

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 liraglutynu*.

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

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

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

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 niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym, w skojarzeniu z innymi doustnymi produktami leczniczymi stosowanymi w terapii cukrzycy. Wyniki badań uwzględniające leczenie skojarzone, wpływ na kontrolę glikemii oraz badane populacje, patrz punkty 4.4, 4.5 oraz 5.1.

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 z powodu chorób współistniejących.

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 sulfonilomocznika należy rozważyć zmniejszenie dawki sulfonilomocznika (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 jakiegokolwiek schematu leczenia insuliną, który zawiera insulinę bazową

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Xultophy należy przerwać leczenie innymi insulinami. W przypadku zmiany z jakiegokolwiek dotychczasowego schematu leczenia insuliną, który zawiera insulinę 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, a w wybranych przypadkach można ją zmniejszyć, aby uniknąć hipoglikemii. W czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i przez kilka tygodni po zmianie zaleca się ściśle 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.

Zaburzenia czynności nerek

W przypadku stosowania produktu Xultophy u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi 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 chorobą nerek w stadium końcowym (patrz punkty 5.1 oraz 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt leczniczy Xultophy może być stosowany u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Należy zintensyfikować monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz dostosować dawkę insuliny indywidualnie.

Ze względu na zawartość liraglutynu, stosowanie produktu leczniczego Xultophy nie jest wskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Xultophy u dzieci i młodzieży nie jest wskazane.

Sposób podawania

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

Produkt leczniczy Xultophy podaje się we wstrzyknięciu podskórnym przez wstrzyknięcie w udo, ramię lub okolice brzucha. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej (patrz punkty 4.4 i 4.8). Dalsze wskazówki dotyczące podawania produktu znajdują się w punkcie 6.6.

Produktu leczniczego Xultophy nie można pobierać do strzykawki z wkładu fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza (patrz punkt 4.4).

Pacjenci powinni zostać poinstruowani, aby za każdym razem używać nowej igły. Wielokrotne używanie igieł zwiększa ryzyko blokowania się igieł, co może doprowadzić do podania za małej lub zbyt dużej dawki produktu. W przypadku zablokowania się igły, pacjenci muszą postępować zgodnie z instrukcjami umieszczonymi w dołączonej do opakowania ulotce dla pacjenta (patrz punkt 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. W przypadku współistniejących chorób nerek, wątroby lub chorób mających wpływ na nadnercza, przysadkę albo tarczycę, może być konieczna zmiana 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 upewnić się, że zalecenia dotyczące rozpoczęcia alternatywnego leczenia przeciwcukrzycowego są przestrzegane przez pacjenta. 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.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłanianie insuliny i pogorszona możliwość kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagła zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia z obszaru występowania takich odczynów na obszar niedotknięty zmianami zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

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

Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1, w tym liraglutylu, obserwowano występowanie 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 leczenie produktem Xultophy nie powinno być wznowiane.

Zdarzenia niepożądane związane z tarczycą

W badaniach klinicznych z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1, w tym liraglutylu, odnotowano działania niepożądane związane z tarczycą, takie jak powiększenie tarczycy, szczególnie u pacjentów z istniejącymi wcześniej chorobami tarczycy. Dlatego w tej grupie 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 liraglutytu 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.

Pacjenci muszą sprawdzić ilość wybranych jednostek na liczniku dawki wstrzykiwacza. Dlatego, aby samodzielnie podać lek, pacjenci muszą być w stanie odczytać licznik dawek na wstrzykiwaczu. Osoby niewidome lub niedowidzące muszą zostać poinformowane, że zawsze podczas korzystania ze wstrzykiwacza powinny uzyskać pomoc osoby dobrze widzącej i przeszkolonej w zakresie używania fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza z lekiem.

W celu uniknięcia błędów w dawkowaniu oraz ewentualnego przedawkowania, ani pacjenci ani fachowy personel medyczny nigdy nie powinni używać strzykawki w celu pobrania produktu leczniczego z wkładu fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza.

W przypadku zablokowania się igły, pacjenci muszą postępować zgodnie z instrukcjami umieszczonymi w dołączonej do opakowania ulotce dla pacjenta (patrz punkt 6.6).

Niebadane grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań dotyczących zmiany leczenia insuliną bazową podawaną w dawkach mniejszych niż 20 i większych niż 50 jednostek na leczenie produktem Xultophy.

Nie ma doświadczenia w leczeniu pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy IV według NYHA (New York Heart Association), dlatego nie zaleca się stosowania produktu Xultophy 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”.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

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 monoaminooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI), 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 liraglutynu, 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

liraglutytu 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 substancji wartość t_{max} zwiększyła się o 1,5 godziny po zastosowaniu liraglutytu. Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu na całkowitą ekspozycję zarówno na etynyloestradiol, 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 liraglutytu u kobiet w ciąży. Jeśli pacjentka planuje ciążę lub zajdzie w ciążę, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Xultophy.

