

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny, izotoniczny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Xultophy jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w skojarzonym leczeniu z doustnymi lekami hipoglikemizującymi w przypadku, gdy produkty te stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z agonistą receptora GLP-1 lub insuliną bazową nie zapewniają odpowiedniej kontroli glikemii (patrz punkty 4.4 i 5.1 przedstawiające dostępne dane dotyczące różnych terapii skojarzonych).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

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

Dostosowanie dawki produktu może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub podczas równocześnie występujących chorób.

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

Produkt leczniczy Xultophy podawany jest w dawkach jednostkowych. Jedna dawka jednostkowa zawiera 1 jednostkę insuliny degludec i 0,036 mg liraglutynu. Za pomocą fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza można podać od 1 do 50 dawek jednostkowych w jednym wstrzyknięciu w odstępie co 1 dawkę jednostkową. Maksymalna dawka dobową produktu Xultophy to 50 dawek jednostkowych (50 jednostek insuliny degludec i 1,8 mg liraglutynu). Licznik dawki na wstrzykiwaczu pokazuje liczbę dawek jednostkowych.

Uzupełnienie leczenia doustnymi lekami hipoglikemizującymi

Zalecana dawka początkowa produktu Xultophy to 10 dawek jednostkowych (10 jednostek insuliny degludec i 0,36 mg liraglutynu).

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

Zmiana z dotychczasowego leczenia agonistą receptora GLP-1

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

Zmiana z dotychczasowego leczenia insuliną bazową

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Xultophy należy przerwać leczenie insuliną bazową. W przypadku zmiany z dotychczasowego leczenia insuliną bazową, zalecana dawka początkowa produktu Xultophy to 16 dawek jednostkowych (16 jednostek insuliny degludec i 0,6 mg liraglutynu) (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie należy przekraczać zalecanej dawki początkowej. W czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i przez kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)

Produkt leczniczy Xultophy może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku. Zaleca się intensywne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosowanie dawki do indywidualnych potrzeb pacjenta. Doświadczenie związane z leczeniem pacjentów w wieku 75 lat i starszych jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Doświadczenie związane ze stosowaniem produktu Xultophy u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby jest obecnie zbyt ograniczone, aby zalecać jego stosowanie u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Xultophy u dzieci i młodzieży jest niewskazane.

Sposób podawania

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

Produkt leczniczy Xultophy należy podawać podskórnie, wykonując wstrzyknięcie w udo, ramię lub powłoki jamy brzusznej. W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. Dalsze wskazówki dotyczące podawania produktu znajdują się w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Hipoglikemia

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

Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie i (lub) przerwanie leczenia przeciwcukrzycowego może prowadzić do hiperglikemii i potencjalnie do śpiączki hiperosmolarnej. W przypadku przerwania leczenia produktem Xultophy należy zagwarantować, aby pacjent przestrzegał zaleceń dotyczących alternatywnego leczenia przeciwcukrzycowego. Ponadto, do wystąpienia hiperglikemii, a tym samym do zwiększenia zapotrzebowania na leki przeciwcukrzycowe mogą przyczynić się choroby współistniejące, zwłaszcza zakażenia. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii rozwijają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni. Są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach i utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu.

W przypadku ciężkiej hiperglikemii należy rozważyć podanie szybko działającej insuliny. Nieleczona hiperglikemia może prowadzić do wystąpienia śpiączki hiperosmolarnej i (lub) cukrzycowej kwasicy ketonowej, która zagraża życiu.

Stosowanie pioglitazonu w skojarzeniu z insulinowymi produktami leczniczymi

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

Zaburzenia narządu wzroku

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

Powstawanie przeciwciał

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

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie agonistów receptora GLP-1, w tym liraglutylu będącego składnikiem produktu leczniczego Xultophy, wiąże się z ryzykiem rozwoju ostrego zapalenia trzustki. Odnotowano kilka przypadków ostrego zapalenia trzustki. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania produktu Xultophy; po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki nie powinno się wznowiać leczenia produktem Xultophy. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Zdarzenia niepożądane związane z tarczycą

W badaniach klinicznych z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1, w tym liraglutylu będącego składnikiem produktu leczniczego Xultophy, odnotowano działania niepożądane związane z tarczycą, w tym zwiększenie stężenia kalcytoniny we krwi, powiększenie tarczycy i nowotwór tarczycy, w szczególności u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami tarczycy i dlatego u tych pacjentów należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Xultophy.

