

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Xultophy 100 jednotek/ml + 3,6 mg/ml injekční roztok.

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

1 ml roztoku obsahuje 100 jednotek inzulín-degludeku\* a 3,6 mg liraglutidu\*.

\*Je vyráběn rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*.

Jedno předplněné pero obsahuje 3 ml odpovídající 300 jednotkám inzulín-degludeku a 10,8 mg liraglutidu.

Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulín-degludeku a 0,036 mg liraglutidu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční roztok.

Čirý, bezbarvý, izotonický roztok.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Xultophy je určen k léčbě dospělých s nedostatečně kontrolovaným diabetem mellitem 2. typu ke zlepšení kontroly glykemie ve spojení s dietou a cvičením jako doplněk k dalším perorálním antidiabetikům. Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykemie a studované populace viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

#### Dávkování

Přípravek Xultophy se podává jednou denně subkutánním podáním. Lze jej podat kdykoli v průběhu dne, přednostně ve stejnou denní dobu.

Přípravek Xultophy je třeba dávkovat dle individuálních potřeb pacienta. Doporučuje se optimalizovat kompenzaci hladiny glukózy úpravou dávky na základě plazmatické hladiny glukózy nalačno.

Úprava dávky může být nutná v případě, že je pacient vystaven zvýšené fyzické námaze, mění svou obvyklou dietu, nebo po dobu souběžně probíhajícího onemocnění.

Pacienti, kteří dávku vynechají, mají být poučeni, aby si tuto dávku aplikovali ihned po zjištění této skutečnosti a dále pokračovali v obvyklém dávkování jednou denně. Mezi injekcemi musí být vždy zajištěna alespoň 8hodinová prodleva. To se rovněž týká situací, kdy podání ve stejnou denní dobu není možné.

Přípravek Xultophy se podává v dávkovacích jednotkách. Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulín-degludeku a 0,036 mg liraglutidu. Předplněné pero umožňuje podat přípravek v dávce o velikosti 1 až 50 dávkovacích jednotek v jedné injekci v přírůstcích po jedné dávkovací jednotce. Maximální denní dávka přípravku Xultophy je 50 dávkovacích jednotek (50 jednotek inzulín-degludeku a 1,8 mg liraglutidu). Počítadlo dávky na peru ukazuje počet dávkovacích jednotek.

### *Přidatná léčba k perorálním léčivým přípravkům snižujícím hladinu glukózy v krvi*

Doporučená počáteční dávka přípravku Xultophy je 10 dávkovacích jednotek (10 jednotek inzulin-degludeku a 0,36 mg liraglutidu).

Přípravek Xultophy lze přidat ke stávající léčbě perorálními antidiabetiky. V případě, že je přípravek Xultophy přidán k terapii deriváty sulfonylurey, je třeba zvážit snížení dávky derivátů sulfonylurey (viz bod 4.4).

### *Převedení z agonistů receptoru GLP-1*

Před zahájením léčby přípravkem Xultophy má být ukončena léčba agonisty receptoru GLP-1. Při převedení z agonistů receptoru GLP-1 je počáteční doporučená dávka přípravku Xultophy 16 dávkovacích jednotek (16 jednotek inzulin-degludeku a 0,6 mg liraglutidu) (viz bod 5.1). Doporučená počáteční dávka nesmí být překročena. Při převedení z agonistů receptoru GLP-1 s dlouhodobým účinkem (například podávaných jednou týdně) je nutno zvážit prodloužený účinek. Léčbu přípravkem Xultophy je nutno zahájit v okamžiku, kdy má být podána další dávka dlouhodobě působícího agonisty receptoru GLP-1. Během převedení a v následujících týdnech je doporučeno pečlivé monitorování hladiny glukózy.

### *Převedení z jakéhokoliv inzulinového režimu, který obsahuje bazální inzulinovou složku*

Před zahájením léčby přípravkem Xultophy je třeba ukončit léčbu dalšími inzulinovými režimy. Při přechodu z jakéhokoliv jiné inzulinové léčby, která obsahuje bazální inzulinovou složku, se doporučuje počáteční dávka přípravku Xultophy o velikosti 16 dávkovacích jednotek (16 jednotek inzulin-degludeku a 0,6 mg liraglutidu) (viz bod 4.4 a 5.1). Doporučená počáteční dávka nesmí být překročena, ale může být snížena, aby se ve vybraných případech zabránilo hypoglykémii. Během převedení a v následujících týdnech je doporučeno pečlivé monitorování hladiny glukózy.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti (věk $\geq 65$ let)*

Přípravek Xultophy může být podáván starším pacientům. Sledování hladiny glukózy má být intenzivnější a dávka má být upravena individuálně.

#### *Porucha funkce ledvin*

Pokud je přípravek Xultophy používán u pacientů s mírnou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin, sledování hladiny glukózy má být intenzivnější a dávka má být upravena individuálně. Přípravek Xultophy není doporučen pro použití u pacientů v konečném stadiu renálního onemocnění (viz body 5.1 a 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Přípravek Xultophy může být používán u pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater. Sledování hladiny glukózy má být intenzivnější a dávka má být upravena individuálně. S ohledem na přítomnost liraglutidu ve složení přípravku se nedoporučuje podávat Xultophy pacientům se závažnou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Xultophy u pediatrické populace.

### Způsob podání

Přípravek Xultophy je určen pouze pro subkutánní podání. Přípravek Xultophy nesmí být podán intravenózně ani intramuskulárně.

Přípravek Xultophy se aplikuje subkutánní injekcí do stehna, horní části paže nebo břicha. Místa aplikace mají být v rámci jedné oblasti vždy obměňována, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy (viz bod 4.4 a 4.8). Další pokyny týkající se podávání viz bod 6.6.

Xultophy se nesmí natahovat ze zásobní vložky předplněného pera do injekční stříkačky (viz bod 4.4).

Pacienti mají být poučeni, aby vždy používali novou jehlu. Opakované používání jehel v inzulínovém peru zvyšuje riziko ucpaní jehel, což může způsobit poddávkování nebo předávkování. V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace (viz bod 6.6).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na jednu nebo obě léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Přípravek Xultophy se nesmí podávat pacientům s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

#### Hypoglykemie

Pokud je dávka přípravku Xultophy větší, než je potřeba, může dojít k hypoglykémii. Vynechání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykémii. Při léčbě v kombinaci s deriváty sulfonylurey se může riziko hypoglykemie zmenšit snížením dávky derivátů sulfonylurey. Přidružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění postihující nadledviny, podvěsek mozkový nebo štítnou žlázu může vyžadovat změny v dávce přípravku Xultophy. Pacienti, kteří mají výrazně zlepšenou kompenzaci hladiny glukózy v krvi (například při intenzifikované terapii), mohou zaznamenat změnu obvyklých varovných symptomů hypoglykemie a musí být patřičně poučeni. U pacientů s dlouholetým diabetem mohou běžné varovné symptomy hypoglykemie (viz bod 4.8) vymizet. Prodloužený účinek přípravku Xultophy může opozdit zotavení se z hypoglykemie.

