

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xultophy 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 100 enheter insulin degludek* och 3,6 mg liraglutid*.

*Framställt med rekombinant-DNA teknik i *Saccharomyces cerevisiae*.

Varje förfylld injektionsspenna innehåller 3 ml som motsvarar 300 enheter insulin degludek och 10,8 mg liraglutid.

Ett dossteg innehåller 1 enhet insulin degludek och 0,036 mg liraglutid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös, isoton lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xultophy är avsett för behandling av vuxna med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes mellitus för att förbättra den glykemiska kontrollen som ett komplement till kost och motion som tillägg till andra perorala diabetesläkemedel. För studieresultat vad gäller kombinationer, effekt på glykemisk kontroll, samt vilka populationer som studerats, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Xultophy ges en gång dagligen via subkutan administrering. Xultophy kan administreras vid valfri tidpunkt, men lämpligen vid samma tidpunkt varje dag.

Xultophy ska doseras enligt den enskilda patientens behov. Det rekommenderas att optimera den glykemiska kontrollen med hjälp av dosjusteringar utifrån fastande plasmaglukosvärden.

En justering av dosen kan bli nödvändig vid ökad fysisk ansträngning, förändrad diet eller i samband med annan sjukdom.

Om patienten glömmer en dos så ska den tas så snart detta upptäcks. Därefter ska patienten återuppta sitt vanliga doseringsschema en gång dagligen. Det ska alltid vara minst 8 timmar mellan injektionerna. Detta gäller även då administrering vid samma tidpunkt varje dag inte är möjlig.

Xultophy administreras i dossteg. Ett dossteg innehåller 1 enhet insulin degludek och 0,036 mg liraglutid. Den förfyllda injektionspennan kan ställas in på 1 till 50 dossteg per injektion i steg om ett dossteg. Maximal dygnsdos av Xultophy är 50 dossteg (50 enheter insulin degludek och 1,8 mg liraglutid). Dosräknaren på injektionspennan visar antalet dossteg.

Tilläggsbehandling till peroral glukossänkande läkemedel

Rekommenderad startdos av Xultophy är 10 dossteg (10 enheter insulin degludek och 0,36 mg liraglutid).

Xultophy kan användas som tilläggsbehandling till befintlig peroral diabetesbehandling. Om Xultophy används som tillägg till sulfonureidbehandling bör man överväga att minska dosen av sulfonureiden (se avsnitt 4.4).

Övergång från GLP-1 receptoragonist

Behandling med GLP-1 receptoragonister ska sättas ut innan behandling med Xultophy påbörjas. Vid övergång från en GLP-1 receptoragonist är den rekommenderade startdosen av Xultophy 16 dossteg (16 enheter insulin degludek och 0,6 mg liraglutid) (se avsnitt 5.1). Den rekommenderade startdosen får inte överskridas. Vid övergång från en långverkande GLP-1 receptoragonist (t ex en gång per vecka behandling), ska den förlängda verkan tas i beaktan. Behandlingen med Xultophy ska startas vid tidpunkten för när nästa dos av långverkande GLP-1 receptoragonist skulle ha tagits. Noggrann kontroll av glukosvärden under övergången och de följande veckorna rekommenderas.

Övergång från en insulinregim som innehåller en basinsulinkomponent

Behandling med andra insulinregimer ska sättas ut före behandlingsstart med Xultophy. Vid övergång från en insulinbehandling som innehåller en basinsulinkomponent är den rekommenderade startdosen av Xultophy 16 dossteg (16 enheter insulin degludek och 0,6 mg liraglutid) (se avsnitt 4.4 och 5.1). Den rekommenderade startdosen får inte överskridas, men kan reduceras för att undvika hypoglykemi i utvalda fall. Noggrann kontroll av glukosvärden under övergången och de följande veckorna rekommenderas.

Särskilda populationer

Äldre patienter (≥ 65 år)

Xultophy kan användas av äldre patienter. Glukosmätningen ska intensifieras och dosen justeras individuellt.

Nedsatt njurfunktion

När Xultophy används hos patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ska glukosmätningen intensifieras och dosen justeras individuellt. Xultophy rekommenderas inte till patienter med terminal njursvikt (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Xultophy kan användas hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Glukosmätning ska intensifieras och dosen justeras individuellt.

På grund av liraglutid-komponenten, rekommenderas inte Xultophy till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Xultophy för den pediatrika populationen.

Administreringssätt

Xultophy är endast avsett för subkutan användning. Xultophy får inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

Xultophy administreras subkutant genom injektion i låret, överarmen eller bukväggen.

Injektionsställena ska alltid växlas inom samma område för att minska risken för lipodystrofi och

kutan amyloidos (se svsnitt 4.4 och 4.8). Ytterligare administreringsinformation finns i avsnitt 6.6.

Xultophy får inte dras upp från den förfyllda pennans cylinderampull till en spruta (se avsnitt 4.4).

Patienter ska instrueras att alltid använda en ny nål. Återanvändning av injektionsnålar till insulinpennor ökar risken för tilltäppta nålar, vilket kan leda till under- eller överdosering. I händelse av tilltäppta nålar, måste patienter följa instruktionerna i bruksanvisningen som medföljer bipacksedeln (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot någon av de aktiva substanserna eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Xultophy ska inte användas till patienter med typ 1-diabetes mellitus eller vid behandling av diabetesketoacidosis.

Hypoglykemi

Hypoglykemi kan uppstå om dosen av Xultophy är högre än vad som behövs. En överhoppad måltid eller en oplanerad större fysisk ansträngning kan leda till hypoglykemi. Vid kombination med sulfonureid kan risken för hypoglykemi minskas genom att dosen sulfonureid sänks. Samtidig njur- eller leversjukdom eller sjukdom med påverkan på binjurar, hypofys eller sköldkörtel kan kräva förändring av dosen av Xultophy. Patienter med väsentligt förbättrad blodglukoskontroll, t ex genom intensifierad behandling, kan uppleva att deras vanliga varningssymtom vid hypoglykemi förändras och måste få råd med hänsyn till detta. De vanliga varningssymtomen (se avsnitt 4.8) på hypoglykemi kan utebli hos patienter som haft diabetes under lång tid. Den förlängda effekten av Xultophy kan försena återhämtningen från hypoglykemi.

Hyperglykemi

Otillräcklig dosering och/eller avbruten diabetesbehandling kan leda till hyperglykemi och potentiellt till hyperosmolär koma. Om behandling med Xultophy upphör är det viktigt att se till att anvisningar för initiering av alternativ diabetesbehandling följs. Dessutom kan annan samtidig sjukdom, särskilt infektioner, leda till hyperglykemi och därmed öka behovet av diabetesbehandling. De första symtomen på hyperglykemi kommer vanligtvis gradvis under några timmar eller dagar. De omfattar törst, ökad miktionsfrekvens, illamående, kräkningar, dåsighet, rodnad och torr hud, muntorrhet och nedsatt aptit samt acetonlukande andedräkt.

Administrering av snabbverkande insulin bör övervägas vid allvarlig hyperglykemi. Obehandlad hyperglykemi leder så småningom till hyperosmolär koma/diabetisk ketoacidosis, som är potentiellt letal.

Hud och subkutan vävnad

Patienterna måste instrueras att kontinuerligt växla injektionsställe för att minska risken för lipodystrofi och kutan amyloidos. Det finns en potentiell risk för fördröjd insulinabsorption och försämrad glykemisk kontroll efter insulininjektioner på ställen där dessa reaktioner förekommer. En plötslig ändring av injektionsställe till ett intakt område har visat sig resultera i hypoglykemi. Övervakning av blodsockervärdena rekommenderas efter ändring av injektionsställe från ett påverkat område till ett intakt område. Justering av dosen diabetesläkemedel kan också behövas.

Kombination av pioglitazon och insulinpreparat

Fall av hjärtsvikt har rapporterats när pioglitazon använts i kombination med insulinpreparat, särskilt hos patienter med riskfaktorer för att utveckla hjärtsvikt. Detta ska beaktas om man överväger kombinationsbehandling med pioglitazon och Xultophy. Om kombinationen används ska patienten

observeras med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt, viktuppgång och ödem. Behandlingen med pioglitazon ska sättas ut vid försämring av hjärtsymtomen.

Ögonbesvär

En intensifierad behandling med insulin, en komponent i Xultophy, med en plötslig förbättring av den glykemiska kontrollen kan vara förenad med en tillfällig försämring av diabetisk retinopati, medan förbättrad glykemisk kontroll under lång tid minskar risken för vidareutveckling av diabetisk retinopati.

Bildande av antikroppar

Administrering av Xultophy kan ge upphov till antikroppar mot insulin degludek och/eller liraglutid. I sällsynta fall kan förekomst av dessa antikroppar kräva en justering av dosen av Xultophy för att korrigera en tendens till hyper- eller hypoglykemi. Ett mycket litet antal patienter utvecklade specifika antikroppar mot insulin degludek, antikroppar som korsreagerar med humant insulin eller antikroppar mot liraglutid efter behandling med Xultophy. Uppkomsten av antikroppar har inte förknippats med försämrade effekt av Xultophy.

Akut pankreatit

Akut pankreatit har observerats vid användning av GLP-1-receptoragonister, inklusive liraglutid. Patienter bör informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit. Vid misstanke om pankreatit bör Xultophy sättas ut; om akut pankreatit bekräftas bör behandling med Xultophy inte återupptas.

Sköldkörtelbiverkningar

Sköldkörtelbiverkningar, såsom struma har rapporterats i kliniska prövningar med GLP-1-receptoragonister, inklusive liraglutid, och särskilt hos patienter med befintlig sköldkörtelsjukdom. Xultophy ska därför användas med försiktighet till dessa patienter.

Inflammatorisk tarmsjukdom eller diabetesrelaterad gastropares

Det finns ingen erfarenhet av behandling med Xultophy hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom eller diabetesrelaterad gastropares. Xultophy rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Dehydrering

Tecken och symtom på dehydrering, inklusive nedsatt njurfunktion och akut njursvikt, har rapporterats i kliniska prövningar med GLP-1-receptoragonister, inklusive liraglutid, som är en komponent i Xultophy. Patienter som behandlas med Xultophy bör informeras om den eventuella risken för dehydrering i samband med biverkningar i magtarmkanalen och vidta åtgärder för att undvika vätskebrist.

Undvika felmedicinering

Patienterna måste instrueras om att alltid kontrollera etiketten på injektionspennan före varje injektion, för att undvika förväxling mellan Xultophy och andra diabetesläkemedel som injiceras.

Patienter måste visuellt kontrollera antalet valda dosenheter på injektionspennans dosräknare. Det är därför ett krav att patienter kan läsa pennans dosräknare för att de ska kunna injicera sig själv. Patienter som är blinda eller har nedsatt syn måste instrueras att alltid få hjälp/assistans av en annan person som har god syn och är tränad i att använda insulinhjälpmedel.

För att undvika feldosering och potentiell överdosering, ska patienter och hälso- och sjukvårdspersonal aldrig använda en spruta för att dra upp läkemedlet från cylinderampullen i den förfyllda pennan.

I händelse av tilltänkta nålar, måste patienter följa instruktionerna som beskrivs i bruksanvisningen som medföljer bipacksedeln (se avsnitt 6.6).

Populationer som inte har studerats

Övergång till Xultophy från doser med basinsulin < 20 och > 50 enheter har inte studerats.

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet från patienter med kronisk hjärtinsufficiens NYHA-klass IV (New York Heart Association) och Xultophy rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Hjälpämnen

Xultophy innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill natriumfritt.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Xultophy.

Det finns ett antal substanser som kan påverka glukosmetabolismen så att dosen av Xultophy måste justeras.

Följande substanser kan minska behovet av Xultophy:

Antidiabetika, MAO-hämmare, beta-receptorblockerande medel, ACE-hämmare, salicylater, anabola steroider och sulfonamider.

Följande substanser kan öka behovet av Xultophy:

Perorala antikonceptionsmedel, tiazider, glukokortikoider, tyreoidhormoner, sympatomimetika, tillväxthormon och danazol.

Beta-receptorblockerande medel kan maskera symtomen på hypoglykemi.

Oktreotid/lanreotid kan antingen öka eller minska behovet av Xultophy.

Alkohol kan intensifiera eller reducera den hypoglykemiska effekten av Xultophy.

Farmakokinetiska interaktioner

In vitro-data tyder på att både liraglutid och insulin degludek har en låg farmakokinetisk interaktionspotential relaterad till CYP-interaktioner och proteinbindning.

Den korta fördröjningen av magsäckens tömning vid liraglutidbehandling kan påverka absorptionen av perorala läkemedel som administreras samtidigt. Vid interaktionsstudier påvisades ingen kliniskt relevant fördröjning av absorptionen.

Warfarin och andra kumarinderivat

Inga interaktionsstudier har utförts. Det går inte att utesluta en kliniskt relevant interaktion med aktiva substanser med dålig löslighet eller med snävt terapeutiskt index, såsom warfarin. Vid behandlingsstart med Xultophy rekommenderas utökad kontroll av INR-värde för patienter som får warfarin eller andra kumarinderivat.

Paracetamol

Liraglutid ändrade inte den totala exponeringen för paracetamol efter en engångsdos om 1 000 mg. $C_{\max}$ för paracetamol minskade med 31% och medianen av $t_{\max}$ fördröjdes med upp till 15 min. Ingen dosjustering krävs vid samtidig användning av paracetamol.