Nieswoiste zapalenie jelit i gastropareza cukrzycowa

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

Odwodnienie

W badaniach klinicznych z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1, w tym liraglutylu będącego składnikiem produktu leczniczego Xultophy, odnotowano przypadki występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów odwodnienia, w tym zaburzenia czynności nerek i ostrej niewydolności nerek. Pacjenci leczeni produktem Xultophy powinni zostać poinformowani o ryzyku odwodnienia

w związku z działaniami niepożądanymi dotyczącymi żołądka i jelit oraz o konieczności zapobiegania niedoborom płynów w organizmie.

Unikanie błędów w leczeniu

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

Niebadane grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań dotyczących zmiany leczenia insuliną bazową podawaną w dawkach mniejszych niż 20 i większych niż 40 jednostek na leczenie produktem Xultophy.

Nie przeprowadzono badań dotyczących skojarzonego leczenia produktem leczniczym Xultophy z inhibitorami peptydazy dipeptydylowej 4 (DPP-4), glinidami ani insuliną posiłkową.

Doświadczenie w stosowaniu produktu Xultophy u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy I–II według NYHA (New York Heart Association) jest ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność podczas jego stosowania u tych pacjentów. Nie ma doświadczenia w stosowaniu produktu Xultophy u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy III–IV według NYHA, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie pacjentów.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Xultophy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że właściwie „nie zawiera sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

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

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

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

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

Interakcje farmakokinetyczne

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

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

Warfaryna i inne pochodne kumaryny

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

Paracetamol

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

Atorwastatyna

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

Gryzeofulwina

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

Digoksyna

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

Lizynopryl

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

Doustne leki antykoncepcyjne

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Xultophy w okresie karmienia piersią. Nie wiadomo, czy insulina degludec lub liraglutyn przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na brak doświadczenia w stosowaniu, produktu Xultophy nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

U szczurów insulina degludec przenikała do mleka; stężenie w mleku było mniejsze niż w osoczu. Badania na zwierzętach wykazały małe przenikanie do mleka liraglutynu i metabolitów o dużym podobieństwie strukturalnym. Badania niekliniczne liraglutynu wykazały zmniejszenie wzrostu u osesków szczurzych pod wpływem leczenia (patrz punkt 5.3).

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W programie badań klinicznych z zastosowaniem produktu Xultophy wzięło udział około 1300 pacjentów leczonych produktem Xultophy.

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Niepożądane działanie leku
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Pokrzywka
	Rzadko	Nadwrażliwość
	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hipoglikemia
	Często	Zmniejszenie apetytu
	Niezbyt często	Odwodnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, niestrawność, zapalenie żołądka, ból brzucha, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcia brzucha
	Częstość nieznana	Zapalenie trzustki (w tym martwicze zapalenie trzustki)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka
	Niezbyt często	Świąd
	Rzadko	Nabyta lipodystrofia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Częstość nieznana	Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Przyspieszenie akcji serca

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

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

Reakcje alergiczne

W związku ze stosowaniem produktu Xultophy zgłaszano występowanie reakcji alergicznych [objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak pokrzywka (0,3% pacjentów leczonych produktem Xultophy), wysypka (0,8%), świąd (0,6%) i (lub) obrzęk twarzy (0,2%)]. Po wprowadzeniu liraglutynu do obrotu zostało zgłoszonych kilka przypadków reakcji anafilaktycznych z towarzyszącymi dodatkowymi objawami, jak: niedociśnienie, kołatanie serca, duszność i obrzęki. Potencjalnie, reakcje alergiczne mogą stanowić zagrożenie życia.

Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego

Działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego mogą występować częściej na początku leczenia produktem Xultophy i zazwyczaj ich nasilenie zmniejsza się w ciągu kilku dni lub tygodni nieprzerwanej terapii. Nudności zgłaszano u 8,5% pacjentów, ale w większości przypadków te dolegliwości były przemijające. Odsetek pacjentów zgłaszających występowanie nudności, na tydzień, w dowolnym momencie w trakcie leczenia był mniejszy niż 4%. Biegunkę i wymioty zgłaszano odpowiednio u 8,3% i 4,2% pacjentów. Nudności i biegunka występowały często podczas stosowania produktu Xultophy i bardzo często w czasie stosowania liraglutynu. Poza tym, u nie więcej niż 3,6% pacjentów leczonych produktem Xultophy zgłaszano zaparcia, niestrawność, zapalenie żołądka, ból brzucha, wzdęcia, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcia brzucha oraz zmniejszenie łaknienia.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (w tym krwiak, ból, krwotok, rumień, guzki, obrzęk, przebarwienia, świąd, uczucie ciepła i zgrubienie w miejscu wstrzyknięcia) zgłaszano u 3,0% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xultophy. Reakcje te były zwykle łagodne oraz przemijające i zazwyczaj ustępowały w czasie trwania leczenia.

Lipodystrofia

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru wstrzyknięć może zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji.

Przyspieszenie akcji serca

W badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem produktu Xultophy obserwowano przyspieszenie akcji serca średnio o 2 do 3 uderzeń na minutę w stosunku do wartości wyjściowej. Nie ustalono długotrwałych skutków klinicznych przyspieszenia akcji serca.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Ilość dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Xultophy jest ograniczona.

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

- Łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub innych produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier.
- Ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent nie jest w stanie sam sobie pomóc, może być leczona glukagonem (0,5 do 1 mg) podanym domięśniowo lub podskórnie przez osobę przeszkoloną albo glukozą podaną dożylnie przez fachowy personel medyczny. W przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu 10 do 15 minut po podaniu glukagonu, należy podać dożylnie glukozę. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

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

Liraglutyd to analog glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) wykazujący 97% homologii sekwencji z ludzkim GLP-1. Liraglutyd wiąże się z receptorem GLP-1, aktywując go. Profil wydłużonego działania leku po podaniu podskórnym opiera się na trzech mechanizmach: wiązaniu pomiędzy cząsteczkami, dzięki czemu lek wolno się wchłania; wiązaniu z albuminą oraz zwiększonej odporności na działanie enzymów, takich jak peptydaza dipeptydylowa IV (DPP-IV) i neutralna endopeptydaza (NEP), co skutkuje długim okresem półtrwania w osoczu.

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Uzupełnienie leczenia doustnymi lekami hipoglikemizującymi

Uzupełnienie leczenia metforminą stosowaną w monoterapii lub w skojarzeniu z pioglitazonem
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Xultophy w porównaniu z insuliną degludec i liraglutynem oceniano w trwającym 26 tygodni randomizowanym badaniu z grupą kontrolną prowadzonym metodą otwartej próby do osiągnięcia zakładanego celu u pacjentów z cukrzycą typu 2. Wszystkie produkty podawane były raz na dobę, a w badaniu przewidziano 26-tygodniową fazę przedłużenia leczenia. Dawka początkowa produktu Xultophy i insuliny degludec składała się odpowiednio z 10 dawek jednostkowych (10 jednostek insuliny degludec i 0,36 mg liraglutynu) oraz 10 jednostek. Dawkę zwiększano dwa razy w tygodniu według zasad podanych w tabeli 2 poniżej. U pacjentów przydzielonych do leczenia liraglutynem zastosowano schemat polegający na zwiększaniu dawki w określonym schemacie jej eskalowania, przy czym dawka początkowa 0,6 mg była zwiększana co tydzień o 0,6 mg do osiągnięcia dawki podtrzymującej wynoszącej 1,8 mg. Maksymalna dawka produktu Xultophy wynosiła 50 dawek jednostkowych, natomiast w grupie leczonej insuliną degludec nie ustalono dawki maksymalnej.

