP-1

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Xultophy morate zdravljenje z agonistom receptorjev GLP-1 prekiniti.

Če uporabljate insulin

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Xultophy morate zdravljenje z insulinom prekiniti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Xultophy

Ne uporabljajte zdravila Xultophy:

- če ste alergični na insulin degludek, liraglutid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Xultophy se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Če se sočasno zdravite s sulfonilsečnino (kot sta glimepirid ali glibenklamid), lahko zdravnik odmerek sulfonilsečnine zmanjša, odvisno od koncentracije krvnega sladkorja.
- Ne uporabljajte zdravila Xultophy, če imate sladkorno bolezen tipa 1 ali "ketoacidozo" (stanje s kopičenjem kisline v krvi).
- Uporaba zdravila Xultophy ni priporočljiva pri bolnikih z vnetno črevesno boleznijo ali zakasnelim praznjenjem želodca (diabetična gastropareza).
- Če veste, da boste imeli kirurški poseg, kjer boste pod anestezijo (uspavani), povejte zdravniku, da jemljete zdravilo Xultophy.

Pri uporabi zdravila Xultophy bodite še posebej pozorni:

- na prenizek krvni sladkor (hipoglikemija) - če je koncentracija krvnega sladkorja majhna, upoštevajte nasvete v poglavju 4 "Prenizek krvni sladkor (hipoglikemija)",
- na previsok krvni sladkor (hiperglikemija) - če je koncentracija krvnega sladkorja velika, upoštevajte nasvete v poglavju 4 "Previsok krvni sladkor (hiperglikemija)",
- prepričajte se, da boste uporabili pravo zdravilo - pred vsakim injiciranjem preverite nalepko na injekcijskem peresniku, da se izognete nenamerni zamenjavi zdravila Xultophy z drugim zdravilom.

Pomembne stvari, ki jih morate vedeti pred začetkom uporabe tega zdravila

Obvestite zdravnika:

- če imate težave z očmi. Zaradi hitrega izboljšanja koncentracije krvnega sladkorja se lahko za kratek čas poslabšajo težave z očmi, ki so posledica sladkorne bolezni. Dolgotrajno izboljšanje urejenosti krvnega sladkorja pa težave z očmi lahko ublaži;
- če imate ali ste kdaj imeli bolezen ščitnice.

Pomembne stvari, ki jih morate vedeti med uporabo tega zdravila

- V primeru pojava hude bolečine v trebuhu, ki ne mine, o tem obvestite svojega zdravnika. To je lahko znak vnetja trebušne slinavke (akutni pankreatitis).
- V primeru siljenja na bruhanje, bruhanja ali driske lahko pride do dehidracije (izgube tekočine iz telesa). Za preprečitev dehidracije je pomembno, da pijete dovolj tekočine.

Kožne spremembe na mestu injiciranja

Mesto injiciranja je treba menjavati, da bi preprečili spremembe maščobnega tkiva pod kožo, na primer zadebelitev kože, skrčenje kože in podkožne zatrdline. Insulin morda ne bo učinkoval zelo dobro, če ga injicirate v predel z zatrdlino, skrčen ali zadebeljen predel (glejte poglavje 3 'Kako uporabljati zdravilo Xultophy'). Če opazite spremembe kože na mestu injiciranja, o tem obvestite zdravnika. Če trenutno injicirate v takšne prizadete predele, o tem obvestite zdravnika, preden začnete injicirati v drug predel. Zdravnik vam bo morda naročil, da si skrbneje preverjate sladkor v krvi in da si prilagodite odmerek insulina ali drugih antidiabetičnih zdravil.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom ali mladostnikom. Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni izkušenj z uporabo zdravila Xultophy.

Druga zdravila in zdravilo Xultophy

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila lahko vplivajo na koncentracijo

krvnega sladkorja, zaradi tega pa bo odmerek zdravila Xultophy morda treba spremeniti.

V nadaljevanju so navedena najpogostejša zdravila, ki lahko vplivajo na zdravljenje z zdravilom Xultophy.

Koncentracija krvnega sladkorja se lahko zmanjša, če jemljete:

- druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (tablete ali injekcije),
- sulfonamide - zdravila za zdravljenje okužb,
- anabolne steroide (npr. testosteron),
- antagonist adrenergičnih receptorjev beta - zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka. Ta zdravila lahko otežijo prepoznavanje opozorilnih znakov prenizkega krvnega sladkorja (glejte poglavje 4, podpoglavje "Opozorilni znaki prenizkega krvnega sladkorja - lahko se pojavijo nenadoma");
- acetilsalicilno kislino (in zdravila, imenovana salicilati) - zdravila proti bolečinam in rahlo zvišani telesni temperaturi,
- zaviralce monoaminooksidaze (zaviralci MAO) - zdravila za zdravljenje depresije,
- zaviralce angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE (angiotensin converting enzyme)) – zdravila za zdravljenje nekaterih bolezni srca ali visokega krvnega tlaka.