Atorvastatin

Liraglutid ändrade inte den totala exponeringen för atorvastatin i någon kliniskt relevant utsträckning efter administrering av en engångsdos om 40 mg atorvastatin. Ingen dosjustering krävs därför vid samtidig användning av atorvastatin. $C_{\max}$ för atorvastatin minskade med 38% och medianen av $t_{\max}$ fördröjdes från 1 till 3 timmar med liraglutid.

Griseofulvin

Liraglutid ändrade inte den totala exponeringen för griseofulvin efter administrering av en engångsdos griseofulvin om 500 mg. $C_{\max}$ för griseofulvin ökade med 37% medan medianen för $t_{\max}$ förblev densamma. Ingen dosjustering krävs vid griseofulvin och andra substanser med låg löslighet och hög permeabilitet.

Digoxin

Administrering av en engångsdos digoxin om 1 mg med liraglutid resulterade i en minskning av AUC-värdet för digoxin med 16%; $C_{\max}$ minskade med 31%. Medianvärdet för tiden till maxkoncentration ($t_{\max}$) för digoxin fördröjdes från 1 till 1,5 timmar. Ingen dosjustering av digoxin krävs baserat på dessa resultat.

Lisinopril

Administrering av en engångsdos lisinopril om 20 mg med liraglutid resulterade i en minskning av AUC-värdet för lisinopril med 15%; $C_{\max}$ minskade med 27%. Medianvärdet för $t_{\max}$ för lisinopril fördröjdes från 6 till 8 timmar med liraglutid. Ingen dosjustering av lisinopril krävs baserat på dessa resultat.

Perorala antikonceptionsmedel

Liraglutid sänkte $C_{\max}$ för etinylestradiol och levonorgestrel med 12% respektive 13% efter administrering av en engångsdos av ett peroralt preventivmedel. $T_{\max}$ fördröjdes med 1,5 timme med liraglutid för båda substanserna. Ingen kliniskt relevant effekt visades för den totala exponeringen för vare sig etinylestradiol eller levonorgestrel. Den preventiva effekten förväntas därför vara oförändrad vid samtidig administrering av liraglutid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Xultophy, insulin degludek eller liraglutid hos gravida kvinnor. Om en patient önskar bli gravid eller en graviditet inträffar ska behandlingen med Xultophy sättas ut.

Reproduktionsstudier på djur med insulin degludek har inte visat på några skillnader mellan insulin degludek och humant insulin med avseende på embryotoxicitet eller teratogenicitet. Djurstudier med liraglutid har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Amning

Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Xultophy under amning. Det är inte känt om insulin degludek eller liraglutid utsöndras i bröstmjölken. Eftersom erfarenhet saknas ska Xultophy inte användas under amning.

Hos råttor utsöndrades insulin degludek i mjölken. Koncentrationen i mjölken var lägre än i plasma. Djurstudier har visat att utsöndringen av liraglutid och metaboliter med liknande struktur i mjölk är låg. Prekliniska studier med liraglutid har visat en behandlingsrelaterad minskning av den neonatala tillväxten hos diande rättungar (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Det finns ingen klinisk erfarenhet av Xultophy avseende fertilitet.

Reproduktionsstudier på djur med insulin degludek har inte visat några skadliga effekter på fertiliteten. Frånsett en liten minskning av antalet levande implantat tyder djurförsök med liraglutid inte på direkta skadliga effekter på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patientens koncentrations- och reaktionsförmåga kan försämrats till följd av hypoglykemi. Detta kan innebära en risk i situationer där denna förmåga är särskilt viktig (t ex när man kör bil eller använder maskiner).

Patienter måste rådas att försöka undvika hypoglykemi vid bilkörning. Detta gäller särskilt patienter som ofta drabbas av hypoglykemi eller har svårt att känna igen de tidiga varningssignalerna vid hypoglykemi. I dessa fall bör man överväga lämpligheten av bilkörning.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Det kliniska utvecklingsprogrammet för Xultophy omfattade cirka 1 900 patienter under behandling med Xultophy.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under behandlingen med Xultophy var hypoglykemi och biverkningar i magtarmkanalen (se avsnittet "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan).

Biverkningslista i tabellform

Biverkningar associerade med Xultophy listas i nedanstående tabell efter organsystem och frekvens. Frekvenskategorierna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar som rapporterades i kontrollerade fas 3-studier

MedDRA klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mindre vanliga	Urticaria
	Mindre vanliga	Överkänslighet
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hypoglykemi
	Vanliga	Nedsatt aptit
	Mindre vanliga	Dehydrering
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dysgeusi
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, diarré, kräkningar, förstoppning, dyspepsi, gastrit, magsmärtor, gastroesofagal refluxsjukdom, bukspänning
	Mindre vanliga	Rapningar, flatulens
	Ingen känd frekvens	Pankreatit (inklusive nekrotiserande pankreatit) Fördröjd magsäckstömning† Tarmobstruktion†
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Kolelitis
	Mindre vanliga	Kolecystit
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag
	Mindre vanliga	Klåda
	Mindre vanliga	Förvärvat lipodystrofi
	Ingen känd frekvens	Kutan amyloidos†
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Reaktion vid injektionsstället
	Ingen känd frekvens	Perifert ödem
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt lipas
	Vanliga	Förhöjt amylas
	Mindre vanliga	Ökad hjärtfrekvens

† Biverkningar rapporterade efter marknadsföring

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypoglykemi

Hypoglykemi kan uppstå om dosen av Xultophy är högre än vad som behövs. Allvarlig hypoglykemi kan leda till medvetslöshet och/eller konvulsioner och kan orsaka tillfällig eller permanent nedsättning av hjärnfunktionen eller till och med dödsfall. Symtomen på hypoglykemi uppstår vanligtvis plötsligt. De kan omfatta kallsvettningar, sval blek hy, matthet, nervositet eller tremor, oro, ovanlig trötthet eller svaghet, förvirring, koncentrationssvårigheter, dåsighet, uttalad hunger, synförändringar, huvudvärk, illamående och hjärklappning. Frekvenser för hypoglykemi finns i avsnitt 5.1.

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner (manifesterade i form av tecken och symtom som urticaria (0,3 % av de patienter som behandlades med Xultophy), utslag (0,7%), klåda (0,5%) och/eller svullnad i ansiktet (0,2%)) har rapporterats för Xultophy. Ett fåtal fall av anafylaktiska reaktioner med även andra symtom såsom hypotoni, hjärklappning, andnöd och ödem har rapporterats efter att liraglutid godkänts för försäljning. Anafylaktiska reaktioner kan vara potentiellt livshotande.

Biverkningar i magtarmkanalen

Biverkningar i magtarmkanalen kan förekomma oftare i början av behandlingen med Xultophy men avtar vanligtvis efter ett par dagar eller veckor vid fortsatt behandling. Illamående rapporterades hos 7,8% av patienterna och var övergående för de flesta patienter. Andelen patienter som rapporterade illamående per vecka någon gång under behandlingen var lägre än 4%. Diarré och kräkningar rapporterades hos 7,5% respektive 3,9% av patienterna. Frekvensen för illamående och diarré var "Vanliga" för Xultophy och "Mycket vanliga" för liraglutid. Därutöver har förstoppning, dyspepsi, gastrit, magsmärtor, gastroesofagal refluxsjukdom, bukspänning, rapningar, flatulens och nedsatt aptit rapporterats hos upp till 3,6% av patienterna under behandling med Xultophy.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället (inklusive hematom, smärta, blödning, erytem, knutor, svullnad, missfärgning, klåda, värmekänsla samt knöl vid injektionsstället) har rapporterats hos 2,6% av patienterna under behandling med Xultophy. Dessa reaktioner var vanligtvis lindriga och övergående och försvann normalt vid fortsatt behandling.

Hud och subkutan vävnad

Lipodystrofi (inklusive lipohypertrofi, lipoatrofi) och kutan amyloidos kan förekomma vid injektionsstället och fördröja den lokala insulinabsorptionen. Kontinuerlig växling av injektionsställe inom det angivna injektionsområdet kan bidra till att minska eller förhindra dessa reaktioner (se avsnitt 4.4).

Ökad hjärtfrekvens

En genomsnittlig ökning av hjärtfrekvensen från baseline med 2 eller 3 hjärtslag per minut har observerats i kliniska prövningar med Xultophy. I LEADER-studien befanns inte den ökade hjärtfrekvensen ha någon långsiktig klinisk betydelse för risken för kardiovaskulära händelser med liraglutid (en komponent i Xultophy) (se avsnitt 5.1).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns endast begränsade data beträffande överdosering av Xultophy.

Hypoglykemi kan utvecklas om patienten får en högre dos av Xultophy än vad som behövs:

- Lindrig hypoglykemi kan behandlas genom peroral administrering av glukos eller med produkter innehållande socker. Det rekommenderas därför att patienter med diabetes alltid bär med sig sockerhaltiga produkter.
- Allvarlig hypoglykemi, där patienten inte klarar att behandla sig själv, kan behandlas med glukagon, som ges intramuskulärt, subkutant eller intranasalt av en person som lärt sig tekniken, eller med glukos som ges intravenöst av läkare eller sjuksköterska. Glukos måste ges intravenöst, om patienten inte svarar på glukagon inom 10–15 minuter. När patienten återfår medvetandet rekommenderas att kolhydrater ges peroralt för att förhindra återfall.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel. Insuliner och analoger för injektion, långverkande. ATC-kod: A10AE56

Verkningsmekanism

Xultophy är en kombinationsprodukt som består av insulin degludek och liraglutid med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen.

Insulin degludek är ett basinsulin som bildar lösliga multihexamerer vid subkutan injektion. Därmed skapas en depå varifrån insulin degludek långsamt och kontinuerligt absorberas i blodet, vilket ger den jämna och stabila glukossänkande effekten hos insulin degludek med låg dag-till-dag-variation i insulinets effekt.

Insulin degludek binds specifikt till receptorn för humant insulin och ger samma farmakologiska effekt som humant insulin.

Den blodglukossänkande effekten hos insulin degludek beror på att glukosupptaget underlättas då insulin binds till receptorer på muskel- och fettceller, samt på att glukosutsöndring från levern samtidigt hämmas.

Liraglutid är en analog till glukagonliknande peptid 1 (GLP-1-analog) med 97% sekvenshomologi till human GLP-1 som binder till och aktiverar GLP-1-receptorn (GLP-1R). Vid subkutan administrering bygger den fördröjda verkningsprofilen på tre mekanismer: självaggregering som leder till långsam absorption, bindning till albumin samt ökad enzymatisk stabilitet mot dipeptidylpeptidas-IV (DPP-IV) och neutrala endopeptidasenzymer (NEP), vilket leder till lång halveringstid i plasma.

Liraglutid verkar genom en särskild interaktion med GLP-1-receptorer och förbättrar den glykemiska kontrollen genom att sänka nivåerna av fastglukos och postprandiellt blodglukos. Liraglutid stimulerar insulinutsöndringen och minskar olämpligt hög utsöndring av glukagon på ett glukosberoende sätt. Det medför att vid höga blodglukosvärden stimuleras insulinutsöndringen och glukagonutsöndringen hämmas. Vid hypoglykemi fungerar det omvänt så att liraglutid minskar insulinutsöndringen och inte hämmar glukagonutsöndringen. I den blodglukossänkande mekanismen ingår även en mindre fördröjning av magsäckens tömning.

Liraglutid ger minskad kroppsvikt och kroppsfettmassa genom mekanismer som ger minskad hunger och sänkt energiintag.

GLP-1 är en fysiologisk regulator av aptit och matintag, men den exakta verkningsmekanismen är inte helt känd. I djurstudier ledde perifer administrering av liraglutid till upptag i specifika regioner av hjärnan som är inblandade i aptitreglering, där liraglutid via specifik aktivering av GLP-1R ökade huvudsignaler för mättnad och minskade huvudsignaler för hunger, vilket ledde till en lägre kroppsvikt.

GLP-1-receptorer uttrycks också på specifika ställen i hjärtat, blodkärlen, immunsystemet och njurarna. I musmodeller med ateroskleros förebyggde liraglutid aortaplackprogression och minskade plackinflammation. Liraglutid hade dessutom en fördelaktig effekt på plasmalipider. Liraglutid minskade inte plackstorleken av redan etablerat plack.

Farmakodynamisk effekt

Xultophy har en stabil farmakodynamisk profil med en verkningsstid som motsvarar en kombination av verkningsprofilerna för insulin degludek och liraglutid. Därför kan Xultophy administreras en gång dagligen, vid valfri tidpunkt med eller utan måltid. Xultophy förbättrar den glykemiska kontrollen genom en upprätthållen minskning av fasteplasmaglukos och postprandiellt glukos efter alla måltider.

