

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xultophy 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 100 enheter insulin degludec* og 3,6 mg liraglutid*.

*Fremstilt i *Saccharomyces cerevisiae* ved rekombinant DNA-teknologi.

Én ferdigfylt penn inneholder 3 ml som tilsvarer 300 enheter insulin degludec og 10,8 mg liraglutid.

Ett dosetrinn inneholder 1 enhet insulin degludec og 0,036 mg liraglutid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs, isoton oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Xultophy er indisert til behandling av voksne med utilstrekkelig kontrollert diabetes mellitus type 2 for å forbedre glykemisk kontroll som tillegg til diett, fysisk aktivitet og andre orale legemidler til behandling av diabetes. For resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekt på glykemisk kontroll og populasjoner som ble undersøkt, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Xultophy gis én gang daglig ved subkutan administrasjon. Xultophy kan administreres når som helst i løpet av dagen, fortrinnsvis på samme tidspunkt hver dag.

Xultophy skal doseres i overensstemmelse med pasientens individuelle behov. Det anbefales å optimalisere glykemisk kontroll ved hjelp av dosejustering basert på fastende plasmaglukose.

Det kan være nødvendig å justere dosen hvis pasienten øker sin fysiske aktivitet, endrer sitt vanlige kosthold eller hvis pasienten har annen samtidig sykdom.

Pasienter som glemmer en dose, anbefales å ta den når de oppdager det, og deretter gjenoppta det vanlige doseregimet med én daglig dose. Det skal alltid være minst 8 timer mellom injeksjonene. Dette gjelder også når administrasjon på samme tidspunkt hver dag ikke er mulig.

Xultophy administreres som dosetrinn. Ett dosetrinn inneholder 1 enhet insulin degludec og 0,036 mg liraglutid. Den ferdigfylte pennen kan gi fra 1 til 50 dosetrinn i én injeksjon, i trinn på ett dosetrinn. Maksimal daglig dose av Xultophy er 50 dosetrinn (50 enheter insulin degludec og 1,8 mg liraglutid). Dosetelleren på pennen viser antall dosetrinn.

Tillegg til orale glukosesenkende legemidler

Anbefalt startdose av Xultophy er 10 dosetrinn (10 enheter insulin degludec og 0,36 mg liraglutid).

Xultophy kan gis i tillegg til eksisterende oral antidiabetesbehandling. Når Xultophy gis i tillegg til behandling med sulfonylurea, bør det vurderes å redusere dosen med sulfonylurea (se pkt. 4.4).

Overgang fra GLP-1-reseptoragonist

Behandling med GLP-1-reseptoragonist skal seponeres før behandling med Xultophy påbegynnes. Ved overgang fra en GLP-1-reseptoragonist, er anbefalt startdose av Xultophy 16 dosetrinn (16 enheter insulin degludec og 0,6 mg liraglutid) (se pkt. 5.1). Den anbefalte startdosen skal ikke overskrides. Hvis det er overgang fra en langtidsvirkende GLP-1-reseptoragonist (f.eks. dosering én gang ukentlig), skal det tas hensyn til den forlengede effekten. Behandling med Xultophy skal initieres på det tidspunktet som den neste dosen av den langtidsvirkende GLP-1-reseptoragonisten skulle ha blitt tatt. Det anbefales streng glukosekontroll i overgangsperioden og i de påfølgende ukene.

Overgang fra ethvert insulinregime som inkluderer en basalinsulinkomponent

Behandling med andre insulinregimer skal seponeres før behandling med Xultophy påbegynnes. Ved overgang fra annen insulinbehandling som inkluderer en basalinsulinkomponent, er anbefalt startdose av Xultophy 16 dosetrinn (16 enheter insulin degludec og 0,6 mg liraglutid) (se pkt. 4.4 og 5.1). Den anbefalte startdosen skal ikke overskrides, men kan reduseres for unngå hypoglykemi i enkelte tilfeller. Det anbefales streng glukosekontroll i overgangsperioden og i de påfølgende ukene.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter (≥ 65 år)

Xultophy kan brukes av eldre pasienter. Måling av glukose må intensiveres, og dosen justeres individuelt.

Nedsatt nyrefunksjon

Når Xultophy brukes hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, skal måling av glukose intensiveres og dosen justeres individuelt. Xultophy anbefales ikke til bruk hos pasienter med terminal nyresykdom (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Xultophy kan brukes hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Måling av glukose skal intensiveres, og dosen justeres individuelt. På grunn av liraglutidkomponenten anbefales ikke Xultophy til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Xultophy i den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

Xultophy er kun til subkutan bruk. Xultophy skal ikke administreres intravenøst eller intramuskulært.

Xultophy administreres subkutan ved injeksjon i låret, overarmen eller abdomen. Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi og kutan amyloidose (se pkt. 4.4 og 4.8). For ytterligere instruksjoner vedrørende administrasjon, se pkt. 6.6.

Xultophy skal ikke trekkes opp i en sprøyte fra sylinderrampullen som er i den ferdigfylte pennen (se pkt. 4.4).

Pasienter bør instrueres til alltid å bruke en ny nål. Gjenbruk av nåler til insulinpennar øker risikoen for tette nåler, noe som kan føre til under- eller overdosering. I tilfelle tett nål skal pasienter følge instruksjonene beskrevet i bruksanvisningen som følger med pakningsvedlegget (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor ett av eller begge virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Xultophy skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose.

Hypoglykemi

Hypoglykemi kan forekomme dersom dosen av Xultophy er høyere enn behovet. Utelatelse av et måltid eller anstrengende fysisk aktivitet som ikke er planlagt, kan føre til hypoglykemi. Ved behandling i kombinasjon med sulfonylurea kan risikoen for hypoglykemi reduseres ved å redusere dosen av sulfonylurea. Samtidig sykdom i nyre eller lever eller sykdom som påvirker binyre, hypofyse eller thyreoidea, kan kreve endringer av dosen av Xultophy. Pasienter som oppnår en betydelig forbedring av blodglukosekontrollen (f.eks. ved intensivt behandling), kan oppleve en endring i sine vanlige varselsymptomer på hypoglykemi, og må informeres om dette. Vanlige varselsymptomer (se pkt. 4.8) på hypoglykemi kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge. Den forlengede effekten av Xultophy kan forsinke restitusjonen etter hypoglykemi.

Hyperglykemi

Utilstrekkelig dosering og/eller avbrytelse av diabetesbehandlingen kan føre til hyperglykemi og potensielt til hyperosmolært koma. Ved seponering av Xultophy skal det sikres at retningslinjer for initiering av alternativ antidiabetes-behandling blir fulgt. Videre kan annen samtidig sykdom, især infeksjoner, føre til hyperglykemi og dermed føre til økt behov for diabetesbehandling. Vanligvis utvikler de første symptomene på hyperglykemi seg gradvis i løpet av en periode på noen timer eller dager og omfatter tørste, økt vannlatingsfrekvens, kvalme, oppkast, døsigheit, rød og tørr hud, munntørhet, manglende appetitt og acetonluktende ånde. Administrering av hurtigvirkende insulin bør vurderes i tilfeller med alvorlig hyperglykemi. Ubehandlete hyperglykemiske tilfeller fører etter hvert til hyperosmolært koma/diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig.

Hud- og underhudssykdommer

Pasienter må instrueres i å utføre kontinuerlig rotering av injeksjonssted for å redusere risikoen for å utvikle lipodystrofi og kutan amyloidose. Det er en potensiell risiko for forsinket insulinabsorpsjon og forverret glykemisk kontroll etter insulininjeksjoner på områder med disse hudreaksjonene. Det har blitt rapportert hypoglykemi etter plutselig endring i injeksjonssted til et område uten reaksjoner. Overvåking av blodglukose anbefales etter endring av injeksjonssted fra et område med reaksjoner til et område uten reaksjoner, og dosejustering av antidiabetika kan vurderes.

Kombinasjon av pioglitazon og insulinpreparater

Det er rapportert tilfeller av hjertesvikt når pioglitazon ble brukt i kombinasjon med insulinpreparater, spesielt hos pasienter med risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Dette må tas i betraktning hvis behandling med kombinasjonen pioglitazon og Xultophy vurderes. Hvis kombinasjonen benyttes, skal pasienter observeres for tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Behandling med pioglitazon skal seponeres ved forverring av kardiale symptomer.

Øyesykdom

Intensivering av behandling med insulin, en komponent av Xultophy, med umiddelbar forbedret glykemisk kontroll kan være forbundet med en forbigående forverring av diabetisk retinopati, mens langvarig forbedret glykemisk kontroll reduserer risikoen for progresjon av diabetisk retinopati.

Dannelse av antistoffer

Administrasjon av Xultophy kan forårsake dannelse av antistoffer mot insulin degludec og/eller liraglutid. I sjeldne tilfeller kan forekomsten av slike antistoffer kreve justering av dosen av Xultophy for å korrigere en tendens til hyper- eller hypoglykemi. Svært få pasienter utviklet spesifikke antistoffer mot insulin degludec, antistoffer som kryssreagerer med humant insulin, eller anti-liraglutid-antistoffer etter behandling med Xultophy. Dannelse av slike antistoffer er ikke forbundet med redusert effekt av Xultophy.

Akutt pankreatitt

Akutt pankreatitt er observert ved bruk av GLP-1-reseptoragonister, inkludert liraglutid. Pasientene bør informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt. Ved mistanke om pankreatitt bør Xultophy seponeres. Dersom akutt pankreatitt bekreftes, bør behandling med Xultophy ikke startes opp igjen.

Thyreoidabivirkninger

Thyreoidabivirkninger, slik som struma, er rapportert i kliniske studier med GLP-1-reseptoragonister inkludert liraglutid og spesielt hos pasienter med allerede eksisterende tyreoidesykdom. Xultophy bør derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Inflammatorisk tarmsykdom og diabetisk gastroparese

Det er ingen erfaring med Xultophy hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom og diabetisk gastroparese. Xultophy anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Dehydrering

Tegn og symptomer på dehydrering, inkludert nedsatt nyrefunksjon og akutt nyresvikt er rapportert i kliniske studier med GLP-1-reseptoragonister inkludert liraglutid, en komponent av Xultophy. Pasienter som behandles med Xultophy bør informeres om den potensielle risikoen for dehydrering i forbindelse med gastrointestinale bivirkninger og ta forholdsregler for å unngå væskemangel.

Å unngå feilmedisinering

Pasienter skal gis beskjed om alltid å kontrollere etiketten på pennen før hver injeksjon for å unngå utilsiktet forveksling mellom Xultophy og andre injiserbare diabetespreparater.

Pasienter må kontrollere visuelt de valgte enhetene på dosetelleren på pennen. Det er derfor et krav at pasienter som skal injisere selv kan lese av dosetelleren på pennen. Pasienter som er blinde eller svaksynte, skal gis beskjed om at de alltid skal ha hjelp/assistanse fra en annen person som har godt syn og som er opplært i bruken av insulinpennen.

For å unngå feildosering og potensiell overdosering skal pasienter og helsepersonell aldri bruke en sprøyte til å trekke legemidlet opp fra sylinderrampullen som er i den ferdigfylte pennen.

I tilfelle tett nål skal pasienter følge instruksjonene beskrevet i bruksanvisningen som følger med pakningsvedlegget (se pkt. 6.6).

Populasjoner som ikke er undersøkt

Overføring til Xultophy fra doser av basalinsulin < 20 og > 50 enheter er ikke undersøkt.

Det er ingen erfaring med behandling av pasienter med kongestiv hjertesvikt NYHA («New York Heart Association») klasse IV, og Xultophy anbefales derfor ikke til bruk hos disse pasientene.

Hjelpestoffer

Xultophy inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Det er ikke utført interaksjonsstudier med Xultophy.

En rekke stoffer påvirker glukosemetabolismen og kan kreve dosejustering av Xultophy.

Følgende stoffer kan redusere behovet for Xultophy:

Antidiabetika, monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere), betablokkere, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere, salisylater, anabole steroider og sulfonamider.

Følgende substanser kan øke behovet for Xultophy:

Orale antikonseptiva, tiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika, veksthormoner og danazol.

Betablokkere kan maskere symptomer på hypoglykemi.

Oktreotid/lanreotid kan enten øke eller redusere behovet for Xultophy.

Alkohol kan forsterke eller redusere den hypoglykemiske effekten av Xultophy.

Farmakokinetiske interaksjoner

In vitro-data tyder på at potensialet for farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner knyttet til CYP-interaksjon og proteinbinding er lav for både liraglutid og insulin degludec.

Den lille forsinkelsen i magetømming som liraglutid medfører, kan påvirke absorpsjon av orale legemidler som tas samtidig. Interaksjonsstudier viste ingen klinisk relevant forsinkelse av absorpsjon.

Warfarin og andre kumarinderivater

Ingen interaksjonsstudier er utført. En klinisk relevant interaksjon med virkestoffer med dårlig løselighet eller med lav terapeutisk indeks, slik som warfarin, kan ikke utelukkes. Ved oppstart av behandling med Xultophy hos pasienter på warfarin eller andre kumarinderivater anbefales hyppigere monitorering av INR ("International Normalised Ratio").

Paracetamol

Liraglutid endret ikke samlet eksponering av paracetamol etter en enkeltdose på 1 000 mg. C_{max} for paracetamol ble redusert med 31 % og median t_{max} ble forsinket med opp til 15 min. Det er ikke nødvendig med dosejustering av paracetamol ved samtidig bruk av liraglutid.

