

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Xultophy 100 jedinica/ml + 3,6 mg/ml rastvor za injekciju.
degludek inzulin/liraglutid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml rastvora sadrži 100 jedinica degludek inzulina* i 3.6 mg liraglutida*.

*Proizveden tehnologijom rekombinantne DNK u *Saccharomyces cerevisiae*.

Jedan napunjeni pen sadrži 3 ml što odgovara 300 jedinica degludek inzulina i 10.8 mg liraglutida.

Jedan odmjerni korak sadrži 1 jedinicu degludek inzulina i 0.036 mg liraglutida.

Za cijelu listu pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan, izotonični rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xultophy je indiciran kod odraslih sa nedovoljno kontrolisanom šećernom bolesti tipa 2 radi poboljšanja regulacije glikemije kao dodatak ishrani i vježbi pored drugih lijekova za liječenje šećerne bolesti koji se uzimaju kroz usta. Za rezultate studija vezanih za kombinacije, efekte na glikemijsku kontrolu, te proučavane populacije vidi dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Xultophy se primjenjuje supkutano jednom dnevno. Xultophy se može primijeniti u bilo koje doba dana, po mogućnosti u isto vrijeme svakoga dana.

Xultophy se treba dozirati sukladno individualnim potrebama pacijenta. Preporučuje se optimizirati regulaciju glikemije prilagođavanjem doze na osnovu nivoa glukoze u plazmi natašte.

Prilagođavanje doze može biti potrebno ako pacijenti pojačaju tjelesnu aktivnost, promijene uobičajenu ishranu ili tokom istovremene bolesti.

Pacijentima koji zaborave jednu dozu, preporučuje se da je primijene čim to primijete te da se nakon toga vrate uobičajenom rasporedu doziranja jednom dnevno. Između dviju injekcija uvijek treba proteći najmanje 8 sati. To se također odnosi na slučajeve kada primjena u isto doba dana nije moguća.

Xultophy se primjenjuje u odmjernim koracima. Jedan odmjerni korak sadrži 1 jedinicu degludek inzulina i 0.036 mg liraglutida. Napunjeni pen može isporučiti dozu od 1 do 50 odmjernih koraka po injekciji u stepenima od jednog odmjernog koraka. Najveća dnevna doza lijeka Xultophy je 50 odmjernih koraka (50 jedinica degludek inzulina i 1.8 mg liraglutida). Brojčanik doze na penu pokazuje broj odmjernih koraka.

Dodatak peroralnim lijekovima za snižavanje nivoa glukoze

Preporučena početna doza lijeka Xultophy je 10 odmjernih koraka (10 jedinica degludek inzulina i 0.36 mg liraglutida).

Xultophy se može dodati postojećem liječenju oralnim antidijabeticima. Kada se Xultophy dodaje liječenju sulfonilureom, treba razmotriti smanjenje doze sulfoniluree (vidjeti dio 4.4).

Prelaz s agonista GLP-1 receptora

Liječenje agonistima GLP-1 receptora mora se prekinuti prije početka terapije lijekom Xultophy. Prilikom prelaska s liječenja agonistom GLP-1 receptora, preporučena početna doza lijeka Xultophy je 16 odmjernih koraka (16 jedinica degludek inzulina i 0.6 mg liraglutida) (vidjeti dio 5.1). Preporučena početna doza ne smije se prekoračiti. U slučaju prelaza s dugodjelujućeg agonista GLP-1 receptora (npr. doziranje jedanput sedmično), treba uzeti u obzir produženo djelovanje. Liječenje lijekom Xultophy treba započeti u trenutku kad je trebala biti primijenjena sljedeća doza dugodjelujućeg agonista GLP-1 receptora. Tokom prelaza i u sedmicama nakon toga preporučuje se pomno pratiti nivo glukoze.

Prelaz s bilo kojeg inzulinskog režima koji sadrži bazalnu inzulinsku komponentu

Liječenje drugim inzulinskim režimima mora se prekinuti prije početka terapije lijekom Xultophy. Prilikom prelaska s liječenja bilo kojim drugim inzulinom koji sadrži bazalnu inzulinsku komponentu, preporučena početna doza lijeka Xultophy je 16 odmjernih koraka (16 jedinica degludek inzulina i 0.6 mg liraglutida) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Preporučena početna doza ne smije se prekoračiti, ali se može umanjiti kako bi se izbjegla hipoglikemija u određenim slučajevima. Tokom prelaza i u sedmicama nakon toga preporučuje se pomno pratiti nivo glukoze.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (≥65 godina)

Xultophy se može primjenjivati kod starijih pacijenata. Treba pojačano pratiti nivo glukoze te individualno prilagoditi dozu.

Oštećenje bubrega

Kada se Xultophy koristi kod pacijenata s blagim, srednje teškim ili teškim oštećenjem bubrega, treba pojačano pratiti nivo glukoze te individualno prilagoditi dozu. Primjena lijeka Xultophy se ne može preporučiti kod pacijenata sa zadnjim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dio 5.1 i 5.2).

Oštećenje jetre

Xultophy se može koristiti kod pacijenata sa blagim ili srednje teškim oštećenjem jetre. Potrebno je pojačano pratiti nivo glukoze i prilagoditi dozu na individualnoj bazi. Zbog komponente liraglutid, Xultophy se ne preporučuje za upotrebu kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nije opravdana primjena lijeka Xultophy u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Xultophy je namijenjen samo za supkutanu primjenu. Xultophy se ne smije primjenjivati intravenski ili intramuskularno.

Xultophy se primjenjuje supkutanom injekcijom u bedro, nadlakticu ili abdomen. Mjesta injiciranja unutar iste regije treba stalno mijenjati kako bi se umanjio rizik od lipodistrofije i kutane amiloidoze (vidjeti dio 4.4 i 4.8).

Za daljnja uputstva za primjenu, vidjeti dio 6.6.

Xultophy se ne smije izvlačiti iz uloška napunjenog pena u špricu (vidjeti dio 4.4).

Pacijenti bi trebali biti upućeni da uvijek koriste novu iglu. Ponovna upotreba igala inzulinskog pena povećava rizik od začepljenja igli, što može uzrokovati nedovoljno doziranje ili predoziranje. U slučaju začepljenih igli, pacijenti moraju slijediti instrukcije opisane u uputstvu za pacijenta koje je sastavni dio pakovanja lijeka (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na jednu ili obje aktivne supstance ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu pacijenta.

Xultophy se ne smije primjenjivati kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Hipoglikemija

Hipoglikemija može nastupiti ako je doza lijeka Xultophy veća od potrebne. Izostavljanje obroka ili neplanirana naporna tjelovježba mogu dovesti do hipoglikemije. U kombinaciji sa sulfonilureom, rizik od hipoglikemije može se smanjiti snižavanjem doze sulfoniluree. Istovremene bolesti bubrega, jetre, ili bolesti koje utiču na nadbubrežnu žlijezdu, hipofizu ili štitnjaču mogu zahtijevati promjenu doze lijeka Xultophy. Kod pacijenata kod kojih je znatno poboljšana regulacija glikemije (naprimjer intenziviranjem liječenja), može doći do promjene uobičajenih upozoravajućih simptoma hipoglikemije, te ih o tome treba primjereno savjetovati. Kod osoba koje dugo boluju od šećerne bolesti uobičajeni upozoravajući simptomi hipoglikemije (vidjeti dio 4.8) mogu nestati. Produženo djelovanje lijeka Xultophy može odgoditi oporavak od hipoglikemije.

Hiperglikemija

Neodgovarajuće doziranje i/ili prekid terapije lijekovima za šećernu bolest može dovesti do hiperglikemije, a potencijalno i do hiperosmolarne kome. U slučaju prekida liječenja lijekom Xultophy, obavezno slijedite uputstva za uvođenje drugog antidijabetičkog tretmana. Nadalje, istovremene bolesti, posebno infekcije, mogu dovesti do hiperglikemije te time prouzrokovati povećanu potrebu za liječenjem antidijabeticima. Obično se prvi simptomi hiperglikemije javljaju postepeno tokom nekoliko sati ili dana. Oni uključuju žeđ, učestalo mokrenje, mučninu, povraćanje, omamljenost, crvenu suhu kožu, suha usta, gubitak apetita kao i acetonski zadah.

U teškoj hiperglikemiji potrebno je razmotriti primjenu brzodjelujućeg inzulina. Neliječena hiperglikemija u konačnici vodi do hiperosmolarne kome/dijabetičke ketoacidoze, što može biti smrtonosno.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Pacijenti se moraju uputiti da kontinuirano mijenjaju mjesta injiciranja kako bi se smanjio rizik od razvijanja lipodistrofije i kutane amiloidoze. Na mjestu injiciranja sa ovakvim reakcijama nakon injekcija inzulina postoji potencijalni rizik od odgođene apsorpcije inzulina i pogoršanja glikemijske kontrole. Prijavljeno je da iznenadna promjena mjesta injiciranja na mjesto koje nije pogođeno dovodi do hipoglikemije. Preporučuje se praćenje glukoze u krvi nakon promjene mjesta injiciranja iz pogođenog u nepogođeno, te može biti potrebno prilagođavanje doze antidijabetičnih lijekova.

Kombinacija pioglitazona i inzulinskih preparata

Zabilježeni su slučajevi zatajivanja srca kod primjene pioglitazona u kombinaciji s inzulinskim preparatima, posebno kod pacijenata koji su imali rizične faktore za razvoj zatajivanja srca. Ovo treba imati na umu ako se razmatra liječenje kombinacijom pioglitazona i lijeka Xultophy. U slučaju primjene ove kombinacije, kod pacijenta treba pratiti znakove i simptome zatajivanja srca, porasta tjelesne težine i edema. Liječenje pioglitazonom treba prekinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja srčanih simptoma.