Minskningen av postprandiellt glukos fastställdes i en 4 timmars delstudie med standardiserad måltidstest av patienter med okontrollerad diabetes som använde metformin enbart eller i kombination med pioglitazon. Xultophy minskade postprandiellt plasmaglukos (medelvärde över 4 timmar) i betydligt högre grad än insulin degludek, medan likartat resultat erhöles jämfört med liraglutid.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt av Xultophy utvärderades i sju randomiserade, kontrollerade, parallell-grupps fas-3-prövningar i olika populationer av försökspersoner med typ 2 diabetes definierade genom tidigare antidiabetika-behandling. Jämförda läkemedelsbehandlingar innefattade basinsulin, behandling med GLP-1-receptoragonist, placebo och en basal bolusregim. Prövningarna pågick under 26 veckor, och mellan 199 till 833 patienter randomiserades till Xultophy. En studie förlängdes till 52 veckor. I samtliga prövningar gavs startdos enligt produktresumén och en titreringsregim med två dosjusteringstillfällen per vecka användes för Xultophy (se Tabell 2). Samma titreringsalgoritm tillämpades för jämförelseläkemedel av basinsulin. I sex prövningar visade Xultophy på kliniska och statistiskt signifikanta förbättringar i glykemisk kontroll jämfört med jämförelseläkemedlen, mätt på glykerat hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), medan en prövning visade på en liknande minskning i HbA_{1c} i båda behandlingsarmarna.

Tabell 2 Titring av Xultophy

Plasmaglukos före frukost*		Dosjustering (två gånger i veckan)
mmol/l	mg/dl	Xultophy (dossteg)
< 4,0	< 72	-2
4,0-5,0	72-90	0
> 5,0	> 90	+2

*Plasmaglukos uppmätt av patienten. I prövningen som undersökte Xultophy i tillägg till sulfonureid var målet 4,0-6,0 mmol/l.

- Glykemisk kontroll

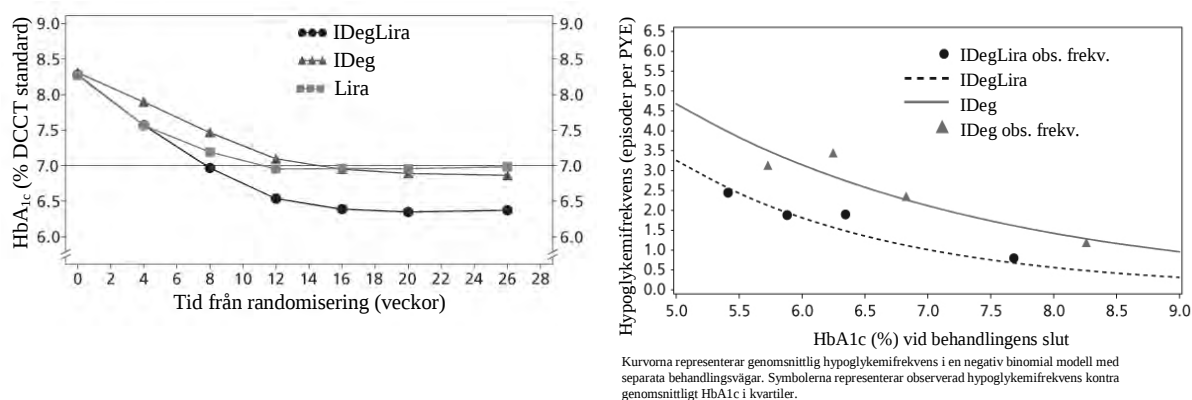
Tilläggsbehandling till peroral glukossänkande läkemedel

Tillägg av Xultophy till enbart metformin eller i kombination med pioglitazon i en randomiserad, kontrollerad, öppen prövning under 26 veckor resulterade i att 60,4% av de patienter som behandlades med Xultophy uppnådde målet på HbA_{1c} < 7% DCCT standard utan någon bekräftad episod av hypoglykemi efter 26 veckors behandling. Andelen var betydligt högre än den som observerades med insulin degludek (40,9%, oddskvot 2,28, p< 0,0001) och likartad den som observerades med liraglutid (57,7%, oddskvot 1,13, p=0,3184). De viktigaste resultaten av prövningen visas i Figur 1 och Tabell 3.

Frekvensen av bekräftad hypoglykemi var lägre med Xultophy än med insulin degludek oavsett glykemisk kontroll, se Figur 1. Frekvensen per patientår av exponering (andelen patienter i procent) för allvarlig hypoglykemi, definierad som en episod där patienten behövde hjälp av en annan person, var 0,01 (2 patienter av 825) för Xultophy, 0,01 (2 patienter av 412) för insulin degludek och 0,00 (0 patienter av 412) för liraglutid. Frekvensen för nattliga episoder med hypoglykemi var likartad vid behandling med Xultophy jämfört med insulin degludek.

Patienter som behandlades med Xultophy hade i regel färre gastrointestinala biverkningar än patienter som behandlades med liraglutid. Detta kan bero på att dosökningen av liraglutidkomponenten är långsammare under behandlingsstarten vid användning av Xultophy än vid användning av enbart liraglutid.

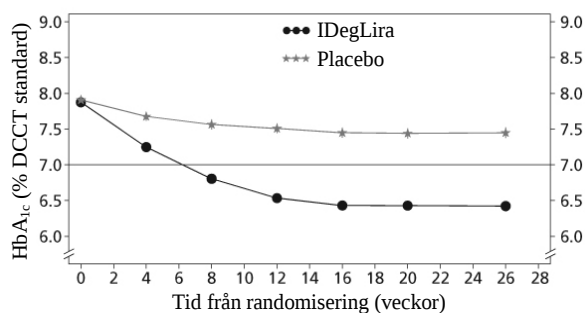
Effekt och säkerhet för Xultophy upprätthölls under upp till 52 veckors behandling. Minskningen av HbA_{1c} från baseline till 52 veckor var 1,84% DCCT standard med Xultophy med en beräknad behandlingsskillnad på -0,65% DCCT standard jämfört med liraglutid (p< 0,0001) och -0,46% DCCT standard jämfört med insulin degludek (p< 0,0001). Viktminskningen var 0,4 kg med en beräknad behandlingsskillnad mellan Xultophy och insulin degludek på -2,80 kg (p< 0,0001). Frekvensen för bekräftad hypoglykemi var fortsatt 1,8 episoder per patientår av exponering med en signifikant lägre total risk för bekräftad hypoglykemi jämfört med insulin degludek.



IDegLira=Xultophy, IDeg=insulin degludek, Lira=liraglutide, obs. frekv.=observerad frekvens, PYE=patientår av exponering

Figur 1 Genomsnittligt HbA_{1c} (% DCCT standard) per behandlingsvecka (vänster) och frekvens för bekräftad hypoglykemi per patientår av exponering kontra genomsnittligt HbA_{1c} (% DCCT standard) (höger) hos patienter med dåligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som behandlades med metformin enbart eller i kombination med pioglitazon

Xultophy som tillägg till sulfonureid enbart eller i kombination med metformin studerades i en 26-veckors randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind prövning. De viktigaste resultaten av prövningen visas i Figur 2 och Tabell 3.



IDegLira=Xultophy

Figur 2 Genomsnittligt HbA_{1c} (% DCCT standard) per behandlingsvecka hos patienter med dåligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som behandlades med sulfonureid enbart eller i kombination med metformin

Frekvensen per patientår av exponering (andelen patienter i procent) av allvarlig hypoglykemi var 0,02 (2 patienter av 288) för Xultophy och 0,00 (0 patienter av 146) för placebo.

Tabell 3 Resultat vid 26-veckor – Tilläggsbehandling till perorala glukossänkande läkemedel

	Tilläggsbehandling till metformin ± pioglitazon			Tilläggsbehandling till sulfonureid ± metformin	
	Xultophy	Insulin degludek	Liraglutid	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (% DCCT standard)					
Baseline→Prövningens slut	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7,0	7,9→6,4	7,9→7,4
Genomsnittlig förändring	-1,91	-1,44	-1,28	-1,45	-0,46
Beräknad skillnad		-0,47 ^{AB} [-0,58; -0,36]	-0,64 ^{AB} [-0,75; -0,53]		-1,02 ^{AB} [-1,18; -0,87]
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} < 7% DCCT standard					
Alla patienter	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8
Beräknad oddskvot		2,38 ^B [1,78; 3,18]	3,26 ^B [2,45; 4,33]		11,95 ^B [7,22; 19,77]

	Tilläggsbehandling till metformin ± pioglitazon			Tilläggsbehandling till sulfonureid ± metformin	
	Xultophy	Insulin degludek	Liraglutid	Xultophy	Placebo
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} ≤ 6,5% DCCT standard Alla patienter Beräknad oddskvot	69,7	47,5 2,82 ^B [2,17; 3,67]	41,1 3,98 ^B [3,05; 5,18]	64,0	12,3 16,36 ^B [9,05; 29,56]
Frekvens av bekräftad hypoglykemi* per patientår av exponering (andelen patienter i procent) Beräknad kvot	1,80 (31,9%)	2,57 (38,6%) 0,68 ^{AC} [0,53; 0,87]	0,22 (6,8%) 7,61 ^B [5,17; 11,21]	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1%) 3,74 ^B [2,28; 6,13]
Kroppsvikt (kg) Baseline→Prövningens slut Genomsnittlig förändring Beräknad skillnad	87,2→86,7 -0,5	87,4→89,0 1,6 -2,22 ^{AB} [-2,64; -1,80]	87,4→84,4 -3,0 2,44 ^B [-2,02; 2,86]	87,2→87,7 0,5	89,3→88,3 -1,0 1,48 ^B [0,90; 2,06]
FPG (mmol/l) Baseline→Prövningens slut Genomsnittlig förändring Beräknad skillnad	9,2→5,6 -3,62	9,4→5,8 -3,61 -0,17 [-0,41; 0,07]	9,0→7,3 -1,75 -1,76 ^B [2,0; -1,53]	9,1→6,5 -2,60	9,1→8,8 -0,31 -2,30 ^B [-2,72; -1,89]
Dos vid prövningens slut Insulin degludek (enheter) Liraglutid (mg) Beräknad skillnad, insulin degludek-dos	38 1,4	53 - -14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]	- 1,8	28 1,0	- - -

Värden vid baseline, prövningens slut och förändring är observerade värden; LOCF (last observation carried forward). Det 95-procentiga konfidensintervallet redovisas i "[]".

*Bekräftad hypoglykemi definieras som allvarlig hypoglykemi (episod där patienten behöver hjälp av en annan person) och/eller lindrig hypoglykemi (plasmaglukos < 3,1 mmol/l utan hänsyn till symtom)

^A Endpoints med bekräftad bättre effekt för Xultophy än för jämförelseläkemedlet

^B p < 0,0001

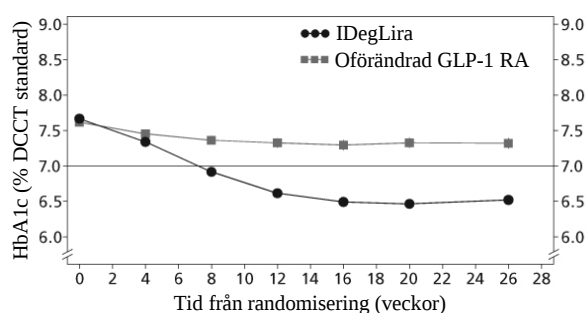
^C p < 0,05

I en öppen prövning som jämförde effekt och säkerhet av Xultophy och insulin glargin 100 enheter/ml, båda som tillägg till SGLT2-hämmare ± peroral diabetesbehandling, var Xultophy överlägsen insulin glargin i att reducera genomsnittligt HbA_{1c} efter 26 veckor med 1,9% DCCT standard (från 8,2% DCCT standard till 6,3% DCCT standard) jämfört med 1,7% DCCT standard (från 8,4% DCCT standard till 6,7% DCCT standard) med en beräknad behandlingsskillnad på -0,36% DCCT standard [-0,50; -0,21]. Jämfört med baseline, resulterade Xultophy i en oförändrad genomsnittlig kroppsvikt jämfört med en genomsnittlig viktökning om 2,0 kg för patienter som behandlades med insulin glargin (beräknad behandlingsskillnad -1,92 kg [95% KI: -2,64; -1,19]). Andelen patienter som upplevde allvarlig eller blodglukosbekräftad symtomatisk hypoglykemi var 12,9% i gruppen som behandlats med Xultophy och 19,5% i gruppen som behandlats med insulin glargin (beräknad behandlingsskvot 0,42 [95% KI: 0,23; 0,75]). Den genomsnittliga dagliga insulindosen vid prövningens slut var 36 enheter för patienter som behandlats med Xultophy och 54 enheter för patienter som behandlats med insulin glargin.

Övergång från behandling med GLP-1 receptoragonist

Övergång från behandling med GLP-1-receptoragonist till Xultophy jämfört med oförändrad behandling med GLP-1 receptoragonist (dosering enligt produktresumé), studerades i en 26-veckors randomiserad, öppen prövning med patienter med dåligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som behandlades med enbart GLP-1 receptoragonist och metformin (74,2%) eller i kombination med pioglitazon (2,5%), sulfonureid (21,2%) eller båda (2,1%).

De viktigaste resultaten av prövningen visas i Figur 3 och Tabell 4.



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

Figur 3 Genomsnittligt HbA_{1c} (% DCCT standard) per behandlingsvecka hos patienter med otillräckligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som behandlades med GLP-1-receptoragonister

Frekvensen per patientår av exponering (andelen patienter i procent) av allvarlig hypoglykemi var 0,01 (1 patient av 291) för Xultophy och 0,00 (0 patienter av 199) för GLP-1-receptoragonister.