Koncentracija krvnega sladkorja se lahko zveča, če jemljete:

- danazol - zdravilo, ki vpliva na ovulacijo,
- peroralne kontraceptive - tablete za preprečevanje zanositve,
- ščitnične hormone - uporabljajo se za zdravljenje bolezni ščitnice,
- rastni hormon - uporablja se v primerih pomanjkanja ravnega hormona,
- zdravila, imenovana glukokortikoidi (npr. kortizon) - uporabljajo se za zdravljenje vnetja,
- zdravila, imenovana simpatikomimetiki (npr. adrenalin, salbutamol ali terbutalin) - uporabljajo se za zdravljenje astme,
- zdravila za odvajanje vode iz telesa, imenovana tiazidi – uporabljajo se za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali stanj, pri katerih telo zadržuje preveč vode v telesu (zastajanje vode).

Okreotid in lanreotid - uporabljata se za zdravljenje akromegalije (redke hormonske motnje, ki je posledica čezmernega nastajanja ravnega hormona). Lahko zvišata ali znižata koncentracijo krvnega sladkorja.

Pioglitazon - tablete za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Pri nekaterih bolnikih z dolgotrajno sladkorno boleznijo tipa 2 in boleznijo srca ali predhodno možgansko kapjo, ki so se zdravili s pioglitazonom in z insulinom, je prišlo do razvoja srčnega popuščanja. Če opazite znake srčnega popuščanja, kot so neobičajno težko dihanje, hitro povečanje telesne mase ali lokalizirano otekanje (edem), o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Varfarin ali druga zdravila za preprečevanje strjevanja krvi ali nastanka krvnih strdkov. Obvestite zdravnika, če jemljete varfarin ali druga zdravila za preprečevanje strjevanja krvi. V tem primeru bodo morda potrebne pogostejše krvne preiskave za določanje hitrosti strjevanja krvi (imenovane test mednarodnega normaliziranega razmerja ali INR).

Zdravilo Xultophy skupaj z alkoholom

Če pijete alkohol, se vam potreba po zdravilu Xultophy lahko spremeni, kajti koncentracija krvnega sladkorja se vam zaradi uživanja alkohola lahko zveča ali zmanjša. Koncentracijo krvnega sladkorja morate zato kontrolirati bolj pogosto kot običajno.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali nameravate zanositi, zdravila Xultophy ne smete uporabljati. Obvestite zdravnika, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev. Ni znano, ali zdravilo Xultophy vpliva na otroka med nosečnostjo.

Če dojite, zdravila Xultophy ne smete uporabljati. Ni znano, če zdravilo Xultophy prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Previsok ali prenizek krvni sladkor lahko vplivata na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če imate prenizek ali previsok krvni sladkor, se vam zbranost in sposobnost reagiranja lahko spremenita. Pri tem lahko ogrozite sebe ali druge. Posvetujte se z zdravnikom, če lahko upravljate vozila in stroje, v primeru da:

- se vam krvni sladkor pogosto zniža,
- težko prepoznate znake prenizkega krvnega sladkorja.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Xultophy

Zdravilo Xultophy vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Xultophy

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Če ste slepi ali slabovidni in ne morete odčitati števila izbranih odmernih korakov na števcu odmerka na injekcijskem peresniku, sami ne uporabljajte injekcijskega peresnika. Pomaga naj vam oseba, ki dobro vidi in je usposobljena za uporabo injekcijskega peresnika Xultophy.

Zdravnik vam bo povedal:

- koliko zdravila Xultophy boste uporabili vsak dan,
- kdaj morate preveriti koncentracijo krvnega sladkorja,
- kako prilagoditi odmerek.

Zdravilo Xultophy se odmerja v "odmernih korakih". Števec odmerka na injekcijskem peresniku prikazuje število odmernih korakov.

Čas odmerjanja

- Zdravilo Xultophy uporabljajte enkrat na dan, najbolje vsak dan ob istem času. Izberite čas dneva, ki vam najbolj ustreza.
- Če zdravila Xultophy ne morete vsak dan uporabiti ob istem času, ga lahko uporabite ob drugem času dneva, vendar pa morate poskrbeti, da bo med posameznimi odmerki minilo najmanj 8 ur.
- Zdravila Xultophy ni treba uporabljati skupaj z obrokom.
- Upoštevajte navodila zdravnika glede odmerka in prilagoditve odmerka.
- Če želite spremeniti svojo običajno prehrano, se najprej posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. S spremembo prehrane se lahko spremeni potreba po zdravilu Xultophy.

Uporaba zdravila Xultophy

Zdravilo Xultophy je na voljo v napolnjenem injekcijskem peresniku z gumbom za nastavitev odmerka.