Tabela 2. Zwiększanie dawki produktu Xultophy i insuliny degludec

Stężenie glukozy w osoczu przed śniadaniem*	Dostosowanie dawki
---	--------------------

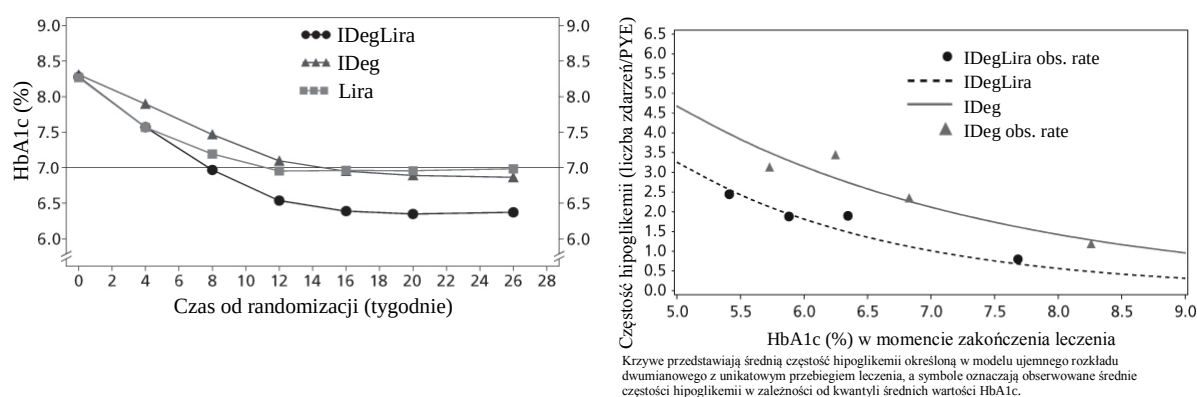
mmol/l	mg/dl	Xultophy (w dawkach jednostkowych)	insulina degludec (w jednostkach)
< 4,0	< 72	-2	-2
4,0–5,0	72–90	0	0
> 5,0	> 90	+2	+2

*Stężenie glukozy w osoczu mierzone samodzielnie przez pacjenta

Najważniejsze wyniki badania przedstawiono na rysunku 1 i w tabeli 3.

U 60,4% pacjentów leczonych produktem Xultophy po 26 tygodniach leczenia osiągnięto docelową wartość HbA_{1c} wynoszącą <7% bez występowania potwierdzonych epizodów hipoglikemii. Odsetek ten był istotnie większy niż odsetek obserwowany wśród pacjentów leczonych insuliną degludec (40,9%) i podobny, jak w grupie leczonej liraglutydem (57,7%).

Częstość występowania przypadków potwierdzonej hipoglikemii była mniejsza w grupie leczonej produktem Xultophy niż w grupie stosującej insulinę degludec, niezależnie od stopnia kontroli glikemii, patrz rysunek 1.



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

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

Przypadająca na pacjento-rok ekspozycji częstość (odsetek pacjentów) występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii zdefiniowanej jako epizod wymagający pomocy innej osoby wyniosła 0,01 (2 na 825 pacjentów) w grupie leczonej produktem Xultophy, 0,01 (2 na 412 pacjentów) w grupie leczonej insuliną degludec i 0,00 (0 na 412 pacjentów) w grupie stosującej liraglutyd. Częstość występowania epizodów nocnej hipoglikemii była podobna w grupie leczonej produktem Xultophy i w grupie leczonej insuliną degludec.

U pacjentów leczonych produktem Xultophy odnotowano ogółem mniej działań niepożądanych dotyczących układu pokarmowego niż u pacjentów leczonych liraglutydem. Może to wynikać z wolniejszego zwiększania dawki liraglutylu wchodzącego w skład produktu Xultophy na początku leczenia w porównaniu ze stosowaniem samego liraglutylu.

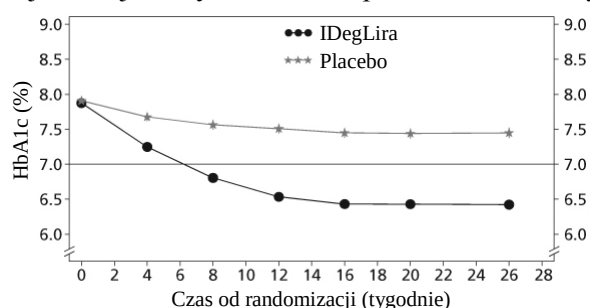
Długotrwale (z okresu 52 tygodni) dane dotyczące pacjentów z cukrzycą niedostatecznie kontrolowaną, mimo stosowania metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z pioglitazonem
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Xultophy utrzymywały się w okresie do 52 tygodni leczenia. W grupie leczonej produktem Xultophy do 52 tygodni, uzyskano zmniejszenie wartości HbA_{1c} o 1,84% w porównaniu z wartością wyjściową, przy czym oszacowana różnica wyniosła -0,65% w porównaniu z grupą leczoną liraglutydem ($p<0,0001$) i -0,46% w porównaniu z grupą leczoną insuliną degludec ($p<0,0001$). Masa ciała zmniejszyła się o 0,4 kg, przy czym