#### Hyperglykemie

Nedostatečné dávkování a/nebo přerušení léčby antidiabetiky může vést k hyperglykémii a potenciálně k hyperosmolárnímu kómatu. V případě přerušení léčby přípravkem Xultophy zajistěte, že budou dodrženy instrukce pro zahájení alternativní antidiabetické léčby. Dále mohou souběžná onemocnění, hlavně infekce, vést k hyperglykémii, a tím vyvolat vyšší potřebu léčby antidiabetiky. První symptomy hyperglykemie se obvykle v průběhu hodin nebo dní stupňují. Patří mezi ně žízeň, zvýšená frekvence močení, nauzea, zvracení, ospalost, zarudlá suchá kůže, sucho v ústech a ztráta chuti k jídlu či acetonový zápach dechu.

V případech závažné hyperglykemie je třeba zvážit podání inzulínu s rychlým účinkem. Neléčené hyperglykemické stavy v konečném důsledku vedou až k hyperosmolárnímu kómatu/diabetické ketoacidóze, což je potenciálně letální.

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpíchnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik.

#### Kombinace pioglitazonu a inzulínových léčivých přípravků

Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínovými léčivými přípravky, byly hlášeny případy srdečního selhání, a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem Xultophy. Pokud je tato kombinace použita, měli by být pacienti sledováni s ohledem na známky a

příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků.

### Poruchy oka

Intenzifikovaná léčba inzulínem, složkou přípravku Xultophy, s prudkým zlepšením kompenzace hladiny glukózy v krvi může být spojena s přechodným zhoršením diabetické retinopatie, zatímco dlouhodobé zlepšení kompenzace hladiny glukózy v krvi snižuje riziko progresu diabetické retinopatie.

### Tvorba protilátek

Podávání přípravku Xultophy může vést k tvorbě protilátek proti inzulín-degludeku a/nebo liraglutidu. Ve vzácných případech může přítomnost těchto protilátek vyžadovat úpravu dávky přípravku Xultophy, aby se usměrnila tendence k hyperglykémii či hypoglykémii. U několika málo pacientů se po léčbě přípravkem Xultophy vytvořily specifické protilátky proti inzulín-degludeku, protilátky se zkříženou reaktivitou proti humánnímu inzulínu nebo protilátky proti liraglutidu. Tvorba protilátek nebyla spojena se sníženou účinností přípravku Xultophy.

### Akutní pankreatitida

Při použití agonistů receptoru GLP-1, včetně liraglutidu, byla pozorována akutní pankreatitida. Pacienty je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, je třeba podávání přípravku Xultophy přerušit. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, nesmí se léčba přípravkem Xultophy již obnovit.

### Nežádoucí účinky na štítnou žlázu

V klinických studiích s agonisty receptoru GLP-1, včetně liraglutidu, byly hlášeny nežádoucí účinky na štítnou žlázu jako zvětšení štítné žlázy a to zvláště u pacientů s již dříve existujícím onemocněním štítné žlázy. Přípravek Xultophy proto musí být u těchto pacientů používán s opatrností.

### Zánětlivé střevní onemocnění a diabetická gastroparéza

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Xultophy pacientům se zánětlivým onemocněním střev a diabetickou gastroparézou. Použití přípravku Xultophy se proto u těchto pacientů nedoporučuje.

### Dehydratace

V klinických studiích s agonisty receptoru GLP-1, včetně liraglutidu – složky přípravku Xultophy, byly hlášeny známky a příznaky dehydratace, včetně poruchy funkce ledvin a akutního selhání ledvin. Pacienti léčení přípravkem Xultophy musí být v souvislosti s gastrointestinálními nežádoucími účinky upozorněni na potenciální riziko dehydratace a musí být seznámeni s bezpečnostními opatřeními, která musí učinit, aby zabránili úbytku tekutin.

### Zamezení chybám v medikaci

Pacienty je zapotřebí poučit, aby před každou aplikací zkontrolovali štítek pera, aby nedošlo k náhodné záměně mezi přípravkem Xultophy a jinými injekčními léčivými přípravky k léčbě diabetu.

Pacienti musí vizuálně na počítadle dávky pera ověřit navolené jednotky. Z tohoto důvodu je nutné, aby pacienti, kteří si sami injekci aplikují, byli schopni přečíst údaje na počítadle dávky pera.

Nevidomí či slabozrací pacienti musí být poučeni, aby vždy požádali o pomoc/asistenci jinou osobu s dobrým zrakem, která je proškolená v používání inzulínového aplikátoru.

Aby se zamezilo chybám v dávkování a možnému předávkování, pacienti ani zdravotnický personál nikdy nesmějí používat injekční stříkačku k natažení přípravku ze zásobní vložky předplněného pera.

V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace (viz bod 6.6).

#### Aspirace ve spojení s celkovou anestézií nebo hlubokou sedací

U pacientů, kterým byly podávány agonisté receptoru GLP-1 a kteří podstoupili celkovou anestezii nebo hlubokou sedací, byly hlášeny případy plicní aspirace. Před provedením zákroků s celkovou anestézií nebo hlubokou sedací je proto zapotřebí zvážit zvýšené riziko reziduálního obsahu žaludku v důsledku opožděného vyprazdňování žaludku (viz bod 4.8).

#### Nestudované populace

Přechod na přípravek Xultophy z dávek bazálního inzulínu < 20 a > 50 jednotek nebyl studován.

Nejsou žádné terapeutické zkušenosti s podáváním pacientům s městnavým srdečním selháním třídy IV podle New York Heart Association (NYHA). Přípravek Xultophy proto není pro použití u těchto pacientů doporučován.

#### Pomocné látky

Přípravek Xultophy obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Farmakodynamické interakce

Nebyly provedeny studie interakcí s přípravkem Xultophy.

Řada látek ovlivňuje metabolismus glukózy a může vyžadovat úpravu dávky přípravku Xultophy.

Následující látky mohou snížit potřebu přípravku Xultophy:

Antidiabetika, inhibitory monoaminoxidázy (MAO), beta-blokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), salicyláty, anabolické steroidy a sulfonamidy.

Následující látky mohou zvýšit potřebu přípravku Xultophy:

Perorální antikoncepce, thiazidy, glukokortikoidy, hormony štítné žlázy, sympatomimetika, růstové hormony a danazol.

Beta-blokátory mohou překrývat příznaky hypoglykemie.