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu na reprodukcję nie wykazały różnicy w działaniu embriotoksycznym i teratogennym między insuliną degludec a insuliną ludzką. Badania na zwierzętach prowadzone z zastosowaniem liraglutytu 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 liraglutyd 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 liraglutytu i metabolitów o dużym podobieństwie strukturalnym. Badania niekliniczne liraglutytu wykazały zmniejszenie wzrostu ośsków 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 liraglutytu 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 1900 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 MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Pokrzywka
	Niezbyt często	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, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcie brzucha
	Niezbyt często	Odbijanie się, wzdęcia
	Częstość nieznana	Zapalenie trzustki (w tym martwicze zapalenie trzustki)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Kamica żółciowa
	Niezbyt często	Zapalenie pęcherzyka żółciowego
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka
	Niezbyt często	Świąd
	Niezbyt często	Nabyta lipodystrofia
	Częstość nieznana	Amyloidoza skórna [†]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Częstość nieznana	Obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększona aktywność lipazy
	Często	Zwiększona aktywność amylazy
	Niezbyt często	Przyspieszenie akcji serca

[†] na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

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 blada 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 [w postaci objawów przedmiotowych i podmiotowych, jak pokrzywka (0,3% pacjentów leczonych produktem Xultophy), wysypka (0,7%), świąd (0,5%) i (lub) obrzęk twarzy (0,2%)]. Po wprowadzeniu liraglutylu 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 7,8% 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 7,5% i 3,9% pacjentów. Nudności i biegunka występowały często podczas stosowania produktu Xultophy i bardzo często w czasie stosowania liraglutylu. Poza tym, u nie więcej niż 3,6% pacjentów leczonych produktem Xultophy zgłaszano zaparcia, niestrawność, zapalenie żołądka, ból brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, wzdęcie brzucha, odbijanie się, wzdęcia 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 2,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xultophy. Reakcje te były zwykle łagodne oraz przemijające i zazwyczaj ustępowały w czasie trwania leczenia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) i amyloidozą skórną mogą wystąpić w miejscu wstrzyknięcia i spowodować miejscowe opóźnienie wchłaniania insuliny. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru może zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji lub im zapobiec (patrz punkt 4.4).

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. W badaniu LEADER prowadzonym z zastosowaniem liraglutylu (składnika produktu Xultophy) nie zaobserwowano długotrwałego klinicznego wpływu przyspieszonego rytmu serca na ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1).

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 (GLP-1R), 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 na czczo oraz po posiłku, 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 ilość tkanki tłuszczowej poprzez zmniejszenie łaknienia i zmniejszenie ilości przyjmowanych kalorii.

GLP-1 jest fizjologicznym regulatorem apetytu i spożycia pokarmu, ale dokładny mechanizm działania nie został do końca wyjaśniony. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że podawanie obwodowe liraglutynu prowadzi do jego wychwytu w określonych obszarach mózgu biorących udział w regulacji apetytu, gdzie liraglutyd poprzez specyficzną aktywację GLP-1R, zwiększa kluczowe sygnały sytości i zmniejsza kluczowe sygnały głodu, co prowadzi do zmniejszenia masy ciała.

Receptory GLP-1 występują również w określonych miejscach w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach. W badaniach nad miażdżycą tętnic prowadzonych na myszach liraglutyd zapobiegał rozwojowi blaszki miażdżycowej oraz zmniejszał stan zapalny blaszki. Dodatkowo liraglutyd wywierał korzystny wpływ na lipidy w osoczu. Liraglutyd nie zmniejszał rozmiaru blaszki w przypadku stabilnej miażdżycy.

Działanie farmakodynamiczne

Produkt leczniczy Xultophy cechuje się stabilnym profilem farmakodynamicznym, przy czym czas działania produktu odzwierciedla skojarzone profile działania poszczególnych składników – insuliny degludec i liraglutytu. 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-godzinnym badaniu wykonanym po spożyciu standardowego posiłku u pacjentów z cukrzycą niekontrolowaną podczas 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 liraglutytu uzyskano podobne wyniki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Xultophy oceniano w siedmiu randomizowanych, kontrolowanych badaniach fazy III, prowadzonych w grupach równoległych, w różnych populacjach pacjentów z cukrzycą typu 2, z zastosowanym wcześniej leczeniem przeciwcukrzycowym. Jako leczenie porównawcze stosowano insulinę bazową, agonistę receptora GLP-1, placebo lub schemat baza-bolus. W badaniach trwających 26 tygodni, zrandomizowano od 199 do 833 pacjentów przyjmujących Xultophy. Jedno z badań zostało przedłużone do 52 tygodni. We wszystkich badaniach dawkę początkową Xultophy podawano zgodnie z informacją o produkcie i dostosowywano ją dwa razy w tygodniu (patrz tabela 2). Ten sam schemat dostosowania dawki zastosowano dla insuliny bazowej, będącej lekiem porównawczym. W sześciu badaniach produkt Xultophy powodował klinicznie i statystycznie istotną, w porównaniu z lekami porównawczymi, poprawę kontroli glikemii, ocenioną na podstawie pomiarów hemoglobiny glikowanej A_{1c} (HbA_{1c}), a w jednym badaniu wykazano podobną redukcję HbA_{1c} w obu ramionach leczenia.