Poremećaj oka

Intenziviranje terapije inzulinom, sastavnim dijelom lijeka Xultophy, s naglim poboljšanjem regulacije glikemije može biti povezano s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije, dok dugoročno poboljšanje regulacije glikemije smanjuje rizik napredovanja dijabetičke retinopatije.

Stvaranje antitijela

Primjena lijeka Xultophy može uzrokovati stvaranje antitijela na degludek inzulina i/ili liraglutid. U rijetkim slučajevima, prisutnost takvih antitijela može zahtijevati prilagođavanje doze lijeka Xultophy kako bi se izbjegla sklonost hiperglikemiji ili hipoglikemiji. Vrlo je malo pacijenata nakon liječenja lijekom Xultophy razvilo specifična antitijela na degludek inzulina, antitijela koja križno reaguju na

humani inzulin ili antitijela na liraglutid. Stvaranje antitijela nije povezano sa smanjenom djelotvornošću lijeka Xultophy.

Akutni pankreatitis

Akutni pankreatitis je uočen prilikom upotrebe agonista GLP-1 receptora, uključujući liraglutid. Pacijente treba obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti primjenu lijeka Xultophy; ako se potvrdi akutni pankreatitis, liječenje lijekom Xultophy se ne smije ponovno započeti.

Štetni događaji povezani sa štitnjačom

Štetni događaji povezani sa štitnjačom, kao što je guša, prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima s agonistima receptora GLP-1 uključujući liraglutid, a posebno kod pacijenata s prethodno postojećom bolesti štitnjače. Stoga je potreban oprez kod primjene lijeka Xultophy kod tih pacijenata.

Upalna bolest crijeva i dijabetička gastropareza

Nema iskustva s lijekom Xultophy kod pacijenata s upalnom bolesti crijeva i dijabetičkom gastroparezom. Stoga se primjena lijeka Xultophy kod takvih pacijenata ne preporučuje.

Dehidracija

Znakovi i simptomi dehidracije, uključujući oštećenje bubrega i akutno zatajenje bubrega, prijavljeni su u kliničkim ispitivanjima s agonistima receptora GLP-1, uključujući liraglutid, sastavnim dijelom lijeka Xultophy. Pacijente liječene lijekom Xultophy treba upozoriti na mogući rizik od dehidracije zbog gastrointestinalnih neželjenih reakcija i na to da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tečnosti.

Izbjegavanje medikacijskih pogrešaka

Pacijentima se mora objasniti da prije svakog injiciranja uvijek provjere naljepnicu na penu kako ne bi došlo do slučajne zamjene lijeka Xultophy i drugih lijekova za šećernu bolest koji se injiciraju.

Pacijenti moraju vizuelno potvrditi broj odabranih jedinica na brojčaniku doze pena. Stoga je potrebno da pacijenti koji samoinjiciraju mogu pročitati brojčanik doze na penu. Pacijenti koji su slijepi ili slabovidni se moraju uputiti da uvijek traže pomoć/asistenciju od druge osobe koja ima dobar vid i trenirana je za upotrebu inzulinskog sredstva.

Kako bi se izbjegle greške u doziranju i potencijalno predoziranje, pacijenti i zdravstveni radnici nikada ne bi trebali koristiti špricu za izvlačenje lijeka iz uloška napunjenog pena.

U slučaju začepljenih igli, pacijenti moraju slijediti instrukcije opisane u uputstvu za pacijenta koje je sastavni dio pakovanja lijeka (vidjeti dio 6.6).

Aspiracija povezana s opštom anestezijom ili dubokom sedacijom

Prijavljeni su slučajevi plućne aspiracije kod pacijenata koji primaju agoniste GLP-1 receptora i koji su pod općom anestezijom ili dubokom sedacijom. Stoga, povećani rizik od rezidualnog želučanog sadržaja zbog odgođenog pražnjenja želuca (vidjeti odjeljak 4.8) treba uzeti u obzir prije izvođenja postupaka s općom anestezijom ili dubokom sedacijom.

Neispitivane populacije

Prelazak s doza bazalnog inzulina <20 i >50 jedinica na lijek Xultophy nije ispitan.

Nema terapijskog iskustva kod pacijenata s kongestivnim srčanim zatajenjem New York Heart Association (NYHA) stepena IV pa se stoga primjena lijeka Xultophy ne preporučuje kod tih pacijenata.

Pomoćne supstance

Xultophy sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom Xultophy.

Postoji niz supstanci koje utiču na metabolizam glukoze i mogu zahtijevati prilagođavanje doze lijeka Xultophy.

Sljedeće supstance mogu smanjiti potrebu za lijekom Xultophy:

Antidijabetici, inhibitori monoamino-oksidge (MAO inhibitori), beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), salicilati, anabolički steroidi i sulfonamidi.

Sljedeće supstance mogu povećati potrebu za lijekom Xultophy:

Oralni kontraceptivi, tiazidi, glukokortikoidi, hormoni štitnjače, simpatomimetici, hormon rasta i danazol.

Beta-blokatori mogu prikriti simptome hipoglikemije.

Oktreotid/lanreotid mogu ili povećati ili smanjiti potrebu za lijekom Xultophy.

Alkohol može pojačati ili smanjiti hipoglikemijski efekat lijeka Xultophy.

Farmakokinetičke interakcije

In vitro podaci upućuju na to da je potencijal za farmakokinetičke interakcije lijekova koje se odnose na interakcije s CYP enzimima i vezanje za proteine nizak i za liraglutid i za degludek inzulin.

Manja odgoda u pražnjenju želuca uz liraglutid mogla bi uticati na apsorpciju istovremeno primijenjenih peroralnih lijekova. Studije interakcija nisu pokazale klinički značajnu odgodu apsorpcije.

Varfarin i drugi kumarinski derivati

Nisu provedene studije interakcija. Ne može se isključiti klinički značajna interakcija s aktivnim supstancama slabe topljivosti ili uskog terapijskog indeksa kao što je varfarin. Nakon uvođenja liječenja lijekom Xultophy kod pacijenata na varfarinu ili drugim kumarinskim derivatima preporučuje se češće praćenje INR-a (međunarodni normalizirani omjer, engl. International Normalised Ratio).

Paracetamol

Liraglutid nije promijenio ukupnu izloženost paracetamolu nakon jedne doze od 1.000 mg.

C_{max} paracetamola smanjio se za 31%, dok je medijan t_{max} bio odgođen do 15 min. Nije potrebno prilagođavanje doze za istovremenu primjenu paracetamola.

Atorvastatin

Liraglutid nije promijenio ukupnu izloženost atorvastatinu u klinički značajnoj mjeri nakon primjene jedne doze atorvastatina od 40 mg. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze atorvastatina kad se uzima s liraglutidom. C_{max} atorvastatina smanjio se za 38%, dok je medijan t_{max} bio odgođen sa 1 h na 3 h uz liraglutid.

Grizeofulvin

Liraglutid nije promijenio ukupnu izloženost grizeofulvinu nakon primjene jedne doze grizeofulvina od 500 mg. C_{max} grizeofulvina povisio se za 37%, dok je medijan t_{max} ostao nepromijenjen. Nije potrebno prilagođavanje doze grizeofulvina i drugih supstanci niske topljivosti i visoke permeabilnosti.

Digoksin

Primjena jedne doze digoksina od 1 mg s liraglutidom rezultirala je smanjenjem AUC digoksina za 16%; C_{max} se smanjio za 31%. Medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije (t_{max}) digoksina bio je odgođen sa 1 h na 1.5 h. Na osnovu ovih rezultata, nije potrebno prilagođavanje doze digoksina.

Lizinopril

Primjena jedne doze lizinoprila od 20 mg s liraglutidom rezultirala je smanjenjem AUC lizinoprila za 15%; C_{max} se smanjio za 27%. Uz liraglutid je medijan t_{max} lizinoprila bio odgođen sa 6 h na 8 h. Na osnovu ovih rezultata, nije potrebno prilagođavanje doze lizinoprila.

Oralni kontraceptivi

Nakon primjene jedne doze oralnog kontraceptiva, liraglutid je smanjio C_{max} etinilestradiola za 12%, a

levonorgestrela za 13%. Uz liraglutid je t_{max} bio odgođen za 1.5 h za oba spoja. Nije bilo klinički značajnog efekta na ukupnu izloženost etinilestradiolu ili levonorgestrelu. Stoga se smatra kako istovremena primjena liraglutida ne utiče na kontraceptivni efekat tih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka Xultophy, degludek inzulina ili liraglutida kod trudnica. Ako pacijentica planira trudnoću ili zatrudni, liječenje lijekom Xultophy treba prekinuti.

Studije reprodukcije na životinjama s degludek inzulinom nisu pokazale nikakvu razliku između degludek inzulina i humanog inzulina s obzirom na embriotoksičnost i teratogenost. Studije liraglutida na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost, vidjeti dio 5.3. Mogući rizik za ljude nije poznat.

Dojenje

Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka Xultophy tokom dojenja. Nije poznato izlučuje li se degludek inzulina ili liraglutid u majčino mlijeko. Zbog nedostatka iskustva, Xultophy se ne smije koristiti tokom dojenja.