- Zdravilo Xultophy se odmerja v "odmernih korakih". Števec odmerka na injekcijskem peresniku prikazuje število odmernih korakov.
- En odmerni korak vsebuje 1 enoto insulina degludek in 0,036 mg liraglutida.
- Največji dnevni odmerek zdravila Xultophy je 50 odmernih korakov (50 enot insulina degludek in 1,8 mg liraglutida).

Natančno preberite "Navodila za uporabo" na drugi strani tega navodila in injekcijski peresnik uporabljajte v skladu s temi navodili.

Pred vsakim injiciranjem zdravila vedno preverite nalepko na injekcijskem peresniku, da se prepričate, če uporabljate pravi injekcijski peresnik.

Kako injicirati zdravilo

Pred prvo uporabo zdravila Xultophy vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako injicirati zdravilo.

- Zdravilo Xultophy je namenjeno injiciranju pod kožo (subkutana uporaba). Zdravila nikoli ne smete injicirati v veno ali mišico.
- Najprimernejša mesta za injiciranje zdravila so sprednji predel stegen, nadlakti ali sprednji predel pasu (trebuh).
- Na predelu kože, ki ga uporabljate za injiciranje, mesta injiciranja vedno menjavajte. Tako boste zmanjšali tveganje za nastanek zatrdlin ali ugreznjenosti kože (glejte poglavje 4).
- Za vsako injiciranje vedno uporabite novo iglo. Večkratna uporaba igel lahko poveča tveganje za zamašitev igle in posledično nenatančno odmerjanje. Iglo po vsakem injiciranju varno zavržite.
- Da bi se izognili napakam pri odmerjanju in morebitnemu prevelikemu odmerjanju, ne uporabite injekcijske brizge, da bi z njo izvlekli raztopino iz injekcijskega peresnika.

Podrobna navodila za uporabo so na voljo na drugi strani tega navodila.

Ne uporabljajte zdravila Xultophy:

- če je injekcijski peresnik poškodovan ali ni bil pravilno shranjen (glejte poglavje 5) ali
- če tekočina, ki jo vidite skozi okence injekcijskega peresnika, ni bistra in brezbarvna.

Uporaba pri starejših bolnikih (starih 65 let ali starejših)

Zdravilo Xultophy se lahko uporablja pri starejših bolnikih, vendar pa morajo starejši bolniki pogosteje kontrolirati koncentracijo krvnega sladkorja. O spremembah odmerka se posvetujte z zdravnikom.

Če imate težave z ledvicami ali jetri

Če imate težave z ledvicami ali jetri, morate pogosteje kontrolirati koncentracijo krvnega sladkorja. O spremembah odmerka se posvetujte z zdravnikom.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Xultophy, kot bi smeli

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Xultophy, kot bi smeli, se koncentracija krvnega sladkorja lahko prekomerno zmanjša (hipoglikemija) ali se pojavi siljenje na bruhanje ali bruhanje. Če se koncentracija krvnega sladkorja prekomerno zmanjša, glejte nasvete v poglavju 4, podpoglavju "Prenizek krvni sladkor (hipoglikemija)".

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Xultophy

Če ste pozabili injicirati odmerek, ga injicirajte, ko se na to spomnite, vendar pa morate zagotoviti, da med posameznimi odmerki mine najmanj 8 ur. Če ugotovite, da ste pozabili odmerek, ko je že čas za naslednji odmerek, ne uporabite dvojnega odmerka.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Xultophy

Ne prenehajte uporabljati zdravila Xultophy, ne da bi se o tem prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo Xultophy, se koncentracija krvnega sladkorja lahko močno zveča. Glejte nasvete v poglavju 4, podpoglavju "Previsok krvni sladkor (hiperglikemija)".

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri uporabi tega zdravila se lahko pojavijo spodaj našteti resni neželeni učinki:

- prenizek krvni sladkor (zelo pogost neželeni učinek, ki se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov)

Če se koncentracija krvnega sladkorja prekomerno zmanjša, lahko omedlite (postanete

nezavestni). Huda hipoglikemija lahko povzroči okvaro možganov in celo smrt. V primeru pojava znakov prenizkega krvnega sladkorja nemudoma ustrezno ukrepajte, da se bo koncentracija krvnega sladkorja zvečala. Glejte nasvete v podpoglavju "Prenizek krvni sladkor (hipoglikemija)" v nadaljevanju.

- resna alergijska reakcija (anafilaktična reakcija) (pogostnost neznana – pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
V primeru pojava resne alergijske reakcije na katero koli sestavino zdravila Xultophy prenehajte uporabljati zdravilo Xultophy in nemudoma poiščite zdravniško pomoč. Znaki resne alergijske reakcije so:
 - lokalne reakcije, ki se širijo na druge dele telesa,
 - nenadno slabo počutje z znojenjem,
 - težave pri dihanju,
 - hiter srčni utrip ali občutek omotičnosti.