Tabela 2. Dostosowanie dawki produktu Xultophy

Stężenie glukozy w osoczu przed śniadaniem*		Dostosowanie dawki (dwa razy w tygodniu) Xultophy (w dawkach jednostkowych)
mmol/l	mg/dl	
<4,0	<72	-2
4,0–5,0	72–90	0
>5,0	>90	+2

*Stężenie glukozy w osoczu mierzone samodzielnie przez pacjenta. W badaniu oceniającym Xultophy jako produkt dołączony do terapii sulfonilomocznikiem, wartość docelową określono jako 4,0-6,0 mmol/l.

- Kontrola glikemii

Uzupełnienie leczenia doustnymi lekami hipoglikemizującymi

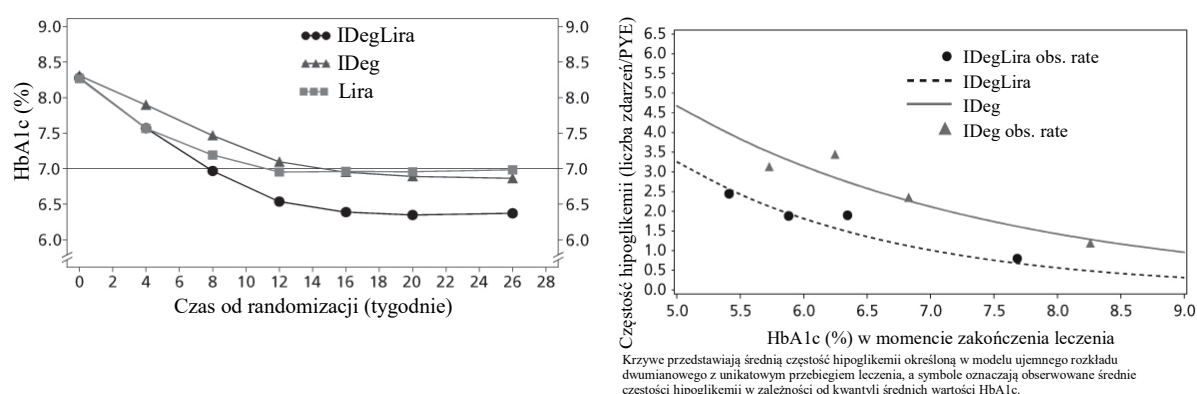
W trwającym 26 tygodni, randomizowanym badaniu z grupą kontrolną prowadzonym metodą otwartej próby, po dodaniu produktu Xultophy do leczenia metforminą stosowaną w monoterapii lub w skojarzeniu z pioglitazonem, 60,4% pacjentów leczonych produktem Xultophy po 26 tygodniach leczenia osiągnęło docelową wartość HbA_{1c} <7% bez występowania potwierdzonych epizodów hipoglikemii. Odsetek ten był istotnie większy niż odsetek obserwowany wśród pacjentów leczonych insuliną degludec (40,9%, iloraz szans 2,28, $p<0,0001$) i podobny, jak w grupie leczonej liraglutylem

(57,7%, iloraz szans 1,13, $p=0,3184$). Najważniejsze wyniki badania przedstawiono na rysunku 1 i w tabeli 3.

Częstość występowania przypadków potwierdzonej hipoglikemii była mniejsza w grupie leczonej produktem Xultophy niż w grupie stosującej insulinę degludec, niezależnie od stopnia kontroli glikemii, rysunek 1. 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 liraglutylem. Może to wynikać z wolniejszego zwiększania dawki liraglutylu wchodzącego w skład produktu Xultophy na początku leczenia w porównaniu z sytuacją, gdy liraglutyl stosowano w monoterapii.

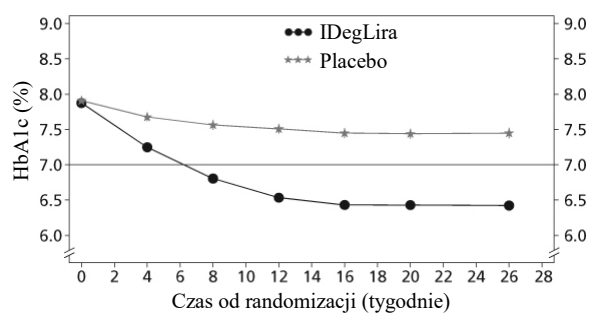
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Xultophy pozostawały zachowane w czasie przedłużonego do 52 tygodni leczenia. W grupie leczonej produktem Xultophy przez okres do 52 tygodni, uzyskano zmniejszenie wartości HbA_{1c} o 1,84% w porównaniu z wartością wyjściową, przy czym oszacowana różnica wyniosła -0,65% w porównaniu z grupą leczoną liraglutylem ($p<0,0001$) 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 była na poziomie 1,8 epizodu na pacjento-rok ekspozycji, co świadczy o utrzymaniu istotnego zmniejszenia całkowitego ryzyka występowania potwierdzonej hipoglikemii w porównaniu z leczeniem insuliną degludec.