Kod štakora se degludek inzulina izlučivao u mlijeko; koncentracija u mlijeku bila je niža od one u plazmi. Studije na životinjama pokazale su nizak stepen prelaza liraglutida i strukturno sličnih metabolita u mlijeko. Nekliničke studije s liraglutidom pokazale su s liječenjem povezano smanjenje neonatalnog rasta u dojene mladunčadi štakora (vidjeti dio 5.3).

Plodnost

Nema kliničkog iskustva o uticaju lijeka Xultophy na plodnost.

Studije reprodukcije na životinjama s degludek inzulinom ne ukazuju na bilo kakve štetne efekte na plodnost. Osim neznatnog sniženja broja živih implantata, studije na životinjama s liraglutidom nisu ukazale na štetne efekte na plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Pacijentova sposobnost koncentracije i reagiranja može biti smanjena kao posljedica hipoglikemije. To može predstavljati rizik u situacijama u kojima su takve sposobnosti vrlo važne (naprimjer, vožnja automobila ili rukovanje mašinama).

Pacijentima treba savjetovati da poduzmu mjere kako bi izbjegli hipoglikemiju tokom vožnje. To je osobito važno kod osoba kod kojih su upozoravajući simptomi hipoglikemije slabije izraženi ili izostaju te kod osoba s učestalim epizodama hipoglikemije. U takvim slučajevima treba procijeniti je li preporučljivo upravljati vozilom.

4.8 Neželjeni efekti

Sažetak sigurnosnog profila

Klinički razvojni program lijeka Xultophy uključivao je približno 1,900 pacijenata liječenih lijekom Xultophy.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije tokom liječenja lijekom Xultophy bile su hipoglikemija i gastrointestinalne neželjene reakcije (vidjeti dio 'Opis odabranih neželjenih reakcija' u nastavku).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije povezane s lijekom Xultophy navedene su u nastavku, razvrstane prema organskim sistemima i učestalosti. Za učestalost pojavljivanja korištena je sljedeća kategorizacija: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1,000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10,000$ i $< 1/1,000$); vrlo rijetko ($< 1/10,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tabela 1 Neželjene reakcije prijavljene u kontrolisanim studijama faze 3

MedDRA klasifikacija organskih sistema	Učestalost	Neželjena reakcija
Poremećaji imunološkog sistema	manje često	urtikarija
	manje često	preosjetljivost
	nepoznato	anafilaktička reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	vrlo često	hipoglikemija
	često	smanjen apetit

	manje često	dehidracija
Poremećaji nervnog sistema	često	Vrtoglavica
	nepoznato	disgeuzija
Poremećaji probavnog sistema	često	mučnina, proljev, povraćanje, konstipacija, dispepsija, gastritis, bol u abdomenu, gastroezofagealna refluksna bolest, distenzija abdomena
	manje često	podrigivanje, flatulencija
	nepoznato	pankreatitis (uključujući nekrotizirajući pankreatitis) Odgodeno pražnjenje želuca Intestinalna opstrukcija
Hepatobilijarni poremećaji	manje često	kolelitijaza
	manje često	kolecistitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	manje često	osip
	manje često	pruritus
	manje često	stečena lipodistrofija
	nepoznato	kutana amiloidoza†
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	reakcija na mjestu injiciranja
	nepoznato	periferni edem
Pretrage	često	povećana lipaza
	često	povećana amilaza
	manje često	povećana srčana frekvencija

† ADR iz postmarketinških izvora

Opis odabranih neželjenih reakcija

Hipoglikemija

Hipoglikemija može nastupiti ako je doza lijeka Xultophy veća od potrebne. Teška hipoglikemija može dovesti do gubitka svijesti i/ili konvulzija te može izazvati privremeno ili trajno oštećenje funkcije mozga, pa čak i smrt. Simptomi hipoglikemije obično se javljaju naglo, a mogu uključivati: hladan znoj, hladnu blijedu kožu, umor, nervozu ili tremor, anksioznost, neuobičajen umor ili slabost, konfuziju, poteškoće s koncentracijom, omamljenost, izrazitu glad, promjene vida, glavobolju, mučninu i palpitacije. Za učestalosti hipoglikemije, molimo vidjeti dio 5.1.

Alergijske reakcije

Kod primjene lijeka Xultophy prijavljene su alergijske reakcije (koje se manifestiraju znakovima i simptomima kao što su urtikarija (0.3% pacijenata liječenih lijekom Xultophy), osip (0.7%), pruritus (0.5%) i/ili oticanje lica (0.2%)). Nakon stavljanja liraglutida na tržište, prijavljeno je nekoliko slučajeva anafilaktičkih reakcija s dodatnim simptomima kao što su hipotenzija, palpitacije, dispneja i edem. Anafilaktičke reakcije mogu biti opasne po život.

Gastrointestinalne neželjene reakcije

Gastrointestinalne neželjene reakcije mogu biti češće na početku liječenja lijekom Xultophy, a obično se smanjuju unutar nekoliko dana ili sedmica neprekidnog liječenja. Mučnina je prijavljena kod 7.8% pacijenata i bila je prolazne prirode kod većine pacijenata. Udio pacijenata koji je prijavio mučninu sedmično u bilo kojem trenutku tokom liječenja bio je ispod 4%. Proljev i povraćanje prijavljeni su kod 7.5% odnosno 3.9% pacijenata. Učestalost mučnine i proljeva bila je 'često' za Xultophy i 'vrlo često' za liraglutid. Nadalje, konstipacija, dispepsija, gastritis, bol u abdomenu, gastroezofagealna refluksna bolest, distenzija abdomena, podrigivanje, flatulencija i smanjen apetit prijavljeni su kod do 3.6% pacijenata liječenih lijekom Xultophy.

Reakcije na mjestu injiciranja

Reakcije na mjestu injiciranja (uključujući hematoma na mjestu injiciranja, bol, krvarenje, eritem, čvorice, oticanje, promjenu boje, svrbež, toplinu i oteklinu na mjestu injiciranja) prijavljene su kod 2.6% pacijenata liječenih lijekom Xultophy. Te reakcije su obično bile blage i prolazne te su normalno nestale tokom daljnjeg liječenja.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Lipodistrofija (uključujući lipohipertrofiju, lipoatrofiju) i kutana amiloidoza mogu nastati na mjestu injiciranja i odgoditi lokalnu apsorpciju inzulina. Stalno rotiranje mjesta injiciranja u okviru date zone injiciranja može pomoći da se smanji ili spriječi nastanak ovih reakcija (vidi dio 4.4).

Povećana srčana frekvencija

U kliničkim ispitivanjima lijeka Xultophy zapažen je srednji porast srčane frekvencije od 2 do 3 otkucaja u minuti u odnosu na početne vrijednosti. U LEADER studiji, sa liraglutidom (komponenta lijeka Xultophy) nije uočen dugoročni klinički uticaj povećane srčane frekvencije na rizik od kardiovaskularnih događaja (Vidi dio 5.1).

Prijavljivanje sumnji na neželjeno dejstvo lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba)

4.9 Predoziranje

Dostupni su ograničeni podaci vezani uz predoziranje lijekom Xultophy.

Ako se primijeni doza lijeka Xultophy veća od potrebne, može se razviti hipoglikemija:

- Blage epizode hipoglikemije mogu se liječiti peroralnom primjenom glukoze ili uzimanjem drugih proizvoda koji sadrže šećer. Stoga se pacijentu preporučuje da sa sobom uvijek nosi proizvode koji sadrže šećer.
- Teške epizode hipoglikemije, u kojima si pacijent ne može sam pomoći, mogu se liječiti glukagonom (0.5 do 1 mg) koji intramuskularno ili supkutano daje osoba upoznata s načinom primjene glukagona, ili glukozom koju intravenski daje zdravstveni radnik. Ako pacijent ne reagira na glukagon 10 do 15 minuta nakon primjene, mora se intravenski primijeniti glukoza. Kako bi se spriječilo ponavljanje hipoglikemije, po povratku svijesti pacijentu se preporučuje peroralna primjena ugljikohidrata.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1 Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska grupa: Preparati za liječenje šećerne bolesti. Inzulini i analozi za injiciranje dugog djelovanja.

ATK oznaka: A10AE56.

Xultophy je biološki lijek.

Mehanizam djelovanja

Xultophy je kombinovani lijek koji se sastoji od degludek inzulina i liraglutida s komplementarnim mehanizmima djelovanja radi poboljšanja regulacije glikemije.

Degludek inzulin je bazalni inzulin koji stvara topive multiheksamere nakon supkutane injekcije, što rezultira stvaranjem depoa iz kojega se degludek inzulin neprestano i sporo apsorbira u cirkulaciju, što dovodi do ravnomjernog i stabilnog efekta degludek inzulina na snižavanje nivoa glukoze s malom varijabilnošću u djelovanju inzulina dan za danom.

Degludek inzulin veže se specifično na receptore humanog inzulina i ima iste farmakološke efekte kao i humani inzulin.

Efekat degludek inzulina na snižavanje nivoa glukoze u krvi posljedica je olakšanog ulaska glukoze nakon vezanja inzulina za receptore na mišićnim i masnim ćelijama te istovremene inhibicije otpuštanja glukoze iz jetre.

Liraglutid je analog glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) s podudarnošću sekvence od 97% s humanim GLP-1 koji se veže na GLP-1 receptor (GLP-1R) i aktivira ga. Nakon supkutane primjene, profil produženog djelovanja zasniva se na tri mehanizma: samoudruživanje, što dovodi do polagane apsorpcije; vezanje za albumin i viša enzimatska stabilnost prema enzimima dipeptidil peptidazi-4 (DPP-IV) i neutralnoj endopeptidazi (NEP), što rezultira dugim poluživotom u plazmi.