Oktreotid/lanreotid může jak zvýšit, tak snížit potřebu přípravku Xultophy.

Alkohol může zesílit nebo zeslabit hypoglykemický účinek přípravku Xultophy.

#### Farmakokinetické interakce

Údaje *in vitro* naznačují, že potenciální farmakokinetické lékové interakce související s interakcí s cytochromem CYP a s vazbou na proteiny jsou u liraglutidu i inzulín-deglukedu nízké.

Malé zpoždění ve vyprazdňování žaludku při používání liraglutidu může ovlivnit absorpci současně podávaných perorálních léčivých přípravků. Studie interakcí neprokázaly žádné klinicky významné

zpoždění absorpce.

#### *Warfarin a další deriváty kumarinu*

Nebyla provedena žádná studie interakcí. Klinicky významné interakce s léčivými látkami se špatnou rozpustností nebo s úzkým terapeutickým indexem, jako je warfarin, nemohou být vyloučeny. Po zahájení léčby přípravkem Xultophy se u pacientů užívajících warfarin nebo další deriváty kumarinu doporučuje častější monitorování INR (International Normalised Ratio).

#### *Paracetamol*

Liraglutid neměnil celkovou expozici paracetamolem po podání jednorázové dávky 1 000 mg paracetamolu. Hodnota C<sub>max</sub> paracetamolu byla snížena o 31 % a střední hodnota t<sub>max</sub> byla zpožděna až na 15 min. Při souběžném užívání paracetamolu není nutná žádná úprava dávkování.

#### *Atorvastatin*

Liraglutid neměnil celkovou expozici atorvastatinem v klinicky významné míře po podání jednorázové dávky 40 mg atorvastatinu. Při podávání s liraglutidem proto není nutná žádná úprava dávky atorvastatinu. Při podávání s liraglutidem se hodnota C<sub>max</sub> atorvastatinu snížila o 38 % a střední hodnota t<sub>max</sub> se zpozdila z 1 hod na 3 hod.

#### *Griseofulvin*

Liraglutid neměnil celkovou expozici griseofulvinem po podání jednorázové dávky 500 mg griseofulvinu. Hodnota C<sub>max</sub> griseofulvinu byla zvýšena o 37 %, zatímco ke změně střední hodnoty t<sub>max</sub> nedošlo. Úprava dávky griseofulvinu a jiných látek s nízkou rozpustností a vysokou permeabilitou není nutná.

#### *Digoxin*

Podání jednorázové dávky 1 mg digoxinu spolu s liraglutidem vedlo ke snížení AUC digoxinu o 16 %, hodnota C<sub>max</sub> byla snížena o 31 %. Střední hodnota doby do dosažení maximální koncentrace (t<sub>max</sub>) digoxinu byla zpožděna z 1 h na 1,5 h. Na základě těchto výsledků není nutná úprava dávky digoxinu.

#### *Lisinopril*

Podání jednorázové dávky 20 mg lisinoprilu spolu s liraglutidem vedlo ke snížení AUC lisinoprilu o 15 %, hodnota C<sub>max</sub> byla snížena o 27 %. Střední hodnota t<sub>max</sub> lisinoprilu byla při podávání liraglutidu zpožděna z 6 hod na 8 hod. Na základě těchto výsledků není nutná úprava dávky lisinoprilu.

#### *Perorální antikoncepce*

Po podání jednorázové dávky perorálního antikoncepčního přípravku snižoval liraglutid hodnotu C<sub>max</sub> ethinylestradiolu o 12 % a levonorgestrelu o 13 %. Hodnota t<sub>max</sub> byla u obou látek při podání liraglutidu zpožděna o 1,5 hod. Nedošlo k žádnému klinicky významnému účinku na celkovou expozici ethinylestradiolem ani levonorgestrem. Předpokládá se proto, že antikoncepční účinek není při současném podávání liraglutidu ovlivněn.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

S použitím přípravku Xultophy, inzulin-degludeku nebo liraglutidu u těhotných žen neexistují žádné klinické zkušenosti. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, musí být léčba přípravkem Xultophy přerušena.

Co se týče embryotoxicity a teratogenity, reprodukční studie s inzulin-degludekem na zvířatech neprokázaly žádné rozdíly mezi inzulin-degludekem a humánním inzulinem. Studie s liraglutidem na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, viz bod 5.3. Potenciální riziko pro člověka není známé.

### Kojení

S používáním přípravku Xultophy během kojení neexistují žádné klinické zkušenosti. Není známo, zda dochází k exkreci inzulín-degludeku nebo liraglutidu do lidského mateřského mléka. Vzhledem k chybějícím zkušenostem se přípravek Xultophy během kojení nemá podávat.

U potkanů se inzulín-degludek vylučoval do mléka. Koncentrace v mléku byla nižší než v plazmě. Studie na zvířatech prokázaly, že přenos liraglutidu a strukturně blízkých metabolitů do mléka byl nízký. Neklinické studie s liraglutidem prokázaly snížení neonatálního růstu u kojených potkaních mláďat spojené s léčbou (viz bod 5.3).

#### Fertilita

S vlivem přípravku Xultophy s ohledem na fertilitu neexistují žádné klinické zkušenosti. Reprodukční studie na zvířatech s inzulín-degludekem neodhalily žádné nežádoucí účinky na fertilitu. S výjimkou lehkého snížení počtu živých nidovaných vajíček neprokázaly studie s liraglutidem na zvířatech škodlivé účinky v souvislosti s fertilitou.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Pacientova schopnost koncentrace a reakce se může v důsledku hypoglykemie snížit. Uvedená skutečnost může znamenat riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti zvláště důležité (například při řízení motorového vozidla nebo obsluhování strojů).

Pacienti musí být poučeni o opatřeních, jak se vyvarovat vzniku hypoglykemie při řízení. To je zvláště důležité především u pacientů, kteří mají nevýrazné nebo žádné varovné příznaky hypoglykemie nebo kteří mají časté epizody hypoglykemie. V těchto případech je třeba vhodnost řízení zvážit.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Program klinického vývoje přípravku Xultophy zahrnoval přibližně 1 900 pacientů léčených tímto přípravkem.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby přípravkem Xultophy byla hypoglykemie a gastrointestinální nežádoucí účinky (viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

##### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky spojené s přípravkem Xultophy jsou uvedeny níže, jsou řazeny podle třídy orgánových systémů a frekvence výskytu. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené ve fázi 3 kontrolovaných studií**

<b>Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Kopřivka
	Méně časté	Přecitlivělost
	Není známo	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hypoglykemie
	Časté	Snížená chuť k jídlu
	Méně časté	Dehydratace
Poruchy nervového systému	Časté	Závrať
	Méně časté	Dysgeuzie
Gastrointestinální poruchy	Časté	Nauzea, průjem, zvracení, zácpa, dyspepsie, gastritida, bolest břicha, gastroezofageální refluxní choroba, břišní distenze
	Méně časté	Říhání, flatulence