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

Rysunek 1. Średnia wartość HbA_{1c} (%) w kolejnych tygodniach 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 podczas stosowania metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z pioglitazonem

Produkt Xultophy dołączony do leczenia pochodną sulfonilomocznika w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą oceniano w trwającym 26 tygodni randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Najważniejsze wyniki badania przedstawiono na rysunku 2 i w tabeli 3.



IDegLira=Xultophy

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

Przypadająca na pacjento-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 w tygodniu 26. badania - Uzupelnienie leczenia doustnymi lekami hipoglikemizującymi

	Uzupełnienie leczenia metforminą z pioglitazonem lub bez pioglitazonu			Uzupełnienie leczenia 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	69,7	47,5	41,1	64,0	12,3
Oszacowany iloraz szans		2,82 ^B [2,17; 3,67]	3,98 ^B [3,05; 5,18]		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	87,2→86,7	87,4→89,0	87,4→84,4	87,2→87,7	89,3→88,3
Średnia zmiana	-0,5	1,6	-3,0	0,5	-1,0
Oszacowana różnica		-2,22 ^{AB} [-2,64; -1,80]	2,44 ^B [2,02; 2,86]		1,48 ^B [0,90; 2,06]

Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)					
Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania	9,2→5,6	9,4→5,8	9,0→7,3	9,1→6,5	9,1→8,8
Średnia zmiana	-3,62	-3,61	-1,75	-2,60	-0,31
Oszacowana różnica		-0,17 [-0,41; 0,07]	-1,76 ^B [2,0; -1,53]		-2,30 ^B [-2,72; -1,89]
Dawka na koniec badania					
Insulina degludec (jednostki)	38	53	-	28	-
Liraglutyd (mg)	1,4	-	1,8	1,0	-
Oszacowana różnica, dawka insuliny degludec		-14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]			-

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 została 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

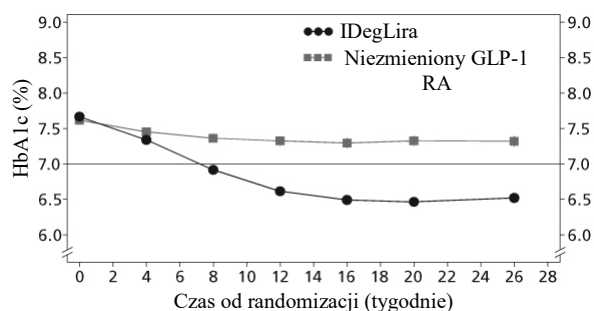
^C p<0,05

W otwartym badaniu porównującym skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania produktu Xultophy oraz insuliny glargine 100 jednostek/ml, jako leczenia dodanego do terapii inhibitorem SGLT2 z lub bez doustnego leku przeciwcukrzycowego, wykazano przewagę produktu Xultophy w stosunku do insuliny glargine w zmniejszaniu średniej wartości HbA_{1c} po 26 tygodniach o 1,9% (z 8,2% do 6,3%) w porównaniu z 1,7% (z 8,4% do 6,7%), przy czym oszacowana różnica wyniosła -0,36% [-0,50; -0,21]. W porównaniu do wartości wyjściowej, Xultophy nie spowodował zmiany średniej masy ciała w porównaniu do zwiększenia średniej masy ciała o 2,0 kg u pacjentów leczonych insuliną glargine (oszacowana różnica wyniosła -1,92 kg [95% CI: -2,64; -1,19]). Odsetek pacjentów, u których wystąpiła ciężka lub potwierdzona pomiarem stężenia glukozy we krwi objawowa hipoglikemia, wyniósł 12,9% w grupie leczonej produktem Xultophy i 19,5% w grupie leczonej insuliną glargine (oszacowany wskaźnik leczenia 0,42 [95% CI: 0,23; 0,75]). Na końcu badania średnia dobową dawkę insuliny wyniosła 36 jednostek u pacjentów leczonych produktem Xultophy oraz 54 jednostki u pacjentów leczonych insuliną glargine.

Zmiana z dotychczasowego leczenia agonistą receptora GLP-1

Zmianę z dotychczasowego leczenia agonistą receptora GLP-1 na leczenie produktem Xultophy w porównaniu z przedłużonym leczeniem agonistą receptora GLP-1 (dawkowanym zgodnie z informacją o produkcie) oceniano w trwającym 26 tygodni randomizowanym, otwartym badaniu 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 obydwoma tymi lekami (2,1%).

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



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 agonistami receptora GLP-1.