Djelovanje liraglutida posredovano je specifičnom interakcijom s GLP-1 receptorima i poboljšava regulaciju glikemije snižavanjem glukoze u krvi natašte i nakon obroka. Liraglutid potiče lučenje inzulina i snižava neprimjereno visoko lučenje glukagona u ovisnosti od glukoze. Tako, kad je glukoza u krvi visoka, potiče se lučenje inzulina i inhibira lučenje glukagona. Suprotno tome, za vrijeme hipoglikemije liraglutid smanjuje lučenje inzulina, ali ne remeti lučenje glukagona. Mehanizam snižavanja glukoze u krvi također uključuje i blago odgođeno pražnjenje želuca.

Liraglutid snižava tjelesnu težinu i količinu masnog tkiva kroz mehanizme koji obuhvaćaju smanjenje gladi i sniženje unosa energije.

GLP-1 je fiziološki regulator apetita i unosa hrane, no tačan mehanizam njegovog djelovanja nije potpuno jasan. U studijama na životinjama periferna primjena liraglutida rezultirala je unosom u određene dijelove mozga koji sudjeluju u regulaciji apetita, pri čemu je liraglutid putem specifične aktivacije GLP-1R povećao ključne signale sitosti i smanjio ključne signale gladi te time doveo do manje tjelesne težine.

GLP-1 receptori su isto tako izraženi na specifičnim lokacijama u srcu, vaskularnom sistemu, imunom sistemu i bubrežima. Kod mišjih modela ateroskleroze, liraglutid je spriječio progresiju aortnog plaka i smanjio upalu u plaku. Dodatno, liraglutid je imao koristan efekat na lipide plazme. Liraglutid nije smanjio veličinu plaka kod već postojećih plakova.

Farmakodinamički efekti

Xultophy ima stabilan farmakodinamički profil i trajanje djelovanja koje odražava kombinaciju pojedinačnih profila djelovanja degludek inzulina i liraglutida, što omogućuje primjenu lijeka Xultophy jednom dnevno, u bilo koje vrijeme dana, uz obrok ili bez njega. Xultophy poboljšava regulaciju glikemije dugotrajnim smanjenjem nivoa glukoze u plazmi natašte i postprandijalnih nivoa glukoze nakon svih obroka.

Postprandijalno smanjenje nivoa glukoze potvrđeno je četverosatnim testom sa standardiziranim obrokom u podstudiji s pacijentima nedovoljno reguliranim metforminom, samim ili u kombinaciji s pioglitazonom. Xultophy je smanjio odstupanje u nivoima postprandijalne glukoze u plazmi (srednja vrijednost tokom 4 sata) značajno više nego degludek inzulin. Rezultati su bili slični s lijekom Xultophy i liraglutidom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i efikasnost lijeka Xultophy su procijenjeni u sedam randomiziranih, kontrolisanih sa paralelnim grupama studijama faze 3 kod različitih populacija subjekata sa šećernom bolešću tipa 2 definisanih prethodnim antidijabetičnim liječenjem. Liječenje komparativnim lijekovima se sastojalo od bazalnog inzulina, GLP-1 RA terapije, placebo i bazal bolus režima. Studije su trajale 26 sedmica, a randomizirano na Xultophy bilo je između 199 i 833 pacijenta. Jedna studija bila je produžena na 52 sedmice. Početna doza u svim studijama primjenjena je u skladu sa odobrenim doziranjem, te je za Xultophy korišten režim titiranja od dva puta sedmično (Vidi Tabelu 2). Isti algoritam titracije primijenjen je na komparatore bazalnog inzulina. Xultophy je u šest kliničkih studija proizveo klinički i statistički značajna poboljšanja u kontroli glikemije u odnosu na komparatore, a što je mjereno glikiranim hemoglobinom A_{1c} (HbA_{1c}), dok je jedna studija u obje grupe liječenja pokazala slično smanjenje HbA_{1c}.

Tabela 2 Titracija lijeka Xultophy

Glukoza u plazmi prije doručka*		Prilagodavanje doze (dvaput sedmično)
mmol/l	mg/dl	Xultophy (dozni koraci)
<4.0	<72	-2
4.0-5.0	72-90	0
>5	>90	+2

*Samoodređivanje glukoze u plazmi. U studiji koja je ispitivala Xultophy kao dodatak sulfonilurei cilj je bio 4.0-6.0 mmol/l

- Kontrola glikemije

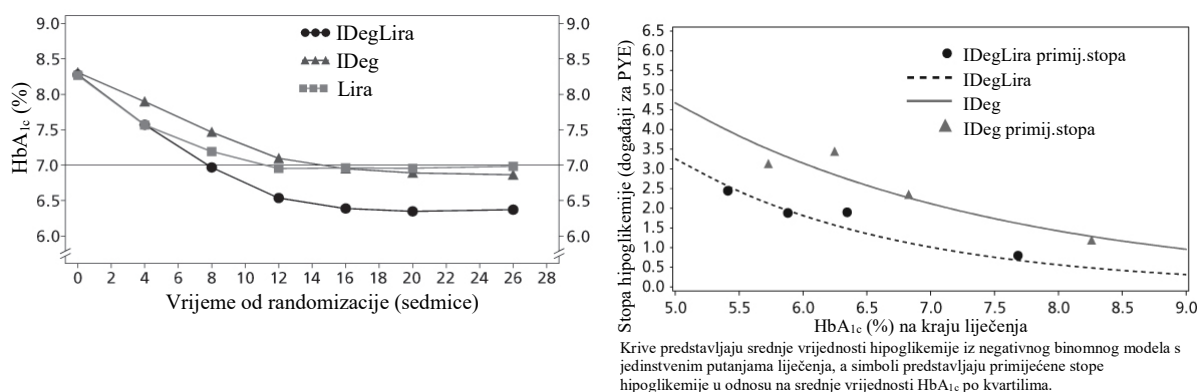
Dodatak peroralnim lijekovima za snižavanje nivoa glukoze

Dodavanje lijeka Xultophy samom metforminu ili u kombinaciji sa pioglitazonom u randomiziranoj, kontrolisanoj, otvorenoj studiji koja je trajala 26 sedmica dovelo je do toga da je kod 60.4% pacijenata liječenih lijekom Xultophy dostignuta ciljna vrijednost HbA_{1c} <7% bez potvrđenih epizoda hipoglikemije nakon 26 sedmica liječenja. Taj je udio bio značajno veći nego onaj primijećen s degludek inzulinom (40.9%; omjer štetnosti: 2.28; p <0.0001), a sličan onome primijećenom s liraglutidom (57.7%; omjer štetnosti: 1.13; p = 0.3184). Ključni rezultati studije su navedeni na Slici 1 i u Tabeli 3.

Stope potvrđene hipoglikemije bile su niže s lijekom Xultophy nego s degludek inzulinom, bez obzira na regulaciju glikemije, vidjeti Sliku 1. Stopa teške hipoglikemije po pacijent godini izloženosti (procenat pacijenata), definisane kao epizoda koja zahtijeva pomoć druge osobe, bila je 0.01 (2 od 825 pacijenata) za Xultophy, 0.01 (2 od 412 pacijenata) za degludek inzulin i 0.00 (0 od 412 pacijenata) za liraglutid. Stopa noćnih hipoglikemijskih događaja bila je slična za liječenje lijekom Xultophy i degludek inzulin.

Općenito su pacijenti liječeni lijekom Xultophy iskusili manje gastrointestinalnih neželjenih efekata nego pacijenti liječeni liraglutidom. Ovo bi moglo biti zbog sporijeg povećanja doze liraglutid komponente tokom inicijacije liječenja kada se koristi Xultophy u poređenju sa samim liraglutidom.

Efikasnost i sigurnost lijeka Xultophy su se održali sve do 52 sedmice liječenja. Smanjenje HbA_{1c} od početne vrijednosti do 52 sedmice bilo je 1.84% sa lijekom Xultophy sa procijenjenom razlikom u liječenju od -0.65% u poređenju sa liraglutidom (p<0.0001) i -0.46% u poređenju sa degludek inzulinom (p<0.0001). Tjelesna težina se smanjila za 0.4 kg sa procijenjenom razlikom u liječenju između lijeka Xultophy i degludek inzulina od -2.80 kg (p<0.0001), a stopa potvrđenih hipoglikemija ostala je na 1.8 događaja po pacijent godini izloženosti održavajući značajno smanjenje sveukupnog rizika potvrđenih hipoglikemija u poređenju sa degludek inzulinom.

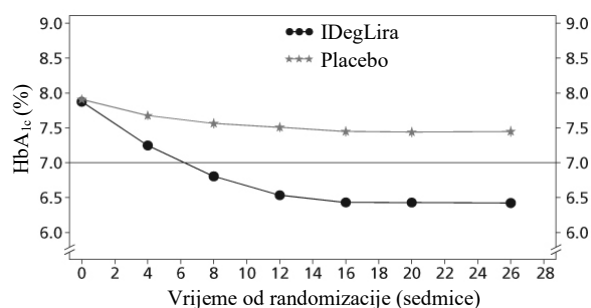


IDegLira=Xultophy, IDeg=degludek inzulin, Lira=liraglutid, primij. stopa=primijećena stopa, PYE= pacijent-godina izloženosti

Slika 1 Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) po sedmici liječenja (lijevo) i stopa potvrđene hipoglikemije po pacijent-godini izloženosti u odnosu na srednju vrijednost HbA_{1c} (%) (desno) kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno regulisanih metforminom, samim ili u kombinaciji sa pioglitazonom

Xultophy kao dodatak sulfonilurei, samoj ili u kombinaciji s metforminom, ispitan je u 26-sedmičnoj randomiziranoj, placebo kontrolisanoj, dvostruko slijepoj studiji.