Atorvastatin

Liraglutid endret ikke samlet eksponering av atorvastatin i klinisk relevant grad etter inntak av en enkeltdose av atorvastatin på 40 mg. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av atorvastatin når det gis sammen med liraglutid. C_{max} for atorvastatin ble redusert med 38 % og median t_{max} ble forsinket fra 1 time til 3 timer med liraglutid.

Griseofulvin

Liraglutid endret ikke samlet eksponering av griseofulvin etter administrasjon av en enkeltdose av griseofulvin på 500 mg. C_{\max} for griseofulvin økte med 37 %, mens median t_{\max} ikke ble endret. Dosejusteringer for griseofulvin og andre forbindelser med lav løselighet og høy permeabilitet er ikke nødvendig.

Digoksin

Enkeltdoseadministrasjon av digoksin 1 mg med liraglutid resulterte i en reduksjon i AUC for digoksin på 16 %; C_{\max} ble redusert med 31 %. Mediantid til maksimal konsentrasjon av digoksin (t_{\max}) ble forsinket fra 1 time til 1,5 timer. Ingen dosejustering for digoksin er nødvendig basert på disse resultatene.

Lisinopril

Enkeltdoseadministrasjon av lisinopril 20 mg med liraglutid resulterte i en reduksjon i AUC for lisinopril på 15 %; C_{\max} ble redusert med 27 %. Median t_{\max} for lisinopril ble forsinket fra 6 timer til 8 timer med liraglutid. Ingen dosejustering for lisinopril er nødvendig basert på disse resultatene.

Orale antikonseptiva

Liraglutid reduserte C_{\max} for etinyløstradiol og levonorgestrel med henholdsvis 12 % og 13 % etter administrasjon av en enkeltdose av et oralt antikonseptivum. T_{\max} ble forsinket med 1,5 time med liraglutid for begge forbindelser. Det var ingen klinisk relevant effekt på den samlede eksponering verken for etinyløstradiol eller levonorgestrel. Den svangerskapsforebyggende effekten antas derfor å være upåvirket ved samtidig administrasjon med liraglutid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen klinisk erfaring med bruk av Xultophy, insulin degludec eller liraglutid hos gravide kvinner. Hvis en pasient ønsker å bli gravid eller blir gravid, skal behandlingen med Xultophy seponeres.

Reproduksjonsstudier på dyr med insulin degludec har ikke vist noen forskjell mellom insulin degludec og humant insulin når det gjelder embryotoksisitet og teratogenisitet. Dyrestudier med liraglutid har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent.

Amming

Det er ingen klinisk erfaring med bruk av Xultophy under amming. Det er ukjent om insulin degludec eller liraglutid blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av manglende erfaring, bør ikke Xultophy brukes under amming.

Hos rotter ble insulin degludec utskilt i melk. Konsentrasjonen i melk var lavere enn i plasma. Dyrestudier har vist liten overgang til morsmelk for liraglutid og strukturelt sett lignende metabolitter. Prekliniske studier med liraglutid har vist en behandlingsrelatert reduksjon av neonatal vekst hos diende rotter (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Det er ingen klinisk erfaring med Xultophy med hensyn til fertilitet.

Reproduksjonsstudier på dyr med insulin degludec har ikke indikert negativ effekt på fertilitet.

Bortsett fra en svak reduksjon i antall levende embryo etter implantasjon, indikerte dyrestudier med liraglutid ingen skadelige effekter med hensyn til fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Hypoglykemi kan svekke pasientens konsentrasjons- og reaksjonsevne. Dette kan utgjøre en risiko i situasjoner hvor disse evnene er spesielt viktige (f.eks. under bilkjøring eller ved bruk av maskiner).

Pasienter skal rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi under bilkjøring. Dette er særlig viktig for pasienter som har nedsatt eller manglende oppmerksomhet på varselsymptomer på hypoglykemi eller som opplever hyppige hypoglykemiske episoder. I disse tilfellene bør det vurderes om bilkjøring er tilrådelig.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Det kliniske utviklingsprogrammet for Xultophy omfattet ca. 1900 pasienter som ble behandlet med Xultophy.

De hyppigst rapporterte bivirkningene under behandling med Xultophy var hypoglykemi og gastrointestinale bivirkninger (se avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger» nedenfor).

Bivirkningstabell

Bivirkninger forbundet med Xultophy er oppgitt nedenfor listet opp etter organklasser og frekvens. Frekvenskategorier defineres som: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger rapportert i kontrollerte fase 3-studier

MedDRA organklasser	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Urtikaria
	Mindre vanlige	Overfølsomhet
	Ikke kjent	Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Hypoglykemi
	Vanlige	Redusert appetitt
	Mindre vanlige	Dehydrering
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Dysgeusi
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, diaré, oppkast, obstipasjon, dyspepsi, gastritt, magesmerte, gastroøsofageal reflukssykdom, abdominal distensjon
	Mindre vanlige	Gulping/raping, flatulens
	Ikke kjent	Pankreatitt (inkludert nekrotiserende pankreatitt) Forsinket ventrikkeltømming
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Gallesten
	Mindre vanlige	Kolecystitt
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Hudutslett
	Mindre vanlige	Kløe
	Mindre vanlige	Ervervet lipodystrofi
	Ikke kjent	Kutan amyloidose [†]
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Reaksjon på injeksjonsstedet
	Ikke kjent	Perifert ødem
Undersøkelser	Vanlige	Økt lipase
	Vanlige	Økt amylase
	Mindre vanlige	Økt hjertefrekvens

[†] Bivirkninger fra kilder etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypoglykemi

Hypoglykemi kan forekomme dersom dosen av Xultophy er høyere enn behovet. Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfall og kan medføre forbigående eller permanent hjerneskade eller til og med død. Symptomene på hypoglykemi kommer vanligvis plutselig. De kan omfatte kaldsvetting, kald og blek hud, utmattelse (fatigue), nervøsitet eller skjelving, angst, unormal tretthet eller svakhet, forvirring, konsentrasjonsproblemer, døsigheit, usedvanlig sterk sultfølelse, synsforstyrrelser, hodepine, kvalme og palpitasjon. Vedrørende frekvenser av hypoglykemi, se pkt. 5.1.

Allergiske reaksjoner

Allergiske reaksjoner (manifestert ved tegn og symptomer som urtikaria (0,3 % av pasientene behandlet med Xultophy), hudutslett (0,7 %), kløe (0,5 %) og/eller hevelse i ansiktet (0,2 %)) er blitt rapportert for Xultophy. Noen få tilfeller av anafylaktiske reaksjoner med tilleggssymptomer som hypotensjon, palpitasjoner, dyspné og ødem er rapportert ved bruk av liraglutid etter markedsføring. Anafylaktiske reaksjoner kan være potensielt livstruende.

Gastrointestinale bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger kan forekomme hyppigere i begynnelsen av behandlingen med Xultophy og avtar vanligvis i løpet av noen få dager eller uker ved fortsatt behandling. Kvalme ble rapportert hos 7,8 % av pasientene og var av forbigående natur for de fleste pasienter. Andelen av pasienter som rapporterte kvalme per uke uansett tidspunkt under behandlingen, var under 4 %. Diaré og oppkast ble rapportert hos henholdsvis 7,5 % og 3,9 % av pasientene. Frekvensen av kvalme og diaré var "Vanlige" for Xultophy og "Svært vanlige" for liraglutid. I tillegg er obstipasjon, dyspepsi, gastritt, magesmerter, gastroøsofageal reflukssykdom, abdominal distensjon, gulping/raiping, flatulens og redusert appetitt blitt rapportert hos opptil 3,6 % av pasientene behandlet med Xultophy.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert hematom, smerte, blødning, erytem, knuter, hevelse, misfarging, pruritus, varmfølelse samt klump på injeksjonsstedet) er blitt rapportert hos 2,6 % av pasientene behandlet med Xultophy. Disse reaksjonene var vanligvis milde og forbigående og forsvant normalt ved fortsatt behandling.

Hud- og underhudssykdommer

Lipodystrofi (inkludert lipohypertrofi, lipoatrofi) og kutan amyloidose kan forekomme på injeksjonsstedet og forsinke lokal insulinabsorpsjon. Kontinuerlig rotering av injeksjonssted innen et gitt injeksjonsområde kan bidra til å redusere eller forebygge disse bivirkningene (se pkt 4.4).

Økt hjerterefreknens

Gjennomsnittlig økning i hjerterefreknens fra baseline på 2 til 3 slag per minutt er blitt observert i kliniske studier med Xultophy. Klinisk langtidsinnvirkning av økt hjerterefreknens som risiko for kardiovaskulære hendelser etter behandling med liraglutid (en komponent av Xultophy), ble ikke observert i LEADER-studien (se pkt 5.1).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes begrensede tilgjengelige data når det gjelder overdosering av Xultophy.

Hypoglykemi kan utvikles hvis en pasient gis høyere dose av Xultophy enn det er behov for:

- Milde hypoglykemiske episoder kan behandles med oralt inntak av glukose eller andre sukkerholdige produkter. Det anbefales derfor at pasienten alltid har med seg sukkerholdige produkter.
- Alvorlige hypoglykemiske episoder der pasienten ikke er i stand til å behandle seg selv, kan behandles med glukagon gitt intramuskulært, subkuttant eller intranasalt av en øvet person, eller med glukose gitt intravenøst av helsepersonell. Glukose skal gis intravenøst hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10–15 minutter. Når pasienten igjen er ved bevissthet, anbefales orale karbohydrater for å forhindre tilbakefall.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling. Insulin og analoger til injeksjon, langtidsvirkende. ATC-kode: A10AE56

Virkningsmekanisme

Xultophy er et kombinasjonspreparat som består av insulin degludec og liraglutid som har komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll.

Insulin degludec er et basalinsulin som danner oppløselige multi-heksamerer ved subkutan injeksjon. Dette resulterer i dannelsen av et depot hvorfra insulin degludec kontinuerlig og langsomt absorberes over i sirkulasjonen, noe som gir en flat og stabil glukosenedsettende effekt av insulin degludec med lav dag-til-dag-variasjon mht. insulineffekt.

Insulin degludec bindes spesifikt til humaninsulinreseptoren og gir samme farmakologiske effekt som humant insulin.

Den blodglukosenedsettende effekten av insulin degludec skyldes at opptaket av glukose lettes ved at insulinet bindes til reseptorer i muskel- og fettceller, samtidig som utskillelsen av glukose fra leveren hemmes.

Liraglutid er en glukagonlignende peptid-1-analog (GLP-1-analog) med 97 % sekvenshomologi for human GLP-1 som bindes til og aktiverer GLP-1-reseptoren (GLP-1R). Etter subkutan administrasjon er den forlengede virkningsprofilen basert på tre mekanismer: selvassosiasjon, noe som gir langsom absorpsjon; binding til albumin og høyere enzymatisk stabilitet mot dipeptidyl-peptidase 4 (DPP-4) og NEP-enzym (nøytral endopeptidase), noe som gir lang halveringstid i plasma.

Virkingen av liraglutid medieres via en spesifikk interaksjon med GLP-1-reseptorer og forbedrer glykemisk kontroll ved å redusere fastende og postprandial blodglukose. Liraglutid stimulerer insulinsekresjon og reduserer uheldig høy glukagonutskillelse på en glukoseavhengig måte. Ved høy blodglukose blir således insulinutskillelse stimulert og glukagonutskillelse hemmet. Omvendt vil liraglutid under hypoglykemi redusere insulinutskillelse og ikke svekke glukagonutskillelse. Mekanismen med blodglukosesenkning involverer også en mindre forsinkelse i magetømming.

Liraglutid reduserer kroppsvekt og mengde kroppsfett via mekanismer som involverer redusert sult og nedsatt energiinntak.

GLP-1 er en fysiologisk regulator for appetitt og matinntak, men den nøyaktige virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt. I dyrestudier førte perifer administrasjon av liraglutid til opptak i spesifikke

områder av hjernen som er involvert i regulering av appetitt, der liraglutid, via spesifikk aktivering av GLP-1R, økte hovedsignalene for metthet og svekket hovedsignalene for sult, noe som førte til lavere kroppsvekt.

GLP-1-reseptorer forekommer også på spesifikke steder i hjertet, blodkar, immunsystemet og nyrer. I musemodeller på aterosklerose forhindret liraglutid progresjon av aortaplakk og reduserte inflammasjon i plakket. I tillegg hadde liraglutid en gunstig effekt på plasmalipider. Liraglutid reduserte ikke plakkstørrelsen på allerede etablerte plakk.

Farmakodynamiske effekter

Xultophy har en stabil farmakodynamisk profil med en virkningstid som avspeiler kombinasjonen av de individuelle virkningsprofilene til insulin degludec og liraglutid, noe som muliggjør administrasjon av Xultophy én gang daglig når som helst på dagen til måltid eller utenom måltid. Xultophy forbedrer glykemisk kontroll via varig reduksjon av fastende plasmaglukosenivåer og postprandiale glukosenivåer etter alle måltider.