oszacowana różnica między grupą leczoną produktem Xultophy a grupą leczoną insuliną degludec wyniosła -2,80 kg ($p < 0,0001$), a częstość występowania przypadków potwierdzonej hipoglikemii utrzymała się na poziomie wynoszącym 1,8 epizodu na pacjenta-rok ekspozycji, co świadczy o utrzymaniu istotnego zmniejszenia całkowitego ryzyka występowania potwierdzonej hipoglikemii w porównaniu z leczeniem insuliną degludec.

Uzupełnienie leczenia pochodną sulfonilomocznika stosowaną w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Xultophy podawanego jako uzupełnienie leczenia pochodną sulfonilomocznika w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą oceniano w trwającym 26 tygodni randomizowanym badaniu z grupą kontrolną placebo i podwójnie ślełą próbą, prowadzonym do osiągnięcia zakładanego celu u 435 pacjentów z cukrzycą typu 2, spośród których 289 było leczonych produktem Xultophy. Dawka początkowa produktu Xultophy składała się z 10 dawek jednostkowych (10 jednostek insuliny degludec i 0,36 mg liraglutynu) i była zwiększana dwa razy w tygodniu. Dawkę zwiększano według zasad podanych w tabeli 2 jednak tak, by docelowe stężenie glukozy wyniosło 4–6 mmol/l.

Najważniejsze wyniki badania przedstawiono na rysunku 2 i w tabeli 3.



IDegLira=Xultophy

Rysunek 2. Średnia wartość HbA_{1c} (%) w zależności od tygodnia leczenia u pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną mimo stosowania pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą

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

Tabela 3. Wyniki trwającego 26 tygodni badania z zastosowaniem produktu Xultophy u pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną mimo stosowania metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z pioglitazonem (po lewej), lub stosowania pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą (po prawej)

	Wcześniejsze leczenie metforminą z pioglitazonem lub bez pioglitazonu			Wcześniejsze leczenie pochodną sulfonilomocznika z metforminą lub bez metforminy	
	Xultophy	Insulina degludec	Liraglutyd	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%)					
Wartość wyjściowa → wartość na koniec badania	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7,0	7,9→6,4	7,9→7,4
Średnia zmiana	-1,91	-1,44	-1,28	-1,45	-0,46
Oszacowana różnica		-0,47 ^{AB} [-0,58; -0,36]	-0,64 ^{AB} [-0,75; -0,53]		-1,02 ^{AB} [-1,18; -0,87]
Pacjenci (%), u których uzyskano HbA_{1c} <7%					
Wszyscy pacjenci	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8
Oszacowany iloraz szans		2,38 ^B [1,78; 3,18]	3,26 ^B [2,45; 4,33]		11,95 ^B [7,22; 19,77]

Pacjenci (%), u których uzyskano HbA_{1c} ≤6,5% Wszyscy pacjenci Oszacowany iloraz szans	69,7	47,5 2,82 ^B [2,17; 3,67]	41,1 3,98 ^B [3,05; 5,18]	64,0	12,3 16,36 ^B [9,05; 29,56]
Częstość występowania przypadków potwierdzonej hipoglikemii* na pacjento-rok ekspozycji (odsetek pacjentów) Oszacowana częstość	1,80 (31,9%)	2,57 (38,6%) 0,68 ^{AC} [0,53; 0,87]	0,22 (6,8%) 7,61 ^B [5,17; 11,21]	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1%) 3,74 ^B [2,28; 6,13]
Masa ciała (kg) Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania Średnia zmiana Oszacowana różnica	87,2→86,7 -0,5	87,4→89,0 1,6 -2,22 ^{AB} [-2,64; -1,80]	87,4→84,4 -3,0 2,44 ^B [2,02; 2,86]	87,2→87,7 0,5	89,3→88,3 -1,0 1,48 ^B [0,90; 2,06]
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania Średnia zmiana Oszacowana różnica	9,2→5,6 -3,62	9,4→5,8 -3,61 -0,17 [-0,41; 0,07]	9,0→7,3 -1,75 -1,76 ^B [2,0; -1,53]	9,1→6,5 -2,60	9,1→8,8 -0,31 -2,30 ^B [-2,72; -1,89]
Dawka na koniec badania Insulina degludec (jednostki) Liraglutyd (mg) Oszacowana różnica, dawka insuliny degludec	38 1,4	53 - -14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]	- 1,8	28 1,0	- - -