Tabell 4 Resultat vid 26-veckor – Övergång från GLP-1 receptoragonister

	Övergång från GLP-1 receptoragonist	
	Xultophy	GLP-1 receptoragonist
N	292	146
HbA_{1c} (% DCCT standard)		
Baseline→Prövningens slut	7,8→6,4	7,7→7,4
Genomsnittlig förändring	-1,3	-0,3
Beräknad skillnad		-0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} < 7% DCCT standard	75,3	35,6
Alla patienter		6,84 ^B [4,28; 10,94]
Beräknad oddskvot		
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} ≤ 6.5% DCCT standard	63,0	22,6
Alla patienter		7,53 ^B [4,58; 12,38]
Beräknad oddskvot		
Frekvens av bekräftad hypoglykemi* per patientår av exponering (andelen patienter i procent)	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%)
Beräknad kvot		25,36 ^B [10,63; 60,51]
Kroppsvikt (kg)		
Baseline→Prövningens slut	95,6→97,5	95,5→94,7
Genomsnittlig förändring	2,0	-0,8
Beräknad skillnad		2,89 ^B [2,17; 3,62]
FPG (mmol/L)		
Baseline→Prövningens slut	9,0→6,0	9,4→8,8
Genomsnittlig förändring	-2,98	-0,60
Beräknad skillnad		-2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Dos vid prövningens slut	43	Dosen GLP-1 receptoragonist skulle vara oförändrad jämfört med baseline
Insulin degludek (enheter)	1,6	
Liraglutid (mg)		
Beräknad skillnad, insulin degludek dos		

Värden vid baseline, prövningens slut och förändring är observerade värden; LOCF (last observation carried forward). Det 95-procentiga konfidensintervallet redovisas i "[]".

*Bekräftad hypoglykemi definieras som allvarlig hypoglykemi (episod där patienten behöver hjälp av en annan person) och/eller lindrig hypoglykemi (plasmaglukos < 3,1 mmol/l utan hänsyn till symtom)

^A Endpoints med bekräftad bättre effekt för Xultophy än för jämförelseläkemedlet

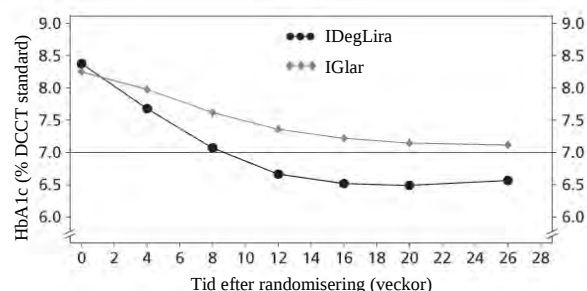
^B p < 0,001

Övergång från basinsulinbehandling

Övergång för patienter från insulin glargin (100 enheter/ml) till Xultophy eller intensifiering av insulin glargin hos patienter, otillräckligt kontrollerade med insulin glargin (20-50 enheter) och metformin, studerades i en 26 veckor lång prövning. Högsta tillåtna dos i prövningen var 50 dossteg för Xultophy medan ingen maximal dos fanns för insulin glargin. 54,3% av de patienter som behandlades med Xultophy uppnådde målet på HbA_{1c} < 7% DCCT standard utan någon bekräftad episod av

hypoglykemi jämfört med 29,4% av patienterna som behandlades med insulin glargin (oddskvot 3,24, $p < 0,001$).

De viktigaste resultaten av prövningen visas i Figur 4 och Tabell 5.

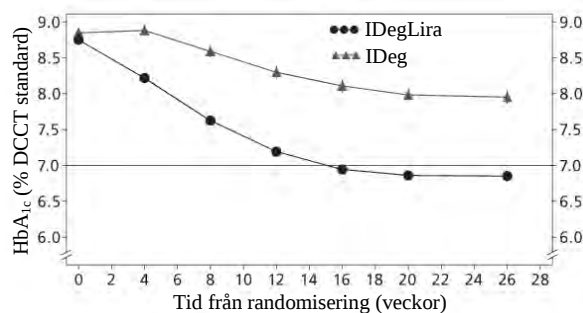


IDegLira=Xultophy, IGlar=insulin glargin

Figur 4 Genomsnittligt HbA_{1c} (% DCCT standard) per behandlingsvecka hos patienter med dåligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som behandlades med insulin glargin

Frekvensen per patientår av exponering (andelen patienter i procent) av allvarlig hypoglykemi var 0,00 (0 patienter av 278) för Xultophy och 0,01 (1 patient av 279) för insulin glargin. Frekvensen för nattliga episoder med hypoglykemi var signifikant lägre med Xultophy jämfört med insulin glargin (beräknad behandlingskvot 0,17, $p < 0,001$).

I en andra 26 veckors randomiserad, dubbelblind prövning hos otillräckligt kontrollerade patienter med basinsulin (20-40 enheter) och metformin enbart eller i kombination med sulfonureid/glinider undersöktes övergången från basinsulin till Xultophy eller insulin degludek. Basinsulin och sulfonureid/glinider sattes ut vid randomiseringen. Högsta tillåtna dos var 50 dossteg för Xultophy och 50 enheter för insulin degludek. 48,7% av patienterna behandlade med Xultophy uppnådde målet på HbA_{1c} < 7% DCCT standard utan någon bekräftad episod av hypoglykemi. Detta var en betydligt högre andel än den som observerades med insulin degludek (15,6%, oddskvot 5,57, $p < 0,0001$). De viktigaste resultaten av prövningen visas i Figur 5 och Tabell 5.



IDegLira=Xultophy, IDeg=insulin degludek

Figur 5 Genomsnittligt HbA_{1c} (% DCCT standard) per behandlingsvecka hos patienter med dåligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som behandlades med basinsulin

Frekvensen per patientår av exponering (andelen patienter i procent) för allvarlig hypoglykemi var 0,01 (1 patient av 199) för Xultophy och 0,00 (0 patienter av 199) för insulin degludek. Frekvensen för nattliga episoder med hypoglykemi var likartad vid behandling med Xultophy och insulin degludek.

Tabell 5 Resultat vid 26-veckor – Övergång från basinsulin

	Övergång från insulin glargin (100 enheter/ml)		Övergång från basinsulin (NPH, insulin detemir, insulin glargin)	
	Xultophy	Insulin glargin, ingen dosbegränsning	Xultophy	Insulin degludec, högsta tillåtna dos 50 enheter
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (% DCCT standard) Baseline→Prövningens slut Genomsnittlig förändring <i>Beräknad skillnad</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]
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} < 7% DCCT standard Alla patienter <i>Beräknad oddskvot</i>	71,6	47,0 3,45 ^B [2,36; 5,05]	60,3	23,1 5,44 ^B [3,42; 8,66]
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} ≤ 6,5% DCCT standard Alla patienter <i>Beräknad oddskvot</i>	55,4	30,8 3,29 ^B [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66 ^B [3,37; 9,51]
Frekvens av bekräftad hypoglykemi* per patientår av exponering (patienter i procent) <i>Beräknad kvot</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]
Kroppsvikt (kg) Baseline→Prövningens slut Genomsnittlig förändring <i>Beräknad skillnad</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]
FPG (mmol/l) Baseline→Prövningens slut Genomsnittlig förändring <i>Beräknad skillnad</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]
Dos vid prövningens slut Insulin (enheter) Liraglutid (mg) <i>Beräknad skillnad, basinsulindos</i>	41 1,5	66 ^D - -25,47 ^B [-28,90; -22,05]	45 1,7	45 - -0,02 [-1,88; 1,84]

Värden vid baseline, prövningens slut och förändring är observerade värden LOCF (last observation carried forward). Det 95-procentiga konfidensintervallet redovisas i "[]".

*Bekräftad hypoglykemi definieras som allvarlig hypoglykemi (episod där patienten behöver hjälp av en annan person) och/eller lindrig hypoglykemi (plasmaglukos <3,1 mmol/l utan hänsyn till symtom)

^A Endpoints med bekräftad bättre effekt för Xultophy än för jämförelseläkemedlet

^B p < 0,0001

^C p < 0,05

^D Genomsnittlig dos insulin glargin före studiestart var 32 enheter

Behandling med Xultophy jämfört med basal-bolusinsulin regim bestående av basinsulin (insulin glargin 100 enheter/ml) i kombination med bolusinsulin (insulin aspart) studerades i en 26-veckors prövning i patienter med typ 2-diabetes som var dåligt kontrollerade med insulin glargin och metformin. Minskning av HbA_{1c} var liknande i de två grupperna (medelvärde från 8,2% till 6,7% i båda grupperna). I båda grupperna uppnådde 66%-67% HbA_{1c} < 7% DCCT standard. Jämfört med tidpunkten för prövningens start var den genomsnittliga viktminskningen 0,9 kg för Xultophy och den genomsnittliga viktökningen 2,6 kg för patienter som behandlats med basal-bolusinsulin regim, och den beräknade behandlingsskillnaden var -3,57 kg [95% KI: -4,19; -2,95]. Andelen patienter som upplevde allvarliga eller symtomatiska hypoglykemier som bekräftats med blodglukosmätning var 19,8% i gruppen med Xultophy och 52,6% i gruppen med basal-bolusinsulin, och den beräknade

frekvenskvoten var 0,11 [95% KI: 0,08 -0,17]. Den totala dagliga insulindosen vid prövningens slut var 40 enheter för patienter som behandlades med Xultophy och 84 enheter (52 enheter basinsulin och 32 enheter bolusinsulin) för patienter som behandlades med basal-bolusinsulin regim.

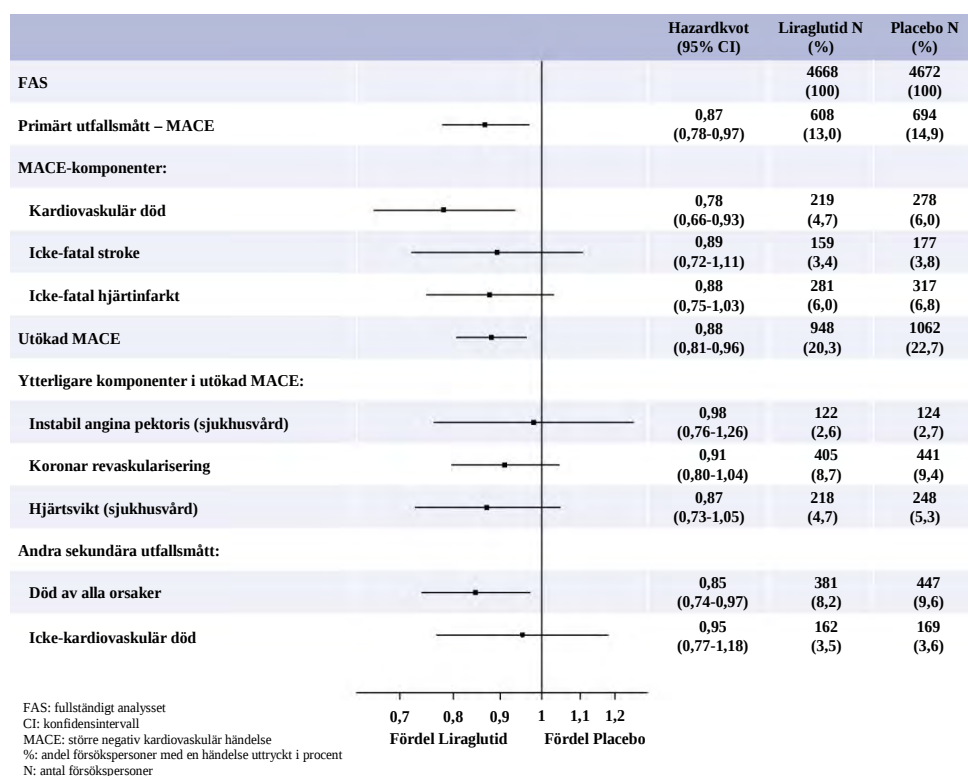
- Kardiovaskulär säkerhet

Inga kardiovaskulära utfallsstudier har genomförts med Xultophy.

Liraglutid (Victoza)

LEADER-studien (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) var en multicenter, placebokontrollerad, dubbelblind klinisk studie. 9 340 patienter randomiserades till antingen liraglutid (4 668) eller placebo (4 672), båda som tillägg till standardbehandling för HbA_{1c} och kardiovaskulära (CV) riskfaktorer. Primärt utfall eller vital status vid prövningens slut fanns tillgängligt för 99,7% respektive 99,6% av deltagarna som randomiserats till liraglutid och placebo. Observationerna pågick i minst 3,5 år och upp till som längst 5 år. Studiepopulationen innefattade patienter ≥ 65 år (n=4 329) och ≥ 75 år (n=836) och patienter med lätt (n=3 907), måttlig (n=1 934) eller svår (n=224) nedsättning av njurfunktionen. Genomsnittsåldern var 64 år och genomsnittligt BMI var 32,5 kg/m². Genomsnittlig tid med diabetes var 12,8 år.

Primärt utfallsmått var tid från randomisering till första större negativa kardiovaskulära händelse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE): kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, eller icke-fatal stroke. Liraglutid var överlägset bättre på att förebygga MACE jämfört med placebo (Figur 6).