Postprandial glukosereduksjon ble bekreftet i en 4 timers standardisert måltidstest (substudie) med pasienter som ikke oppnådde kontroll med metformin alene eller i kombinasjon med pioglitazon. Xultophy reduserte utslaget i postprandial plasmaglukose (gjennomsnitt over 4 timer) signifikant mer enn insulin degludec. Resultatene var tilsvarende for Xultophy og liraglutid.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerhet og effekt av Xultophy ble evaluert i syv randomiserte, kontrollerte, parallellgruppe fase 3-studier hos ulike populasjoner av personer med type 2-diabetes definert ved tidligere antidiabetesbehandling. Behandling med komparator omfattet basalinsulin, behandling med GLP-1-reseptoragonist (GLP-1 RA), placebo og et basalbolusregime. Studiene var av 26 ukers varighet, og mellom 199 og 833 pasienter ble randomisert til Xultophy. Én studie ble ytterligere forlenget til 52 uker. I alle studiene var startdosen gitt i henhold til godkjent preparatomtale, og titreringsregimet for Xultophy var 2 ganger per uke (se tabell 2). Den samme titreringsalgoritmen ble brukt der hvor basalinsulin var komparator. I seks studier ga Xultophy klinisk og statistisk signifikant forbedring i glykemisk kontroll versus komparatorer målt ved glykert hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), mens en av studiene viste tilsvarende reduksjon av HbA_{1c} i begge behandlingsarmene.

Tabell 2 Titrering av Xultophy

Plasmaglukose før frokost*		Dosejustering (2 ganger per uke)
mmol/l	mg/dl	Xultophy (dosetrinn)
< 4,0	< 72	-2
4,0–5,0	72–90	0
> 5,0	> 90	+2

*Egenmålt plasmaglukose. I studien som undersøkte Xultophy gitt i tillegg til sulfonylurea var målet 4,0-6,0 mmol/l.

- Glykemisk kontroll

Tillegg til orale glukosesenkende legemidler

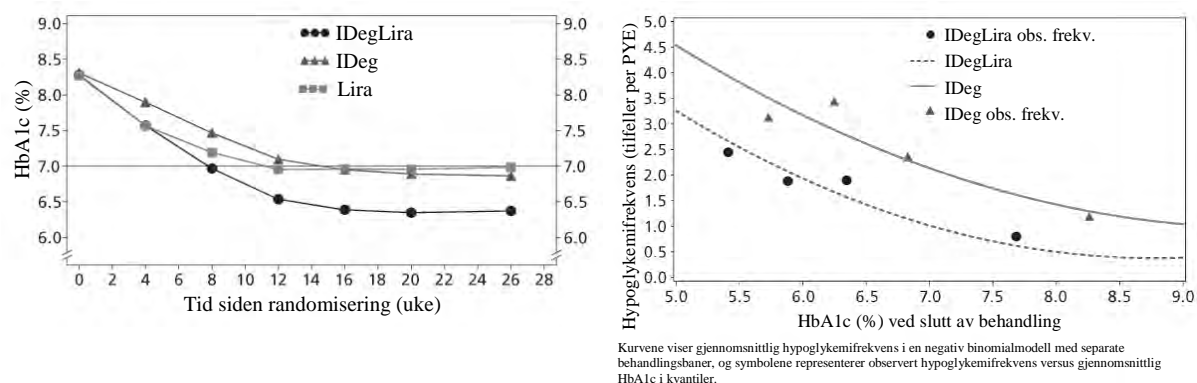
Tillegg av Xultophy til metformin alene eller i kombinasjon med pioglitazon i en 26 ukers randomisert, kontrollert åpen studie resulterte i at 60,4 % av pasientene som ble behandlet med Xultophy nådde målet med HbA_{1c} < 7 % uten bekreftede hypoglykemiske episoder etter 26 ukers behandling. Andelen var signifikant høyere enn den som ble observert med insulin degludec (40,9 %, odds ratio 2,28, p < 0,0001) og tilsvarte den som ble observert med liraglutid (57,7 %, odds ratio 1,13, p = 0,3184). Hovedresultatene fra studien er vist i figur 1 og tabell 3.

Frekvensen av bekreftet hypoglykemi var lavere med Xultophy enn med insulin degludec uavhengig av glykemisk kontroll, se figur 1. Frekvensen av alvorlig hypoglykemi per pasientår med eksponering (prosent av pasienter), alvorlig hypoglykemi definert som en episode der pasienten trengte hjelp av en annen person, var 0,01 (2 pasienter av 825) for Xultophy, 0,01 (2 pasienter av 412) for insulin

degludec og 0,00 (0 pasienter av 412) for liraglutid. Frekvensen av nattlige hypoglykemiske episoder var tilsvarende ved behandling med Xultophy og insulin degludec.

Pasienter som ble behandlet med Xultophy opplevde generelt færre gastrointestinale bivirkninger enn pasienter som ble behandlet med liraglutid. Dette kan skyldes den langsommere økningen i dosen av liraglutidkomponenten ved start av behandlingen med Xultophy sammenlignet med bruk av liraglutid alene.

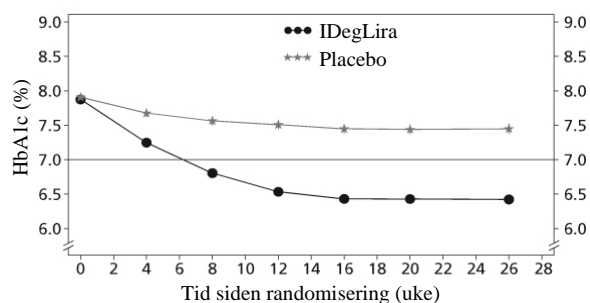
Effekt og sikkerhet av Xultophy ble opprettholdt i opptil 52 uker med behandling. Reduksjon i HbA_{1c} fra baseline til 52 uker var 1,84 % med Xultophy med en estimert behandlingsdifferanse på -0,65 % sammenlignet med liraglutid ($p < 0,0001$) og -0,46 % sammenlignet med insulin degludec ($p < 0,0001$). Kroppsvekt ble redusert med 0,4 kg med en estimert behandlingsdifferanse mellom Xultophy og insulin degludec på -2,80 kg ($p < 0,0001$), og frekvensen av bekreftet hypoglykemi forble 1,8 tilfeller per pasientår med eksponering, og det ble opprettholdt en signifikant reduksjon i samlet risiko for bekreftet hypoglykemi sammenlignet med insulin degludec.



IDegLira = Xultophy, IDeg = insulin degludec, Lira = liraglutid, obs. frekv = observert frekvens, PYE = pasientår med eksponering

Figur 1 Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%) per behandlingsuke (venstre) og frekvens av bekreftet hypoglykemi per pasientår med eksponering vs. gjennomsnittlig HbA_{1c} (%) (høyre) hos pasienter med diabetes mellitus type 2 som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin alene eller i kombinasjon med pioglitazon

Xultophy som tillegg til sulfonyleurea alene eller i kombinasjon med metformin ble undersøkt i en 26 ukers randomisert, placebokontrollert, dobbeltblind studie. Hovedresultatene fra studien er vist i figur 2 og tabell 3.



IDegLira = Xultophy

Figur 2 Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%) per behandlingsuke hos pasienter med diabetes mellitus type 2 som ikke var tilstrekkelig kontrollert med sulfonyleurea alene eller i kombinasjon med metformin

Frekvensen av alvorlig hypoglykemi per pasientår med eksponering (prosent av pasienter) var 0,02 (2 pasienter av 288) for Xultophy og 0,00 (0 pasienter av 146) for placebo.

Tabell 3 Resultater ved uke 26 – Tillegg til orale glukosesenkende legemidler

	Tillegg til metformin ± pioglitazon			Tillegg til sulfonylurea ± metformin	
	Xultophy	Insulin degludec	Liraglutid	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%)					
Baseline → Studieslutt	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7,0	7,9→6,4	7,9→7,4
Gjennomsnittlig endring	-1,91	-1,44	-1,28	-1,45	-0,46
Estimert differanse		-0,47 ^{AB} [-0,58; -0,36]	-0,64 ^{AB} [-0,75; -0,53]		-1,02 ^{AB} [-1,18; -0,87]
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} < 7 %					
Alle pasienter	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8
Estimert odds ratio		2,38 ^B [1,78; 3,18]	3,26 ^B [2,45; 4,33]		11,95 ^B [7,22; 19,77]
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} ≤ 6,5 %					
Alle pasienter	69,7	47,5	41,1	64,0	12,3
Estimert odds-ratio		2,82 ^B [2,17; 3,67]	3,98 ^B [3,05; 5,18]		16,36 ^B [9,05; 29,56]
Frekvens av bekreftet hypoglykemi* per pasientår med eksponering (prosent av pasienter)					
Estimert ratio	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]
Kroppsvekt (kg)					
Baseline → Studieslutt	87,2→86,7	87,4→89,0	87,4→84,4	87,2→87,7	89,3→88,3
Gjennomsnittlig endring	-0,5	1,6	-3,0	0,5	-1,0
Estimert differanse		-2,22 ^{AB} [-2,64; -1,80]	2,44 ^B [2,02; 2,86]		1,48 ^B [0,90; 2,06]
FPG (mmol/l)					
Baseline → Studieslutt	9,2→5,6	9,4→5,8	9,0→7,3	9,1→6,5	9,1→8,8
Gjennomsnittlig endring	-3,62	-3,61	-1,75	-2,60	-0,31
Estimert differanse		-0,17 [-0,41; 0,07]	-1,76 ^B [-2,0; -1,53]		-2,30 ^B [-2,72; -1,89]
Dose studieslutt					
Insulin degludec (enheter)	38	53	-	28	-
Liraglutid (mg)	1,4	-	1,8	1,0	-
Estimert differanse, dose insulin degludec		-14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]			-

Baseline, studieslutt og endringsverdier er observert som «Last observation carried forward». 95 % konfidensintervall er oppgitt i «[]»

*Bekreftet hypoglykemi definert som alvorlig hypoglykemi (episode som krevde assistanse fra en annen person) og/eller mild hypoglykemi (plasmaglukose < 3,1 mmol/l uansett symptomer)

^A Endepunkter der Xultophy er bekreftet bedre enn komparator

^B p < 0,0001

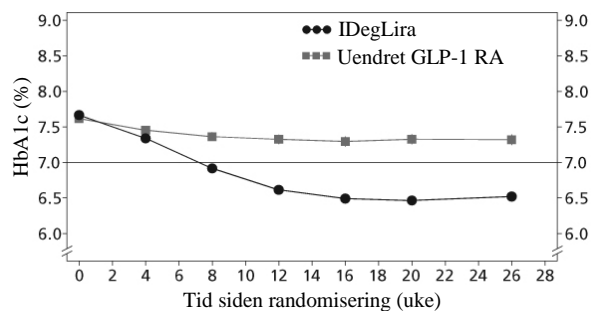
^C p < 0,05

I en åpen studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av Xultophy og insulin glargin 100 enheter/ml, begge i tillegg til SGLT2-hemmer ± orale antidiabetika, var Xultophy etter 26 uker overlegen mot insulin glargin i å redusere gjennomsnittlig HbA_{1c} med 1,9 % (fra 8,2 % til 6,3 %) versus 1,7 % (fra 8,4 % til 6,7 %) med en estimert behandlingsforskjell på -0,36 % [-0,50; -0,21]. Sammenlignet med baseline resulterte Xultophy i en uendret gjennomsnittlig kroppsvikt sammenlignet med en gjennomsnittlig vektøkning på 2,0 kg for pasienter behandlet med insulin glargin (estimert behandlingsforskjell -1,92 kg [95 % KI: -2,64; -1,19]). Prosentandelen pasienter som opplevde alvorlig eller blodglukosebekreftet symptomatisk hypoglykemi var 12,9 % i gruppen som ble behandlet med Xultophy og 19,5 % i gruppen som ble behandlet med insulin glargin (estimert behandlingsratio 0,42 [95 % KI: 0,23; 0,75]). Gjennomsnittlig daglig insulin dose ved studiens slutt var 36 enheter for pasienter behandlet med med Xultophy og 54 enheter for pasienter behandlet med insulin glargin.

Overgang fra behandling med GLP-1-reseptoragonist

Overgang fra behandling med GLP-1-reseptoragonist til Xultophy sammenliknet med uendret behandling med GLP-1-reseptoragonist (dosering i henhold til godkjent preparatomtale) ble undersøkt i en 26-ukers randomisert, åpen studie hos pasienter med diabetes mellitus type 2 som ikke var tilstrekkelig kontrollert med en GLP-1-reseptoragonist og metformin alene (74,2 %) eller i kombinasjon med pioglitazon (2,5 %), sulfonylurea (21,2 %) eller begge (2,1 %).

Hovedresultatene fra studien er vist i figur 3 og tabell 4.



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

Figur 3 Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%) per behandlingsuke hos pasienter med diabetes mellitus type 2 som ikke var tilstrekkelig kontrollert med GLP-1-reseptoragonister.

Frekvensen av alvorlig hypoglykemi per pasientår med eksponering (prosentandel av pasientene) var 0,01 (1 av 291 pasienter) for Xultophy og 0,00 (0 av 199 pasienter) for GLP-1-reseptoragonister.