Tabela 4. Wyniki w tygodniu 26. badania - Zmiana z dotychczasowego leczenia agonistami receptora GLP-1

	Zmiana z dotychczasowego leczenia agonistami receptora GLP-1	
	Xultophy	agonista receptora GLP-1
N	292	146
HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa → wartość na koniec badania	7,8→6,4	7,7→7,4
Średnia zmiana	-1,3	-0,3
Oszacowana różnica		-0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Pacjenci (%), u których uzyskano HbA_{1c} <7%		
Wszyscy pacjenci	75,3	35,6
Oszacowany iloraz szans		6,84 ^B [4,28; 10,94]
Pacjenci (%), u których uzyskano HbA_{1c} ≤6,5%		
Wszyscy pacjenci	63,0	22,6
Oszacowany iloraz szans		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	95,6→97,5	95,5→94,7
Średnia zmiana	2,0	-0,8
Oszacowana różnica		2,89 ^B [2,17; 3,62]
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)		
Wartość wyjściowa → wartość na koniec badania	9,0→6,0	9,4→8,8
Średnia zmiana	-2,98	-0,60
Oszacowana różnica		-2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Dawka na koniec badania		
Insulina degludec (jednostki)	43	dawka agonisty receptora GLP-1 była
Liraglutyd (mg)	1,6	kontynuowana bez zmian od momentu
Oszacowana różnica, dawka insuliny degludec		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 została zdefiniowana jako ciężka hipoglikemia (epizod wymagający pomocy innej osoby) i (lub) umiarkowana hipoglikemia (stężenie glukozy w osoczu <3,1 mmol/l niezależnie od objawów)

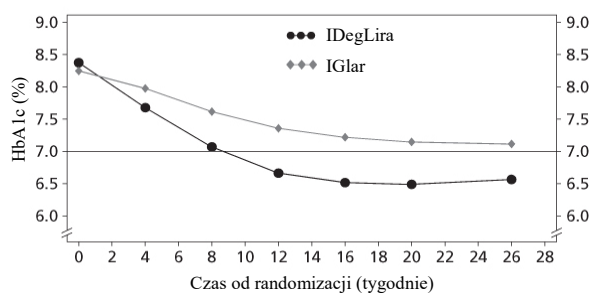
^A Punkty końcowe, w których potwierdzono przewagę produktu Xultophy nad lekiem porównawczym

^B p<0,0001

Zmiana z dotychczasowego leczenia insuliną bazową

W trwającym 26 tygodni badaniu oceniano zmianę z dotychczasowego leczenia insuliną glargine (100 jednostek/ml) na leczenie produktem Xultophy lub intensyfikację leczenia insuliną glargine u pacjentów z cukrzycą niedostatecznie kontrolowaną podczas leczenia insuliną glargine (20-50 jednostek) i metforminą. Maksymalna dopuszczalna dawka produktu Xultophy wynosiła 50 dawek jednostkowych, natomiast maksymalna dawka insuliny glargine nie została określona. 54,3% pacjentów leczonych produktem Xultophy uzyskało docelową wartość HbA_{1c} <7%, bez występowania potwierdzonych epizodów hipoglikemii, w porównaniu do pacjentów leczonych insuliną glargine, których odsetek wynosił 29,4% (iloraz szans 3,24, p<0,001).

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

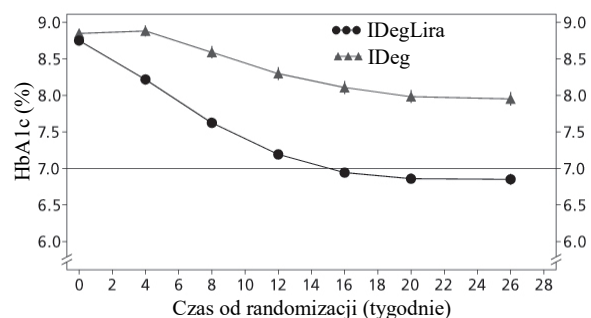


IDegLira=Xultophy, IGlar=insulina glargine

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

Przypadająca na pacjento-rok ekspozycji częstość występowania (odsetek pacjentów) ciężkiej hipoglikemii wyniosła 0,00 (0 na 278 pacjentów) w grupie leczonej produktem Xultophy i 0,01 (1 na 279 pacjentów) w grupie leczonej insuliną glargine. Częstość występowania epizodów nocnej hipoglikemii była istotnie mniejsza w grupie leczonej produktem Xultophy niż w grupie leczonej insuliną glargine (oszacowany wskaźnik leczenia 0,17, $p<0,001$).

W kolejnym, trwającym 26 tygodni randomizowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą u pacjentów z cukrzycą niedostatecznie kontrolowaną podczas leczenia insuliną bazową (20–40 jednostek) i metforminą w monoterapii lub w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika/glinidami, oceniano zmianę z dotychczasowego leczenia insuliną bazową na leczenie produktem Xultophy lub insuliną degludec. W momencie randomizacji przzerwano stosowanie insuliny bazowej i pochodnej sulfonilomocznika/glinidów. Maksymalna dopuszczalna dawka wynosiła 50 dawek jednostkowych produktu Xultophy i 50 jednostek insuliny degludec. U 48,7% pacjentów leczonych produktem Xultophy uzyskano docelową wartość HbA_{1c} <7% bez występowania potwierdzonych epizodów hipoglikemii. Odsetek ten był istotnie większy niż w grupie leczonej insuliną degludec (15,6%, iloraz szans 5,57, $p<0,0001$). Najważniejsze wyniki badania przedstawiono na rysunku 5 i w tabeli 5.



IDegLira=Xultophy, IDeg=insulina degludec

Rysunek 5. 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.