Wartości wyjściowe, wartości oznaczone na koniec badania oraz zmiana wartości są szacowaną ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF, Last observation carried forward). 95% przedział ufności podano w „[]”

*Potwierdzona hipoglikemia zdefiniowana jako ciężka hipoglikemia (epizod wymagający pomocy innej osoby) i (lub) umiarkowana hipoglikemia (stężenie glukozy w osoczu <3,1 mmol/l niezależnie od objawów)

^A Punkty końcowe, w których potwierdzono przewagę produktu Xultophy nad komparatorem

^B p<0,0001

^C p<0,05

Zmiana z dotychczasowego leczenia agonistą receptora GLP-1

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Xultophy (podawanego raz na dobę) w porównaniu z agonistą receptora GLP-1 (dawkowanym zgodnie z informacją o produkcie) oceniano w trwającym 26 tygodni randomizowanym, otwartym badaniu prowadzonym do osiągnięcia zakładanego celu u pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną podczas leczenia agonistą receptora GLP-1 i samą metforminą (74,2%) lub w skojarzeniu z pioglitazonem (2,5%), sulfonilomocznikiem (21,2%) lub z obydwooma tymi lekami (2,1%).

Początkowa dawka produktu Xultophy wynosiła 16 dawek jednostkowych (16 jednostek insuliny degludec i 0,6 mg liraglutynu). Dawkę zwiększano dwa razy na tydzień zgodnie z tabelą 2. W grupie pacjentów leczonych agonistą receptora GLP-1 przed badaniem, leczenie to było kontynuowane.

Najważniejsze wyniki badania przedstawiono w tabeli 4 i na rysunku 3.

Tabela 4. Wyniki trwającego 26 tygodni badania prowadzonego z zastosowaniem produktu Xultophy u pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną podczas leczenia agonistami receptora GLP-1

	Wcześniejsze leczenie agonistą receptora GLP-1	
	Xultophy	agonista receptora GLP-1
N	292	146

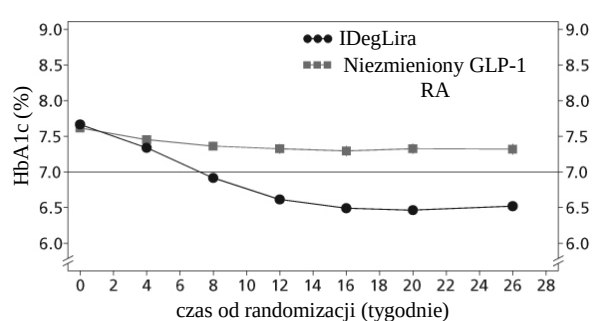
HbA_{1c} (%) Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania Średnia zmiana Oszacowana różnica	7.8→6.4 -1.3	7.7→7.4 -0.3 -0.94 ^{AB} [-1.11; -0.78]
Pacjenci (%), u których uzyskano HbA_{1c} <7% Wszyscy pacjenci Oszacowany iloraz szans	75.3	35.6 6.84 ^B [4.28; 10.94]
Pacjenci (%), u których uzyskano HbA_{1c} ≤6,5% Wszyscy pacjenci Oszacowany iloraz szans	63.0	22.6 7.53 ^B [4.58; 12.38]
Częstość występowania przypadków potwierdzonej hipoglikemii* na pacjento-rok ekspozycji (odsetek pacjentów) Oszacowana częstość	2.82 (32.0%)	0.12 (2.8%) 25.36 ^B [10.63; 60.51]
Masa ciała (kg) Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania Średnia zmiana Oszacowana różnica	95.6→97.5 2.0	95.5→94.7 -0.8 2.89 ^B [2.17; 3.62]
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania Średnia zmiana Oszacowana różnica	9.0→6.0 -2.98	9.4→8.8 -0.60 -2.64 ^B [-3.03; -2.25]
Dawka na koniec badania Insulina degludec (jednostki) Liraglutyd (mg) Oszacowana różnica, dawka insuliny degludec	43 1,5	dawka agonisty receptora GLP-1 była kontynuowana bez zmian od stanu wyjściowego