	Není známo	Pankreatitida (včetně nekrotizující pankreatitidy) Opožděné vyprazdňování žaludku <sup>†</sup> Intestinální obstrukce <sup>†</sup>
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Cholelitiáza
	Méně časté	Cholecystitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Vyrážka
	Méně časté	Svědění
	Méně časté	Získaná lipodystrofie
	Není známo	Kožní amyloidóza <sup>†</sup>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Reakce v místě vpichu
	Není známo	Periferní edém
Vyšetření	Časté	Zvýšené hladiny lipázy
	Časté	Zvýšené hladiny amylázy
	Méně časté	Zvýšená tepová frekvence

<sup>†</sup> Nežádoucí účinky z postmarketingových zdrojů.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Hypoglykemie*

Pokud je dávka přípravku Xultophy větší, než je potřeba, může dojít k hypoglykemii. Těžká hypoglykemie může vést k bezvědomí a/nebo křečím a může vyústit v přechodné nebo trvalé poškození mozkové funkce, či dokonce v úmrtí. Symptomy hypoglykemie se obvykle objevují náhle. Mohou zahrnovat studený pot, chladnou bledou pokožku, únavu, nervozitu nebo třes, úzkost, neobvyklou únavu nebo slabost, zmatenost, problémy s koncentrací, ospalost, přílišný hlad, změny vidění, bolest hlavy, nauzeu a palpitaci. Četnost hypoglykemií viz bod 5.1.

#### *Alergické reakce*

U přípravku Xultophy byly hlášeny alergické reakce projevující se známkami a příznaky jako je kopřivka (0,3 % pacientů léčených přípravkem Xultophy), vyrážka (0,7 %), pruritus (0,5 %) a/nebo otok obličeje (0,2 %). Po uvedení liraglutidu na trh bylo hlášeno několik případů anafylaktických reakcí s dalšími příznaky jako hypotenzí, palpitacemi, dušností a edémem. Anafylaktické reakce mohou být potenciálně život ohrožující.

#### *Gastrointestinální nežádoucí účinky*

Gastrointestinální nežádoucí účinky se mohou častěji objevovat na začátku léčby přípravkem Xultophy a obvykle vymizí do několika dnů nebo týdnů pokračující léčby. Nevolnost byla hlášena u 7,8 % pacientů a u většiny z nich byla přechodného charakteru. Podíl pacientů uvádějících nevolnost byl v kterémkoli čase léčby nižší než 4 % za týden. Průjem byl hlášen u 7,5 % pacientů, zvracení u 3,9 % pacientů. Četnost nevolnosti a průjmu byla u přípravku Xultophy „Častá“ a u liraglutidu „Velmi častá“. Kromě toho byla až u 3,6 % pacientů léčených přípravkem Xultophy hlášena zácpa, dyspepsie, gastritida, bolest břicha, gastroezofageální refluxní choroba, břišní distenze, říhání, flatulence a snížená chuť k jídlu.

#### *Reakce v místě vpichu*

U 2,6 % pacientů léčených přípravkem Xultophy byly hlášeny reakce v místě vpichu (včetně hematomu v místě vpichu, bolesti, krvácení, erytému, uzlíků, otoku, změny zabarvení kůže, pruritu, pocitu tepla v místě vpichu a zduření v místě vpichu). Tyto reakce byly obvykle mírné a přechodné a obvykle v průběhu léčby vymizely.

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáně*

V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipoatrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžná střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předejít (viz bod 4.4).



### *Zvýšená tepová frekvence*

V klinických studiích s přípravkem Xultophy bylo pozorováno průměrné zvýšení tepové frekvence o 2 až 3 tepy za minutu oproti výchozí hodnotě. Ve studii LEADER nebyl pro liraglutid (složku přípravku Xultophy) pozorován žádný dlouhodobý klinický vliv zvýšené tepové frekvence na riziko kardiovaskulárních příhod (viz bod 5.1).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Jsou k dispozici omezené údaje týkající se předávkování přípravkem Xultophy.

Pokud je pacientovi podána větší dávka přípravku Xultophy, než je zapotřebí, může se u něj rozvinout hypoglykemie.

- Mírné hypoglykemické epizody lze léčit perorálním podáním glukózy nebo jiných potravin obsahujících cukr. Pacientům se proto doporučuje, aby s sebou vždy nosili potraviny s obsahem cukru.
- Závažné hypoglykemické příhody, kdy si pacient není sám schopen zajistit léčbu, lze léčit intramuskulárním, subkutánním nebo intranazálním podáním glukagonu zaškolenou osobou nebo intravenózní aplikací glukózy zdravotnickým pracovníkem. Glukózu je též nutné podat intravenózně, jestliže pacient na glukagon nereaguje do 10 až 15 minut. Jakmile se pacient probere k vědomí, doporučuje se podat mu perorálně sacharidy jako prevenci relapsu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu. Inzuliny a analogy dlouze působící, k injekční aplikaci. ATC kód: A10AE56.

#### Mechanismus účinku

Přípravek Xultophy je kombinovaný přípravek obsahující inzulín-degludek a liraglutid, jež mají komplementární mechanismus účinku zlepšující kompenzaci hladiny glukózy v krvi.

Inzulín-degludek je bazální inzulín tvořící po subkutánní injekci rozpustné multihexamery vedoucí ke vzniku depotního úložiště, ze kterého se inzulín-degludek postupně a pomalu absorbuje do krevního oběhu, což vede k rovnoměrnému a stabilnímu účinku inzulín-degludek na snížení hladiny glukózy s nízkou mezidenní variabilitou účinku inzulínu.

Inzulín-degludek se specificky váže na humánní inzulínový receptor a má stejné farmakologické účinky jako humánní inzulín.

Účinek inzulín-degludeku na snížení hladiny glukózy v krvi je způsoben usnadněným vychytáváním glukózy, které následuje po navázání inzulínu na receptory svalových a tukových buněk, a současnou inhibicí výdeje glukózy z jater.

Liraglutid je analog GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) s 97 % sekvenční homologií s lidským GLP-1, který se váže na receptor GLP-1 (GLP-1R) a aktivuje jej. Po subkutánním podání je protrahovaný profil účinku založen na třech mechanismech: na shlukování, které má za následek pomalou absorpci,

na vazbě na albumin a na vyšší enzymatické stabilitě vůči enzymům dipeptidylpeptidáze IV (DPP-IV) a neutrální endopeptidáze (NEP), což vede k delšímu plazmatickému poločasu.