Kožne spremembe na mestu injiciranja: Če si insulin injicirate na isto mesto, se maščobno tkivo lahko skrči (lipoatrofija) ali zadebeli (lipohipertrofija) (lahko se pojavi pri največ 1 od 100 bolnikov). Podkožne zatrdline lahko nastanejo tudi zaradi kopičenja beljakovine, imenovane amiloid (kožna amiloidoza; pogostnost njenega pojavljanja ni znana). Insulin morda ne bo učinkoval zelo dobro, če ga injicirate v predel z zatrdlino, skrčen ali zadebeljen predel. Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja, da preprečite tovrstne kožne spremembe.

Drugi možni neželeni učinki so:

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- omotica
- zmanjšanje apetita, siljenje na bruhanje ali bruhanje, driska, zaprtost, prebavne motnje (dispepsija), vnetje sluznice želodca (gastritis), bolečina v trebuhu, zgaga ali napihnenost; ti neželeni učinki običajno minejo v nekaj dneh ali tednih.
- reakcije na mestu injiciranja (znaki lahko vključujejo modrice, krvavitve, bolečino, rdečino, koprivnico, oteklini ali srbenje); ti neželeni učinki običajno minejo v nekaj dneh. Če ne minejo v nekaj tednih, obiščite svojega zdravnika. Če postanejo resni, prenehajte uporabljati zdravilo Xultophy in nemudoma poiščite zdravniško pomoč.
- zvišanje koncentracije encimov trebušne slinavke (npr. lipaze in amilaze)

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- koprivnica (rdeči, izbokli kožni izpuščaji, ki lahko srbijo)
- alergijske reakcije (preobčutljivost), kot so izpuščaj, srbenje in otekanje obraza
- dehidracija (izguba vode iz telesa); za preprečitev dehidracije je pomembno, da pijete dovolj tekočine
- glasno izpahovanje plinov iz želodca (riganje) in vetrovi (flatulenca)
- izpuščaj
- srbenje
- hitro bitje srca
- žolčni kamni
- vnetje žolčnika
- spremenjeno zaznavanje okusa

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)
- zakasnelo praznjenje želodca
- otekanje rok ali nog (periferni edem); po začetku uporabe zdravila lahko v telesu zastaja več vode, kot je normalno, kar povzroči otekanje gležnjev in drugih sklepov. To običajno kmalu mine.
- obstrukcija (zapora) črevesja; huda oblika zaprtja s spremljajočimi simptomi, kot so bolečina v trebuhu, napihnenost, bruhanje, itd.

Splošni učinki zaradi zdravljenja sladkorne bolezni

► **Prenizek krvni sladkor (hipoglikemija)**

Prenizek krvni sladkor se lahko pojavi, če:

- uživajte alkohol,
- ste telesno bolj dejavni kot običajno,
- premalo jeste ali izpustite obrok,
- uporabite prevelik odmerek zdravila Xultophy.

Opozorilni znaki prenizkega krvnega sladkorja – lahko se pojavijo nenadoma

Glavobol, nerazločno govorjenje, hitro bitje srca, hladno znojenje, hladna in bleda koža, siljenje na bruhanje, huda lakota, tresenje, živčnost ali zaskrbljenost, nenavadna utrujenost, oslabelost in zaspanost ali zmedenost, težave s koncentracijo, kratkotrajne motnje vida.

Ukrepanje v primeru prenizkega krvnega sladkorja

- Zaužijte tablete glukoze ali kakšno drugo zelo sladko živilo, kot so bonboni, piškoti ali sadni sok (za vsak primer imejte vedno pri sebi tablete glukoze ali prigrizke z visoko vsebnostjo sladkorja).
- Če je mogoče, si izmerite koncentracijo krvnega sladkorja in počivajte. Meritev boste morda morali ponoviti večkrat, saj se koncentracija krvnega sladkorja morda ne bo takoj zvečala.
- Počakajte, da znaki prenizkega krvnega sladkorja minejo oziroma se koncentracija krvnega sladkorja ustali, nato pa nadaljujte z običajno uporabo zdravila.

Kaj morajo storiti drugi, če se onesvestite

Osebam s katerimi živite oziroma se družite povejte, da imate sladkorno bolezen. Povejte jim kaj se lahko zgodi v primeru prenizkega krvnega sladkorja, vključno s tveganjem, da se onesvestite.

Povejte jim, da vas morajo v primeru, če se onesvestite:

- položiti na bok,
- nemudoma poiskati zdravniško pomoč,
- **ne smejo** pa vam dajati hrane ali pijače, saj se lahko zadušite.

Po omedlevici boste morda hitreje okrevali, če boste prejeli glukagon. Aplicira vam ga lahko le oseba, ki ga zna ustrezno uporabljati.