Figur 6: Forest-diagram över analys av typer av individuella kardiovaskulära händelser – population med fullständigt analysset (FAS)

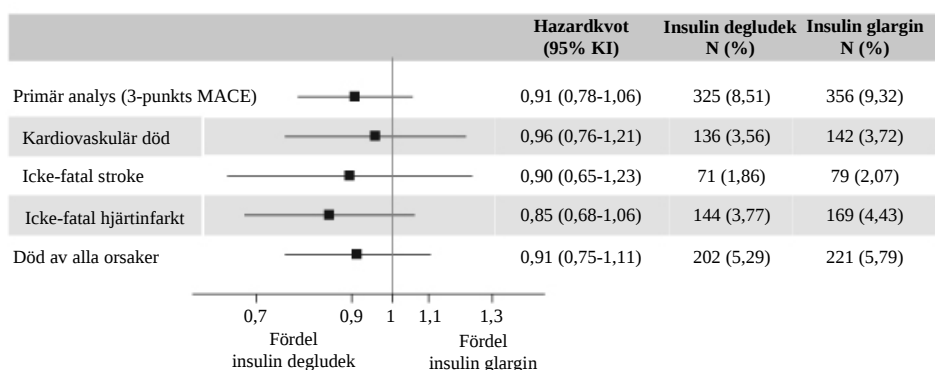
En sänkning av HbA_{1c} från studiestart till månad 36 observerades med liraglutid jämfört med placebo, som tillägg till standardbehandling (-1,16% jämfört med -0,77%; beräknad behandlingsskillnad [ETD] -0,40% [-0,45; -0,34]).

Insulin degludek (Tresiba)

DEVOTE var en randomiserad, dubbelblind, och händelsestyrd klinisk prövning med en medianvaraktighet på 2 år jämförande kardiovaskulär säkerhet av insulin degludek mot insulin glargin

(100 enheter/ml) i 7 637 patienter med typ 2-diabetes med hög risk för kardiovaskulära händelser. Den primära analysen var tid från randomisering till första inträffade 3-komponent större negativa kardiovaskulära händelse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) definierad som kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke. Prövningen var designad som en non-inferiority prövning för att utesluta en förspecifierad riskmarginal på 1,3 för MACE hazardkvot (HR) när insulin degludek jämfördes med insulin glargin. Den kardiovaskulära säkerheten för insulin degludek jämfört med insulin glargin bekräftades (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Figur 7).

Vid studiestart var HbA_{1c} 8,4% DCCT standard i båda behandlingsgrupper och efter 2 år var HbA_{1c} 7,5% DCCT standard för både insulin degludek och insulin glargin.



N: Antal försökspersoner med en första händelse som bekräftats av EAC under prövningen. %: Procent försökspersoner med en första händelse som bekräftats av EAC beräknat i förhållande till antalet randomiserade försökspersoner. EAC: Event adjudication committee. KI: 95% konfidensintervall.

Figur 7: Forest-diagram över analys av sammansatt 3-punkts MACE och individuella kardiovaskulära utfallsmått i DEVOTE

- Insulinutsöndring/betacellfunktion

Xultophy förbättrar betacellfunktionen jämfört med insulin degludek baserat på mätning med homeostasmodellen för bedömning av betacellfunktionen (HOMA-β). Förbättrad insulinutsöndring jämfört med insulin degludek som svar på ett standardiserat måltidstest sågs hos 260 patienter med typ 2-diabetes efter 52 veckors behandling. Inga data finns tillgängliga vid behandling överstigande 52 veckor.

- Blodtryck

Hos patienter med dåligt kontrollerad diabetes som behandlades med metformin enbart eller i kombination med pioglitazon minskade Xultophy genomsnittligt systoliskt blodtryck med 1,8 mmHg jämfört med en minskning på 0,7 mmHg med insulin degludek och 2,7 mmHg med liraglutid. Hos patienter som var dåligt kontrollerade med sulfonyleurea enbart eller i kombination med metformin, var minskningen 3,5 mmHg med Xultophy och 3,2 mmHg med placebo. Skillnaderna var inte statistiskt signifikanta. I tre prövningar med patienter som var dåligt kontrollerade med basinsulin, minskade systoliskt blodtryck med 5,4 mmHg med Xultophy och med 1,7 mmHg med insulin degludek, med en statistiskt signifikant beräknad behandlingsskillnad på -3,71 mmHg (p=0,0028), och minskade med 3,7 mmHg med Xultophy jämfört med 0,2 mmHg med insulin glargin, med en statistiskt signifikant beräknad behandlingsskillnad på -3,57 mmHg (p<0,001), och minskade med 4,5 mmHg med Xultophy jämfört med 1,16 mmHg med insulin glargin 100E plus insulin aspart, med en statistisk signifikant beräknad behandlingsskillnad på -3,70 mmHg (p=0,0003).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xultophy för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Totalt sett påverkades inte farmakokinetiken för insulin degludek och liraglutid på något kliniskt relevant sätt vid administrering i form av Xultophy jämfört med separata injektioner av insulin degludek och liraglutid.

I det följande redogörs för de farmakokinetiska egenskaperna för Xultophy såvida det inte anges att de data som presenteras härrör från administrering av insulin degludek respektive liraglutid enbart.

Absorption

Den totala exponeringen för insulin degludek var likvärdig efter administrering av Xultophy jämfört med insulin degludek enbart medan $C_{\max}$ var 12% högre. Den totala exponeringen för liraglutid var likvärdig efter administrering av Xultophy jämfört med liraglutid enbart, medan $C_{\max}$ var 23% lägre. Skillnaderna anses inte vara kliniskt relevanta eftersom Xultophy initieras och titreras i enlighet med varje patients individuella målvärden för blodglukos.

Exponeringen för insulin degludek och liraglutid ökade proportionellt med dosen av Xultophy inom hela dosintervallet baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

Den farmakokinetiska profilen för Xultophy är konsekvent vid dosering en gång dagligen och steady state-koncentration av insulin degludek och liraglutid uppnås efter 2-3 dagars daglig administrering.

Distribution

Insulin degludek och liraglutid binder i stor utsträckning till plasmaproteiner (> 99% respektive > 98%).

Metabolism

Insulin degludek

Insulin degludek bryts ned på liknande sätt som humant insulin. Alla metaboliter som bildas är inaktiva.

Liraglutid

Under 24 timmar efter administrering av en engångsdos radioaktivt märkt [^3H]-liraglutid till friska försökspersoner var intakt liraglutid huvudkomponenten i plasma. Två plasmametaboliter i mindre mängd påvisades ($\leq 9\%$ och $\leq 5\%$ av total radioaktivitetsexponering i plasma). Liraglutid metaboliseras på liknande sätt som stora proteiner och inget specifikt organ har identifierats som huvudsaklig elimineringsväg.

Eliminering

Halveringstiden för insulin degludek är cirka 25 timmar och halveringstiden för liraglutid är cirka 13 timmar.

Speciella populationer

Äldre patienter

Ålder hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för Xultophy baserat på resultaten av en populationsfarmakokinetisk analys av vuxna patienter upp till 83 år under behandling med Xultophy.

Kön

Kön hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för Xultophy baserat på resultaten av en populationsfarmakokinetisk analys.

Etnisk tillhörighet

Etnisk tillhörighet hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för Xultophy baserat på resultaten av en populationsfarmakokinetisk analys som inkluderade vita, svarta, indiska, asiatiska och latinamerikanska etniska grupper.

Nedsatt njurfunktion

Insulin degludek

Det finns inga skillnader i farmakokinetiken för insulin degludek mellan friska personer och patienter med nedsatt njurfunktion.

Liraglutid

Liraglutidexponeringen minskades hos patienter med nedsatt njurfunktion i jämförelse med personer med normal njurfunktion. Liraglutidexponeringen minskade med 33%, 14%, 27% respektive 26% hos patienter med lindrigt (kreatininclearance, CrCl, 50-80 ml/min), måttligt (CrCl 30-50 ml/min) och svårt (CrCl < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion respektive vid terminal njursvikt som kräver dialys. I en 26-veckors klinisk studie hade på liknande sätt patienter med typ 2-diabetes och måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30-59 ml/min) 26% lägre liraglutidexponering vid jämförelse med en separat studie inkluderande patienter med typ 2-diabetes med normal njurfunktion eller lindrigt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Insulin degludek

Det finns inga skillnader i farmakokinetiken för insulin degludek mellan friska personer och patienter med nedsatt leverfunktion.

Liraglutid

Farmakokinetiken för liraglutid utvärderades för patienter med varierande grad av nedsatt leverfunktion i en studie med engångsdoser. Liraglutidexponeringen minskade med 13-23% hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med friska försökspersoner. Exponeringen var signifikant lägre (44%) hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass > 9).

Pediatrik population

Inga studier har utförts av Xultophy med barn och ungdomar under 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det prekliniska utvecklingsprogrammet för insulin degludek/liraglutid inkluderade pivotala kombinationstoxicitetstudier som pågick i upp till 90 dagar i en enkel relevant djurart (Wistar-råtta) som stöd till det kliniska utvecklingsprogrammet. Lokal tolerans bedömdes hos kanin och gris.

Säkerhetsdata från gängse studier visade inte någon säkerhetsrisk för människa baserat på studier avseende toxicitet vid upprepade doser.

Lokala vävnadsreaktioner i de båda studierna av kanin och gris begränsade sig till lindriga till måttliga inflammatoriska reaktioner.

Inga studier har utförts med kombinationen insulin degludek/liraglutid för att utvärdera karcinogenicitet, mutagenicitet eller nedsatt fertilitet. Följande data baseras på studier med insulin degludek och liraglutid var för sig.

Insulin degludek

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda säkerhetsrisker för människa. Förhållandet mellan mitogen och metabol effekt för insulin degludek är oförändrat jämfört med humant insulin.

Liraglutid

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet eller gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Icke-letala tumörer i sköldkörteln C-celler påträffades vid 2-års karcinogenicitetsstudier på råtta och mus. Hos råtta sågs ingen NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). Inga sådana tumörer påträffades hos apa vid behandling under 20 månader. Förekomsten hos gnagare beror på en icke-gentoxisk, specifik GLP-1-receptormedierad mekanism som gnagare är särskilt känsliga för. Sannolikt är relevansen för människa låg, men kan inte helt uteslutas. Inga andra behandlingsrelaterade tumörer har påträffats.

Djurstudier indikerade inga direkta reproduktionstoxikologiska effekter men vid de högsta doserna ökade antalet förekomster av tidig embryodöd. Behandling med liraglutid under mellersta delen av dräktigheten resulterade i viktnedgång för modern och minskad tillväxt för fostret med obestämda effekter på revbenen hos råtta och missbildningar i skelettet hos kanin. Den neonatala tillväxten var reducerad hos råtta under den tid de exponerades för liraglutid och kvarstod efter avvänjningsperioden vid de högsta doserna. Det är okänt om den reducerade tillväxten hos ungarna orsakades av minskat diande på grund av en direkt GLP-1-effekt eller av reducerad mjölkproduktion på grund av minskat kaloriintag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol
Fenol
Zinkacetat
Saltsyra (för pH-justering)
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Substanser som tillsätts till Xultophy kan leda till nedbrytning av de aktiva substanserna.

Xultophy får aldrig tillsättas till infusionslösningar.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter öppnande är läkemedlet hållbart i 21 dagar vid förvaring vid en temperatur på högst 30 °C. Läkemedlet ska kasseras 21 dagar efter öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Före öppnande: Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Placeras inte nära kylelementet. Får ej frysas. Förvara den förfyllda injektionspennan med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt.

Efter öppnande: Förvaras vid högst 30 °C eller i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas. Förvara den förfyllda injektionspennan med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

3 ml injektionsvätska i en cylinderampull (typ I-glas) med kolv (halobutyl) och förslutning (halobutyl/polyisopren) i en förfylld injektionspenna av multidostyp tillverkad i polypropen, polykarbonat och akrylnitrilbutadienstyren som kastas när den är tom.

Förpackningsstorlekar: 1, 3 och 5 samt multipelförpackning med 10 (2 förp. x 5) förfyllda injektionspennor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den förfyllda injektionspennan är utformad för att användas med NovoTwist eller NovoFine injektionsnålar med längder på upp till 8 mm och så tunna som ner till 32 G.

Den förfyllda injektionspennan är endast avsedd för personligt bruk.

Xultophy får endast användas om lösningen är klar och färglös.

Xultophy som varit fryst får inte användas.

En ny injektionsnål måste alltid sättas på före varje användning. Nålar får aldrig återanvändas. Patienten bör kassera injektionsnålen efter varje injektion.

I händelse av tilltäppta nålar, måste patienterna följa instruktionerna som beskrivs i bruksanvisningen som medföljer bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

En utförlig bruksanvisning finns i bipacksedeln.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 18 september 2014
Datum för den senaste förnyelsen: 8 juli 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Novo Nordisk A/S
Halla Allé, Kalundborg, 4400, Danmark

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter (PSURs)**

Kraven för att lämna in PSURs för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska före lansering tillhandahålla utbildningsmaterial till målgruppen läkare och sjuksköterskor som förväntas vara inblandade i behandling och handhavande av patienter med diabetes samt alla farmaceuter som förväntas lämna ut Xultophy.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens med den nationella myndigheten i alla medlemsstater om utbildningsmaterialets slutgiltiga innehåll och distributionssätt samt en kommunikationsplan före distribution av utbildningsmaterialet i medlemsstaten.

Utbildningsmaterialets syfte är att öka medvetenheten om det faktum att Xultophy innehåller en fast kombination av insulin degludek och liraglutid (GLP-1 baserad substans) och minimera risken för medicineringsfel med Xultophy.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att sjuk- och hälsovårdspersonal informeras om att alla patienter som ordinerats Xultophy ska instrueras i korrekt användning av den förfyllda injektionspennan innan ordination och utlämning av Xultophy.