Účinek liraglutidu je zprostředkovan přes specifickou interakci s receptory GLP-1 a zlepšuje kompenzaci hladiny glukózy v krvi snížením hladiny glukózy v krvi nalačno i postprandiálně. Liraglutid stimuluje sekreci inzulínu a snižuje nepřiměřeně vysokou sekreci glukagonu v závislosti na koncentraci glukózy. Když je tedy koncentrace glukózy v krvi vysoká, je stimulována sekrece inzulínu a sekrece glukagonu je inhibována. A naopak, při hypoglykémii liraglutid snižuje sekreci inzulínu a nesnižuje sekreci glukagonu. Mechanismus snižování koncentrace glukózy v krvi zahrnuje rovněž mírné zpomalení vyprazdňování žaludku.

Liraglutid snižuje tělesnou hmotnost a množství tělesného tuku mechanismem, který zahrnuje snížení hladu a snížení příjmu energie.

GLP-1 je fyziologický regulátor chuti k jídlu a příjmu potravy, ale přesný mechanismus účinku není zcela jasný. Ve studiích na zvířatech vedla periferní aplikace liraglutidu k vychytávání ve specifických oblastech mozku zapojených do regulace chuti k jídlu, kde liraglutid prostřednictvím specifické aktivace GLP-1R zvyšoval klíčové signály sytosti a snižoval klíčové signály hladu, čímž docházelo ke snižování tělesné hmotnosti.

Receptory GLP-1 jsou také přítomny v určitých oblastech srdce, cév, imunitního systému a ledvin. Na myších modelech aterosklerózy liraglutid zabraňoval progresi aortálního plaku a redukoval zánětlivou reakci v plaku. Kromě toho měl liraglutid přínosný účinek na lipidy v plazmě. Liraglutid neredukoval velikost plaku u již vzniklých plaků.

#### Farmakodynamické účinky

Přípravek Xultophy má stabilní farmakodynamický profil s trváním účinku odrážejícím kombinaci jednotlivých profilů účinku inzulínu-degludek a liraglutidu, což umožňuje podávání přípravku Xultophy jednou denně v kteroukoli denní dobu s jídlem či bez něj. Přípravek Xultophy zlepšuje kompenzaci hladiny glukózy prostřednictvím trvalého snižování plazmatických hladin glukózy nalačno a postprandiálních hladin glukózy po všech jídlech.

Redukce postprandiální glukózy byla potvrzena v dílčí studii 4hodinovým testem se standardizovaným jídlem u pacientů, u nichž užívání metforminu samotného nebo v kombinaci s pioglitazonem nevedlo k dostatečné kompenzaci hladiny glukózy v krvi. Přípravek Xultophy snižoval výkyvy hladiny postprandiální plazmatické glukózy (v průměru přes 4 hodiny) významněji než inzulín-degludek. Výsledky přípravku Xultophy a liraglutidu byly podobné.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost přípravku Xultophy byly hodnoceny v sedmi randomizovaných, kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s paralelními skupinami u různých populací subjektů s diabetem mellitem 2. typu, definovanými předchozí antidiabetickou léčbou. Léčba komparátory zahrnovala bazální inzulín, léčbu agonisty receptoru GLP-1 placebo a režim bazál-bolus. Studie trvaly 26 týdnů a počet randomizovaných pacientů léčených přípravkem Xultophy byl mezi 199 a 833. Jedna ze studií byla dále prodloužena na 52 týdnů. Ve všech studiích byla počáteční dávka podávána dle schválené dokumentace a pro Xultophy byl použit titrační režim dvakrát týdně (viz tabulka 2). Stejný titrační algoritmus byl aplikován pro srovnávané bazální inzulíny. V šesti studiích prokázal přípravek Xultophy dle zjištěného glykovaného hemoglobinu A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) klinické a statisticky významné zlepšení glykemické kontroly oproti komparátorům, zatímco jedna studie prokázala podobné snížení HbA<sub>1c</sub>, v obou léčebných větvích.

**Tabulka 2 Titrace přípravku Xultophy**

Hladina glukózy v plazmě před snídaní*		Úprava dávky (dvakrát týdně) Xultophy (dávkovací jednotky)
mmol/l	mg/dl	

< 4,0	< 72	-2
4,0-5,0	72-90	0
> 5,0	> 90	+2

\*Hladina glukózy měřená pacientem. V klinické studii hodnotící Xultophy jako přídatnou léčbu k derivátům sulfonylurey byla cílová hodnota 4,0-6,0 mmol/l

- Kontrola glykemie

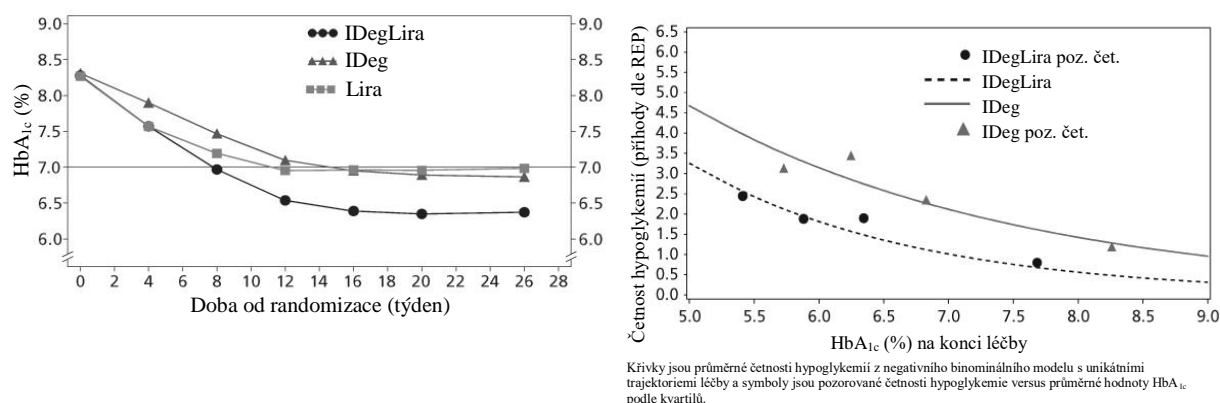
*Přídavná léčba k perorálním přípravkům snižujícím hladinu glukózy*

Přidání přípravku Xultophy k samotnému metforminu nebo v kombinaci s pioglitazonem vedlo v 26týdenní randomizované, kontrolované otevřené studii u 60,4 % pacientů léčených přípravkem Xultophy po 26 týdnech léčby k dosažení cílové hodnoty  $HbA_{1c} < 7\%$  bez potvrzených hypoglykemických epizod. Tento poměr byl výrazně vyšší, než jaký byl pozorován u inzulín-degludeku (40,9 %; odds ratio 2,28;  $p < 0,0001$ ), a podobný jako u liraglutidu (57,7 %; odds ratio 1,13;  $p = 0,3184$ ). Nejdůležitější výsledky studie jsou uvedeny na obrázku 1 a v tabulce 3.