Tabell 4 Resultater ved uke 26 – Overgang fra GLP-1-reseptoragonister

	Overgang fra GLP-1-reseptoragonist	
	Xultophy	GLP-1-reseptoragonist
N	292	146
HbA_{1c} (%)		
Baseline→Studieslutt	7,8→6,4	7,7→7,4
Gjennomsnittlig endring	-1,3	-0,3
<i>Estimert differanse</i>		-0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} < 7 %		
Alle pasienter	75,3	35,6
<i>Estimert odds ratio</i>		6,84 ^B [4,28; 10,94]
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} ≤ 6,5 %		
Alle pasienter	63,0	22,6
<i>Estimated odds ratio</i>		7,53 ^B [4,58; 12,38]
Frekvens av bekreftet hypoglykemi* per pasientår med eksponering (prosent av pasienter)		
	2,82 (32,0 %)	0,12 (2,8 %)
<i>Estimert ratio</i>		25,36 ^B [10,63; 60,51]
Kroppsvekt (kg)		
Baseline→Studieslutt	95,6→97,5	95,5→94,7
Gjennomsnittlig endring	2,0	-0,8
<i>Estimert differanse</i>		2,89 ^B [2,17; 3,62]
FPG (mmol/l)		
Baseline→Studieslutt	9,0→6,0	9,4→8,8
Gjennomsnittlig endring	-2,98	-0,60
<i>Estimert differanse</i>		-2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Dose studieslutt		
Insulin degludec (enheter)	43	<i>Dosen med GLP-1-reseptoragonist skulle fortsettes uendret fra baseline</i>
Liraglutid (mg)	1,6	
<i>Estimert differanse, dose insulin degludec</i>		

Baseline, studieslutt og endringsverdier er observert som «Last observation carried forward». 95 % konfidensintervall er oppgitt i «[]»

*Bekreftet hypoglykemi definert som alvorlig hypoglykemi (episode som krevde assistanse fra en annen person) og/eller mild hypoglykemi (plasmaglukose < 3,1 mmol/l uansett symptomer)

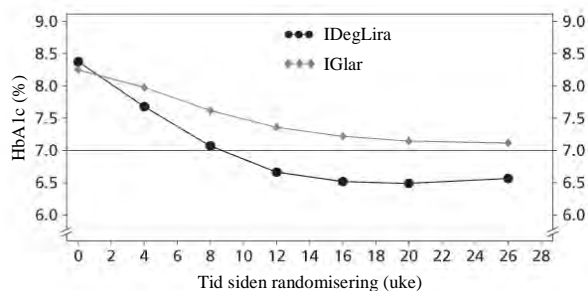
^A Endepunkter der Xultophy er bekreftet bedre enn komparator

^B p < 0,001

Overgang fra behandling med basalinsulin

Bytte av behandling fra insulin glargin (100 enheter/ml) til Xultophy, eller intensivering av behandling med insulin glargin hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med insulin glargin (20-50 enheter) og metformin, ble undersøkt i en 26 ukers studie. Den maksimale tillatte dosen i studien var 50 dosetrinn for Xultophy, mens det ikke var noen maksimal dose for insulin glargin. 54,3 % av pasientene behandlet med Xultophy oppnådde målet for HbA_{1c} på < 7 % uten bekreftede hypoglykemiske episoder sammenlignet med 29,4 % av pasientene behandlet med insulin glargin (odds ratio 3,24, p < 0,001).

Hovedresultatene fra studien er vist i figur 4 og tabell 5.

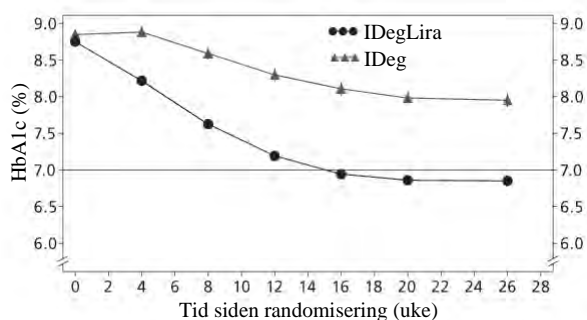


IDegLira = Xultophy, IGLar = insulin glargin

Figur 4 Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%) per behandlingsuke hos pasienter med diabetes mellitus type 2 som ikke var tilstrekkelig kontrollert med insulin glargin

Frekvensen av alvorlig hypoglykemi per pasientår med eksponering (prosent av pasienter) var 0,00 (0 pasienter av 278) for Xultophy og 0,01 (1 pasient av 279) for insulin glargin. Frekvensen av nattlige hypoglykemiske episoder var signifikant lavere med Xultophy sammenlignet med insulin glargin (estimert behandlingsratio 0,17, $p < 0,001$).

I en annen studie ble bytte fra basalinsulin til Xultophy eller insulin degludec undersøkt i en 26 ukes randomisert, dobbeltblind studie hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med basalinsulin (20–40 enheter) og metformin alene eller i kombinasjon med sulfonyleurea/glinider. Basalinsulin og sulfonyleurea/glinider ble seponert ved randomisering. Den maksimale tillatte dosen var 50 dosetritt for Xultophy og 50 enheter for insulin degludec. 48,7 % av pasientene som ble behandlet med Xultophy nådde HbA_{1c}-målet på < 7 % uten bekreftede hypoglykemiepisoder. Dette var en signifikant høyere andel enn observert med insulin degludec (15,6 %, odds ratio 5,57, $p < 0,0001$). Hovedresultatene fra studien er vist i figur 5 og tabell 5.



IDegLira = Xultophy, IDeg = insulin degludec

Figur 5 Gjennomsnittlig HbA_{1c} (%) etter behandlingsuke hos pasienter med diabetes mellitus type 2 som ikke var tilstrekkelig kontrollert med basalinsulin

Frekvensen av alvorlig hypoglykemi per pasientår med eksponering (prosent av pasienter) var 0,01 (1 pasient av 199) for Xultophy og 0,00 (0 pasienter av 199) for insulin degludec. Frekvensen av nattlige hypoglykemiske episoder var tilsvarende ved behandling med Xultophy og insulin degludec.

Tabell 5 Resultater ved uke 26 – Overgang fra basalinsulin

	Overgang fra insulin glargin (100 enheter/ml)		Overgang fra basalinsulin (NPH-insulin, insulin detemir, insulin glargin)	
	Xultophy	Insulin glargin, ingen begrensning i dose	Xultophy	Insulin degludec, maksimalt tillatt dose på 50 enheter
N	278	279	199	199
HbA _{1c} (%)				
Baseline → Studieslutt	8,4→6,6	8,2→7,1	8,7→6,9	8,8→8,0
Gjennomsnittlig endring	-1,81	-1,13	-1,90	-0,89

	Overgang fra insulin glargin (100 enheter/ml)		Overgang fra basalinsulin (NPH-insulin, insulin detemir, insulin glargin)	
	Xultophy	Insulin glargin, ingen begrensning i dose	Xultophy	Insulin degludec, maksimalt tillatt dose på 50 enheter
N	278	279	199	199
Estimert differanse		-0,59 ^{AB} [-0,74; -0,45]		-1,05 ^{AB} [-1,25; -0,84]
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} < 7 % Alle pasienter Estimert odds ratio	71,6	47,0 3,45 ^B [2,36; 5,05]	60,3	23,1 5,44 ^B [3,42; 8,66]
Pasienter (%) som oppnådde HbA_{1c} ≤ 6,5 % Alle pasienter Estimert odds ratio	55,4	30,8 3,29 ^B [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66 ^B [3,37; 9,51]
Frekvens for bekreftet hypoglykemi* per pasientår med eksponering (prosent av pasienter) Estimert ratio	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]
Kroppsvekt (kg) Baseline → Studieslutt Gjennomsnittlig endring Estimert differanse	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 → Studieslutt Gjennomsnittlig endring Estimert differanse	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]
Dose studieslutt Insulin (enheter) Liraglutid (mg) Estimert differanse, dose basalinsulin	41 1,5	66 ^D - -25,47 ^B [-28,90; -22,05]	45 1,7	45 - -0,02 [-1,88; 1,84]

Baseline, studieslutt og endringsverdier er observert som «Last observation carried forward». 95 % konfidensintervall er oppgitt i «[]»

*Bekreftet hypoglykemi definert som alvorlig hypoglykemi (episode som krevde assistanse fra en annen person) og/eller mild hypoglykemi (plasmaglukose < 3,1 mmol/l uansett symptomer)

^A Endepunkter der Xultophy er bekreftet bedre enn komparator

^B p < 0,0001

^C p < 0,05

^D Den gjennomsnittlige dosen av insulin glargin før studiestart var 32 enheter

Behandling med Xultophy sammenlignet med et basal-bolus insulinregime bestående av basalinsulin (insulin glargin 100 enheter/ml) i kombinasjon med bolusinsulin (insulin aspart) ble undersøkt i en 26-ukers studie hos pasienter med type 2-diabetes som var utilstrekkelig kontrollert med insulin glargin og metformin. Reduksjon i HbA_{1c} var tilsvarende i de to gruppene (gjennomsnittlig verdi fra 8,2 % til 6,7 % i begge gruppene). I begge gruppene oppnådde 66 %–67 % HbA_{1c} < 7 %. Sammenlignet med baseline var det en gjennomsnittlig reduksjon i kroppsvekt på 0,9 kg for Xultophy og en gjennomsnittlig økning på 2,6 kg for pasienter behandlet med et basal-bolus regime, og estimert behandlingsdifferanse var -3,57 kg [95 % KI: -4,19; -2,95]. Prosentandelen pasienter som fikk alvorlig eller symptomatisk hypoglykemi bekreftet med blodglukosemåling var 19,8 % i gruppen med Xultophy og 52,6 % i gruppen med basal-bolusinsulin, og estimert frekvensratio var 0,11 [95 % KI: 0,08 -0,17]. Total daglig insulindose ved studiens slutt var 40 enheter for pasienter behandlet med Xultophy og 84 enheter (52 enheter basalinsulin og 32 enheter bolusinsulin) for pasienter behandlet med et basal-bolus insulinregime.

- Kardiovaskulær sikkerhet

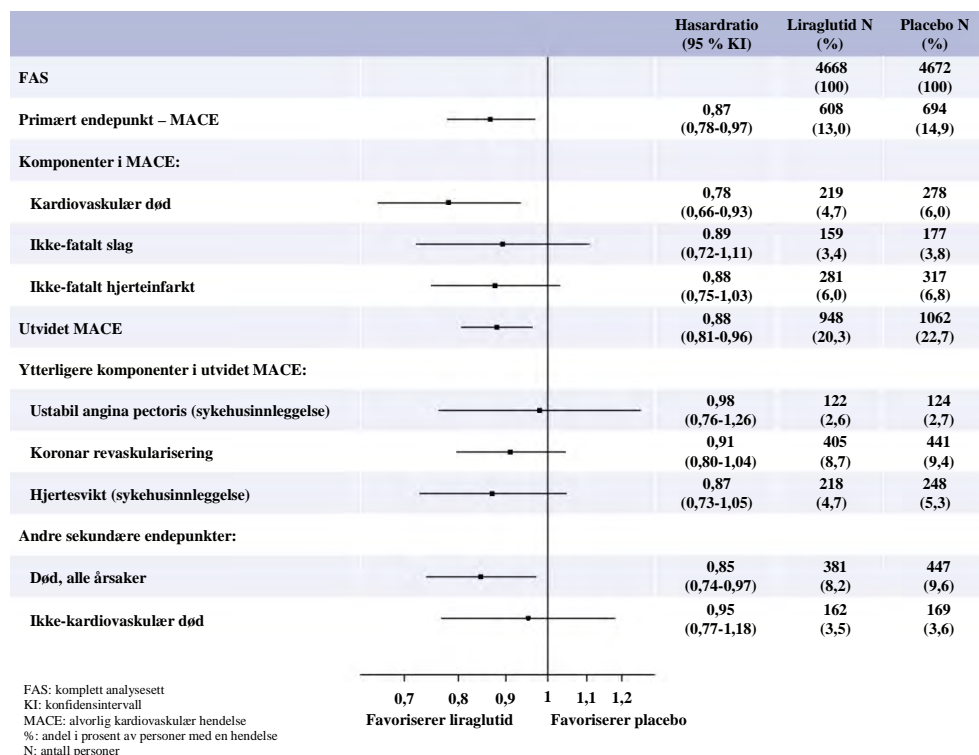
Ingen kardiovaskulære endepunktsstudier er blitt utført med Xultophy.

Liraglutide (Victoza)

LEADER-studien («The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results») var en multisenter, placebokontrollert, dobbeltblind klinisk studie. 9 340 pasienter

ble tilfeldig allokert til enten liraglutid (4 668) eller placebo (4 672), begge i tillegg til standardbehandling for HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer. Primære endepunkt eller vital status ved studiens slutt var tilgjengelig for 99,7 % og 99,6 % av deltakerne randomisert til henholdsvis liraglutid og placebo. Observasjonsvarigheten var minimum 3,5 år og opptil maksimalt 5 år. Studiepopulasjonen inkluderte pasienter ≥ 65 år (n = 4 329) og ≥ 75 år (n = 836) og pasienter med lett (n = 3 907), moderat (n = 1 934) eller alvorlig (n = 224) nedsatt nyrefunksjon. Gjennomsnittsalderen var 64 år og gjennomsnittlig BMI var 32,5 kg/m². Gjennomsnittlig varighet av diabetes var 12,8 år.

Det primære endepunktet var tid fra randomisering til første inntreden av en hvilken som helst alvorlig kardiovaskulær hendelse (MACE): Kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt eller ikke-fatal slag. Liraglutid var overlegen i å forebygge MACE versus placebo (figur 6).