Utbildningsmaterialet ska innehålla:

- Produktresumé och bipacksedel

- Broschyr för sjuk- och hälsovårdspersonal innehållande följande huvudpunkter:

- preparatet innehåller en fast kombination av insulin degludek och liraglutid (GLP-1 baserad substans) som innebär en ny paradigm att behandla patienter med typ 2-diabetes. I detta sammanhang ska relevanta försiktighetsmått angivna i produktresumén framhållas.
- en tydlig förklaring av doseringen av preparatet och betydelsen av ordet "dossteg"- med hänvisning till dosen av varje komponent för varje dossteg.
- en påminnelse om nödvändigheten att rapportera alla medicineringsfel oavsett om de lett till en önskad händelse eller inte.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xultophy 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml injektionsvätska, lösning
insulin degludek + liraglutid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje förfylld injektionspenna innehåller 300 enheter insulin degludek och 10,8 mg liraglutid i 3 ml lösning
1 ml lösning innehåller 100 enheter insulin degludek och 3,6 mg liraglutid
Ett dossteg innehåller 1 enhet insulin degludek och 0,036 mg liraglutid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Glycerol, fenol, zinkacetat, saltsyra och natriumhydroxid (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1x3 ml

3x3 ml

5x3 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rekommenderas att användas med engångsnålarna NovoTwist eller NovoFine
Injektionsnålar medföljer inte
Läs bipacksedeln före användning
Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd endast lösning som är klar och färglös
Endast avsedd för personligt bruk
Dra inte upp lösning från injektionspennan

8. UTGÅNGSDATUM

EXP/

Efter öppnande: Används inom 21 dagar

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

Får ej frysas

Efter öppnande: Förvaras vid högst 30 °C eller i kylskåp

Förvara pennan med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera injektionsnålen efter varje injektion

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/947/001 1 förfylld injektionspenna

EU/1/14/947/002 3 förfyllda injektionspennor

EU/1/14/947/003 5 förfyllda injektionspennor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xultophy

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING– TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckning

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING–I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSPENNANS ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Xultophy 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml injektionsvätska, lösning
insulin degludec + liraglutide
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP/

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

3 ml

6. ÖVRIGT

Novo Nordisk A/S

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**ETIKETT PÅ MULTIPLEFÖRPACKNING (med blue box)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xultophy 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml injektionsvätska, lösning
insulin degludek + liraglutid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje förfylld injektionspenna innehåller 300 enheter insulin degludek och 10,8 mg liraglutid i 3 ml lösning
1 ml lösning innehåller 100 enheter insulin degludek och 3,6 mg liraglutid
Ett dossteg innehåller 1 enhet insulin degludek och 0,036 mg liraglutid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Glycerol, fenol, zinkacetat, saltsyra och natriumhydroxid (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Multipelförpackning: 10 (2 förp. med 5 st) 3 ml förfyllda injektionspennor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rekommenderas att användas med engångsnålarna NovoTwist eller NovoFine
Injektionsnålar medföljer inte
Läs bipacksedeln före användning
Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd endast lösning som är klar och färglös
Endast avsedd för personligt bruk
Dra inte upp lösning från injektionspennan

8. UTGÅNGSDATUM

EXP/

Efter öppnande: Används inom 21 dagar

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

Får ej frysas

Efter öppnande: Förvaras vid högst 30 °C eller i kylskåp

Förvara pennan med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera injektionsnålen efter varje injektion

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/947/004 10 (2x5) förfyllda injektionspennor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xultophy

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING– TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckning

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING–I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

KARTONG TILL MULTIPELFÖRPACKNING (utan blue box)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Xultophy 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml injektionsvätska, lösning
insulin degludek + liraglutid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

Varje förfylld injektionspenna innehåller 300 enheter insulin degludek och 10,8 mg liraglutid i 3 ml lösning
1 ml lösning innehåller 100 enheter insulin degludek och 3,6 mg liraglutid
Ett dossteg innehåller 1 enhet insulin degludek och 0,036 mg liraglutid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Glycerol, fenol, zinkacetat, saltsyra och natriumhydroxid (för pH-justering) och vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

5 förfyllda injektionspennor à 3 ml. Del av multipelförpackning får ej säljas separat

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Rekommenderas att användas med engångsnålarna NovoTwist eller NovoFine
Injektionsnålar medföljer inte
Läs bipacksedeln före användning
Subkutan användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd endast lösning som är klar och färglös
Endast avsedd för personligt bruk
Dra inte upp lösning från injektionspennan

8. UTGÅNGSDATUM

EXP/

Efter öppnande: Används inom 21 dagar

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

Får ej frysas

Efter öppnande: Förvaras vid högst 30 °C eller i kylskåp

Förvara pennan med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera injektionsnålen efter varje injektion

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/14/947/004 10 (2x5) förfyllda injektionspennor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xultophy

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING– TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING–I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Xultophy 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml injektionsvätska, lösning insulin degludek + liraglutid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xultophy är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Xultophy
3. Hur du använder Xultophy
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xultophy ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xultophy är och vad det används för

Vad Xultophy används för

Xultophy används för att förbättra glukosnivån (sockerhalten) i blodet hos vuxna patienter med diabetes mellitus typ 2. Du har diabetes därför att din kropp:

- inte producerar tillräckligt med insulin för att kontrollera sockerhalten i blodet eller
- inte kan använda insulinet som den ska.

Hur Xultophy verkar

Xultophy innehåller två aktiva substanser som hjälper din kropp att kontrollera blodsockret:

- insulin degludek - ett långverkande basinsulin som sänker blodsockerhalten.
- liraglutid - en "GLP-1-analog" som hjälper kroppen att producera mer insulin vid måltider och som sänker mängden socker som produceras i kroppen.

Xultophy och läkemedel mot diabetes i tablettform

Xultophy används med läkemedel mot diabetes i tablettform (t ex metformin, pioglitazon och sulfonureider). Det ordinerar när behandling med dessa läkemedel (använda enbart eller i kombination med GLP-1-behandling eller basinsulin) inte är tillräcklig för att kontrollera blodsockerhalten.

Om du behandlas med GLP-1

Du ska avbryta din GLP-1-behandling innan du börjar med Xultophy.

Om du använder insulin

Du ska avbryta din insulinbehandling innan du börjar med Xultophy.

2. Vad du behöver veta innan du använder Xultophy

Använd inte Xultophy

- om du är allergisk mot insulin degludek, liraglutid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Xultophy.

- Om du även tar en sulfonureid (till exempel glimepirid eller glibenklamid), kommer din läkare eventuellt att minska din dos av sulfonureiden beroende på ditt blodsockervärde.
- Använd inte Xultophy om du har typ 1-diabetes eller om du har så kallad ketoacidosis (ett tillstånd då syra ansamlas i blodet).
- Användning av Xultophy rekommenderas inte hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom eller långsam magsäckstömning (diabetesrelaterad gastropares).

Var särskilt uppmärksam på följande när du använder Xultophy:

- lågt blodsocker (hypoglykemi) - om ditt blodsocker är lågt ska du följa råden i avsnitt 4 "Lågt blodsocker (hypoglykemi)".
- högt blodsocker (hyperglykemi) - om ditt blodsocker är högt ska du följa råden i avsnitt 4 "Högt blodsocker (hyperglykemi)".
- Försäkra dig om att du använder rätt läkemedel - Kontrollera alltid injektionspennans etikett före varje injektion, för att undvika förväxling av Xultophy med andra preparat.

Viktig information innan du använder detta läkemedel:

Tala om för din läkare om du:

- har problem med ögonen. En snabb förbättring av blodsockerkontrollen kan göra att diabetesrelaterade ögonproblem tillfälligt försämras. På lång sikt kan förbättringen av blodsockerkontrollen lindra ögonproblemen.
- har eller har haft en sköldkörtelsjukdom.

Viktig information under tiden du använder detta läkemedel:

- om du har svår värk i magen och värken inte går över så ska du tala om det för din läkare - detta kan vara ett tecken på inflammation i bukspottkörteln (akut pankreatit).
- uttorkning (vätskeförlust från kroppen) kan inträffa om du mår illa, kräks eller har diarré. Det är då viktigt att dricka mycket för att återställa kroppens vätskebalans.

Hudförändringar vid injektionsstället

För att bidra till att förhindra förändringar i fettvävnaden under huden, t.ex. hudförtjockning, hudskrimpning eller knutor under huden, ska du hela tiden växla injektionsställe. Det kan hända att insulinet inte fungerar lika bra om du injicerar i ett område med knutor eller i ett förtjockat eller skrimpat område (se avsnitt 3 "Hur du använder Xultophy"). Kontakta läkaren om du märker hudförändringar på injektionsstället och innan du byter injektionsställe om du för tillfället injicerar i ett påverkat område. Läkaren kan råda dig att kontrollera blodsockret oftare och att justera din insulindos eller dos av andra diabetesläkemedel.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar. Det finns ingen erfarenhet av behandling med Xultophy hos barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Xultophy

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Vissa läkemedel påverkar din blodsockernivå och det kan innebära att din dos av Xultophy behöver ändras.

Här nedan följer en lista över de vanligaste läkemedel som kan påverka din behandling med Xultophy.

Din blodsockernivå kan sjunka om du tar:

- andra läkemedel mot diabetes (tabletter eller som injektion)
- sulfonamider - mot infektioner
- anabola steroider - t ex testosteron
- betablockerare - mot högt blodtryck. De kan göra det svårare att känna igen varningssignalerna för lågt blodsocker (se avsnitt 4, Varningssignaler vid lågt blodsocker - dessa kan komma

- plötsligt)
- acetylsalicylsyra (och läkemedel som kallas salicylater) - mot smärta och lindrig feber
- MAO-hämmare - mot depression
- ACE-hämmare - mot vissa hjärtproblem eller högt blodtryck.

Din blodsockernivå kan höjas om du tar:

- danazol - ett läkemedel som påverkar ägglossningen
- perorala antikonceptionsmedel (p-piller) - för födelsekontroll
- sköldkörtelhormoner - mot sköldkörtelsjukdom
- tillväxthormon - mot låga nivåer av tillväxthormon
- läkemedel som kallas glukokortikoider, t ex kortison - mot inflammationer
- läkemedel som kallas sympatomimetika, t ex adrenalin, salbutamol eller terbutalin - mot astma
- vätskedrivande läkemedel som kallas tiazider - mot högt blodtryck eller om din kropp behåller för mycket vätska (vätskeansamling).

Oktreotid och lanreotid - används för behandling av akromegali (en ovanlig sjukdom med överproduktion av tillväxthormon). Dessa kan höja eller sänka din blodsockernivå.

Pioglitazon - tabletter för behandling av diabetes mellitus typ 2. Vissa patienter som haft typ 2-diabetes och hjärtsjukdom under många år eller tidigare stroke utvecklade hjärtsvikt vid behandling med pioglitazon och insulin. Informera läkare omedelbart om du får tecken på hjärtsvikt såsom oväntad andnöd, snabb viktökning eller lokal svullnad (ödem).

Warfarin och andra blodförtunnande läkemedel - läkemedel som används för att förhindra att blodet koagulerar. Tala om för din läkare om du tar warfarin eller andra blodförtunnande medel eftersom du i sådana fall kan behöva lämna blodprov oftare för att mäta hur tjockt blodet är (kallas för INR-test).

Xultophy och alkohol

Ditt behov av Xultophy kan förändras om du dricker alkohol. Blodsockernivån kan antingen höjas eller sänkas. Du bör därför kontrollera din blodsockernivå oftare än vanligt.

Graviditet och amning

Du ska inte använda Xultophy om du är gravid eller planerar att bli gravid. Tala om för din läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn. Det är inte känt om Xultophy påverkar barnet.

Du ska inte använda Xultophy om du ammar. Det är inte känt om Xultophy passerar över till bröstmjolk.

Körförmåga och användning av maskiner

Lågt eller högt blodsocker kan påverka din förmåga att köra bil eller att använda verktyg eller maskiner. Lågt eller högt blodsocker kan påverka din koncentrations- och reaktionsförmåga. Detta kan vara farligt för dig själv och andra. Fråga läkare om du bör köra bil:

- om du ofta får lågt blodsockernivå
- om du tycker det är svårt att känna igen tecken på lågt blodsockernivå.

Viktig information om några innehållsämnen i Xultophy

Xultophy innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. det är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Xultophy

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Om du är blind eller har nedsatt syn och inte kan läsa dosräknaren på pennan, ska du inte använda injektionspennan utan hjälp. Ta hjälp av någon som har god syn och vet hur man använder den förfyllda injektionspennan med Xultophy.

Din läkare talar om för dig:

- hur mycket Xultophy du behöver varje dag
- när du behöver kontrollera din blodsockernivå
- hur du justerar dosen.

Dosen av Xultophy administreras i ”dossteg”. Dosräknaren på injektionspennan visar antalet dossteg.

Doseringstidpunkt

- Använd Xultophy en gång dagligen, lämpligen vid samma tidpunkt varje dag. Välj den tidpunkt på dagen som passar dig bäst.
- Om du inte kan använda Xultophy vid samma tidpunkt varje dag så kan du ändra tidpunkten för när du använder Xultophy. Se till att det går minst 8 timmar mellan doserna.
- Xultophy måste inte tas i samband med måltid.
- Följ alltid läkarens anvisningar om dos och dosjustering.
- Om du vill ändra dina kostvanor så ska du först rådgöra med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska, eftersom ändrade kostvanor kan ändra ditt behov av Xultophy.