Četnosti potvrzených hypoglykemií byly nižší u přípravku Xultophy než u inzulín-degludeku bez ohledu na kompenzaci hladiny glukózy, viz obrázek 1. Četnost výskytu závažných hypoglykemických příhod, definovaných jako příhoda vyžadující pomoc další osoby, na pacientorok léčby (v procentech pacientů) byla 0,01 (2 pacienti z 825) pro přípravek Xultophy, 0,01 (2 pacienti ze 412) pro inzulín-degludek a 0,00 (0 pacientů ze 412) pro liraglutid. Četnost výskytu nočních hypoglykemických příhod byla u přípravku Xultophy podobná jako při léčbě inzulín-degludekem.

Pacienti léčení přípravkem Xultophy celkově pociťovali méně gastrointestinálních nežádoucích účinků než pacienti léčení liraglutidem. Může to být způsobeno pomalejším nárůstem dávky liraglutidové složky během zahájení léčby přípravkem Xultophy oproti léčbě samotným liraglutidem.

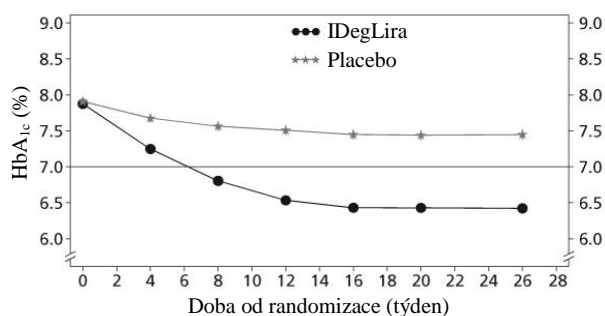
Účinnost a bezpečnost přípravku Xultophy přetrvávaly po dobu až 52 týdnů léčby. Snížení  $HbA_{1c}$  oproti výchozí hodnotě bylo u přípravku Xultophy v 52. týdnu 1,84 % s odhadovaným léčebným rozdílem -0,65 % v porovnání s liraglutidem ( $p < 0,0001$ ) a -0,46% v porovnání s inzulín-degludekem ( $p < 0,0001$ ). Tělesná hmotnost byla snížena o 0,4 kg s odhadovaným léčebným rozdílem mezi Xultophy a inzulín-degludekem -2,80 kg ( $p < 0,0001$ ). Výskyt potvrzených hypoglykemických příhod setrval na počtu 1,8 příhody na pacientorok léčby při zachování významného snížení celkového rizika potvrzených hypoglykemií v porovnání s inzulín-degludekem.



IDegLira = Xultophy, IDeg = inzulín-degludek, Lira = liraglutid, poz. čet. = pozorovaná četnost, REP = na jednoho pacienta a rok léčby

**Obrázek 1 Průměrný  $HbA_{1c}$  (%) v závislosti na týdnech léčby (vlevo) a četnost potvrzených hypoglykemií na jednoho pacienta a rok léčby versus průměrný  $HbA_{1c}$  (%) (vpravo) u pacientů s diabetem mellitem 2. typu nedostatečně kompenzovaných metforminem v monoterapii nebo v kombinaci s pioglitazonem**

Xultophy jako přídatná léčba k derivátům sulfonylurey v monoterapii nebo v kombinaci s metforminem byly studovány v 26týdenní randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studii. Nejdůležitější výsledky studie jsou uvedeny na obrázku 2 a v tabulce 3.



IDegLira = Xultophy

**Obrázek 2 Průměrný HbA<sub>1c</sub> (%) v závislosti na týdnech léčby u pacientů s diabetem mellitem 2. typu nedostatečně kompenzovaných deriváty sulfonylurey v monoterapii nebo v kombinaci s metforminem**

Četnost závažných hypoglykemií na jednoho pacienta a rok léčby (vyjádřeno v procentech pacientů) byla 0,02 (2 pacienti z 288) u přípravku Xultophy a 0,00 (0 pacientů ze 146) u placeba.

**Tabulka 3 Výsledky v týdnu 26 – přidání k perorálním antidiabetikům**

	Přidání k metforminu ± pioglitazonu			Přidání k derivátům sulfonylurey ± metforminu	
	Xultophy	Inzulín-degludek	Liraglutid	Xultophy	Placebo
<b>N</b>	833	413	414	289	146
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Výchozí hodnota→konec studie	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7,0	7,9→6,4	7,9→7,4
Průměrná změna	-1,91	-1,44	-1,28	-1,45	-0,46
<i>Odhadovaný rozdíl</i>		-0,47 <sup>AB</sup> [-0,58; -0,36]	-0,64 <sup>AB</sup> [-0,75; -0,53]		-1,02 <sup>AB</sup> [-1,18; -0,87]
<b>Pacienti (%) dosahující HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>					
Všichni pacienti	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8
<i>Odhadované odds ratio</i>		2,38 <sup>B</sup> [1,78; 3,18]	3,26 <sup>B</sup> [2,45; 4,33]		11,95 <sup>B</sup> [7,22; 19,77]
<b>Pacienti (%) dosahující HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 %</b>					
Všichni pacienti	69,7	47,5	41,1	64,0	12,3
<i>Odhadované odds ratio</i>		2,82 <sup>B</sup> [2,17; 3,67]	3,98 <sup>B</sup> [3,05; 5,18]		16,36 <sup>B</sup> [9,05; 29,56]
<b>Četnost potvrzených hypoglykemií* na jednoho pacienta a rok léčby (procento pacientů)</b>					
<i>Odhadovaný poměr</i>	1,80 (31,9 %)	2,57 (38,6 %) 0,68 <sup>AC</sup> [0,53; 0,87]	0,22 (6,8 %) 7,61 <sup>B</sup> [5,17; 11,21]	3,52 (41,7 %)	1,35 (17,1 %) 3,74 <sup>B</sup> [2,28; 6,13]
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>					
Výchozí hodnota→konec studie	87,2→86,7	87,4→89,0	87,4→84,4	87,2→87,7	89,3→88,3
Průměrná změna	-0,5	1,6	-3,0	0,5	-1,0
<i>Odhadovaný rozdíl</i>		-2,22 <sup>AB</sup> [-2,64; -1,80]	2,44 <sup>B</sup> [2,02; 2,86]		1,48 <sup>B</sup> [0,90; 2,06]
<b>FPG (mmol/l)</b>					
Výchozí hodnota→konec studie	9,2→5,6	9,4→5,8	9,0→7,3	9,1→6,5	9,1→8,8
Průměrná změna	-3,62	-3,61	-1,75	-2,60	-0,31
<i>Odhadovaný rozdíl</i>		-0,17 [-0,41; 0,07]	-1,76 <sup>B</sup> [-2,0; -1,53]		-2,30 <sup>B</sup> [-2,72; -1,89]

Dávka na konci studie					
Inzulin-degludek (jednotky)	38	53	–	28	–
Liraglutid (mg)	1,4	-	1,8	1,0	–
Odhadovaný rozdíl, dávka inzulín-degludeku		-14,90 <sup>AB</sup> [-17,14; -12,66]			–

Výchozí hodnota, hodnota na konci studie a změna hodnot jsou pozorovaným přeneseným posledním pozorováním. 95 % interval spolehlivosti je uveden v „[]“.