Figur 6: Balansediagram («Forest-plot») av analyser av individuelle kardiovaskulære hendelsestyper – «FAS»-populasjon

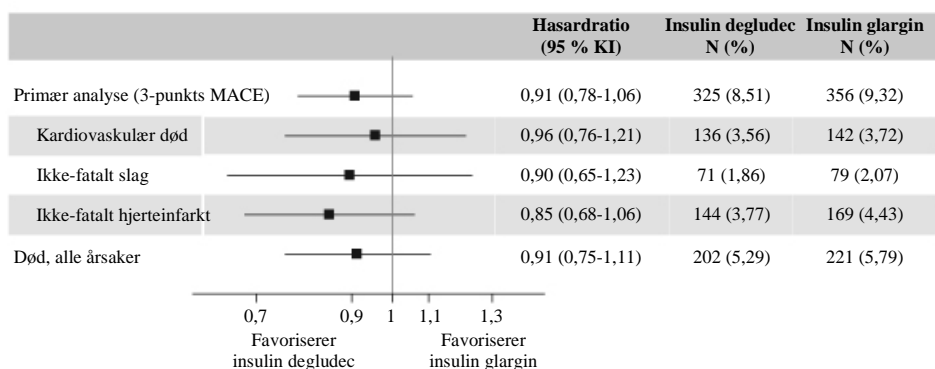
En reduksjon i HbA_{1c} fra baseline til måned 36 ble observert med liraglutid versus placebo, begge som tillegg til standardbehandling (-1,16 % versus -0,77 %; estimert behandlingsdifferanse [ETD] -0,40 % [-0,45; -0,34]).

Insulin degludec (Tresiba)

DEVOTE var en randomisert, dobbeltblind og hendelsesdrevet klinisk studie med median varighet på 2 år. Studien sammenlignet kardiovaskulær sikkerhet av insulin degludec versus insulin glargin (100 enheter/ml) hos 7 637 pasienter med diabetes mellitus type 2 med høy risiko for kardiovaskulære hendelser.

Primæranalysen var tid fra randomisering til første forekomst av en 3-komponents alvorlig kardiovaskulær hendelse («Major Adverse Cardiovascular Event», MACE) definert som kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt eller ikke-fatal slag. Studien var designet som en «non-inferiority»-studie for å ekskludere en pre-spesifisert risikomargin på 1,3 for hasardratio (HR) av MACE ved sammenligning av insulin degludec med insulin glargin. Kardiovaskulær sikkerhet av insulin degludec ved sammenligning med insulin glargin ble bekreftet (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Figur 7).

Ved baseline var HbA_{1c} 8,4 % i begge behandlingsgruppene, og etter 2 år var HbA_{1c} 7,5 % for både insulin degludec og insulin glargin.



N: Antall personer med en første hendelse bekreftet av en hendelseskomité («event adjudication committee») i løpet av studien. %: Antall personer i prosent med en første hendelse bekreftet av en hendelseskomité («event adjudication committee») beregnet i forhold til antall randomiserte personer. KI: 95 % konfidensintervall.

Figur 7 Balansediagram («Forest plot») av analyse av sammensatt 3-punkts MACE og individuelle kardiovaskulære endepunkter i DEVOTE

- Insulinsekresjon/betacellefunksjon

Xultophy forbedrer betacellefunksjonen sammenlignet med insulin degludec målt med homeostasemodellevaluering for betacellefunksjon (HOMA- β). Forbedret insulinsekresjon sammenlignet med insulin degludec som respons på en standardisert måltidstest ble vist hos 260 pasienter med diabetes mellitus type 2 etter 52 ukers behandling. Ingen data er tilgjengelig utover 52 ukers behandling.

- Blodtrykk

Hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin alene eller i kombinasjon med pioglitazon reduserte Xultophy gjennomsnittlig systolisk blodtrykk med 1,8 mmHg sammenlignet med en reduksjon på 0,7 mmHg med insulin degludec og 2,7 mmHg med liraglutid. Hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med sulfonylurea alene eller i kombinasjon med metformin var reduksjonen 3,5 mmHg med Xultophy og 3,2 mmHg med placebo. Forskjellene var ikke statistisk signifikante. I tre studier med pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med basalinsulin ble systolisk blodtrykk redusert med 5,4 mmHg med Xultophy og 1,7 mmHg med insulin degludec, med en statistisk signifikant estimert behandlingsdifferanse på -3,71 mmHg ($p = 0,0028$), redusert med 3,7 mmHg med Xultophy versus 0,2 mmHg med insulin glargin, med en en statistisk signifikant estimert behandlingsdifferanse på -3,57 mmHg ($p < 0,001$) og redusert med 4,5 mmHg med Xultophy versus 1,16 mmHg med insulin glargin 100 E pluss insulin aspart, med en statistisk signifikant estimert behandlingsdifferanse på -3,70 mmHg ($p = 0,0003$).

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xultophy i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved type-2 diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Totalt sett ble ikke farmakokinetikken av insulin degludec og liraglutid påvirket på en klinisk relevant måte når de ble administrert som Xultophy sammenlignet med separate injeksjoner av insulin degludec og liraglutid.

Det følgende avspeiler de farmakokinetiske egenskapene til Xultophy med mindre det angis at de presenterte data er fra administrasjon av insulin degludec eller liraglutid alene.

Absorpsjon

Den totale eksponeringen for insulin degludec var ekvivalent etter administrasjon av Xultophy sammenlignet med injeksjon av insulin degludec alene, mens C_{\max} var 12 % høyere. Den totale eksponeringen for liraglutid var ekvivalent etter administrasjon av Xultophy versus liraglutid alene, mens C_{\max} var 23 % lavere. Forskjellene ansees som ikke klinisk relevante siden Xultophy blir initiert og titrert i henhold til blodglukosemålene hos den enkelte pasient.

Eksponering for insulin degludec og liraglutid økte proporsjonalt med dosen av Xultophy innenfor hele doseintervallet basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Den farmakokinetiske profilen til Xultophy er konsistent med dosering én gang daglig, og steady state-konsentrasjon av insulin degludec og liraglutid oppnås etter 2–3 dager med daglig administrasjon.

Distribusjon

Insulin degludec og liraglutid bindes i høy grad til plasmaproteiner (henholdsvis > 99 % og > 98 %).

Biotransformasjon

Insulin degludec

Insulin degludec nedbrytes på lignende måte som humant insulin; alle metabolitter som dannes, er inaktive.

Liraglutid

I løpet av 24 timer etter administrasjon av én enkelt dose av radiomerket [^3H]-liraglutid til friske personer var hovedkomponenten i plasma intakt liraglutid. To mindre plasmametabolitter ble sett ($\leq 9\%$ og $\leq 5\%$ av total radioaktivitetseksponering i plasma). Liraglutid metaboliseres på lignende måte som store proteiner uten at noe spesifikt organ er identifisert som hoved-eliminasjonsvei.

Eliminasjon

Halveringstiden til insulin degludec er ca. 25 timer, og halveringstiden til liraglutid er ca. 13 timer.

Spesielle populasjoner

Eldre pasienter

Alder hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til Xultophy basert på resultater fra en populasjonsfarmakokinetisk analyse som omfattet voksne pasienter opp til 83 år som ble behandlet med Xultophy.

Kjønn

Kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til Xultophy basert på resultatene fra en populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Etnisk opprinnelse

Etnisk opprinnelse hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til Xultophy basert på resultatene fra en populasjonsfarmakokinetisk analyse som omfattet pasienter fra hvite, svarte, indiske, asiatiske og latinamerikanske grupper.

Nedsatt nyrefunksjon

Insulin degludec

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken til insulin degludec mellom friske personer og pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Liraglutid

Liraglutideksponering ble nedsatt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Liraglutideksponering ble redusert med 33 %, 14 %, 27 % og 26 % hos pasienter med henholdsvis lett (kreatininclearance 50–80 ml/min), moderat (30–50 ml/min) og alvorlig (< 30 ml/min) nedsatt nyrefunksjon og ved terminal nyresykdom som krever dialyse.

På tilsvarende måte viste en 26 ukers klinisk studie at pasienter med diabetes type 2 og moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–59 ml/min) hadde 26 % lavere liraglutideksponering sammenlignet med en separat studie som inkluderte pasienter med diabetes type 2 med normal nyrefunksjon eller lett nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Insulin degludec

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken til insulin degludec mellom friske personer og pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Liraglutid

Farmakokinetikken til liraglutid i en enkeltdosestudie, ble evaluert hos pasienter med varierende grad av nedsatt leverfunksjon. Liraglutideksponering ble redusert med 13–23 % hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske personer. Eksponeringen var signifikant lavere (44 %) hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child Pugh score > 9).

Pediatrik populasjon

Ingen studier er blitt utført med Xultophy hos barn og ungdom under 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det prekliniske utviklingsprogrammet for insulin degludec/liraglutid omfattet pivotale kombinasjonstoksisitetsstudier av opptil 90 dagers varighet hos én enkelt relevant art (Wistar-rotter) for å støtte det kliniske utviklingsprogrammet. Lokal toleranse ble evaluert hos kanin og gris.

Prekliniske sikkerhetsdata indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitetstester ved gjentatt dosering.

De lokale vevsreaksjonene i de to studiene med henholdsvis kanin og gris var begrenset til milde inflammatoriske reaksjoner.

Ingen studier er blitt utført med kombinasjonen insulin degludec/liraglutid for å evaluere karsinogenese, mutagenese eller nedsettelse av fertilitet. Følgende data er basert på studier med insulin degludec og liraglutid hver for seg.

Insulin degludec

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, karsinogenitet og reproduksjonstoksisitet. Forholdet mellom mitogent og metabolsk potensiale av insulin degludec er uendret sammenlignet med humant insulin.

Liraglutid

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet. Ikke-dødelige C-celle-tumorer i thyreoidea ble sett i 2-årige karsinogenitetsstudier på rotter og mus. Hos rotter ble det ikke sett noen «no observed adverse effect level» (NOAEL). Disse tumorene ble ikke sett hos aper som var behandlet i 20 måneder. Disse funnene hos gnagere skyldes en ikke-gentoksisk, spesifikk GLP-1 reseptor-mediert mekanisme som gnagere er særlig følsomme overfor. Relevansen for mennesker er sannsynligvis liten, men kan ikke utelukkes helt. Ingen andre behandlingsrelaterte tumorer er funnet.

Dyrestudier indikerte ingen direkte skadelige effekter på fertiliteten, men en noe økt tidlig fosterdød ved den høyeste dosen. Dosering med liraglutid midtveis i drektigheten forårsaket reduksjon av morens vekt og fosterets vekst med tvetydige effekter på ribben hos rotter og skjelettvariasjon hos kaniner. Neonatal vekst ble redusert hos rotter mens de ble eksponert for liraglutid, og vedvarte etter avvenningsperioden i høydosegruppen. Det er ukjent om den reduserte veksten hos ungene skyldes redusert inntak av melk på grunn av en direkte GLP-1-effekt eller redusert melkeproduksjon hos moren på grunn av redusert kaloriinntak.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Glyserol
Fenol
Sinkacetat
Saltsyre (for justering av pH)
Natriumhydroksid (for justering av pH)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Substanser som tilsettes Xultophy, kan føre til nedbrytning av virkestoffene.

Xultophy må ikke tilsettes infusjonsvæsker.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter anbrudd kan legemidlet oppbevares i 21 dager ved en temperatur på høyst 30 °C. Legemidlet skal kasseres 21 dager etter anbrudd.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Før anbrudd: Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Holdes borte fra fryseelementet. Skal ikke fryses. La hetten sitte på den ferdigfylte pennen for å beskytte mot lys.

Etter anbrudd: Oppbevares ved høyst 30 °C eller oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. La hetten sitte på den ferdigfylte pennen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

3 ml oppløsning i sylinderrampulle (type 1 glass) med stempel (halobutyl) og propp (halobutyl/polyisopren) som ligger i en ferdigfylt penn (multidose, til å kaste) laget av polypropylen, polykarbonat og akrylnitrilbutadienstyren.

Pakningsstørrelse på 1, 3, 5 og flerpakning som inneholder 10 (2 pakker à 5) ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den ferdigfylte pennen er utformet til bruk sammen med NovoTwist eller NovoFine injeksjonsnåler med lengde opptil 8 mm og så tynne som 32G.

Den ferdigfylte pennen skal kun brukes av én person.

Xultophy skal ikke brukes hvis oppløsningen ikke fremstår klar og fargeløs.

Xultophy som har vært frosset, skal ikke brukes.

En ny nål skal alltid settes på før hver bruk. Nåler skal ikke brukes om igjen. Pasienten skal kaste nålen etter hver injeksjon.

I tilfelle tett nål skal pasienter følge instruksjonene beskrevet i bruksanvisningen som følger med pakningsvedlegget.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

For detaljert bruksanvisning, se pakningsvedlegget.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. september 2014

Dato for siste fornyelse: 08. juli 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologiske virkestoffer

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal, før lansering, sørge for opplæringsmaterieil til målgruppen av alle leger og sykepleiere som forventes å være involvert i behandling og håndtering av diabetespasienter, samt alle farmasøyter som forventes å utlevere Xultophy.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal komme til enighet med nasjonal kompetent myndighet i hvert medlemsland vedrørende endelig innhold og modalitet for distribusjon av opplæringsmateriellet samt en kommunikasjonsplan før opplæringsmateriellet distribueres i medlemslandet.

Formålet med opplæringsmaterialet er å øke oppmerksomheten omkring det faktum at Xultophy inneholder en fast kombinasjon av insulin degludec og liraglutid (GLP-1-basert substans) og å minimere risikoen for feilmedisinering med Xultophy.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at helsepersonell er informert om at alle pasienter som foreskrives Xultophy bør få opplæring i korrekt bruk av den ferdigfylte pennen, før Xultophy foreskrives eller utleveres.