Tabela 5. Wyniki w tygodniu 26. badania - Zmiana z dotychczasowego leczenia insuliną bazową

	Zmiana z dotychczasowego leczenia insuliną glargine (100 jednostek/ml)	Zmiana z dotychczasowego leczenia insuliną bazową (NPH, insulina detemir, insulina glargine)
--	--	--

	Xultophy	Insulina glargine, bez ograniczeń dawki		Xultophy	Insulina degludec, dozwolona dawka maksymalna 50 jednostek
N	278	279		199	199
HbA_{1c} (%)					
Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania	8,4→6,6	8,2→7,1		8,7→6,9	8,8→8,0
Średnia zmiana	-1,81	-1,13		-1,90	-0,89
<i>Oszacowana różnica</i>		<i>-0,59^{AB} [-0,74; -0,45]</i>			<i>-1,05^{AB} [-1,25; -0,84]</i>
Pacjenci (%), u których uzyskano HbA_{1c} <7%					
Wszyscy pacjenci	71,6	47,0		60,3	23,1
<i>Oszacowany iloraz szans</i>		<i>3,45^B [2,36; 5,05]</i>			<i>5,44^B [3,42; 8,66]</i>
Pacjenci (%), u których uzyskano HbA_{1c} ≤6,5%					
Wszyscy pacjenci	55,4	30,8		45,2	13,1
<i>Oszacowany iloraz szans</i>		<i>3,29^B [2,27; 4,75]</i>			<i>5,66^B [3,37; 9,51]</i>
Częstość występowania przypadków potwierdzonej hipoglikemii* na pacjento- rok ekspozycji (odsetek pacjentów)					
2,23 (28,4%)		5,05 (49,1%)		1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%)
<i>Oszacowana częstość</i>		<i>0,43^{AB} [0,30; 0,61]</i>			<i>0,66 [0,39; 1,13]</i>
Masa ciała (kg)					
Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania	88,3→86,9	87,3→89,1		95,4→92,7	93,5→93,5
Średnia zmiana	-1,4	1,8		-2,7	0,0
<i>Oszacowana różnica</i>		<i>-3,20^{AB} [-3,77; -2,64]</i>			<i>-2,51^B [-3,21; -1,82]</i>
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)					
Wartość wyjściowa →wartość na koniec badania	8,9→6,1	8,9→6,1		9,7→6,2	9,6→7,0
Średnia zmiana	-2,83	-2,77		-3,46	-2,58
<i>Oszacowana różnica</i>		<i>-0,01 [-0,35; 0,33]</i>			<i>-0,73^C [-1,19; -0,27]</i>
Dawka na koniec badania					
Insulina (jednostki)	41	66 ^D		45	45
Liraglutyd (mg)	1,5	-		1,7	-
<i>Oszacowana różnica, dawka insuliny bazowej</i>		<i>-25,47^B [-28,90; -22,05]</i>			<i>-0,02 [-1,88; 1,84]</i>

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 została 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

^D Średnia dawka insuliny glargine przed rozpoczęciem badania wynosiła 32 jednostki

Leczenie produktem Xultophy w porównaniu do leczenia insuliną w schemacie baza-bolus składającym się z insuliny bazowej (insulina glargine 100 jednostek/ml) oraz insuliny podawanej w bolusie (insulina aspart), oceniane w trwającym 26 tygodni badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną insuliną glargine i metforminą, wykazało podobne zmniejszenie wartości HbA_{1c} w dwóch grupach (średnia wartość od 8,2% do 6,7% w obu grupach). W obu grupach 66%–67% pacjentów osiągnęło wartość HbA_{1c} < 7%. W porównaniu do wartości wyjściowej, w grupie przyjmującej produkt Xultophy nastąpiło zmniejszenie masy ciała średnio o 0,9 kg, a w grupie leczonej insuliną w schemacie baza-bolus, nastąpiło zwiększenie masy ciała średnio o 2,6 kg. Oszacowana różnica wynosiła -3,57 kg [95% CI: -4,19; -2,95]. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła ciężka lub potwierdzona pomiarem stężenia glukozy we krwi objawowa hipoglikemia, w grupie leczonej produktem Xultophy wyniósł 19,8%, a 52,6% w grupie leczonej insuliną w schemacie baza-bolus. Oszacowany współczynnik częstości wyniósł 0,11 [95% CI: 0,08-0,17]. Całkowita dobową dawkę insuliny na koniec badania wynosiła 40 jednostek u pacjentów leczonych produktem Xultophy a 84 jednostki (52 jednostki insuliny bazowej i 32 jednostki insuliny podawanej w bolusie) u pacjentów leczonych insuliną w schemacie baza-bolus.