- Če boste prejeli glukagon, boste morali zaužiti sladkor ali sladek prigrizek, takoj ko se zaveste.
- Če se na zdravljenje z glukagonom ne boste odzvali, bo potrebno zdravljenje v bolnišnici.
- Nezdravljeno hudo znižanje koncentracije krvnega sladkorja lahko povzroči prehodno ali trajno okvaro možganov ali celo smrt.

Pogovorite se z zdravnikom, če:

- se je krvni sladkor tako znižal, da ste se onesvestili,
- ste prejeli glukagon,
- ste pred kratkim imeli večkrat prenizek krvni sladkor.

Morda bo treba spremeniti odmerek zdravila Xultophy, prehrano ali telesno dejavnost.

► **Previsok krvni sladkor (hiperglikemija)**

Previsok krvni sladkor se lahko pojavi, če:

- uživajte alkohol,
- ste telesno manj dejavni kot običajno,
- jeste več kot ponavadi,
- imate okužbo ali zvišano telesno temperaturo,
- niste uporabili dovolj zdravila Xultophy, uporabljate manjši odmerek zdravila Xultophy, kot ga potrebujete, ste pozabili uporabiti zdravilo Xultophy ali prenehate uporabljati zdravilo Xultophy, ne da bi se prej o tem posvetovali s svojim zdravnikom.

Opozorilni znaki previsokega krvnega sladkorja – običajno se razvijejo postopoma

Pordela in suha koža, občutek zaspanosti ali utrujenosti, suha usta, zadah z vonjem po sadju (acetonu), pogostejše uriniranje, žeja, izguba apetita, siljenje na bruhanje ali bruhanje.

To so lahko znaki zelo resnega stanja, ki ga imenujemo “ketoacidoza”. To je kopičenje kisline v krvi, ker telo presnavlja maščobe namesto sladkorja. Če se stanja ne zdravi, lahko napreduje do diabetične kome in se konča s smrtjo.

Ukrepanje v primeru previsokega krvnega sladkorja

- Izmerite si koncentracijo krvnega sladkorja.
- Določite ketone v krvi ali urinu.
- Nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Xultophy

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki injekcijskega peresnika in škatli poleg oznake “Uporabno do” ali “EXP”. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Pred prvim odprtjem

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne shranjujte v bližini zamrzovalnega razdelka. Ne zamrzujte.

Med uporabo

Ne zamrzujte. Zdravilo Xultophy imate lahko pri sebi, shranjujte pa ga pri sobni temperaturi (do 30 °C) ali v hladilniku (2 °C – 8 °C) največ 21 dni. 21 dni po prvem odprtju morate zdravilo zavreči.

Napolnjen injekcijski peresnik vedno shranjujte pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Xultophy

- Učinkovini sta insulin degludek in liraglutid. En ml raztopine vsebuje 100 enot insulina degludek in 3,6 mg liraglutida. En nov napolnjen injekcijski peresnik (3 ml) vsebuje 300 enot insulina degludek in 10,8 mg liraglutida.
- Druge sestavine zdravila so glicerol, fenol, cinkov acetat, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) ter voda za injekcije. Za informacije o vsebnosti natrija glejte poglavje 2 “Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Xultophy”.

Izgled zdravila Xultophy in vsebina pakiranja

Zdravilo Xultophy je bistra in brezbarvna raztopina.

Pakiranja z 1, s 3 in 5 napolnjenimi injekcijskimi peresniki s 3 ml ter pakiranje po več enot, ki vsebuje 10 napolnjenih injekcijskih peresnikov s 3 ml (2 pakiranj po 5). Na trgu morda ni vseh navedenih

pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsvaerd, Danska

Preberite še navodila za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika na drugi strani tega navodila.

Navodilo je bilo nazadnje revidirano:

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo zdravila Xultophy 100 enot/ml + 3,6 mg/ml raztopina za injiciranje

Pred uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika Xultophy **natančno preberite ta navodila. Ne uporabljajte injekcijskega peresnika, dokler vas zdravnik ali medicinska sestra ne naučita, kako ga pravilno uporabljati.**

Najprej preverite, če injekcijski peresnik **vsebuje zdravilo Xultophy 100 enot/ml + 3,6 mg/ml**, nato pa se s pomočjo slik v nadaljevanju seznanite z različnimi deli injekcijskega peresnika in igle.

Če ste slepi ali slabovidni in ne morete odčitati števila izbranih odmernih korakov na števcu odmerka na injekcijskem peresniku, sami ne uporabljajte injekcijskega peresnika. Pomaga naj vam oseba, ki dobro vidi in je usposobljena za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika Xultophy.

Učinkovini zdravila Xultophy sta insulin degludek in liraglutid. Zdravilo Xultophy se odmerja v “odmernih korakih”. En odmerni korak vsebuje 1 enoto insulina degludek + 0,036 mg liraglutida.