Opplæringsmaterialet skal inneholde:

- Preparatomtale og pakningsvedlegg;

- Brosjyren til helsepersonell skal inneholde følgende nøkkelementer:

- dette preparatet inneholder en fast kombinasjon av insulin degludec og liraglutid (GLP-1-basert substans) noe som utgjør et nytt behandlingsparadigme i behandlingen av pasienter med diabetes mellitus type 2. I denne sammenheng bør relevante forsiktighetshensyn som er beskrevet i preparatomtalen fremheves
- en tydelig forklaring om hvordan preparatet skal doseres og betydningen av ordet «dosertrinn» - med henvisning til dosen av hver komponent for hvert dosetrinn
- en påminnelse om nødvendigheten av å rapportere alle medisineringsfeil uansett om de fører til en uønsket hendelse eller ei.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xultophy 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
insulin degludec + liraglutid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Én ferdigfylt penn inneholder 300 enheter insulin degludec og 10,8 mg liraglutid i 3 ml oppløsning
1 ml oppløsning inneholder 100 enheter insulin degludec og 3,6 mg liraglutid
Ett dosetrinn inneholder 1 enhet insulin degludec og 0,036 mg liraglutid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glyserol, fenol, sinkacetat, saltsyre og natriumhydroksid (for pH-justering) og vann til
injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Anbefalt til bruk sammen med NovoTwist eller NovoFine engangsnåler
Nåler medfølger ikke
Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bruk kun klar, fargeløs oppløsning
Skal kun brukes av én person
Oppløsning skal ikke trekkes opp fra pennen.

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter anbrudd: Brukes innen 21 dager

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses

Etter anbrudd: Oppbevares ved høyst 30 °C eller oppbevares i kjøleskap

La penneheten sitte på for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kast nålen etter hver injeksjon

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/947/001 1 ferdigfylt penn

EU/1/14/947/002 3 ferdigfylte penner

EU/1/14/947/003 5 ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Xultophy

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

PENNE-ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Xultophy 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
insulin degludec + liraglutid
s.c. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

3 ml

6. ANNET

Novo Nordisk A/S

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

FLERPAKNINGS-ETIKETT (med «blue-box»)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xultophy 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
insulin degludec + liraglutid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Én ferdigfylt penn inneholder 300 enheter insulin degludec og 10,8 mg liraglutid i 3 ml oppløsning
1 ml oppløsning inneholder 100 enheter insulin degludec og 3,6 mg liraglutid
Ett dosetrinn inneholder 1 enhet insulin degludec og 0,036 mg liraglutid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glyserol, fenol, sinkacetat, saltsyre og natriumhydroksid (for pH-justering) og vann til
injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Flerpakning: 10 (2 pakninger à 5) 3 ml ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Anbefalt til bruk sammen med NovoTwist eller NovoFine engangsnåler
Nåler medfølger ikke
Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bruk kun klar, fargeløs oppløsning
Skal kun brukes av én person
Oppløsning skal ikke trekkes opp fra pennen.

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter anbrudd: Brukes innen 21 dager

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses

Etter anbrudd: Oppbevares ved høyst 30 °C eller oppbevares i kjøleskap

La penneheten sitte på for å beskytte mot lys

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kast nålen etter hver injeksjon

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) ferdigfylte penner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Xultophy

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

KARTONG FOR FLERPAKNING (uten «blue-box»)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xultophy 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
insulin degludec + liraglutid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Én ferdigfylt penn inneholder 300 enheter insulin degludec og 10,8 mg liraglutid i 3 ml oppløsning
1 ml oppløsning inneholder 100 enheter insulin degludec og 3,6 mg liraglutid
Ett dosetrinn inneholder 1 enhet insulin degludec og 0,036 mg liraglutid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Glyserol, fenol, sinkacetat, saltsyre og natriumhydroksid (for pH-justering) og vann til
injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

5 ferdigfylte penner à 3 ml. Deler av en flerpakning, kan ikke selges enkeltvis

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Anbefalt til bruk sammen med NovoTwist eller NovoFine engangsnåler
Nåler medfølger ikke
Les pakningsvedlegget før bruk
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bruk kun klar, fargeløs oppløsning
Skal kun brukes av én person
Oppløsning skal ikke trekkes opp fra pennen.

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter anbrudd: Brukes innen 21 dager

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap

Skal ikke fryses

Etter anbrudd: Oppbevares ved høyst 30 °C eller oppbevares i kjøleskap

La penneheten sitte på for å beskytte mot lys

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kast nålen etter hver injeksjon

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) ferdigfylte pinner

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Xultophy

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Xultophy 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning insulin degludec + liraglutid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xultophy er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xultophy
3. Hvordan du bruker Xultophy
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xultophy
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xultophy er og hva det brukes mot

Hva Xultophy brukes mot

Xultophy brukes til å forbedre blodglukosenivået (blodsukkernivået) hos voksne pasienter med diabetes mellitus type 2. Du har diabetes fordi kroppen din:

- ikke lager nok insulin til å kontrollere blodsukkernivået ditt eller
- ikke kan bruke insulinet slik kroppen din skal.

Hvordan Xultophy virker

Xultophy inneholder to virkestoffer som hjelper kroppen med å kontrollere blodsukkeret ditt:

- insulin degludec – et langtidsvirkende basalinsulin som senker blodsukkernivået.
- liraglutid – en "GLP-1-analog" som hjelper kroppen med å lage mer insulin under måltider og som reduserer mengden av sukker som kroppen lager.

Xultophy og orale diabeteslegemidler

Xultophy brukes sammen med orale diabeteslegemidler (slik som metformin, pioglitazon og sulfonylureapreparater). Xultophy foreskrives når disse legemidlene (brukt alene, sammen med GLP-1-behandling eller sammen med basalinsulin) ikke er tilstrekkelige for å kontrollere blodsukkernivået ditt.

Dersom du får GLP-1-behandling

Du skal avbryte behandlingen med GLP-1 før du begynner med Xultophy.

Hvis du bruker insulin

Du skal avslutte behandlingen med insulin før du begynner med Xultophy.

2. Hva du må vite før du bruker Xultophy

Bruk ikke Xultophy

- dersom du er allergisk overfor insulin degludec eller liraglutid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Xultophy.

- Hvis du også tar et sulfonylureapreparat (slik som glimepirid eller glibenklamid) kan det, avhengig av blodsukkernivået ditt, hende at legen din gir deg beskjed om å redusere dosen av sulfonylureapreparatet.
- Ikke bruk Xultophy hvis du har diabetes mellitus type 1, eller hvis du har ketoacidose (en tilstand der det hopper seg opp syre i blodet).
- Bruk av Xultophy anbefales ikke hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom eller forsinket tømming av magesekken (diabetisk gastroparese).

Vær spesielt oppmerksom på følgende når du bruker Xultophy:

- lavt blodsukker (hypoglykemi, føling) – Dersom blodsukkeret ditt er lavt, følg rådene i avsnitt 4 ”Lavt blodsukker (hypoglykemi, føling)”.
- høyt blodsukker (hyperglykemi) – Dersom blodsukkeret ditt er høyt, følg rådene i avsnitt 4 ”Høyt blodsukker (hyperglykemi)”.
- Forsikre deg om at du bruker riktig legemiddel – Kontroller alltid etiketten på pennen før hver injeksjon for å unngå utilsiktet forveksling av Xultophy med andre preparater.

Viktig informasjon før du bruker dette legemidlet:

Kontakt legen hvis du:

- har problemer med øynene. Rask forbedring av blodsukkerkontrollen kan på kort sikt forverre øyeproblemer i forbindelse med diabetes. På lang sikt kan forbedret kontroll av blodsukkeret lindre disse øyeproblemene.
- har eller har hatt en sykdom i skjoldbruskkjertelen.

Viktig informasjon mens du bruker dette legemidlet:

- Hvis du har sterke magesmerter som ikke går over, må du kontakte legen din – dette kan være et tegn på betent bukspyttkjertel (akutt pankreatitt).
- Dehydrering (væsketap fra kroppen) kan forekomme hvis du er kvalm eller kaster opp eller har diaré – det er viktig å drikke rikelig med væske for å stoppe dehydreringen.

Hudforandringer på injeksjonsstedet

Injeksjonsstedet bør roteres for å bidra til å forebygge forandringer i fettvevet under huden, som f.eks. fortykning av huden, innskrumping av huden eller kuler under huden. Det kan hende at insulinet ikke virker så godt hvis du injiserer det på et klumpete, innskrumpet eller fortykket sted på huden (se avsnitt 3, «Hvordan du bruker Xultophy»). Snakk med legen din hvis du merker noen hudforandringer på injeksjonsstedet. Hvis du pleier å injisere på områder med reaksjoner og vil endre injeksjonssted til et annet område, må du snakke med legen din først. Legen din kan gi deg beskjed om å kontrollere blodsukkeret ditt mer nøye og å justere dosen på insulinet ditt eller andre legemidler du bruker mot diabetes.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom. Det finnes ingen erfaring med Xultophy hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Xultophy

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler påvirker blodsukkernivået ditt – det kan bety at dosen av Xultophy må endres.

Nedenfor følger en oversikt over de vanligste legemidlene som kan påvirke behandlingen din med Xultophy.

Blodsukkernivået ditt kan synke dersom du bruker:

- andre medisiner mot diabetes (tabletter eller injeksjoner)
- sulfonamider – mot infeksjoner
- anabole steroider – slik som testosteron

- betablokkere – mot høyt blodtrykk. De kan gjøre det vanskeligere å gjenkjenne varselsymptomene på lavt blodsukker (se avsnitt 4, «Varselsymptomer på lavt blodsukker – disse kan komme plutselig»)
- acetylsalisylsyre (og andre legemidler som kalles salisylater) – mot smerte og svak feber
- monoaminoksidasehemmere (MAOH) – mot depresjon
- angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere – mot visse hjerteproblemer eller høyt blodtrykk.

Blodsukkernivået ditt kan stige dersom du bruker:

- danazol – et legemiddel som påvirker eggøsningen
- orale antikonsepsjonsmidler – p-piller
- thyreoideahormoner – mot sykdom i skjoldbruskkjertelen
- veksthormon – mot lavt nivå av veksthormon
- legemidler som kalles ”glukokortikoider” som kortison – mot betennelse
- legemidler som kalles ”sympatomimetika” som adrenalin, salbutamol eller terbutalin – mot astma
- vandrivende tabletter som kalles tiazider – mot høyt blodtrykk eller hvis kroppen din holder på for mye vann (vannansamling).

Oktreotid og lanreotid – brukes til behandling av akromegali (en sjelden sykdom med for mye veksthormon). De kan øke eller senke blodsukkernivået ditt.

Pioglitazon – tabletter som brukes til behandling av diabetes mellitus type 2. Noen pasienter med mangeårig diabetes mellitus type 2 og hjertesykdom, eller som har hatt slag og som ble behandlet med pioglitazon og insulin, utviklet hjertesvikt. Snakk med lege umiddelbart hvis du opplever tegn på hjertesvikt slik som uvanlig kortpustethet, rask vektøkning eller lokale væskeansamlinger (ødem).

Warfarin eller andre blodfortynnende midler – legemidler som brukes til å hindre blodpropp. Informer legen din hvis du tar warfarin eller andre blodfortynnende midler, da det kan hende du må ta blodprøver oftere for å måle hvor tykt blodet er (kalles INR-test (International Normalised Ratio)).

Inntak av Xultophy sammen med alkohol

Dersom du drikker alkohol, kan behovet for Xultophy endre seg. Blodsukkernivået kan enten stige eller synke. Du må derfor måle blodsukkernivået ditt oftere enn vanlig.

Graviditet og amming

Ikke bruk Xultophy hvis du er gravid eller planlegger å bli gravid. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det er ikke kjent om Xultophy påvirker barnet.

Ikke bruk Xultophy hvis du ammer. Det er ikke kjent om Xultophy går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Lavt eller høyt blodsukker kan påvirke din evne til å kjøre eller bruke verktøy eller maskiner. Dersom blodsukkeret ditt er lavt eller høyt, kan det påvirke konsentrasjons- og reaksjonsevnen. Dette kan være farlig både for deg selv og andre. Spør legen om du kan kjøre dersom:

- du ofte får lavt blodsukker
- du har problemer med å gjenkjenne lavt blodsukker.

Viktig opplysning om noen av innholdsstoffene i Xultophy

Xultophy inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Xultophy

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Hvis du er blind eller svaksynt og ikke kan lese av dosetelleren på pennen, må du ikke bruke denne pennen uten hjelp. Få hjelp fra en person med godt syn som har fått opplæring i bruk av Xultophy ferdigfylt penn.

Legen din vil fortelle deg:

- hvor mye Xultophy du vil trenge hver dag
- når du skal kontrollere blodsukkernivået ditt
- hvordan du justerer dosen.

Din dose av Xultophy administreres som ”dosestrinn”. Dosetelleren på pennen viser antall dosestrinn.

Doseringstidspunkt

- Bruk Xultophy én gang daglig, fortrinnsvis til samme tidspunkt hver dag. Velg det tidspunktet på dagen som fungerer best for deg.
- Hvis det ikke er mulig å bruke Xultophy til samme tid hver dag, kan det brukes til et annet tidspunkt på dagen. Sørg for at det er minimum 8 timer mellom dosene.
- Du trenger ikke bruke Xultophy i forbindelse med et måltid.
- Følg alltid legens råd om dose og dosejustering.
- Hvis du ønsker å endre ditt vanlige kosthold, må du først snakke med lege, apotek eller sykepleier. Kostholdsendringer kan nemlig endre ditt behov for Xultophy.

Hvordan håndtere Xultophy

Xultophy er en ferdigfylt penn med dosevelger.