Ključni rezultati studije navedeni su na Slici 2 i u Tabeli 3.



IDegLira=Xultophy

Slika 2 Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) po sedmici liječenja kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno regulisanih sulfonilureom, samoj ili u kombinaciji s metforminom

Stopa teške hipoglikemije po pacijent-godini izloženosti (postotak pacijenata) bila je 0.02 (2 pacijenta od 288) za Xultophy i 0.00 (0 pacijenata od 146) za placebo.

Tabela 3 Rezultati nakon 26-sedmica - Dodatak oralnim lijekovima za snižavanje glukoze

	Dodatak metforminu ± pioglitazonu			Dodatak sulfonilurei ± metforminu	
	Xultophy	Degludek inzulin	Liraglutid	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%)					
Početna vrijednost→Kraj studije	8.3→6.4	8.3→6.9	8.3→7.0	7.9→6.4	7.9→7.4
Srednja vrijednost promjene	-1.91	-1.44	-1.28	-1.45	-0.46
<i>Procijenjena razlika</i>		<i>-0.47^{AB}[-0.58; -0.36]</i>	<i>-0.64^{AB}[-0.75; -0.53]</i>		<i>-1.02^{AB}[-1.18; -0.87]</i>
Pacijenti (%) koji su postigli HbA_{1c} <7%	80.6	65.1	60.4	79.2	28.8
Svi pacijenti					
<i>Procijenjeni omjer šansi</i>		<i>2.38^B [1.78; 3.18]</i>	<i>3.26^B [2.45; 4.33]</i>		<i>11.95^B [7.22; 19.77]</i>
Pacijenti (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤6.5%	69.7	47.5	41.1	64.0	12.3
Svi pacijenti					
<i>Procijenjeni omjer šansi</i>		<i>2.82^B [2.17; 3.67]</i>	<i>3.98^B [3.05; 5.18]</i>		<i>16.36^B [9.05; 29.56]</i>
Stopa potvrđene hipoglikemije* po pacijent-godini izloženosti (postotak pacijenata)	1.80 (31.9%)	2.57 (38.6%)	0.22 (6.8%)	3.52 (41.7%)	1.35 (17.1%)
<i>Procijenjeni omjer</i>		<i>0.68^{AC} [0.53; 0.87]</i>	<i>7.61^B [5.17; 11.21]</i>		<i>3.74^B [2.28; 6.13]</i>
Tjelesna težina (kg)					
Početna vrijednost→Kraj studije	87.2→86.7	87.4→89.0	87.4→84.4	87.2→87.7	89.3→88.3
Srednja vrijednost promjene	-0.5	1.6	-3.0	0.5	-1.0
<i>Procijenjena razlika</i>		<i>-2.22^{AB} [-2.64; -1.80]</i>	<i>2.44^B [2.02; 2.86]</i>		<i>1.48^B [0.90; 2.06]</i>

GUPnt (mmol/l) Početna vrijednost→Kraj studije Srednja vrijednost promjene <i>Procijenjena razlika</i>	9.2→5.6 -3.62	9.4→5.8 -3.61 <i>-0.17 [-0.41; 0.07]</i>	9.0→7.3 -1.75 <i>-1.76^B [2.0; - 1.53]</i>	9.1→6.5 -2.60	9.1→8.8 -0.31 <i>-2.30^B [-2.72; - 1.89]</i>
Doza na kraju studije Degludek inzulin (jedinice) Liraglutid (mg) <i>Procijenjena razlika, doza degludek inzulina</i>	38 1.4	53 - <i>-14,90^{AB} [-17, 14; -12, 66]</i>	- 1.8	28 1.0	- - -

Početne vrijednosti, vrijednosti na kraju studije i vrijednosti promjene dobivene su metodom prenesene posljednje zabilježene vrijednosti (engl. *last observation carried forward*). 95%-tni interval pouzdanosti naveden je u '[]'

*Potvrđena hipoglikemija definisana kao teška hipoglikemija (epizoda u kojoj je potrebna pomoć druge osobe) i/ili lakša hipoglikemija (glukoza u plazmi <3.1 mmol/l bez obzira na simptome)

^A Mjere ishoda s potvrđenom superiornošću lijeka Xultophy u odnosu na uporedni lijek

^B p<0.0001

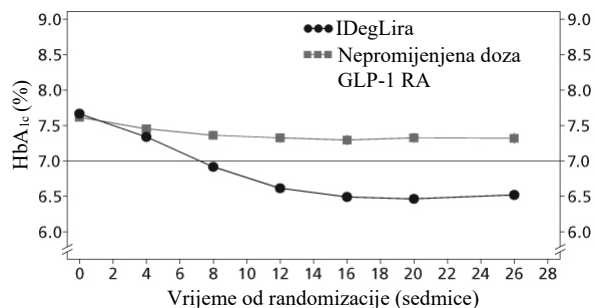
^C p<0.05

U otvorenoj studiji u kojoj su se upoređivale efikasnost i sigurnost lijeka Xultophy i glargin inzulina 100 jedinica/ml oba kao dodatak SGLT2i ± OAD, Xultophy je bio superiorniji u snižavanju HbA_{1c} u odnosu na glargin inzulin nakon 26 sedmica za 1.9% (od 8.2% do 6.3%) naspram 1.7% (od 8.4% do 6.7%) s procijenjenom razlikom liječenja od -0.36% [-0.50; -0.21]. U odnosu na početak ispitivanja, Xultophy je rezultirao nepromijenjenom srednjom vrijednosti tjelesne težine u poređenju sa srednjom vrijednosti povećanja tjelesne težine od 2.0 kg kod pacijenata liječenih glargin inzulinom (procijenjena razlika u liječenju -1.92 kg [95% CI: -2.64; -1.19]). Postotak pacijenata koji su doživjeli tešku hipoglikemiju ili simptomatsku hipoglikemiju potvrđenu nivoom glukoze u krvi iznosio je 12.9% u grupi koja je primala Xultophy te 19.5% u grupi koja je primala glargin inzulin (procijenjeni omjer liječenja iznosio je 0.42 [95% CI: 0.23; 0.75]. Na kraju studije srednja vrijednost dnevne doze inzulina iznosila je 36 jedinica za pacijente liječene lijekom Xultophy te 54 jedinice za pacijente liječene glargin inzulinom.

Prelaz s liječenja agonistom GLP-1 receptora

Prelazak sa agonista GLP-1 receptora na Xultophy u poređenju s nepromijenjenom terapijom agonistom GLP-1 receptora (doziranim kako je odobreno), ispitivan je u 26-sedmičnoj randomiziranoj, otvorenoj studiji kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 koji su nedovoljno regulisani agonistom GLP-1 receptora i metforminom, samim (74.2%) ili u kombinaciji s pioglitazonom (2.5%), sulfonilurejom (21.2%) ili oba ta lijeka (2.1%).

Ključni rezultati studije navedeni su na Slici 3 i u Tabeli 4 .



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

Slika 3 Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) po sedmici liječenja kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno regulisanih agonistima GLP-1 receptora

Stopa teške hipoglikemije po pacijent-godini izloženosti (postotak pacijenata) bila je 0.01 (1 pacijent od 291) za Xultophy i 0.00 (0 pacijenata od 199) za agonist GLP-1 receptora .

Tabela 4 Rezultati nakon 26-sedmica - prebacivanje sa agonista GLP-1 receptora

	Prebacivanje sa agonista GLP-1 receptora	
	Xultophy	Agonist GLP-1 receptora
N	292	146
HbA_{1c} (%) Početna vrijednost→Kraj studije Srednja vrijednost promjene <i>Procijenjena razlika</i>	7.8→6.4 -1.3	7.7→7.4 -0.3 <i>-0.94^{AB} [-1.11; -0.78]</i>
Pacijenti (%) koji su postigli HbA_{1c} <7% Svi pacijenti <i>Procijenjeni omjer šansi</i>	75.3	35.6 <i>6.84^B [4.28; 10.94]</i>
Pacijenti (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤6.5% Svi pacijenti <i>Procijenjeni omjer šansi</i>	63.0	22.6 <i>7.53^B [4.58; 12.38]</i>
Stopa potvrđene hipoglikemije* po pacijent-godini izloženosti (postotak pacijenata) <i>Procijenjeni omjer</i>	2.82 (32.0%)	0.12 (2.8%) <i>25.36^B [10.63; 60.51]</i>
Tjelesna težina (kg) Početna vrijednost→Kraj studije Srednja vrijednost promjene <i>Procijenjena razlika</i>	95.6→97.5 2.0	95.5→94.7 -0.8 <i>2.89^B [2.17; 3.62]</i>
GUPnt (mmol/l) Početna vrijednost→Kraj studije Srednja vrijednost promjene <i>Procijenjena razlika</i>	9.0→6.0 -2.98	9.4→8.8 -0.60 <i>-2.64^B [-3.03; -2.25]</i>
Doza na kraju studije Degludek inzulin (jedinice) Liraglutid (mg) <i>Procijenjena razlika, doza degludek inzulina</i>	43 1.6	<i>Doza agonista GLP-1 receptora s početka studije nije se smjela mijenjati</i>

Početne vrijednosti, vrijednosti na kraju studije i vrijednosti promjene dobivene su metodom prenesene posljednje zabilježene vrijednosti (engl. *last observation carried forward*). 95%-tni interval pouzdanosti naveden je u '[]'