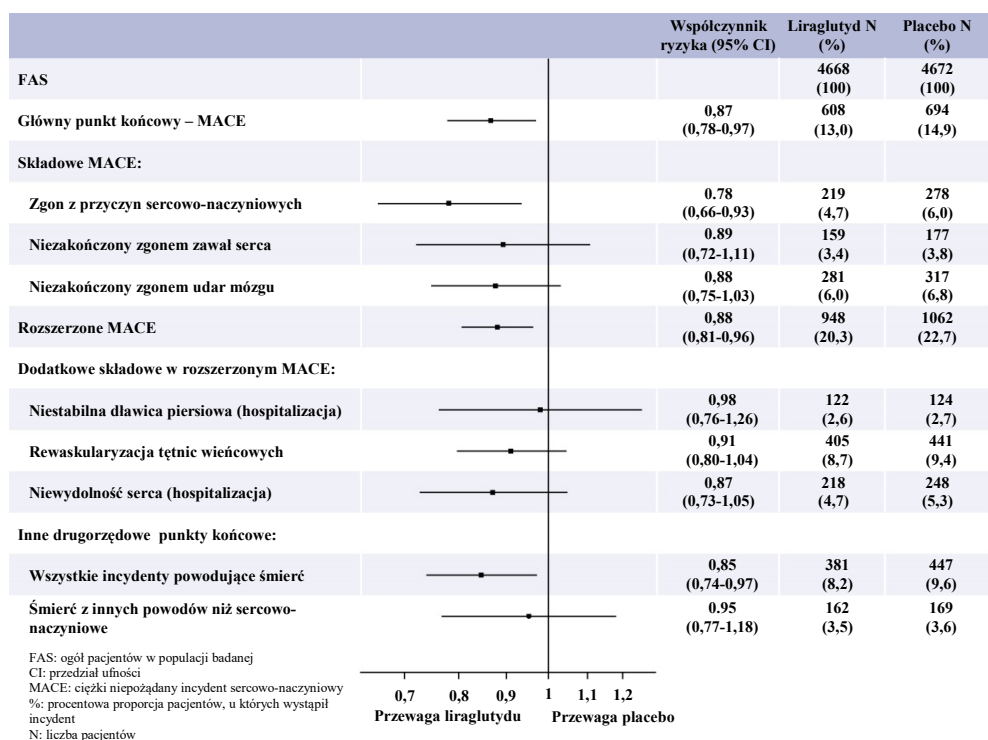
- Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe

Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających incydenty sercowo-naczyniowe dla produktu Xultophy.

Liraglutyd (Victoza)

Badanie LEADER: Skuteczność i działanie liraglutylu w cukrzycy: Ocena incydentów sercowo-naczyniowych to wieloośrodkowe, kontrolowane placebo, podwójnie zaślepione badanie kliniczne. Zrandomizowano 9340 pacjentów do grupy leczonej liraglutylu (4668) lub placebo (4672), w obu przypadkach leczenie prowadzono jako uzupełnienie standardowego leczenia z uwzględnieniem HbA_{1c} oraz sercowo-naczyniowych (CV) czynników ryzyka. Główny punkt końcowy oraz stan zdrowia w punkcie końcowym badania zostały ocenione u odpowiednio 99,7% i 99,6% uczestników zrandomizowanych do grupy z liraglutylu i placebo. Czas obserwacji wynosił od minimum 3,5 roku do maksymalnie 5 lat. W skład badanej populacji wchodziło pacjentów ≥ 65 lat (N=4329) i ≥ 75 lat (N=836) oraz pacjentów z łagodną (N=3907), umiarkowaną (N=1934) lub ciężką (N=224) niewydolnością nerek. Średni wiek pacjenta wynosił 64 lata, a średni współczynnik BMI 32,5 kg/m². Średni czas trwania cukrzycy wynosił 12,8 lat.

Głównym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia jakiegokolwiek z ciężkich niepożądanych incydentów sercowo-naczyniowych (MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału serca, niezakończony zgonem udaru mózgu. Liraglutyd wykazał przewagę w zapobieganiu MACE w porównaniu do placebo (Rysunek 6).



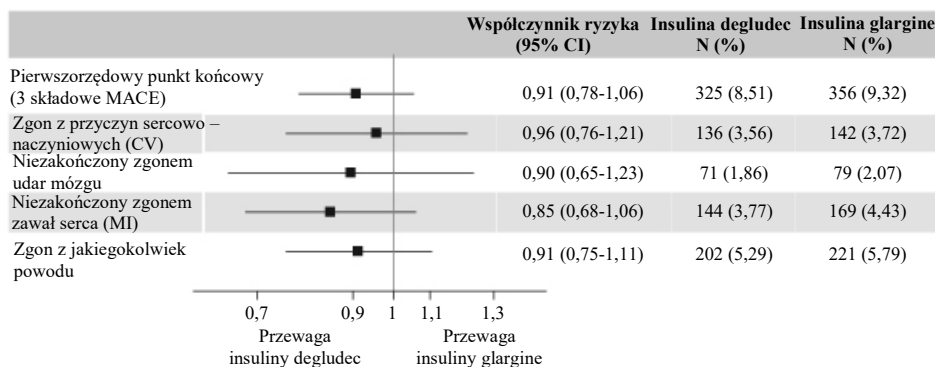
Rysunek 6. Wykres drzewkowy uwzględniający analizę poszczególnych rodzajów incydentów sercowo-naczyniowych – populacja FAS

Od początku badania do 36 miesiąca terapii liraglutylem obserwowane było zmniejszenie wartości HbA_{1c} w porównaniu do placebo, podawanych jako uzupełnienie standardowego leczenia (-1,16% w porównaniu do -0,77%; szacowana różnica pomiędzy terapiami (ang. estimated treatment difference [ETD]) -0,40% [-0,45; -0,34]).