- Xultophy administreres som ”dosestrinn”. Dosetelleren på pennen viser antall dosestrinn.
- Ett dosestrinn inneholder 1 enhet insulin degludec og 0,036 mg liraglutid.
- Maksimal daglig dose av Xultophy er 50 dosestrinn (50 enheter insulin degludec og 1,8 mg liraglutid).

Les nøye ”Bruksanvisning” på den andre siden av dette vedlegget, og bruk pennen som beskrevet. Kontroller alltid etiketten på pennen før du injiserer legemidlet for å forsikre deg om at du bruker riktig penn.

Hvordan skal det injiseres?

Før du bruker Xultophy for første gang, vil legen eller sykepleieren vise deg hvordan du injiserer.

- Xultophy settes som en injeksjon under huden (subkutant). Det skal ikke injiseres inn i en blodåre eller muskel.
- De beste stedene å injisere er foran på lårene, overarmene eller foran ved midjen (magen).
- Bytt sted innenfor området der du injiserer hver dag, dette for å redusere risikoen for å utvikle kuler og fordypninger i huden (se avsnitt 4).
- Bruk alltid en ny nål til hver injeksjon. Gjenbruk av nåler kan øke risikoen for tette nåler, noe som kan føre til unøyaktig dosering. Kast nålen på en sikker måte etter hver bruk.
- For å unngå feildosering og mulig overdosering skal det aldri brukes en sprøyte til å trekke oppløsning opp fra pennen.

Du finner en detaljert bruksanvisning på den andre siden av dette pakningsvedlegget.

Bruk ikke Xultophy:

- Hvis pennen er skadet eller ikke har vært riktig oppbevart (se avsnitt 5).
- Hvis væsken du kan se gjennom vinduet i pennen, ikke ser klar og fargeløs ut.

Bruk hos eldre pasienter (65 år eller mer)

Xultophy kan brukes av eldre pasienter, men dersom du er eldre kan det hende at du må sjekke blodsukkernivået ditt oftere. Snakk med legen om endringer i dosen.

Dersom du har nyre- eller leverproblemer

Dersom du har nyre- eller leverproblemer, kan det hende at du må sjekke blodsukkernivået ditt oftere. Snakk med legen om endringer i dosen.

Dersom du tar for mye av Xultophy

Dersom du tar for mye av Xultophy, kan blodsukkeret ditt bli lavt (hypoglykemi, føling), eller du kan bli kvalm eller kaste opp. Dersom blodsukkeret ditt blir lavt, se råd i avsnitt 4 «Lavt blodsukker (hypoglykemi, føling)».

Dersom du har glemt å ta Xultophy

Dersom du glemmer en dose, skal du injisere den glemte dosen når du oppdager forglemmelsen, men sørg for at det går minst 8 timer mellom dosene. Dersom du først oppdager at du har glemt din forrige dose på tidspunktet for din neste planlagte dose, så skal du ikke ta dobbelt dose.

Dersom du avbryter behandling med Xultophy

Ikke slutt å bruke Xultophy uten å snakke med legen din. Hvis du slutter å bruke Xultophy, kan dette føre til veldig høyt blodsukkernivå, se rådene i avsnitt 4 «Høyt blodsukker (hyperglykemi)».

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende alvorlige bivirkninger kan forekomme med dette legemidlet:

- Lavt blodsukker (svært vanlig: kan berøre flere enn 1 av 10 brukere). Dersom blodsukkernivået ditt blir lavt, kan du besvime (bli bevisstløs). Alvorlig hypoglykemi (føling) kan føre til hjemmeskade og kan være livstruende. Dersom du har symptomer på lavt blodsukker, ta affære umiddelbart for å øke blodsukkernivået ditt. Se rådene under «Lavt blodsukker (hypoglykemi, føling)» nedenfor.
- Alvorlig allergisk reaksjon (anafylaktisk reaksjon) (ikke kjent: frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon mot noen av innholdsstoffene i Xultophy skal du slutte å bruke Xultophy og oppsøke lege med det samme. Kjent tegn på en alvorlig allergisk reaksjon er:
 - lokale reaksjoner som sprer seg til andre deler av kroppen
 - du føler deg plutselig uvel med svetting
 - du får pustebesvær
 - du får raske hjerteslag eller føler deg svimmel

Hudforandringer på injeksjonsstedet:

Fettvevet kan skrumpe (lipoatrofi) eller fortykkes (lipohypertrofi) (kan berøre opptil 1 av 100 brukere) hvis du injiserer insulin på samme sted. Opphopning av et protein kalt amyloid kan også forårsake kuler under huden (kutan amyloidose; det er ikke kjent hvor ofte dette forekommer). Det kan hende at insulinet ikke virker så godt hvis du injiserer det i et klumpete, innskrunpet eller fortykket område. Bytt injeksjonssted for hver injeksjon for å bidra til å forebygge disse hudforandringene.

Andre bivirkninger omfatter:

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 brukere)

- Svimmelhet.
- Redusert appetitt, kvalme eller oppkast, diaré, forstoppelse, fordøyelsesproblemer (dyspepsi), betennelse i slimhinnen i magesekken (gastritt), magesmerte, halsbrann eller oppblåsthet – disse går vanligvis over etter noen få dager eller uker.
- Reaksjoner på injeksjonsstedet. Symptomene kan omfatte blåmerker, blødning, smerter, rødhet, elveblest, hevelse eller kløe – disse går vanligvis over etter noen få dager. Hvis de ikke har

forsvunnet etter noen få uker, må du oppsøke lege. Slutt å bruke Xultophy og oppsøk lege umiddelbart hvis symptomene blir alvorlige.

- Økning av bukspyttkjertelenzymer, slik som lipase og amylase.

Mindre vanlige (kan berøre opptil 1 av 100 brukere)

- Elveblest (røde blemmer på huden som av og til klør).
- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet) som hudutslett, kløe og hevelse i ansiktet.
- Dehydrering (væsketap fra kroppen) – det er viktig å drikke rikelig med væske for å stoppe dehydrering.
- Gulping/raping og luft i magen (flatulens).
- Hudutslett.
- Kløe.
- Økt hjerterefrekvens.
- Gallesten.
- Betent galleblære.
- Endring i hvordan ting smaker.

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- Betent bukspyttkjertel (pankreatitt).
- Forsinkelse i magetømmingen.
- Hevelse i armer eller ben (perifert ødem) – når du begynner å bruke legemidlet, kan det hende at kroppen holder på mer vann enn den skal. Dette fører til hevelse rundt ankene og andre ledd. Dette er vanligvis kortvarig.

Generelle bivirkninger ved diabetesbehandling

► **Lavt blodsukker (hypoglykemi, føling)**

Lavt blodsukker kan inntreffe hvis du:

- drikker alkohol
- mosjonerer mer enn vanlig
- spiser for lite eller hopper over et måltid
- bruker for mye Xultophy

Varselsymptomer på lavt blodsukker – disse kan komme plutselig

Hodepine, utydelig tale, hjertebank, kaldsvetting, kald og blek hud, kvalme, usedvanlig sterk sultfølelse, skjelving, nervøsitet eller engstelse, unormal tretthet, svakhet og søvnighet eller forvirring, konsentrasjonsvansker, kortvarige synsforandringer.

Hva du skal gjøre hvis du får lavt blodsukker:

- Spis glukosetabletter eller et annet mellommåltid med høyt sukkerinnhold – som søtsaker, kjeks eller fruktjuice (for sikkerhets skyld må du alltid ha med deg glukosetabletter, eller et annet mellommåltid med høyt sukkerinnhold).
- Hvis mulig skal du måle blodsukkeret ditt og ta en hvil. Det kan hende du trenger å måle blodsukkeret ditt mer enn én gang. Grunnen er at bedring av blodsukkeret kanskje ikke skjer med én gang.
- Vent til symptomene på lavt blodsukker har forsvunnet, eller til blodsukkernivået har stabilisert seg. Deretter fortsetter du å ta medisinen din som vanlig.

Hva andre må gjøre hvis du besvimer:

Fortell alle du tilbringer tid sammen med, at du har diabetes. Fortell dem hva som kan skje dersom blodsukkeret ditt blir lavt, inkludert risikoen for å besvime.

Fortell dem at hvis du besvimer må de:

- legge deg i stabilt sideleie
- tilkalle lege med det samme
- **ikke** gi deg noe mat eller drikke – da det kan føre til kvelning

Du kan komme raskere til bevissthet igjen dersom du får glukagon. Dette kan kun gis av noen som vet hvordan det brukes.

- Dersom du har fått glukagon, vil du trenge sukker eller et sukkerholdig mellommåltid så snart du kommer til bevissthet.
- Hvis du ikke reagerer på glukagonbehandling, må du behandles ved et sykehus.
- Hvis alvorlig lavt blodsukker ikke behandles i tide, kan det føre til hjerneskade. Denne kan være kort- eller langvarig. Det kan til og med føre til dødsfall.

Snakk med legen dersom:

- blodsukkeret ditt ble så lavt at du besvimte
- du har brukt glukagon
- du nylig har opplevd episoder med lavt blodsukker

Dette er fordi det kan være nødvendig å endre dosering for injeksjonene av Xultophy, mat eller fysisk aktivitet.

► Høyt blodsukker (hyperglykemi)

Høyt blodsukker kan inntreffe hvis du:

- drikker alkohol
- mosjonerer mindre enn vanlig
- spiser mer enn vanlig
- får en infeksjon eller feber
- ikke har brukt nok Xultophy, fortsetter å ta mindre Xultophy enn du trenger, glemmer å ta Xultophy eller slutter å ta Xultophy uten å snakke med legen din

Varselsymptomer på høyt blodsukker – disse oppstår vanligvis gradvis

Rødmende tørr hud, søvnighet eller tretthet, munntørrhet, fruktluftende (acetonluktende) ånde, hyppigere vannlating, tørste, manglende appetitt, kvalme eller oppkast.

Dette kan være symptomer på en meget alvorlig tilstand kalt "ketoacidose". Dette er en opphopning av syre i blodet fordi kroppen bryter ned fett i stedet for sukker. Dersom den ikke behandles, kan den føre til diabetisk koma og til slutt død.

Hva skal du gjøre hvis du får høyt blodsukker:

- Kontroller blodsukkernivået
- Kontroller blodet eller urinen for ketoner
- Få tak i medisinsk hjelp med det samme

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xultophy

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pennens etikett og eske, etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Før anbrudd

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Holdes borte fra fryseelementet. Skal ikke fryses.

Under bruk

Skal ikke fryses. Xultophy kan medbringes og oppbevares i romtemperatur (høyst 30 °C) eller i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i opptil 21 dager. Produktet skal kastes 21 dager etter at det ble åpnet første gang.

La hetten alltid sitte på den ferdigfylte pennen når du ikke bruker den, for å beskytte mot lys.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xultophy

- Virkestoffer er insulin degludec og liraglutid. Hver ml oppløsning inneholder 100 enheter insulin degludec og 3,6 mg liraglutid. Hver ubrukte ferdigfylte penn (3 ml) inneholder 300 enheter insulin degludec og 10,8 mg liraglutid.
- Andre innholdsstoffer er glyserol, fenol, sinkacetat, saltsyre og natriumhydroksid (for pH-justering) og vann til injeksjonsvæsker. Se også avsnitt 2 «Viktig opplysning om noen av innholdsstoffene i Xultophy» for informasjon om natrium.

Hvordan Xultophy ser ut og innholdet i pakningen

Xultophy er en klar og fargeløs oppløsning.

Pakningsstørrelser på 1, 3, 5 samt en flerpakning som inneholder 10 (2 pakker à 5) penner på 3 ml. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danmark

Snu arket for å få informasjon om hvordan du skal bruke den ferdigfylte pennen.

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Bruksanvisning for Xultophy 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

Les nøye gjennom disse instruksjonene før du tar i bruk Xultophy ferdigfylt penn.

Ikke ta i bruk pennen før du har fått tilstrekkelig opplæring fra lege eller sykepleier.

Start med å kontrollere pennen, for å **være sikker på at den inneholder Xultophy 100 enheter/ml + 3,6 mg/ml**, se deretter på illustrasjonene nedenfor for å bli kjent med de ulike delene av pennen og nålen.

Hvis du er blind eller svaksynt og ikke kan lese av dosetelleren på pennen, må du ikke bruke denne pennen uten hjelp. Få hjelp fra en person med godt syn som har fått opplæring i bruk av Xultophy ferdigfylt penn.

Xultophy er et legemiddel som inneholder insulin degludec og liraglutid. Xultophy administreres som ”dosetrinn”. Ett dosetrinn inneholder 1 enhet insulin degludec + 0,036 mg liraglutid.

Pennen er en ferdigfylt penn med dosevelger. Den inneholder 3 ml oppløsning med Xultophy. Pennen leverer doser fra:

- 1 dosetrinn
- til **maksimalt 50 dosetrinn** (50 enheter insulin degludec + 1,8 mg liraglutid)

Pennen leverer doser i trinn på 1 dosetrinn.

Ikke utfør noen omregning av dosen din. Antallet innstilte dosetrinn tilsvarer det tallet som vises i dosetelleren.

Pennen er utformet til bruk sammen med NovoTwist eller NovoFine engangsnåler med lengde opptil 8 mm og så tynne som 32G. Nåler medfølger ikke i pakningen.