*Potvrđena hipoglikemija definisana kao teška hipoglikemija (epizoda u kojoj je potrebna pomoć druge osobe) i/ili lakša hipoglikemija (glukoza u plazmi <3.1 mmol/l bez obzira na simptome)

^A Mjere ishoda s potvrđenom superiornošću lijeka Xultophy u odnosu na uporedni lijek

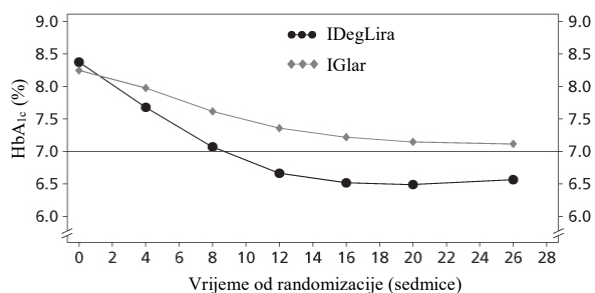
^B p<0.001

Prelaz s liječenja bazalnim inzulinom

Prebacivanje pacijenata sa inzulina glargin (100 jedinica/ml) na Xultophy, ili intenzifikacija inzulina glargin kod pacijenata koji su neadekvatno kontrolisani na inzulinu glargin (20-50 jedinica) i metforminu, su ispitivani u studiji koja je trajala 26 sedmica. U studiji je maksimalna dozvoljena doza bila 50 doznih koraka za Xultophy, gdje nije bilo maksimalne doze za inzulin glargin.

Ciljnu vrijednost HbA_{1c} od <7% bez potvrđenih epizoda hipoglikemije postiglo je 54.3% pacijenata liječenih lijekom Xultophy, u poređenju s 29.4% pacijenata liječenih glargin inzulinom (omjer šansi: 3.24; p<0.001).

Ključni rezultati studije su navedeni u Tabeli 5 i na Slici 4.



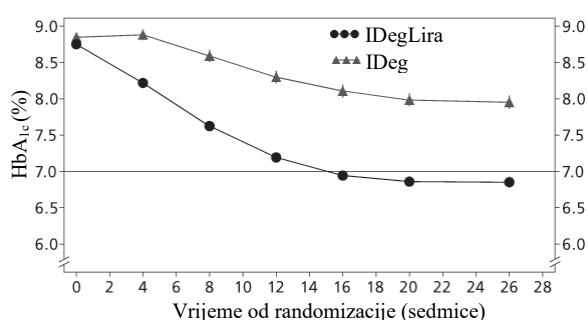
IDegLira=Xultophy, IGlar= glargin inzulin

Slika 4 Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) po sedmici liječenja kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno regulisanih glargin inzulinom

Stopa teške hipoglikemije po pacijent-godini izloženosti (postotak pacijenata) bila je 0.00 (0 pacijenata od 278) za Xultophy i 0.01 (1 pacijent od 279) za glargin inzulin. Stopa noćnih hipoglikemijskih događaja bila je značajno niža uz Xultophy nego uz glargin inzulin (procijenjeni terapijski omjer: 0.17; p<0,001).

U drugoj studiji, prebacivanje sa bazalnog inzulina na Xultophy ili degludek inzulin istraženo je u randomiziranoj, duplo slijepoj studiji koja je trajala 26 sedmica, a kod pacijenata neadekvatno kontrolisanih na bazalnom inzulinu (20-40 jedinica) i samom metforminu, ili u kombinaciji sa sulfonilureom/glinidima. Bazalni inzulin i sulfonilurea/glinidi su u randomizaciji diskontinuirani. Maksimalna dozvoljena doza bila je 50 doznih koraka za Xultophy i 50 jedinica za degludek inzulin. 48.7% pacijenata liječenih sa lijekom Xultophy postiglo je ciljnu vrijednost HbA_{1c} <7% bez potvrđenih epizoda hipoglikemije. Ovo je bio značajno veći udio od onog zapaženog s degludek inzulinom (15.6%; omjer šansi: 5.57; p<0.0001).

Ključni rezultati ispitivanja navedeni su na Slici 5 i u Tabeli 5.



IDegLira=Xultophy, IDeg=degludek inzulin

Slika 5 Srednja vrijednost HbA_{1c} (%) po sedmici liječenja kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno regulisanih bazalnim inzulinom

Stopa teške hipoglikemije po pacijent-godini izloženosti (postotak pacijenata) bila je 0.01 (1 pacijent od 199) za Xultophy i 0.00 (0 pacijenata od 199) za degludek inzulin. Stopa noćnih hipoglikemijskih događaja bila je slična i uz liječenje lijekom Xultophy i uz liječenje degludek inzulinom.

Tabela 5 Rezultati nakon 26-sedmica - Prebacivanje sa bazalnog inzulina

	Prebacivanje sa glargin inzulina (100 jedinica/ml)		Prebacivanje sa bazalnog inzulina (NPH, detemir inzulin, glargin inzulin)	
	Xultophy	Glargin inzulin, bez ograničenja doze	Xultophy	Degludek inzulin, najveća dopuštena doza: 50 jedinica
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%) Početna vrijednost→Kraj studije Srednja vrijednost promjene <i>Procijenjena razlika</i>	8.4→6.6 -1.81	8.2→7.1 -1.13 <i>-0.59^{AB} [-0.74; -0.45]</i>	8.7→6.9 -1.90	8.8→8.0 -0.89 <i>-1.05^{AB} [-1.25; -0.84]</i>
Pacijenti (%) koji su postigli HbA_{1c} <7% Svi pacijenti <i>Procijenjeni omjer šansi</i>	71.6	47.0 <i>3.45^B [2.36; 5.05]</i>	60.3	23.1 <i>5.44^B [3.42; 8.66]</i>
Pacijenti (%) koji su postigli HbA_{1c} ≤6.5% Svi pacijenti <i>Procijenjeni omjer šansi</i>	55.4	30,8 <i>3.29^B [2.27; 4.75]</i>	45.2	13.1 <i>5.66^B [3.37; 9.51]</i>

Stopa potvrđene hipoglikemije* po pacijent-godini izloženosti (postotak pacijenata) <i>Procijenjeni omjer</i>	2.23 (28.4%)	5.05 (49.1%) <i>0.43^{AB} [-0.30; 0.61]</i>	1.53 (24.1%)	2.63 (24.6%) <i>0.66 [0.39; 1.13]</i>
Tjelesna težina (kg) Početna vrijednost→Kraj studije Srednja vrijednost promjene <i>Procijenjena razlika</i>	88.3→86.9 -1.4	87.3→89.1 1.8 <i>-3.20^{AB} [-3.77; -2.64]</i>	95.4→92.7 -2.7	93.5→93.5 0.0 <i>-2.51^B [-3.21; -1.82]</i>
GUPnt (mmol/l) Početna vrijednost→Kraj studije Srednja vrijednost promjene <i>Procijenjena razlika</i>	8.9→6.1 -2.83	8.9→6.1 -2.77 <i>-0.01 [-0.35; 0.33]</i>	9.7→6.2 -3.46	9.6→7.0 -2.58 <i>-0.73^C [-1.19; -0.27]</i>
Doza na kraju studije Inzulin (jedinice) Liraglutid (mg) <i>Procijenjena razlika, doza bazalnog inzulina</i>	41 1.5	66 ^D - <i>-25.47^B [-28.90; -22.05]</i>	45 1.7	45 - <i>-0.02 [-1.88; 1.84]</i>

Početne vrijednosti, vrijednosti na kraju studije i vrijednosti promjene dobivene su metodom prenesene posljednje zabilježene vrijednosti (engl. *last observation carried forward*). 95%-tni interval pouzdanosti naveden je u uglatim zagradama '[]'

*Potvrđena hipoglikemija definisana kao teška hipoglikemija (epizoda u kojoj je potrebna pomoć druge osobe) i/ili lakša hipoglikemija (glukoza u plazmi <3.1 mmol/l bez obzira na simptome)

^A Mjere ishoda s potvrđenom superiornošću lijeka Xultophy u odnosu na uporedni lijek

^B p<0.0001

^C p<0.05

^D Prosječna doza glargin inzulina koja se primjenjivala prije studije iznosila je 32 jedinice

Liječenje sa lijekom Xultophy u poređenju sa bazal-bolus inzulinskim režimom koji se sastoji od bazalnog inzulina (inzulin glargin 100 jedinica/ml) u kombinaciji sa bolus inzulinom (inzulin aspart) proučavano je u 26-sedmičnoj studiji kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2, neadekvatno kontrolisanih inzulinom glargin i metforminom, pokazalo je sličnu redukciju HbA_{1c} u dvije grupe (srednja vrijednost od 8.2% do 6.7% u obje grupe). U obje grupe 66%-67% pacijenata je doseglo HbA_{1c} < 7%. U poređenju sa početnim vrijednostima, došlo je do srednjeg smanjenja tjelesne težine od 0.9 kg za Xultophy i srednjeg povećanja od 2.6 kg za pacijente tretirane sa bazal-bolus režimom i procijenjena razlika među tretmanima bila je -3.57 kg [95% CI: -4.19; -2.95]. Postotak pacijenata koji su iskusili tešku ili glukozom u krvi potvrđenu simptomatsku hipoglikemiju bio je 19.8% u grupi tretiranoj lijekom Xultophy i 52.6% u grupi tretiranoj bazal-bolus inzulinom i procijenjeni omjer stope je bio 0.11 [95% CI: 0.08-0.17]. Ukupna dnevna doza inzulina na kraju studije bila je 40 jedinica za pacijente tretirane lijekom Xultophy i 84 jedinice (52 jedinice bazalnog inzulina i 32 jedinice bolus inzulina) za pacijente tretirane bazal-bolus inzulinskim režimom.