Wartości wyjściowe, wartości oznaczone na koniec badania oraz zmiana wartości są szacowaną ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF, Last observation carried forward). 95% przedział ufności podano w „[]”

*Potwierdzona hipoglikemia zdefiniowana jako ciężka hipoglikemia (epizod wymagający pomocy innej osoby) i (lub) umiarkowana hipoglikemia (stężenie glukozy w osoczu <3,1 mmol/l niezależnie od objawów)

^A Punkty końcowe, w których potwierdzono przewagę produktu Xultophy nad lekiem porównawczym

^B p<0,0001



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

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

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

Zmiana z dotychczasowego leczenia insuliną bazową

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu Xultophy w porównaniu z insuliną degludec (obydwa leki podawane raz na dobę) oceniano w trwającym 26 tygodni randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą prowadzonym do osiągnięcia zakładanego celu u pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną mimo leczenia wyłącznie insuliną bazową (20–40 jednostek) i metforminą lub stosowanymi w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika/glinidami. W momencie randomizacji przerwano stosowanie insuliny bazowej i pochodnej sulfonilomocznika/glinidów. Początkowa dawka produktu Xultophy wyniosła 16 dawek jednostkowych (16 jednostek insuliny degludec i 0,6 mg liraglutytu) a insuliny degludec 16 jednostek. Dawkę zwiększano dwa razy

w tygodniu zgodnie z tabelą 2. Maksymalna dopuszczalna dawka wynosiła 50 dawek jednostkowych w przypadku produktu Xultophy i 50 jednostek w przypadku insuliny degludec.

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

Tabela 5. Wyniki trwającego 26 tygodni badania prowadzonego z zastosowaniem produktu Xultophy u pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną podczas leczenia insuliną bazową

	Wcześniejsze leczenie insuliną bazową	
	Xultophy	Insulina degludec Dawka maksymalna 50 jednostek
N	199	199
HbA_{1c} (%) Wartość wyjściowa → wartość na koniec badania Średnia zmiana Oszacowana różnica	8,7→6,9 -1,90	8,8→8,0 -0,89 -1,05 ^{AB} [-1,25; -0,84]
Pacjenci (%), u których uzyskano HbA_{1c} <7% Wszyscy pacjenci Oszacowany iloraz szans	60,3	23,1 5,44 ^B [3,42; 8,66]
Pacjenci (%), u których uzyskano HbA_{1c} ≤6,5% Wszyscy pacjenci Oszacowany iloraz szans	45,2	13,1 5,66 ^B [3,37; 9,51]
Częstość występowania przypadków potwierdzonej hipoglikemii* na pacjento-rok ekspozycji (odsetek pacjentów) Oszacowana częstość	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%) 0,66 [0,39; 1,13]
Masa ciała (kg) Wartość wyjściowa → wartość na koniec badania Średnia zmiana Oszacowana różnica	95,4→92,7 -2,7	93,5→93,5 0,0 -2,51 ^B [-3,21; -1,82]
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) Wartość wyjściowa → wartość na koniec badania Średnia zmiana Oszacowana różnica	9,7→6,2 -3,46	9,6→7,0 -2,58 -0,73 ^C [-1,19; -0,27]
Dawka na koniec badania Insulina degludec (jednostki) Liraglutyd (mg) Oszacowana różnica, dawka insuliny degludec	45 1,7	45 - -0,02 [-1,88; 1,84]

Wartości wyjściowe, wartości oznaczone na koniec badania oraz zmiana wartości są szacowaną ekstrapolacją ostatniej obserwacji (ang. LOCF, Last observation carried forward). 95% przedział ufności podano w „[]”