\*Potvrzené hypoglykemie definované jako závažná hypoglykemie (epizoda vyžadující pomoc další osoby) a/nebo lehká hypoglykemie (hladina glukózy v plazmě < 3,1 mmol/l bez ohledu na příznaky).

<sup>A</sup> Cílové parametry s potvrzenou superioritou přípravku Xultophy versus komparátor.

<sup>B</sup> p < 0,0001

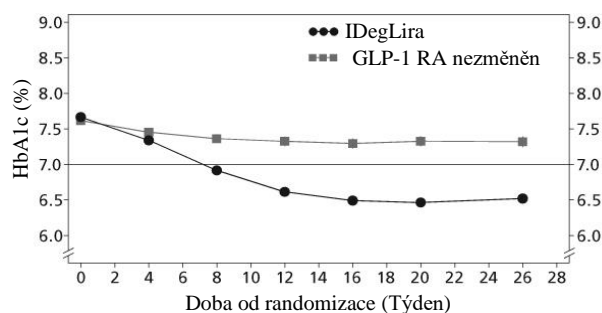
<sup>C</sup> p < 0,05

V otevřené klinické studii srovnávající účinnost a bezpečnost přípravku Xultophy a inzulín-glarginu (100 jednotek/ml), v obou případech jako přidavná léčba k SGLT2i ± OAD, byl přípravek Xultophy superiorní vzhledem k inzulín-glarginu, když po 26 týdnech léčby snížil průměrnou hodnotu HbA<sub>1c</sub> o 1,9 % (z 8,2 % na 6,3 %) v porovnání s 1,7 % inzulín-glarginu (z 8,4 % na 6,7 %), s odhadovaným léčebným rozdílem -0,36% [-0,50; -0,21]. V porovnání s výchozím stavem nedošlo u přípravku Xultophy ve výsledku ke změně tělesné hmotnosti oproti nárůstu průměrné tělesné hmotnosti o 2 kg u pacientů léčených inzulín-glarginem (odhadovaný léčebný rozdíl -1,92 kg [95% CI: -2,64; -1,19]). Procento pacientů pociťujících závažnou hypoglykémii či symptomatickou hypoglykémii potvrzenou hladinou glukózy v krvi bylo ve skupině s přípravkem Xultophy 12,9 % a 19,5 % ve skupině s inzulín-glarginem (odhadovaný léčebný poměr 0,42 [95% CI: 0,23; 0,75]). Průměrná denní dávka inzulínu na konci studie byla 36 jednotek u pacientů léčených přípravkem Xultophy a 54 jednotek u pacientů léčených inzulín-glarginem.

#### Převedení z terapie agonisty receptoru GLP-1

Převedení z terapie agonisty receptoru GLP-1 na přípravek Xultophy bylo studováno v porovnání s nezměněnou léčbou agonisty receptoru GLP-1 (podávaných dle schválené dokumentace) ve 26týdenní randomizované otevřené studii u pacientů s diabetem mellitem 2. typu nedostatečně kompenzovaných léčbou samotnými agonisty receptoru GLP-1 a metforminem (74,2 %) či v kombinaci s pioglitazonem (2,5 %), deriváty sulfonylurey (21,2 %) nebo oběma (2,1 %).

Nejdůležitější výsledky studie jsou uvedeny na obrázku 3 a v tabulce 4.



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

#### Obrázek 3 Průměrný HbA<sub>1c</sub> (%) v závislosti na týdnech léčby u pacientů s diabetem mellitem 2. typu nedostatečně kompenzovaných agonisty receptoru GLP-1

Četnost výskytu závažných hypoglykemií na jednoho pacienta a rok léčby (v procentech pacientů) byla 0,01 (1 pacient z 291) u přípravku Xultophy a 0,00 (0 pacientů ze 199) u agonistů receptoru GLP-1.

#### Tabulka 4 Výsledky v týdnu 26 – převedení z agonistů receptoru GLP-1

	Převedení z agonisty receptoru GLP-1	
	Xultophy	Agonista receptoru GLP-1
N	292	146
HbA <sub>1c</sub> (%)	7,8→6,4	7,7→7,4

Výchozí hodnota→konec studie	-1,3	-0,3
Průměrná změna		-0,94 <sup>AB</sup> [-1,11; -0,78]
<i>Odhadovaný rozdíl</i>		
<b>Pacienti (%) dosahující HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>		
Všichni pacienti	75,3	35,6
<i>Odhadované odds ratio</i>		6,84 <sup>B</sup> [4,28; 10,94]
<b>Pacienti (%) dosahující HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 %</b>		
Všichni pacienti	63,0	22,6
<i>Odhadované odds ratio</i>		7,53 <sup>B</sup> [4,58; 12,38]
<b>Četnost potvrzených hypoglykemií* na jednoho pacienta a rok léčby (procento pacientů)</b>		
<i>Odhadovaný poměr</i>	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%)
		25,36 <sup>B</sup> [10,63; 60,51]
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>		
Výchozí hodnota→konec studie	95,6→97,5	95,5→94,7
Průměrná změna	2,0	-0,8
<i>Odhadovaný rozdíl</i>		2,89 <sup>B</sup> [2,17; 3,62]
<b>FPG (mmol/l)</b>		
Výchozí hodnota→konec studie	9,0→6,0	9,4→8,8
Průměrná změna	-2,98	-0,60
<i>Odhadovaný rozdíl</i>		-2,64 <sup>B</sup> [-3,03; -2,25]
<b>Dávka na konci studie</b>		
Inzulin-degludek (jednotky)	43	<i>Dávka agonisty receptoru GLP-1 měla pokračovat beze změny oproti výchozí hodnotě</i>
Liraglutid (mg)	1,6	
<i>Odhadovaný rozdíl, dávka inzulin-degludeku</i>		

Výchozí hodnota, hodnota na konci studie a změna hodnot jsou pozorovaným přeneseným posledním pozorováním. 95% interval spolehlivosti je uveden v „[]“.

\*Potvrzené hypoglykemie definované jako závažná hypoglykemie (epizoda vyžadující pomoc další osoby) a/nebo lehká hypoglykemie (hladina glukózy v plazmě < 3,1 mmol/l bez ohledu na příznaky).