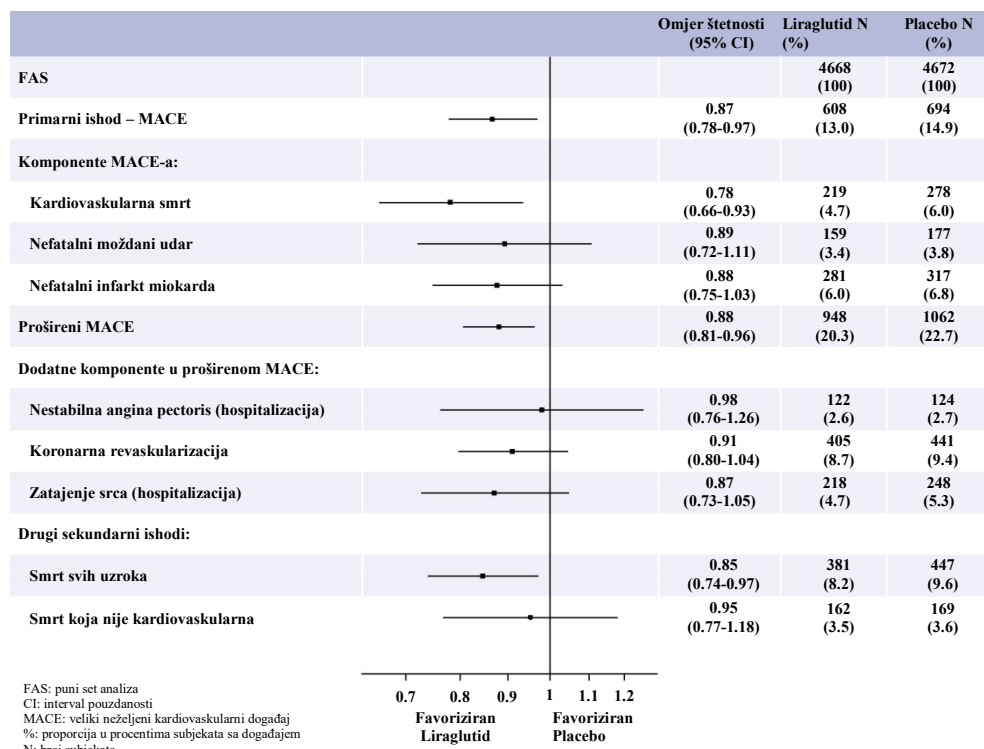
- Kardiovaskularna sigurnost

Studije kardiovaskularnih ishoda nisu rađene sa lijekom Xultophy.

Liraglutid (Victoza)

Studija LEADER (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) bila je multicentrična, placebom kontrolisana, duplo slijepa klinička studija. 9.340 pacijenata bilo je randomizirano, ili na liraglutid (4.668), ili na placebo (4.672), oba kao dodatak standardnoj terapiji za HbA_{1c} i kardiovaskularne (KV) faktore rizika. Primarni ishod ili vitalni status na kraju studije bio je dostupan za 99.7% i 99.6% učesnika randomiziranih na liraglutid, odnosno na placebo. Pacijenti su bili posmatrani minimalno 3.5 godine do maksimalno 5 godina. Proučavana populacija uključivala je pacijente ≥65 godina starosti (n=4.329) i ≥75 godina starosti (n=836), te pacijente sa blagim (n=3.907), srednje teškim (n=1.934), ili teškim (n=224) oštećenjem bubrega. Srednja starost bila je 64 godine i srednji BMI bio je 32.5 kg/m². Srednja dužina trajanja dijabetesa bila je 12.8 godina.

Primarni ishod bilo je vrijeme od randomizacije do prve pojave bilo kojeg velikog neželjenog kardiovaskularnog događaja (MACE): KV smrti, nefatalnog infarkta miokarda ili nefatalnog moždanog udara. Liraglutid je bio superioran u sprečavanju MACE-a vs placebo (Slika 6).



Slika 6: Forest graf analiza individualnih kardiovaskularnih tipova događaja – FAS populacija

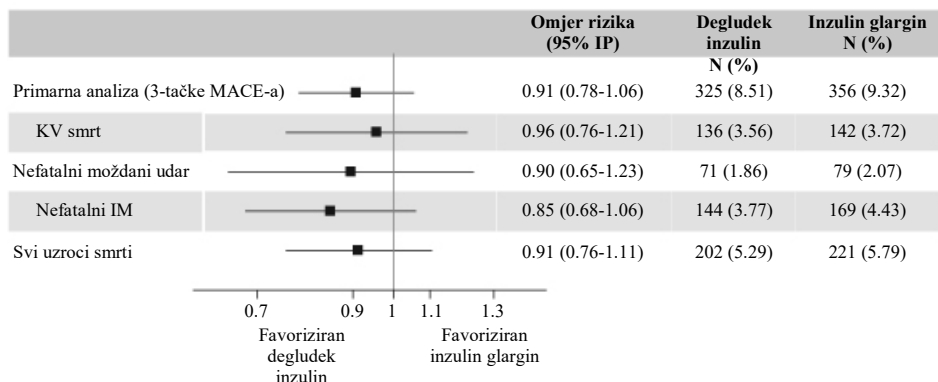
Smanjenje HbA_{1c} od početnih vrijednosti do mjeseca 36 bilo je uočeno sa liraglutidom vs placebo, kao dodatak standardnoj terapiji (-1.16% vs -0.77%; procijenjena razlika u liječenju je [ETD] -0.40% [-0.45; -0.34]).

Degludek inzulin (Tresiba)

DEVOTE je bila randomizirana, duplo-slijepa klinička studija vođena događajem sa medijanom trajanja od 2 godine, u kojoj se poredila kardiovaskularna sigurnost degludek inzulina u odnosu na inzulin glargin (100 jedinica/ml) kod 7,637 pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i visokim rizikom od kardiovaskularnih događaja.

Primarna analiza bilo je vrijeme od randomizacije do prve pojave 3-komponentnog velikog neželjenog kardiovaskularnog događaja (MACE) definisanog kao kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda ili nefatalni moždani udar. Studija je bila dizajnirana kao studija neinferiornosti kako bi se isključila unaprijed specificirana granica rizika od 1.3 HR za MACE, poredeći degludek inzulin sa inzulinom glargin. Potvrđena je kardiovaskularna sigurnost degludek inzulina u odnosu na inzulin glargin (HR 0.91 [0.78; 1.06]) (Slika 7).

Početna vrijednost HbA_{1c} bila je 8.4% u obje liječene grupe, a nakon dvije godine HbA_{1c} bio je 7.5% sa degludek inzulinom i glargin inzulinom.



N: Broj subjekata sa prvim EAC potvrđenim događajem tokom studije. %: Postotak subjekata sa prvim EAC potvrđenim događajem u odnosu na broj randomiziranih subjekata. EAC: Event adjudication committee KV: Kardiovaskularno. IM: Infarkt miokarda. CI: 95% interval pouzdanosti.

Slika 7 Forest graf analize 3 kompozitne tačke MACE-a i individualnih kardiovaskularnih ishoda u studiji DEVOTE

- Lučenje inzulina/funkcija beta ćelija

Xultophy poboljšava funkciju beta ćelija u poređenju s degludek inzulinom, što je izmjereno homeostatskim modelom za procjenu funkcije beta ćelija (HOMA-β). Poboľšano lučenje inzulina u poređenju s degludek inzulinom kao odgovor na test sa standardiziranim obrokom dokazano je kod 260 pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 nakon 52 sedmice liječenja. Nisu dostupni podaci za liječenje duže od 52 sedmice.

- Krvni pritisak

Kod pacijenata nedovoljno regulisanih metforminom samim ili u kombinaciji s pioglitazonom, Xultophy je smanjio srednju vrijednost sistoličkog krvnog pritiska za 1.8 mmHg, dok je smanjenje ostvareno uz degludek inzulin iznosilo 0.7 mmHg, a uz liraglutid 2.7 mmHg. Kod pacijenata nedovoljno regulisanih sulfonilureom samom ili u kombinaciji s metforminom smanjenje je iznosilo 3.5 mmHg uz Xultophy te 3.2 mmHg uz placebo. Razlike nisu bile statistički značajne. U tri studije provedene kod pacijenata nedovoljno regulisanih bazalnim inzulinom, sistolički krvni pritisak snižen je za 5.4 mmHg uz Xultophy te za 1.7 mmHg uz degludek inzulin, što daje statistički značajnu procijenjenu razliku između liječenja od -3.71 mmHg (p=0.0028), odnosno sistolički krvni pritisak snižen je za 3.7 mmHg uz Xultophy, te za 0.2 mmHg uz glargin inzulin, što daje statistički značajnu procijenjenu razliku između liječenja od -3.57 mmHg (p<0.001) i smanjenje od 4.5 mmHg uz Xultophy, te za 1.16 mmHg uz inzulin glargin U100 plus inzulin aspart, sa statistički značajnom procijenjenom razlikom među tretmanima od -3.70 mmHg (p=0.0003).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata studija lijeka Xultophy u svim podgrupama pedijatrijske populacije za liječenje šećerne bolesti tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetičke osobine

Sveukupno, na farmakokinetiku degludek inzulina i liraglutida nije klinički značajno uticala njihova primjena u obliku lijeka Xultophy u poređenju s primjenom zasebnih injekcija degludek inzulina i liraglutida.