Injekcijski peresnik je napolnjen injekcijski peresnik z gumbom za nastavitev odmerka. Vsebuje 3 ml raztopine zdravila Xultophy in omogoča odmerjanje:

- od 1 odmernega koraka
- **do največ 50 odmernih korakov** (50 enot insulina degludek + 1,8 mg liraglutida).

Odmerek se lahko spreminja z natančnostjo 1 odmernega koraka. Odmerka ne preračunavajte. Število izbranih odmernih korakov ustreza številki, prikazani na števcu odmerka.

Injekcijski peresnik je namenjen za uporabo z iglami NovoTwist ali NovoFine za enkratno uporabo, dolžine do 8 mm in debeline 32G. Igle niso priložene.



Pomembne informacije

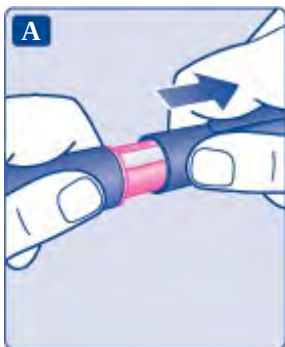
Upoštevajte te opombe, ker so pomembne za varno uporabo injekcijskega peresnika.

Napolnjen injekcijski peresnik Xultophy in igla (primer)

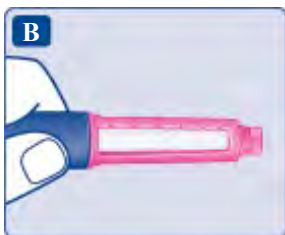


1 Pripravite injekcijski peresnik z novo iglo

- **Preverite ime in barvno nalepko** na injekcijskem peresniku, da se prepričate, da res vsebuje zdravilo Xultophy.
To je še posebej pomembno, če uporabljate več kot le eno zdravilo za injiciranje. Z uporabo napačnega zdravila lahko ogrozite svoje zdravje.
- **Snemite pokrovček injekcijskega peresnika.**



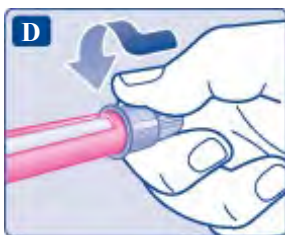
- **Preverite, če je raztopina v injekcijskem peresniku bistra in brezbarvna.** Poglejte skozi okence injekcijskega peresnika. Če je raztopina motna, injekcijskega peresnika ne smete uporabiti.



- **Vzemite novo iglo** in z nje odstranite papirno nalepko.



- **Iglo potisnite naravnost na injekcijski peresnik in jo trdno privijte.**



- **Snemite zunanji pokrovček igle in ga shranite.** Potrebovali ga boste za varno odstranitev igle z injekcijskega peresnika po injiciranju.



- **Snemite notranji pokrovček igle in ga zavržite.** Če ga poskušate znova namestiti na iglo, se lahko po nesreči zbodete. Na konici igle se lahko pojavi kapljica raztopine, kar je normalno, vendar pa morate kljub temu

še preveriti pretok.

Ne pritrjujte nove igle na injekcijski peresnik, dokler niste pripravljeni na injiciranje zdravila.



Za vsako injiciranje vedno uporabite novo iglo.

S tem preprečite zamašitev igel, kontaminacijo, okužbo in nenatančno odmerjanje.



Nikoli ne uporabljajte zvite ali poškodovane igle.



2 Preverite pretok

- Zavrtite izbirnik odmerka tako, da boste **izbrali 2 odmerna koraka**. Prepričajte se, da števec odmerka kaže 2.
- Števec odmerka in kazalnik odmerka kažeta, koliko odmernih korakov zdravila Xultophy ste izbrali.



- Injekcijski peresnik držite z iglo obrnjeno navzgor. Nekajkrat s prstom **rahlo potrkajte po vrhu injekcijskega peresnika**, da se bodo morebitni zračni mehurčki zbrali na vrhu.



- **Pritisnite na potisni gumb in ga držite**, dokler se števec odmerka ne vrne na 0. Številka 0 mora biti poravnana s kazalnikom odmerka. Na konici igle se mora pojaviti kapljica raztopine.

Na konici igle lahko ostane majhna kapljica, ki pa ne bo injicirana.

Če se kapljica ne pojavi, ponovite korake od **2A** do **2C**, vendar pa ne več kot 6-krat. Če se kapljica še vedno ne pojavi, zamenjajte iglo in še enkrat ponovite korake od **2A** do **2C**.

Če se kapljica raztopine še vedno ne pojavi, injekcijski peresnik zavrzite in uporabite novega.