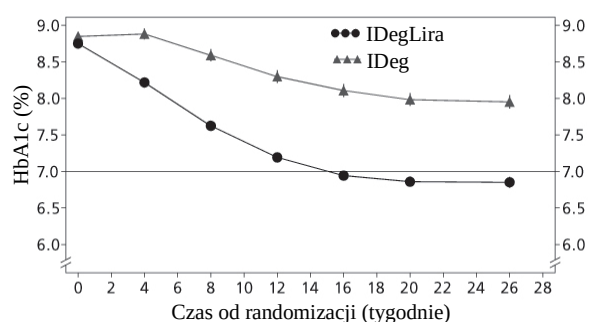
*Potwierdzona hipoglikemia zdefiniowana jako ciężka hipoglikemia (epizod wymagający pomocy innej osoby) i (lub) umiarkowana hipoglikemia (stężenie glukozy w osoczu <3,1 mmol/l niezależnie od objawów)

^A Punkty końcowe, w których potwierdzono przewagę produktu Xultophy nad lekiem porównawczym

^B p<0,0001

^C p<0,05

U 48,7% pacjentów uzyskano docelową wartość HbA_{1c} wynoszącą <7% bez występowania potwierdzonych epizodów hipoglikemii. Odsetek ten był istotnie większy niż w grupie leczonej insuliną degludec (15,6%).



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

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

Inne dane kliniczne

Wydzielanie insuliny/czynność komórek beta

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

Ciśnienie krwi

U pacjentów z cukrzycą niedostatecznie kontrolowaną mimo stosowania insuliny bazowej średnie skurczowe ciśnienie krwi obniżyło się o 5,4 mmHg w grupie leczonej produktem Xultophy i o 1,7 mmHg w grupie leczonej insuliną degludec, przy czym różnica istotna statystycznie wyniosła - 3,71 mmHg (p=0,0028). U pozostałej badanej populacji pacjentów (pacjentów z cukrzycą niedostatecznie kontrolowaną podczas stosowania samych doustnych leków hipoglikemizujących lub w skojarzeniu z agonistą receptora GLP-1), średnie skurczowe ciśnienie tętnicze krwi było zbliżone w grupie leczonej produktem leczniczym Xultophy i lekami porównawczymi.

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wchłanianie

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

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Insulina degludec

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

Liraglutyd

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

Eliminacja

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Płeć

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

Pochodzenie etniczne

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

Zaburzenia czynności nerek

Insulina degludec

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

Liraglutyd

Ekspozycja na liraglutyd była mniejsza u osób z zaburzeniami czynności nerek niż u osób z prawidłową czynnością nerek. Ekspozycja na liraglutyd zmniejszyła się odpowiednio o 33%, 14%, 27% i 28% u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny, CrCl 50–80 ml/min), umiarkowanymi (CrCl 30–50 ml/min) oraz ciężkimi (CrCl < 30 ml/min) zaburzeniami czynności nerek i w końcowym stadium choroby nerek wymagającym dializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Insulina degludec

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

Liraglutyd

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

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

Insulina degludec

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają zagrożenia dla człowieka.

Stosunek potencjału mitogennego do metabolicznego dla insuliny degludec jest niezmienny w porównaniu z wartością tego stosunku dla insuliny ludzkiej.

Liraglutyd

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

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność, choć wykazano nieznacznie zwiększoną śmiertelność na wczesnym etapie rozwoju zarodkowego przy podawaniu największej dawki. Podawanie liraglutydu w środkowym okresie ciąży powodowało zmniejszenie masy ciała matki i spowalniało wzrost płodu z niejednoznacznym wpływem na żebra u szczurów i zmiany w układzie kostnym u królików. Podczas stosowania liraglutydu wzrost szczurów w okresie noworodkowym ulegał spowolnieniu, a w grupie, której podano dużą dawkę, efekt ten

utrzymywał się po zakończeniu okresu karmienia mlekiem matki. Nie wiadomo, czy spowolnienie wzrostu u młodych szczurów wynika ze zmniejszonego spożycia mleka związanego z bezpośrednim wpływem GLP-1, czy ze zmniejszonego wytwarzania mleka przez matkę spowodowanego mniejszą podażą kalorii.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

Nie wolno dodawać produktu leczniczego Xultophy do płynów infuzyjnych.

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

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

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Fabrycznie napełniony wstrzykiwacz może być stosowany tylko przez jedną osobę.

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

Nie wolno stosować produktu leczniczego Xultophy, jeśli był zamrożony.

Pacjent powinien wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 września 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

Nazwa i adres wytwórców biologicznych substancji czynnych

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

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Następnie podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

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

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

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

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

Pakiet edukacyjny powinien obejmować:

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