Sljedeći podaci odražavaju farmakokinetičke osobine lijeka Xultophy, osim ako nije navedeno da se prikazani podaci odnose na primjenu samog degludek inzulina ili samog liraglutida.

Apsorpcija

Ukupna izloženost degludek inzulinu nakon primjene lijeka Xultophy bila je ekvivalentna onoj nakon primjene samog degludek inzulina, dok je C_{max} bio 12% viši. Ukupna izloženost liraglutidu nakon primjene lijeka Xultophy bila je ekvivalentna onoj nakon primjene samog liraglutida, dok je C_{max} bio 23% niži. Razlike se ne smatraju klinički značajnima jer se Xultophy počinje davati i titrira prema ciljnim vrijednostima glukoze u krvi pojedinog pacijenta.

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, izloženost degludek inzulinu i liraglutidu povećavala se proporcionalno dozi lijeka Xultophy unutar cijelog raspona doza.

Farmakokinetički profil lijeka Xultophy u skladu je s doziranjem jednom dnevno, a koncentracija degludek inzulina i liraglutida u stanju dinamičke ravnoteže dostiže se nakon 2-3 dana svakodnevne primjene.

Distribucija

Degludek inzulin i liraglutid u velikoj se mjeri vežu za proteine plazme (>99% odnosno >98%).

Biotransformacija

Degludek inzulin

Razgradnja degludek inzulina slična je razgradnji humanog inzulina; svi nastali metaboliti su neaktivni.

Liraglutid

Tokom 24 sata od primjene jedne doze radioaktivno obilježenog [³H]-liraglutida kod zdravih ispitanika glavna komponenta u plazmi bio je nepromijenjeni liraglutid. Otkrivena su dva manja metabolita u plazmi (≤9% i ≤5% ukupne izloženosti plazme radioaktivnosti). Liraglutid se metabolizira na sličan način kao i veliki proteini, te nije utvrđen nijedan specifični organ kao glavni put eliminacije.

Eliminacija

Poluživot degludek inzulina iznosi približno 25 sati, a poluživot liraglutida približno 13 sati.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize koja je obuhvatila odrasle pacijente u dobi do 83 godine liječene lijekom Xultophy, dob nije imala klinički značajnog uticaja na farmakokinetiku lijeka Xultophy.

Pol

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize, pol nije imao klinički značajnog uticaja na farmakokinetiku lijeka Xultophy.

Etničko porijeklo

Prema rezultatima populacijske farmakokinetičke analize koja je obuhvatila pacijente bijele i crne rase te indijskog, azijskog i hispanskog porijekla, etničko porijeklo nije imalo klinički značajnog uticaja na farmakokinetiku lijeka Xultophy.

Oštećenje bubrega

Degludek inzulini

Ne postoje razlike u farmakokinetici degludek inzulina između zdravih ispitanika i pacijenata s oštećenjem bubrega.

Liraglutid

Izloženost liraglutidu bila je smanjena kod pacijenata s oštećenjem bubrega u poređenju s osobama s normalnom bubrežnom funkcijom. Izloženost liraglutidu bila je smanjena za 33%, 14%, 27% i 26% kod pacijenata s blažim (klirens kreatinina, CrCl 50-80 ml/min), srednje teškim (CrCl 30-50 ml/min) i teškim (CrCl <30 ml/min) oštećenjem bubrega, odnosno u završnom stadiju bolesti bubrega gdje je potrebna dijaliza.

Slično, u kliničkoj studiji koja je trajala 26 sedmica, pacijenti sa dijabetesom tipa 2 i srednje teškim oštećenjem bubrega (CrCl 30-59 ml/min) su imali 26% nižu izloženost liraglutidu kada je upoređeno sa odvojenom studijom koja je uključivala pacijente sa dijabetesom tipa 2 sa normalnom funkcijom bubrega, ili blagim oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

Degludek inzulini

Ne postoje razlike u farmakokinetici degludek inzulina između zdravih ispitanika i pacijenata s oštećenjem jetre.

Liraglutid

Farmakokinetika liraglutida procjenjivala se kod pacijenata s različitim stepenima oštećenja jetre u studiji s jednom dozom lijeka. U poređenju sa zdravim ispitanicima, izloženost liraglutidu bila je smanjena za 13-23% kod pacijenata s blažim do srednje teškim oštećenjem jetre. Ta je izloženost bila značajno manja (44%) kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre (Child Pughov indeks >9).

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja s lijekom Xultophy kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

5.3 Predklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički razvojni program za degludek inzulini/liraglutid uključivao je pivotalne studije toksičnosti kombinacije u trajanju do 90 dana u samo jednoj značajnoj vrsti (štakori Wistar) kako bi podupro klinički razvojni program. Lokalna podnošljivost ispitivana je kod kunića i svinja.

Neklinički podaci o sigurnosti primjene nisu ukazali na poseban rizik za sigurnost ljudi na temelju studija toksičnosti ponovljenih doza.

Lokalne reakcije tkiva u dvije studije provedene kod kunića odnosno svinja bile su ograničene na blage upalne reakcije.

Nisu provedene studije s kombinacijom degludek inzulina/liraglutida s ciljem procjene kancerogenosti, mutagenosti ili poremećaja plodnosti. Sljedeći podaci temelje se na studijama s degludek inulinom i liraglutidom pojedinačno.

Degludek inzulina

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za sigurnost ljudi na temelju studija sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

Omjer mitogenog i metaboličkog potencijala degludek inzulina nepromijenjen je u poređenju s onim za humani inzulina.

Liraglutid

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih studija sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti. Nesmrtonosni tumori C-ćelija štitnjače zabilježeni su u 2-godišnjim studijama kancerogenosti kod štakora i miševa. Najveća doza bez štetnog efekta (NOAEL) kod štakora nije zabilježena. Ovi tumori nisu zabilježeni kod majmuna liječenih tokom 20 mjeseci. Ovi nalazi kod glodavaca uzrokovani su negenotoksičnim, specifičnim mehanizmom posredovanim GLP-1 receptorom, na koji su glodavci posebno osjetljivi. Važnost tih nalaza za ljude je vjerovatno mala, ali se ne može u potpunosti isključiti. Nisu nađeni nikakvi drugi tumori povezani s liječenjem.

Studije na životinjama nisu ukazale na izravne štetne efekte na fertilitet osim blago povišene stope rane smrti embrija pri najvišoj dozi. Doziranje liraglutida tokom srednjeg gestacijskog razdoblja uzrokovalo je smanjenje majčine težine i fetalnog rasta, uz dvosmislene efekte na rebra kod štakora te skeletne promjene u kunića. Neonatalni rast bio je smanjen kod štakora tokom izloženosti liraglutidu i to se zadržalo tokom razdoblja nakon odvikavanja od sisanja u grupi na visokoj dozi lijeka. Nije poznato je li smanjeni rast mladunaca uzrokovan smanjenim unosom mlijeka zbog izravnog efekta GLP-1 ili smanjenom majčinom proizvodnjom mlijeka zbog sniženog unosa kalorija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

glicerol
fenol
cinkov acetat
hloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Supstance dodane lijeku Xultophy mogu izazvati razgradnju aktivnih supstanci.

Xultophy se ne smije dodavati u infuzijske rastvore.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok trajanja

2 godine.

Nakon prvog otvaranja, lijek se može čuvati 21 dan na maksimalnoj temperaturi od 30°C. Lijek treba baciti 21 dan nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prije prvog otvaranja: čuvati u frižideru (2°C - 8°C). Držati dalje od dijela za zamrzavanje. Ne

zamrzavati. Poklopac držati na napunjenom penu radi zaštite od svjetlosti.

Nakon prvog otvaranja: čuvati na temperaturi od najviše 30°C ili čuvati u frižideru (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Poklopac držati na napunjenom penu radi zaštite od svjetlosti.

Uslove čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

3 ml rastvora u ulošku (staklo tipa 1) s klipom (halobutil) i čepom (halobutil/poliizopren) nalazi se u jednokratnom, višedoznom napunjenom penu od polipropilena, polikarbonata i akrilonitril butadien stirena.

Veličine pakovanja od 1, 3 ili 5 penova i višestruko pakovanje koje sadrži 10 (2 pakovanja po 5) napunjenih penova.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Napunjeni pen namijenjen je upotrebi s iglama za injekciju NovoTwist ili NovoFine dužine do 8 mm i ne tanjim od 32 G.

Napunjeni pen namijenjen je upotrebi samo jedne osobe.

Xultophy se ne smije primijeniti ako rastvor nije bistar i bezbojan.

Xultophy koji je bio zamrznut se ne smije primijeniti.

Prije svake upotrebe potrebno je uvijek staviti novu iglu. Igle se ne smiju ponovno upotrebljavati. Nakon svakog injiciranja, pacijent treba zbrinuti iglu.

U slučaju začepljenih igli, pacijenti moraju slijediti instrukcije opisane u uputstvu za pacijenta koje je sastavni dio pakovanja lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

Za detaljnija uputstva za upotrebu, vidjeti Uputstvo o lijeku.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Novo Nordisk A/S, Novo Alle, DK-2880 Bagsvaerd, Danska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Novo Nordisk A/S, Novo Alle, DK-2880 Bagsvaerd, Danska

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Novo Nordisk Pharma d.o.o
Trg solidarnosti 2
71 000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJENJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Xultophy 100 jedinica/ml + 3.6mg/ml, rastvor za injekciju, 3*3 ml: 04-07.3-2-1963/21 od 30.08.2021.

9. DATUM REVIDIRANJA TEKSTA : 11.08.2025.