! Pred injiciranjem **se vedno prepričajte, da se na konici igle pojavi kapljica.** To zagotavlja pretok raztopine.
Če se kapljica ne pojavi, zdravila **ne** boste injicirali, tudi če se števec odmerka premakne. **To lahko pomeni, da je igla zamašena ali poškodovana.**

! **Zelo pomembno je, da pred injiciranjem zdravila vedno preverite pretok.** Če pretoka ne boste preverili, lahko injicirate premajhno količino zdravila ali celo nič, posledično pa se lahko koncentracija krvnega sladkorja zveča.



3 Izberite odmerek

- **Zavrtite izbirnik odmerka, da boste izbrali predpisani odmerek.**
Števec odmerka kaže odmerek v odmernih korakih.
Če izberete napačen odmerek, lahko z vrtenjem izbirnika odmerka naprej ali nazaj izberete pravilen odmerek.
Z injekcijskim peresnikom lahko izberete največ 50 odmernih korakov.
Izbirnik odmerka spreminja število odmernih korakov.
Le števec in kazalnik odmerka kažeta, koliko odmernih korakov izberete na odmerek.
Na odmerek lahko izberete do 50 odmernih korakov. Ko injekcijski peresnik vsebuje manj kot 50 odmernih korakov, se števec odmerka ustavi na številu preostalih odmernih korakov.
Izbirnik odmerka klika z drugačnim zvokom, ko ga obračate naprej, nazaj ali mimo števila preostalih odmernih korakov. Ne štejte klikov injekcijskega peresnika.

! **Pred injiciranjem zdravila s števcem in kazalnikom odmerka vedno preverite, koliko odmernih korakov ste izbrali.**

Ne štejte klikov injekcijskega peresnika. Če izberete in injicirate napačen odmerek, se lahko koncentracija krvnega sladkorja zveča ali zmanjša.

Ne uporabljajte merila preostanka injekcijskega peresnika. Ta namreč prikazuje le koliko je približno še ostalo raztopine v injekcijskem peresniku.



Koliko raztopine je še preostalo?

- Merilo preostanka prikazuje koliko je **približno** še ostalo raztopine v injekcijskem peresniku.



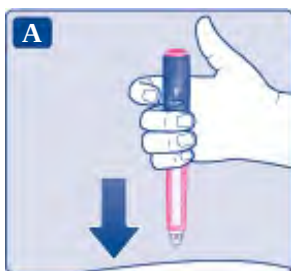
- **Preostalo količino raztopine lahko natančno preverite s pomočjo števca odmerka.** Zavrtite izbirnik odmerka dokler se **števec odmerka ne ustavi**. Če števec odmerka kaže 50, je v injekcijskem peresniku na voljo še **najmanj 50** odmernih korakov. Če števec odmerka kaže **manj kot 50**, prikazana številka predstavlja število preostalih odmernih korakov v injekcijskem peresniku.
- Če potrebujete večjo količino zdravila, kot je preostala v injekcijskem peresniku, lahko odmerek razdelite in ga injicirate z dvema injekcijskima peresnikoma.

- !** Če boste odmerek razdelili, **bodite zelo previdni, da boste odmerek pravilno izračunali.** Če ste kakor koli v dvomih, celoten odmerek injicirajte z novim injekcijskim peresnikom. Če je razdeljeni odmerek napačen, lahko injicirate preveč ali premalo zdravila, posledično pa se lahko koncentracija krvnega sladkorja zveča ali zmanjša.

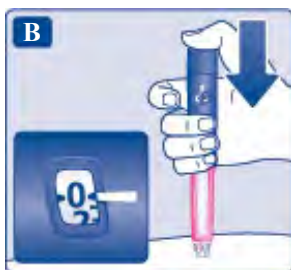


4 Injiciranje odmerka

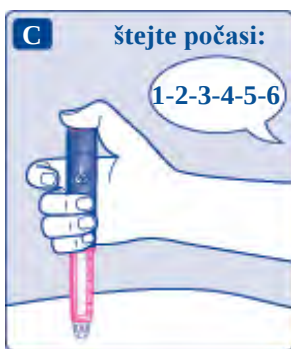
- **Iglo zabodite v kožo**, kot sta vam to pokazala zdravnik ali medicinska sestra.
- **Poskrbite, da boste videli števec odmerka.** Ne dotikajte se ga s prsti, saj lahko to vpliva na injiciranje.



- **Pritisnite na potisni gumb in ga držite, dokler se števec odmerka ne vrne na 0.** Številka 0 mora biti poravnana s kazalnikom odmerka. Pri tem lahko slišite ali čutite klik.



- Ko se števec odmerka vrne na 0, **iglo pustite v koži in počasi štejte do 6.**
- Če boste iglo izvlekli prej, lahko iz igle brizgne curek raztopine. V tem primeru niste injicirali celotnega odmerka in morate pogosteje kontrolirati koncentracijo krvnega sladkorja.