Hur Xultophy ska hanteras

Xultophy är en förfylld injektionspenna med dosväljare.

- Xultophy administreras i ”dossteg”. Dosräknaren på injektionspennan visar antalet dossteg.
- Ett dossteg innehåller 1 enhet insulin degludek och 0,036 mg liraglutid.
- Maximal daglig dos av Xultophy är 50 dossteg (50 enheter insulin degludek och 1,8 mg liraglutid).

Läs noga bruksanvisningen för Xultophy på andra sidan av denna bipacksedel och använd injektionspennan enligt anvisningarna.

Kontrollera alltid etiketten på injektionspennan innan du injicerar läkemedlet för att försäkra dig om att du använder rätt injektionspenna.

Hur du injicerar

Innan du använder Xultophy för första gången kommer läkaren eller sjuksköterskan att visa dig hur du ska injicera.

- Xultophy ges som en injektion under huden (subkutan). Det får inte injiceras i en ven eller muskel.
- De bästa ställen att injicera på är framsidan av låren, överarmarna eller framsidan av midjan (buken).
- Växla injektionsställe inom området där du injicerar varje dag för att minska risken för att det bildas knölar eller gropar i huden (se avsnitt 4).
- Använd alltid en ny injektionsnål för varje injektion. Återanvändning av nålar kan öka risken för tilltäppta nålar och leda till felaktig dosering. Kassera nålen på ett säkert sätt efter varje användning.
- För att undvika feldoseringar och möjlig överdosering, använd inte en spruta för att ta ut lösningen från pennan.

En detaljerad bruksanvisning finns på andra sidan av denna bipacksedel.

Använd inte Xultophy:

- Om injektionspennan har skadats eller inte har förvarats korrekt (se avsnitt 5).
- Om den vätska som du kan se genom injektionspennans fönster inte är klar och färglös.

Användning till äldre patienter (65 år eller äldre)

Xultophy kan användas av äldre patienter, men du kan behöva kontrollera din blodsockernivå oftare om du är äldre. Tala med läkaren om förändringar av din dos.

Om du har problem med njurarna eller levern

Om du har problem med njurarna eller levern, kan du behöva kontrollera din blodsockernivå oftare. Tala med läkaren om förändringar av din dos.

Om du har använt för stor mängd av Xultophy

Om du har använt för stor mängd av Xultophy så kan ditt blodsocker bli lågt (hypoglykemi) eller så kan du må illa och kräkas. Om ditt blodsocker blir lågt så ska du följa råden i avsnitt 4 "Lågt blodsocker (hypoglykemi)".

Om du har glömt att använda Xultophy

Om du glömmer en dos ska du injicera den missade dosen när du upptäcker misstaget, men försäkra dig om att det är minst 8 timmar mellan doserna. Om du upptäcker att du har missat den föregående dosen, när det är dags att ta nästa planerade dos, ska du inte ta dubbel dos.

Om du slutar att använda Xultophy

Sluta inte att använda Xultophy utan att först tala med läkare. Om du slutar att använda Xultophy kan det leda till mycket högt blodsocker. Följ råden i avsnitt 4 "Högt blodsocker (hyperglykemi)".

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande allvarliga biverkningar kan förekomma med detta läkemedel:

- Lågt blodsocker (mycket vanligt: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare).
Om din blodsockernivå blir låg kan det hända att du blir medvetslös. Allvarlig hypoglykemi kan ge hjärnskador och vara livshotande. Om du har tecken på lågt blodsocker (insulinkänning) så ska du omedelbart se till att blodsockernivån höjs. Följ råden i "Lågt blodsocker (hypoglykemi)" längre ner i detta avsnitt.
- Allvarlig allergisk reaktion (anafylaktisk reaktion) (ingen känd frekvens: frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data).
Om du får en allvarlig allergisk reaktion mot något av innehållsämnen i Xultophy så ska du sluta att använda Xultophy och uppsöka läkare omedelbart. Tecknen på en allvarlig allergisk reaktion är att:
 - lokala reaktioner sprids till andra delar av kroppen
 - du känner dig plötsligt sjuk och svettas
 - du har svårt att andas
 - du får hjärtklappning eller känner dig yr.

Hudförändringar på injektionsstället

Om du injicerar insulin på samma ställe kan fettvävnaden antingen skrupna (lipoatrofi) eller förtjockas (lipohypertrofi) (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare). Knutor under huden kan också orsakas av ansamling av ett protein som kallas amyloid (kutan amyloidos. Hur ofta detta förekommer är inte känt). Det kan hända att insulinet inte fungerar lika bra om du injicerar i ett område med knutor eller i ett förtjockat eller skrupnat område. Byt injektionsställe för varje injektion för att förhindra dessa hudförändringar.

Andra biverkningar omfattar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Yrsel.
- Minskad aptit, illamående och kräkningar, diarré, förstoppning, matsmältningsbesvär (dyspepsi), magkatarr (gastrit), magont, halsbränna och uppblåsthet. Dessa är i regel övergående och försvinner efter några dagar eller veckor.
- Reaktioner vid injektionsstället. Tecknen kan bland annat vara blåmärken, blödningar, smärta,

rodnad, nässelutslag, svullnad eller klåda. Dessa går i regel över efter några dagar. Gå till läkaren om de inte försvinner efter några veckor. Sluta använda Xultophy och uppsök läkare omedelbart om reaktionerna blir allvarliga.

- Ökning av bukspottkörtelenzym, såsom lipas och amylas.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- Nässelutslag (röda upphöjningar i huden som ibland kliar).
- Allergiska reaktioner (överkänslighet) t.ex. utslag, klåda och svullnad i ansiktet.
- Uttorkning (vätskeförlust från kroppen) - det är viktigt att dricka mycket för att återställa kroppens vätskebalans.
- Rapningar och gaser i magen (flatulens).
- Utslag.
- Klåda.
- Ökad hjärtfrekvens.
- Gallsten.
- Inflammerad gallblåsa
- Förändring i hur saker smakar.

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Inflammation i bukspottkörteln (pankreatit).
- Fördröjning av magsäckstömningen
- Svullnad i armar eller ben (perifert ödem) - när du inleder behandlingen kan det ansamlas mer vätska än normalt i kroppen. Detta orsakar svullnad runt vristerna och andra leder. Oftast är det kortvarigt.
- Tarmobstruktion. En allvarlig form av förstoppning med ytterligare symtom såsom magsmärta, uppblåsthet, kräkningar etc.

Allmänna besvär av diabetesbehandling

► **Lågt blodsocker (hypoglykemi)**

Du kan få lågt blodsocker om du:

- dricker alkohol
- motionerar mer än vanligt
- äter för lite eller hoppar över måltider
- använder för stor mängd av Xultophy.

Varningssignaler vid lågt blodsocker – dessa kan komma plötsligt

Huvudvärk, sluddrigt tal, hjärtklappning, kallsvettning, sval och blek hud, illamående, stark hungerkänsla, darrningar, nervositet eller oroskänslor, ovanlig trötthet, svaghet och dåsighet eller förvirring, koncentrationssvårigheter, kortvarig synförändring.

Så gör du om du får lågt blodsocker:

- Ät druvsockertabletter eller något annat mellanmål som innehåller mycket socker - som godis, kakor eller fruktjuice. (Ha alltid med dig druvsockertabletter eller mellanmål med mycket socker i för säkerhets skull.)
- Kontrollera om möjligt ditt blodsocker och vila. Du kan behöva kontrollera ditt blodsocker mer än en gång, eftersom förbättringen av ditt blodsockervärde inte alltid sker med en gång.
- När symtomen på lågt blodsocker har försvunnit eller när din blodsockernivå har stabiliserats ska du fortsätta som vanligt med behandlingen.

Så bör andra göra om du förlorar medvetandet:

Berätta för alla som du umgås med att du har diabetes. Berätta för dem vad som kan hända om ditt blodsocker blir lågt, t ex att du kan förlora medvetandet.

Berätta för dem att om du skulle förlora medvetandet måste de göra följande:

- vända dig på sidan
- genast se till att du får läkarvård
- **inte** ge dig något att äta eller dricka eftersom du kan kvävas.

Du kan återfå medvetandet snabbare om du får glukagon. En sådan injektion får bara ges av en person som känner till hur man använder det.

- Om du får glukagon kommer du att behöva socker eller ett mellanmål som innehåller socker, så snart du återfår medvetandet.
- Om du inte reagerar på glukagonbehandlingen måste du behandlas på sjukhus.
- Om allvarligt lågt blodsocker inte behandlas kan det med tiden orsaka hjärnskador. Dessa kan bli kort- eller långvariga. Lågt blodsocker kan till och med orsaka dödsfall.

Tala med läkare om:

- du har fått så lågt blodsocker att du förlorat medvetandet
- du har använt glukagon
- du har haft lågt blodsocker flera gånger den senaste tiden.

Dosen för dina injektioner med Xultophy, dina måltider eller motionsvanor kan behöva ändras.

► Högst blodsocker (hyperglykemi)

Du kan få högt blodsocker om du:

- dricker alkohol
- motionerar mindre än vanligt
- äter mer än vanligt
- får en infektion eller feber
- inte har använt tillräckligt med Xultophy, regelbundet använder mindre Xultophy än du behöver, glömmer att använda Xultophy eller slutar att använda Xultophy utan att först tala med läkaren.

Varningssignaler vid högt blodsocker - dessa uppstår oftast gradvis

Rodnande torr hud; dåsighet eller trötthet; muntorrhet, fruktligt andedräkt (acetonliknande); täta urinträngningar, törst; aptitlöshet, illamående eller kräkningar.

Dessa tecken kan tyda på ett mycket allvarligt tillstånd som kallas ketoacidosis. Det innebär en ansamling av syra i blodet eftersom kroppen bryter ner fett istället för socker. Om det inte behandlas kan det leda till diabeteskoma och så småningom död.

Så gör du om du får högt blodsocker:

- Testa din blodsockernivå.
- Gör ett ketontest på blodet eller urinen.
- Sök vård omedelbart.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xultophy ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionspennans etikett och kartong efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Före första användning

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Placeras inte nära kylelementet. Får ej frysas.

Under användning

Får ej frysas. Du kan ta med dig Xultophy och förvara det i rumstemperatur (högst 30 °C) eller i kylskåp (2 °C - 8 °C) i upp till 21 dagar. Kastas 21 dagar efter öppnande.

För att skydda den förfyllda injektionspennan mot ljus ska du alltid sätta på pennhuven när du inte använder den.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**Innehållsdeklaration**

- De aktiva substanserna är insulin degludek och liraglutid. Varje ml lösning innehåller 100 enheter insulin degludek och 3,6 mg liraglutid. Varje oanvänd förfylld injektionspenna (3 ml) innehåller 300 enheter insulin degludek och 10,8 mg liraglutid.
- Övriga innehållsämnen är glycerol, fenol, zinkacetat, saltsyra och natriumhydroxid (för pH-justerings) och vatten för injektionsvätskor. Se också avsnitt 2 "Viktig information om några innehållsämnen i Xultophy" för information om natrium.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xultophy är en klar och färglös lösning.

Förpackningsstorlekar: 1, 3 och 5 samt multipelförpackning med 10 (2 förp. x 5) förfyllda injektionspennor på 3 ml. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danmark

Vänd på bladet och läs anvisningarna för hur du ska använda den förfyllda injektionspennan.

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu/>.

Bruksanvisning för Xultophy 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml, injektionsvätska, lösning

Läs nedanstående instruktioner noga innan du använder Xultophy förfylld injektionspenna.

Innan du använder injektionspennan måste du få utbildning av en läkare eller sjuksköterska.

Börja med att **kontrollera att injektionspennan innehåller Xultophy 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml**.

Titta därefter på bilderna nedan för att lära känna injektionspennans och injektionsnålens olika delar.

Om du är blind eller har svåra synproblem och inte kan läsa dosräknaren på pennan, ska du inte använda injektionspennan utan hjälp. Ta hjälp av någon som har god syn och vet hur man använder Xultophy förfylld injektionspenna.

Xultophy är ett läkemedel som innehåller insulin degludek och liraglutid. Xultophy administreras i ”dossteg”. Ett dossteg innehåller 1 enhet insulin degludek + 0,036 mg liraglutid.

Injektionspennan är förfylld och försedd med dosväljare. Den innehåller 3 ml lösning av Xultophy. Du kan välja doser från:

- 1 dossteg
- till **maximalt 50 dossteg** (50 enheter insulin degludek + 1,8 mg liraglutid)

Injektionspennan ger doser i steg om 1 dossteg.

Dosen får inte omvandlas. Antalet dossteg du väljer motsvaras av det värde som visas i dosräknaren.