Viktig informasjon

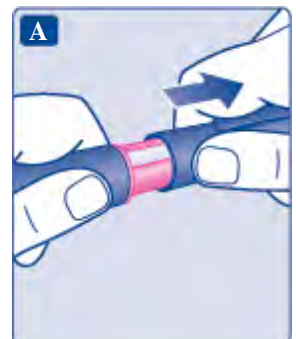
Legg spesielt merke til disse merknadene siden de er viktige for å sikre trygg bruk av pennen.

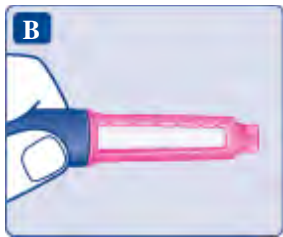

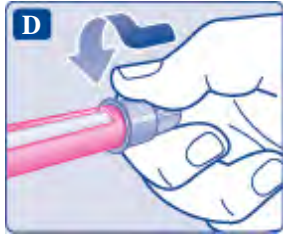



Xultophy ferdigfylt penn og nål (eksempel)



1 Klargjøre pennen med en ny nål

- **Kontroller navnet og den fargede etiketten** på pennen for å forsikre deg om at den inneholder Xultophy. Dette er spesielt viktig hvis du bruker mer enn én type injeksjonslegemiddel. Hvis du tar feil legemiddel, kan det være skadelig for helsen din.
- **Dra av pennehetten.**



<ul style="list-style-type: none"> • Kontroller at oppløsningen i pennen er klar og fargeløs. Se gjennom pennevinduet. Hvis oppløsningen ser uklart ut, skal pennen ikke brukes. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ta en ny nål, og riv av papirforseglingen. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Skyv nålen rett på pennen. Vri til den er godt festet. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Dra av den ytre nålehetten og behold den til senere. Du vil trenge den etter injeksjonen for å fjerne nålen fra pennen på en sikker måte. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Dra av den indre nålehetten og kast den. Dersom du prøver å sette den på igjen, kan du komme til å skade deg på nålen. En dråpe oppløsning kan komme til syne på nålespissen. Dette er normalt, men du skal likevel kontrollere gjennomstrømningen. Ikke sett en ny nål på pennen før du er klar til å ta injeksjonen. <p>⚠ Bruk alltid en ny nål til hver injeksjon. Dette kan forhindre tette nåler, urenheter, infeksjon og unøyaktig dosering.</p> <p>⚠ Bruk aldri en nål som er bøyd eller ødelagt.</p>	
<p>2 Kontrollere gjennomstrømningen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vri dosevelgeren for å stille inn 2 dosetrinn. Forsikre deg om at dosetelleren viser 2. • Dosetelleren og dosepekeren viser hvor mange dosetrinn med Xultophy du har valgt. 	

- Hold pennen med nålen pekende oppover.
Knips forsiktig på toppen av pennen noen få ganger for at eventuelle luftbobler skal samle seg i toppen.

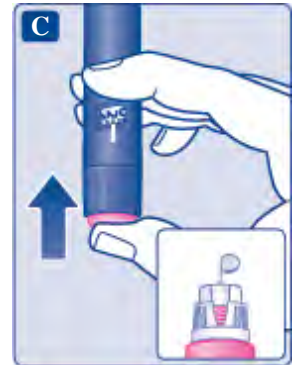


- **Press og hold inne doseknappen** inntil dosetelleren går tilbake til 0. Tallet 0 skal komme på linje med dosepekeren. En dråpe oppløsning skal komme til syne på nålespissen.

En liten dråpe kan være igjen på nålespissen, men den vil ikke bli injisert.

Hvis ingen dråpe kommer til syne, gjenta trinn 2A til 2C opptil 6 ganger. Hvis fremdeles ingen dråpe kommer til syne, skiftes nål og trinn 2A til 2C gjentas én gang til.

Hvis det fremdeles ikke kommer til syne en dråpe oppløsning, kast pennen og bruk en ny.



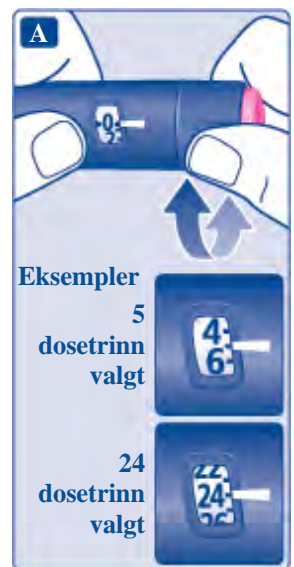
- ⚠ **Forsikre deg alltid om at en dråpe kommer til syne** på nålespissen før du injiserer. Dette sikrer gjennomstrømning av oppløsningen. Hvis ingen dråpe kommer til syne, vil du **ikke få** injisert noe legemiddel, selv om dosetelleren kan bevege seg. **Dette kan være tegn på at nålen er tett eller skadet.**



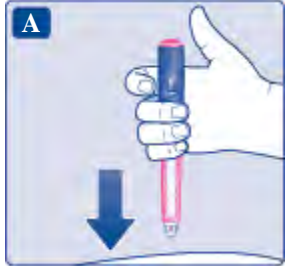

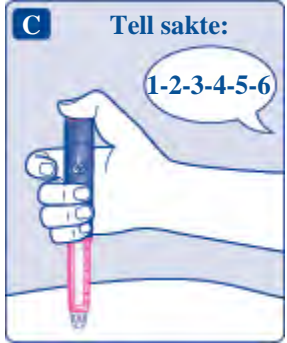
- ⚠ **Det er viktig å alltid kontrollere gjennomstrømningen før du injiserer.** Hvis du ikke kontrollerer gjennomstrømningen, kan det hende du får for lite legemiddel eller ikke noe legemiddel i det hele tatt. Dette kan føre til høyt blodsukkernivå.

3 Velge dose

- **Vri dosevelgeren for å velge den dosen du trenger.**
Dosetelleren viser dosen i dosetrinn.
Hvis du velger en feil dose, kan du vri dosevelgeren forover eller bakover til riktig dose.
Du kan stille inn pennen på opptil maksimalt 50 dosetrinn.
Dosevelgeren endrer antall dosetrinn.
Det er kun dosetelleren og dosepekeren som viser hvor mange dosetrinn som er valgt per dose.
Du kan velge opptil 50 dosetrinn per dose. Når pennen inneholder mindre enn 50 dosetrinn, vil dosetelleren stoppe på antall dosetrinn som er igjen.
Dosevelgeren klikker forskjellig når den vris forover, bakover eller forbi antall dosetrinn som er igjen. Ikke tell penneklikkene.

- ⚠ **Bruk alltid dosetelleren og dosepekeren for å se hvor mange dosetrinn du har valgt, før legemidlet injiseres.**
Ikke tell penneklikkene. Hvis du velger og injiserer feil dose, kan blodsukkernivået bli høyt eller lavt.
Ikke bruk penneskalaen, den viser kun omtrent hvor mye oppløsning som er igjen i pennen.



<p>Hvor mye oppløsning er igjen?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penneskalaen viser omtrent hvor mye oppløsning som er igjen i pennen. 	<p>A</p> <p>Omtrent hvor mye oppløsning som er igjen</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • Bruk dosetelleren for å se nøyaktig hvor mye oppløsning som er igjen: Vri dosevelgeren inntil dosetelleren stopper. Hvis den viser 50, er det minst 50 dosetrinn igjen i pennen. Hvis den viser mindre enn 50, er det tallet som vises antall dosetrinn som er igjen i pennen. • Hvis du trenger mer legemiddel enn det som er igjen i pennen, kan du dele dosen mellom to penner. <p>! Vær svært nøye med å regne riktig hvis du deler dosen. Hvis du er i tvil, ta hele dosen med en ny penn. Hvis du deler dosen feil, vil du injisere for lite eller for mye legemiddel. Dette kan føre til at blodsukkernivået ditt blir høyt eller lavt.</p>	<p>B</p> <p>Eksempel</p> <p>Dose-teller stoppet: 42 dosetrinn igjen</p> 
<p>4 Injisere dosen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stikk nålen inn i huden slik legen eller sykepleieren har vist deg. • Forsikre deg om at du kan se dosetelleren. Ikke dekk den med fingrene. Dette kan føre til at injeksjonen avbrytes før hele dosen er injisert. 	<p>A</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • Press og hold inne doseknappen inntil dosetelleren viser 0. Tallet 0 skal komme på linje med dosepekeren. Du kan da høre eller merke et klikk. 	<p>B</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • La nålen være i huden etter at dosetelleren har gått tilbake til 0, og tell sakte til 6. • Hvis nålen blir fjernet tidligere, kan det hende du ser en strøm av oppløsning komme fra nålespissen. Hvis dette skjer, blir ikke hele dosen levert, og du bør kontrollere blodsukkernivået hyppigere. 	<p>C Tell sakte:</p> <p>1-2-3-4-5-6</p> 

- **Fjern nålen fra huden**
Hvis det er blod på injeksjonsstedet, skal du trykke lett. Ikke gni på stedet.

Det kan hende du kan se en dråpe oppløsning på nålespissen etter injeksjonen. Dette er normalt og har ingen innvirkning på dosen.

- ⚠ **Se alltid på dosetelleren for å følge med på hvor mange dosetrinn du injiserer.** Hold doseknappen inne til dosetelleren viser 0. Hvis dosetelleren ikke vender tilbake til 0, er ikke hele dosen levert, og dette kan føre til høyt blodsukkernivå.

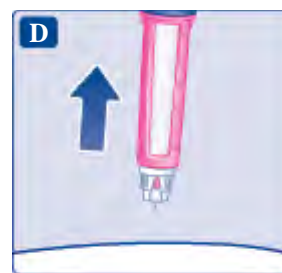
Hvordan oppdage en tett eller skadet nål?

- Hvis 0 ikke vises i dosetelleren etter at du har trykket kontinuerlig på doseknappen, kan du ha brukt en tett eller skadet nål.
- I dette tilfellet har du **ikke** fått **noe** legemiddel til tross for at dosetelleren har beveget seg fra den opprinnelige dosen du har valgt.

Hvordan håndtere en tett nål?

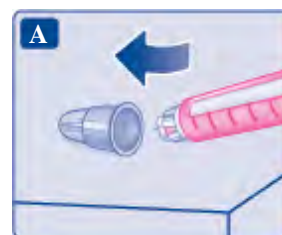
Bytt nålen som beskrevet i avsnitt 5, og gjenta alle trinn ved å starte med avsnitt 1: Klargjøre pennen med en ny nål. Pass på at du velger hele dosen du trenger.

Berør aldri dosetelleren når du injiserer. Dette kan føre til at injeksjonen avbrytes før hele dosen er injisert.

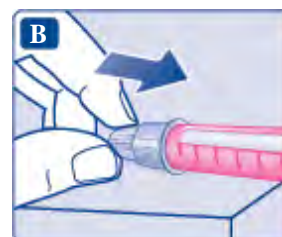


5 Etter injeksjonen

- **Før nålespissen inn i den ytre nålehetten** på et flatt underlag uten å berøre nålen eller den ytre hetten.



- Når nålen er tildekket, **trykkes forsiktig den ytre nålehetten ordentlig på.**
- **Skru av nålen**, og kast den på en forsvarlig måte slik som legen eller sykepleieren har gitt beskjed om.



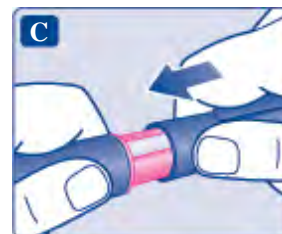
- **Sett pennehetten på** pennen igjen etter hver bruk for å beskytte oppløsningen mot lys.

Kast alltid nålen etter hver injeksjon for å sikre at nålen du bruker er spiss og for å forhindre tette nåler. Hvis nålen er tett, får du **ikke** injisert noe legemiddel.

Når pennen er tom, kastes den **uten** påsatt nål som instruert av legen, sykepleieren, apoteket eller lokale myndigheter.

- ⚠ **Du må aldri prøve å sette den indre nålehetten tilbake på nålen.** Du kan stikke deg på nålen.

- ⚠ **Fjern alltid nålen fra pennen etter hver injeksjon.** Dette kan forhindre tette nåler, urenheter, infeksjon, lekkasje av oppløsningen og unøyaktig dosering.





Annen viktig informasjon

- **Ha alltid med deg en ekstra penn og nye nåler** i tilfelle de mistes eller ødelegges.
- Oppbevar alltid penn og nåler **utilgjengelig for andre**, spesielt barn.
- **Du må aldri dele pennen din** med andre. Legemidlet ditt kan skade helsen deres.
- **Du må aldri dele nålene dine** med andre. Det kan føre til kryssmitte.
- Omsorgspersoner **må være ytterst forsiktige ved håndtering av brukte nåler** – dette for å unngå nålestikk og kryssmitte.

Hvordan ta vare på pennen

- **La ikke pennen bli liggende i en bil** eller andre steder der den kan bli for varm eller for kald.
- **Ikke oppbevar pennen ved temperaturer over 30°C.**
- **Utsett ikke pennen for støv, smuss eller væske.**
- **Du må ikke vaske pennen, legge den i vann eller smøre den.** Hvis nødvendig, rengjør pennen med en fuktet klut med et mildt rengjøringsmiddel.
- **Du må ikke miste pennen i bakken**, eller slå den mot harde underlag. Dersom du mister den eller mistenker at noe er galt med den, sett på en ny nål og kontroller gjennomstrømningen før du injiserer.
- **Du må ikke prøve å etterfylle pennen.** Når den er tom, skal den kastes.
- **Forsøk ikke å reparere pennen** eller å ta den fra hverandre.