Insulina degludec (Tresiba)

DEVOTE to randomizowane, podwójnie zaślepienie oraz zależne od wystąpienia incydentu badanie kliniczne z medianą czasu trwania wynoszącą 2 lata, porównujące bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine (100 jednostek/ml) u 7637 pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego ciężkiego zdarzenia sercowo-naczyniowego (3-składowe MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca, niezakończonego zgonem udaru mózgu. Badanie to zostało zaprojektowane w celu wykazania równoważności insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine w zakresie wykluczenia określonego marginesu ryzyka (1,3) dla współczynnika ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) wystąpienia MACE. Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine zostało potwierdzone (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Rysunek 7).

Wyjściowa wartość HbA_{1c} w obu grupach wynosiła 8,4%, a po 2 latach wartość HbA_{1c} w obu grupach (pacjenci leczeni insuliną degludec oraz insuliną glargine) wynosiła 7,5 %.



N: Liczba uczestników badania z pierwszym potwierdzonym przez EAC incydem, który wystąpił w czasie trwania badania. %: Procent uczestników badania z pierwszym potwierdzonym przez EAC incydemem w stosunku do liczby zrandomizowanych uczestników badania. EAC: Komisja oceniająca incydent. CV: Sercowo-naczyniowy. MI: Zawał serca. CI: 95% przedział ufności.

Rysunek 7. Wykres drzewkowy uwzględniający analizę 3-składowego MACE oraz poszczególnych punktów końcowych (incydenty sercowo-naczyniowe) w badaniu DEVOTE

• Wydzielanie insuliny/czynność komórek beta

Na podstawie wyników badania w homeostatycznym modelu oceny funkcji komórek beta (HOMA- β), produkt leczniczy Xultophy poprawiał 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 podczas stosowania metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu z pioglitazonem, leczenie produktem leczniczym Xultophy pozwoliło uzyskać obniżenie średniego skurczowego ciśnienia krwi o 1,8 mmHg, w porównaniu do leczenia insuliną degludec, gdzie uzyskano obniżenie o 0,7 mmHg i do leczenia liraglutydem, gdzie uzyskano obniżenie o 2,7 mmHg. U pacjentów z cukrzycą niedostatecznie kontrolowaną podczas stosowania pochodnej sulfonilomocznika w monoterapii lub w skojarzeniu z metforminą, w grupie leczonej produktem Xultophy uzyskano obniżenie o 3,5 mmHg, a o 3,2 mmHg w grupie otrzymującej placebo. Różnice te nie są statystycznie istotne. W trzech badaniach, u pacjentów z cukrzycą niedostatecznie kontrolowaną podczas stosowania insuliny bazowej, skurczowe ciśnienie krwi obniżyło się o 5,4 mmHg w grupie leczonej produktem Xultophy i o 1,7 mmHg w grupie leczonej insuliną degludec, z istotną statystycznie oszacowaną różnicą w leczeniu wynoszącą -3,71 mmHg ($p=0,0028$), o 3,7 mmHg w grupie leczonej produktem Xultophy w porównaniu do grupy leczonej insuliną glargine, gdzie wartość obniżenia ciśnienia wynosiła 0,2 mmHg, z istotną statystycznie, oszacowaną różnicą w leczeniu, wynoszącą -3,57 mmHg ($p<0,001$) oraz o 4,5 mmHg w grupie leczonej produktem Xultophy w porównaniu do 1,16 mmHg w grupie leczonej insuliną glargine U100 oraz insuliną aspart, z istotną statystycznie, oszacowaną różnicą w leczeniu wynoszącą -3,70 mmHg ($p=0,0003$).

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 liraglutylu nie zmieniła się w sposób klinicznie istotny w porównaniu do farmakokinetyki insuliny degludec i liraglutylu 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 liraglutylu.

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 liraglutynu, 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 liraglutynu 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]-liraglutynu 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 liraglutynu 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 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Ekspozycja na liraglutyd zmniejszyła się odpowiednio o 33%, 14%, 27% i 26% 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.

Podobnie, w trwającym 26 tygodni badaniu klinicznym, ekspozycja na liraglutyd była mniejsza o 26% u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 30–59 ml/min) w porównaniu do pacjentów w odrębnym badaniu, z cukrzycą typu 2 oraz prawidłową czynnością nerek lub z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek.

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 liraglutytu 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/liraglutytu 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 liraglutytu 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 niezmieniony 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 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 liraglutynu 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 liraglutynu 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 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 mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata.

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

Zawsze przed każdym wstrzyknięciem należy założyć nową igłę. Igły nie mogą być używane wielokrotnie. Pacjent powinien wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu.

W przypadku zablokowania się igły, pacjent musi postępować zgodnie z instrukcjami umieszczonymi w dołączonej do opakowania ulotce dla pacjenta.

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

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

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

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08 lipca 2019

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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