- **Izvlecite iglo iz kože.**
Če se na mestu injiciranja pojavi kri, na mesto rahlo pritisnite. Mesta ne drgnite.

Po injiciranju lahko na konici igle opazite kapljico raztopine. To je normalno in ne vpliva na odmerek.



Vedno glejte števec odmerka, da vidite, koliko odmernih korakov injicirate. Potisni gumb držite pritisnjen, dokler števec odmerka ne pokaže 0. Če se števec odmerka ne vrne na 0, niste injicirali celotnega odmerka, posledično pa se lahko koncentracija krvnega sladkorja zveča.

Kako ugotoviti, če je igla zamašena ali poškodovana?

- Če se na števcu odmerka ne pokaže 0, ko večkrat pritisnete na odmerni gumb, je igla lahko zamašena ali poškodovana.
- V tem primeru **niste** prejeli **nič** zdravila, tudi če se je števec odmerka premaknil od

začetnega odmerka, ki ste ga nastavili.

Kako ravnati, če je igla zamašena?

Zamenjajte iglo, kot je opisano pod točko 5, in ponovite vse korake, začeni s točko 1, "Pripravite injekcijski peresnik z novo iglo". Poskrbite, da izberete celoten predpisan odmerek.

Med injiciranjem se nikoli ne dotikajte števca odmerka. To lahko prekine injiciranje.

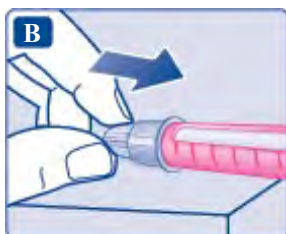


5 Po injiciranju

- **Konico igle vstavite v zunanji pokrovček igle** na ravni površini, ne da bi se dotaknili igle ali zunanjšega pokrovčka igle.



- Ko je igla pokrita, **nanjo previdno do konca potisnite zunanji pokrovček igle.**
- **Iglo odvijte** in jo pazljivo zavrzite v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre.



- Po vsaki uporabi **pokrijte injekcijski peresnik s pokrovčkom**, da zaščitite raztopino pred svetlobo.

Po vsakem injiciranju morate iglo zavreči, da zagotovite uporabo ostre igle in preprečite mašenje igel. Če je igla zamašena, **ne** boste injicirali zdravila.

Ko je injekcijski peresnik prazen, ga zavrzite **brez** nameščene igle, kot vam je to naročil zdravnik, medicinska sestra, farmacevt ali kot zahtevajo lokalni predpisi.

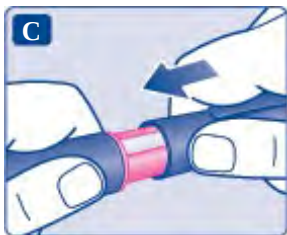


Nikdar ne poskušajte znova namestiti notranjega pokrovčka igle, ker se lahko zbodete z iglo.



Po vsakem injiciranju odstranite iglo z injekcijskega peresnika.

Tako lahko preprečite zamašitev igel, kontaminacijo, okužbo, puščanje raztopine in nenatančno odmerjanje.



Dodatne pomembne informacije

- **Vedno imejte pri sebi rezervni injekcijski peresnik in nove igle**, za primer, če injekcijski peresnik ali igle izgubite ali se poškodujejo.
- Injekcijski peresnik in igle **shranjujte nedosegljive drugim**, še posebej otrokom.
- **Injekcijskega peresnika si ne smete deliti** z drugimi. Zdravilo bi jim lahko škodilo.
- **Igel si ne smete deliti** z drugimi. To lahko povzroči prenos okužb.
- Osebe, ki skrbijo za bolnika, morajo **biti pri ravnanju z uporabljenimi iglami zelo pazljive**, da se ne bi zbadle in okužile.

Vzdrževanje injekcijskega peresnika

- **Ne puščajte injekcijskega peresnika v avtomobilu** ali na drugem mestu, kjer bi lahko bil izpostavljen previsokim ali prenizkim temperaturam.
- **Injekcijskega peresnika ne shranjujte pri temperaturah, višjih od 30 °C.**
- **Injekcijskega peresnika ne izpostavljajte prahu, umazaniji ali tekočini.**
- **Injekcijskega peresnika ne umivajte, ne namakajte in ne mažite.** Po potrebi ga očistite s krpo, navlaženo z blagim detergentom.
- **Pazite, da vam injekcijski peresnik ne pade** ali z njim ne udarite ob trdo površino.
- Če vam je injekcijski peresnik padel ali menite, da je z njim nekaj narobe, pred injiciranjem zdravila zamenjajte iglo in preverite pretok.
- **Injekcijskega peresnika ne poskušajte znova napolniti.** Ko je prazen, ga morate zavreči.
- **Injekcijskega peresnika ne popravljajte** ali razstavljajte.