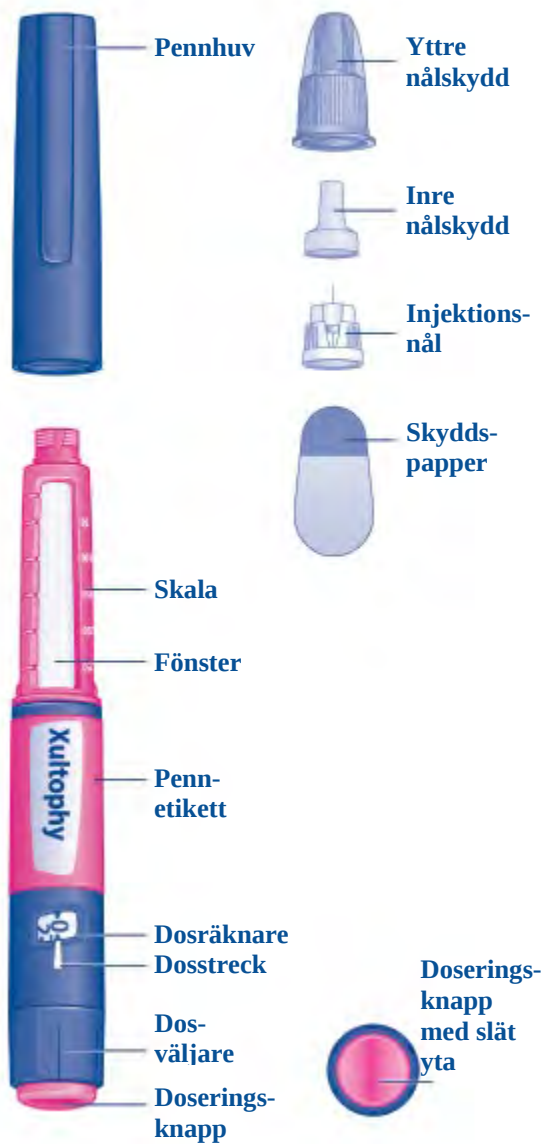
Injektionspennan är utformad för att användas tillsammans med NovoTwist eller NovoFine engångsnålar upp till en längd av 8 mm och så tunna som ner till 32 G. Injektionsnålar medföljer inte i förpackningen.



Viktig information

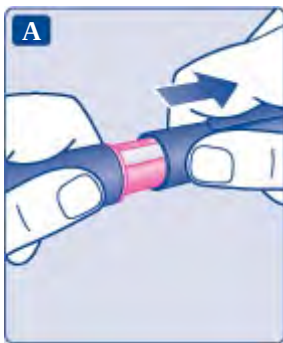
Läs dessa upplysningar noggrant eftersom de är viktiga för att kunna använda injektionspennan på ett säkert sätt.

Xultophy förfylld injektionspenna och injektionsnål (exempel)



1 Förbereda injektionspennan med en ny nål

- **Kontrollera namnet och den färgkodade etiketten** på injektionspennan för att vara säker på att det är Xultophy. Detta är särskilt viktigt om du tar mer än en typ av injektionsläkemedel. Användning av fel läkemedel kan skada din hälsa.
- **Ta av pennhuv.**



- **Kontrollera att lösningen i pennan är klar och färglös.** Titta i injektionspennans fönster. Om lösningen ser grumlig ut så ska du inte använda pennan.



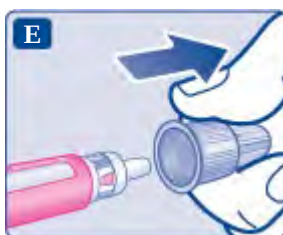
- **Ta en ny injektionsnål** och dra bort skyddspappret.



- **Tryck in injektionsnålen rakt i pennan. Skruva tills den sitter fast.**



- **Dra av det yttre nålskyddet och spara det till senare.** Du kommer att behöva det efter injektionen för att kunna ta bort injektionsnålen från pennan på ett säkert sätt.



- **Dra av det inre nålskyddet och kasta det.** Om du försöker sätta tillbaka det så kan du råka sticka dig på injektionsnålen. En droppe lösning kan synas på nålspetsen. Detta är normalt, men du måste ändå kontrollera flödet.
Vänta med att sätta i en ny nål i injektionspennan tills du är redo att ta injektionen.

- ⚠ **Använd alltid en ny injektionsnål vid varje injektion.**
Detta för att förhindra tilltäppta injektionsnålar, kontaminering, infektion och feldosering.
- ⚠ **Använd aldrig en böjd eller skadad injektionsnål.**



2 Kontrollera flödet

- **Ställ in dosväljaren på 2 dossteg.** Kontrollera att dosräknaren visar 2.
- Dosräknaren och dosstrecket visar hur många dossteg du har valt av Xultophy.



- Håll pennan med injektionsnålen uppåt.
- Knacka försiktigt på toppen av pennan** några gånger så att eventuella luftbubblor stiger uppåt.



- **Håll doseringsknappen intryckt** tills dosräknaren står på 0.
Nollan måste vara i linje med dosstrecket.
En droppe lösning ska synas på nålspetsen.

En liten droppe kan finnas kvar på nålspetsen men den injiceras inte.

Om det inte syns någon droppe ska du upprepa steg **2A** till **2C** upp till sex gånger. Om det fortfarande inte syns någon droppe ska du byta injektionsnål och upprepa steg **2A** till **2C** en gång till.

Om det fortfarande inte syns någon droppe av lösningen ska du kassera pennan och använda en ny.

! **Se till att det alltid syns en droppe** på nålspetsen innan du injicerar. Då kan du vara säker på att lösningen har ett flöde.

Om det inte syns någon droppe kommer du **inte** att injicera något läkemedel även om dosräknaren rör sig. **Detta kan vara ett tecken på att injektionsnålen är tilltäppt eller skadad.**

! **Det är viktigt att du alltid kontrollerar flödet före en injektion.** Om du inte kontrollerar flödet så kanske du får i dig för lite läkemedel eller inget läkemedel alls. Detta kan leda till högt blodsocker.



3 Välj dos

- **Vrid på dosväljaren för att välja den dos som du behöver.**

Dosräknaren visar dosen i dossteg.

Om du väljer fel dos kan du vrida dosväljaren framåt eller bakåt för att få rätt dos.

Du kan ställa in pennan på maximalt 50 dossteg.

Du ändrar antalet dossteg med hjälp av dosväljaren.

Det är bara dosräknaren och dosstrecket som visar hur många dossteg du väljer per dos.

Du kan välja upp till 50 dossteg per dos. När pennan innehåller mindre än 50 dossteg stannar dosräknaren på det antal dossteg som finns kvar.

Dosväljaren klickar på olika sätt när du vrider den framåt, bakåt eller förbi det antal dossteg som finns kvar. Räkna inte pennans klickljud.

! **Använd alltid dosräknaren och dosstrecket för att se hur många dossteg du har valt innan du injicerar läkemedlet.**

Räkna inte pennans klickljud. Om du väljer och injicerar fel dos så kan blodsockernivån antingen bli hög eller låg.

Använd inte skalan på injektionspennan. Den visar bara ungefär hur mycket lösning som finns kvar i pennan.



Hur mycket lösning finns det kvar?

- **Injektionspennans skala** visar **ungefär** hur mycket lösning som finns kvar i pennan.



- **Om du vill se exakt hur mycket lösning som finns kvar** ska du använda dosräknaren: Vrid dosväljaren tills **dosräknaren stannar**. Om den visar 50, finns det **minst 50** dossteg kvar i pennan. Om den visar **mindre än 50**, visar siffran det antal dossteg som finns kvar i pennan.
- Om du behöver mer läkemedel än det antal dossteg som finns kvar i pennan kan du dela upp dosen på två olika pennor.

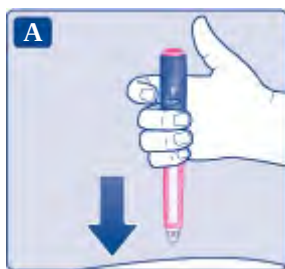
⚠ Var mycket noggrann så att du räknar rätt om du ska dela upp dosen. Om du är tveksam bör du ta hela dosen med en ny penna. Om du delar dosen på fel sätt så injicerar du antingen för lite eller för mycket läkemedel. Då kan du antingen få högt eller lågt blodsocker.



4 Injicera dosen

- **För in injektionsnålen i huden** såsom läkaren eller sjuksköterskan har visat dig.
- **Kontrollera att du kan se dosräknaren.** Täck inte över dosräknaren med fingrarna. Detta kan

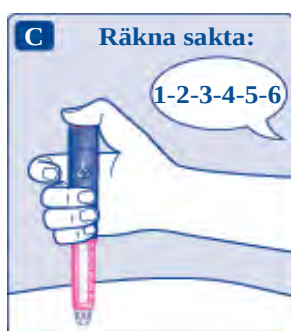
avbryta injektionen.



- **Håll doseringsknappen intryckt tills dosräknaren står på 0.**
Nollan måste vara i linje med dosstrecket. Därefter kan du höra eller känna ett klick.



- **Håll kvar nålen i huden när dosräknaren har kommit till 0 och räkna sakta till 6.**
- Om du tar bort nålen tidigare så kan det hända att det kommer ut en stråle av lösningen från nålspetsen. I sådana fall har du inte fått en full dos och bör därför kontrollera ditt blodsockervärde oftare än vanligt.



- **Ta bort injektionsnålen från huden.**
Om det sipprar ut blod vid injektionsstället, tryck lite lätt. Gnugga inte området.

Det kan synas en droppe lösning vid nålspetsen efter injektionen. Detta är normalt och påverkar inte dosen.

- ⚠ **Håll alltid ett öga på dosräknaren för att se hur många dossteg du injicerar.** Håll dosknappen intryckt tills dosräknaren visar 0. Om dosräknaren inte går tillbaka till 0 så har du inte fått full dos, vilket kan ge dig högt blodsocker.

Så här märker du om injektionsnålen är tilltäppt eller skadad.

- Om siffran 0 inte visas i dosräknaren när du har tryckt kontinuerligt på dosknappen så kan det hända att du använder en nål som är tilltäppt eller skadad.
- I sådana fall har du **inte** fått **något** läkemedel alls, trots att dosräknaren har rört sig från den dos du ställde in från början.

Så här gör du om injektionsnålen är tilltäppt.

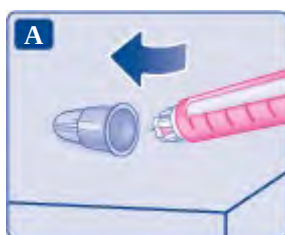
Byt nålen enligt anvisningarna i avsnitt 5. Upprepa sedan anvisningarna från avsnitt 1: Förbereda injektionspennan med en ny nål. Se till att du väljer hela den dos du behöver.

Vidrör aldrig dosräknaren under injektionen. Detta kan avbryta injektionen.

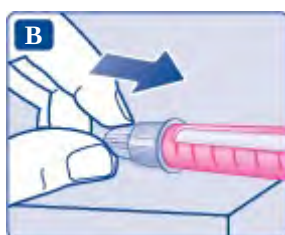


5 Efter injektionen

- **För in nålspetsen i det yttre nålskyddet** på en plan yta utan att röra vid injektionsnålen eller det yttre skyddet.



- När injektionsnålen är täckt, **för du försiktigt på det yttre nålskyddet helt och hållet.**
- **Skruva bort injektionsnålen** och kassera den på ett säkert sätt enligt anvisningar från läkare eller sjuksköterska.



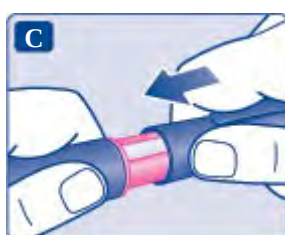
- **Sätt tillbaka pennhuven på pennan** efter varje användning för att skydda lösningen mot ljus.

Kassera alltid injektionsnålen efter varje injektion så att injektionsnålen du använder är vass och för att slippa tilltäppta injektionsnålar. Om injektionsnålen är tilltäppt kommer du **inte** att injicera något läkemedel.

När pennan är tom ska du kassera den **utan** injektionsnål, enligt anvisningar från läkare, sjuksköterska, apotekspersonal eller lokala myndigheter.

⚠ Försök aldrig sätta tillbaka det inre nålskyddet på injektionsnålen. Du kan sticka dig på injektionsnålen.

⚠ Ta alltid bort injektionsnålen från pennan efter varje injektion. Detta kan förhindra tilltäppta injektionsnålar, kontaminering, infektion, läckage av lösningen och feldosering.





Ytterligare viktig information

- **Se till att alltid ha med en extra injektionspenna och nya injektionsnålar** i händelse av förlust eller skada.
- Du bör alltid förvara pennan och injektionsnålarna **utom syn- och räckhåll för andra**, särskilt barn.
- **Dela aldrig din penna** med någon annan. Ditt läkemedel kan vara skadligt för deras hälsa.
- **Dela aldrig dina injektionsnålar** med någon annan. Det kan orsaka korsinfektion.
- Vårdgivare måste **vara mycket försiktiga vid hantering av använda injektionsnålar** för att förhindra stickskador och korsinfektion.

Ta hand om din injektionspenna

- **Lämna inte pennan i bilen** eller på någon annan plats där den kan bli för varm eller för kall.
- **Pennan får förvaras vid högst 30 °C.**
- **Utsätt inte pennan för damm, smuts eller vätska.**
- **Du får inte tvätta, blötlägga eller smörja pennan.** Om det behövs kan du rengöra den med ett mildt rengöringsmedel och en fuktig trasa.
- **Se till att inte tappa pennan** och låt den inte slås mot en hård yta.
Om du tappar den eller misstänker något problem bör du sätta på en ny injektionsnål och kontrollera flödet innan du injicerar.
- **Försök inte fylla pennan på nytt.** När den är tom måste den kasseras.
- **Försök inte att reparera** eller ta isär pennan.