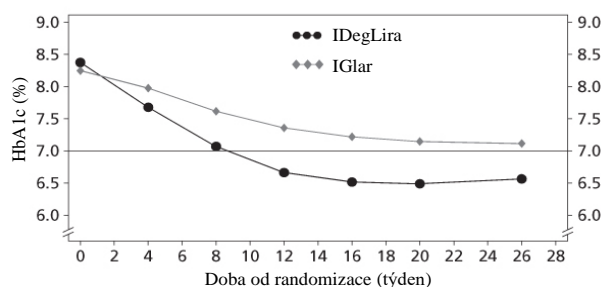
<sup>A</sup> Cílové parametry s potvrzenou superioritou přípravku Xultophy versus komparátor.

<sup>B</sup> p < 0,001

### Převod z terapie bazálním inzulínem

Převod pacientů z inzulín-glarginu (100 jednotek/ml) na přípravek Xultophy či intenzifikace léčby inzulín-glarginem u pacientů nedostatečně kontrolovaných léčbou inzulín-glarginem (20-50 jednotek) a metforminem byly studovány ve 26týdenní studii. Maximální povolená dávka ve studii byla u přípravku Xultophy 50 dávkovacích jednotek, zatímco u inzulín-glarginu maximální dávka neexistovala. 54,3 % pacientů léčených přípravkem Xultophy dosáhlo cílové hodnoty HbA<sub>1c</sub> < 7 % bez potvrzených hypoglykemických epizod oproti 29,4 % pacientů léčených inzulín-glarginem (odds ratio 3,24; p < 0,001).

Nejdůležitější výsledky studie jsou uvedeny na obrázku 4 a v tabulce 5.



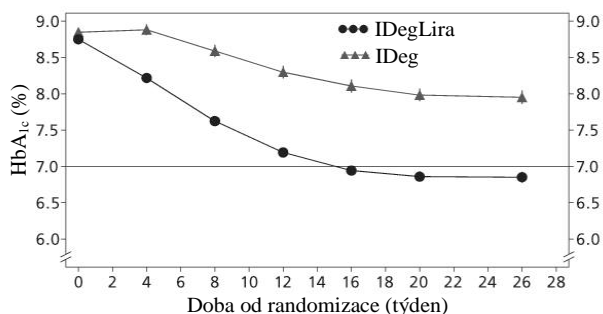
IDegLira = Xultophy, IGlar = inzulín-glargin

### Obrázek 4 Průměrný HbA<sub>1c</sub> (%) v závislosti na týdnech léčby u pacientů s diabetem mellitem 2. typu nedostatečně kompenzovaných inzulín-glarginem

Četnost závažných hypoglykemií na jednoho pacienta a rok léčby (vyjádřeno v procentech pacientů) byla 0,00 (0 pacientů z 278) u přípravku Xultophy a 0,01 (1 pacient z 279) u inzulín-glarginu. Četnost nočních hypoglykemických příhod byla významně nižší u léčby přípravkem Xultophy v porovnání s léčbou inzulín-glarginem (odhadovaný léčebný poměr 0,17; p < 0,001).

V další studii byl sledován převod z bazálního inzulínu na Xultophy či inzulín-degludek. Tato studie trvala 26 týdnů a jednalo se o randomizovanou, dvojité zaslepenou studii u pacientů nedostatečně kontrolovaných bazálním inzulínem (20-40 jednotek) a metforminem samotným nebo v kombinaci s deriváty sulfonyleurey/glinidy. Léčba bazálním inzulínem a deriváty sulfonyleurey/glinidy byla při randomizaci ukončena. Maximální povolená dávka byla u přípravku Xultophy 50 dávkovacích jednotek a 50 jednotek u inzulín-degludeku. 48,7 % pacientů léčených přípravkem Xultophy dosáhlo cílové hodnoty HbA<sub>1c</sub> < 7 % bez potvrzených hypoglykemických epizod. To byl významně vyšší poměr, než jaký byl pozorován u inzulín-degludeku (15,6 %; odds ratio 5,57; p < 0,0001).

Nejdůležitější výsledky studie jsou uvedeny na obrázku 5 a v tabulce 5.



IDegLira = Xultophy, IDeg = inzulín-degludek

**Obrázek 5 Průměrný HbA<sub>1c</sub> (%) v závislosti na týdnech léčby u pacientů s diabetem mellitem 2. typu nedostatečně kompenzovaných bazálním inzulínem**

Četnost na jednoho pacienta a rok léčby (vyjádřeno v procentech pacientů) u závažných hypoglykemií byla 0,01 (1 pacient ze 199) u přípravku Xultophy a 0,00 (0 pacientů ze 199) u inzulín-degludeku. Četnost nočních hypoglykemických příhod byla u léčby přípravkem Xultophy a inzulín-degludekem podobná.

**Tabulka 5 Výsledky v týdnu 26 – převedení z bazálního inzulínu**

	Převedení z inzulín-glarginu (100 jednotek/ml)		Převedení z bazálního inzulínu (NPH, inzulín-detemir, inzulín-glargin)	
	Xultophy	Inzulín-glargin, žádné omezení dávky	Xultophy	Inzulín-degludek, maximální dovolená dávka 50 jednotek
<b>N</b>	278	279	199	199
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Výchozí hodnota → konec studie	8,4 → 6,6	8,2 → 7,1	8,7 → 6,9	8,8 → 8,0
Průměrná změna	-1,81	-1,13	-1,90	-0,89
<i>Odhadovaný rozdíl</i>		-0,59 <sup>AB</sup> [-0,74; -0,45]		-1,05 <sup>AB</sup> [-1,25; -0,84]
<b>Pacienti (%) dosahující HbA<sub>1c</sub> &lt; 7 %</b>	71,6	47,0	60,3	23,1
Všichni pacienti		3,45 <sup>B</sup> [2,36; 5,05]		5,44 <sup>B</sup> [3,42; 8,66]
<i>Odhadované odds ratio</i>				
<b>Pacienti (%) dosahující HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 %</b>	55,4	30,8	45,2	13,1
Všichni pacienti		3,29 <sup>B</sup> [2,27; 4,75]		5,66 <sup>B</sup> [3,37; 9,51]
<i>Odhadované odds ratio</i>				
<b>Četnost potvrzených hypoglykemií* na jednoho pacienta a rok léčby (procento pacientů)</b>	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%)	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%)
<i>Odhadovaný poměr</i>		0,43 <sup>AB</sup> [0,30; 0,61]		0,66 [0,39; 1,13]
<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>				
Výchozí hodnota → konec studie	88,3 → 86,9	87,3 → 89,1	95,4 → 92,7	93,5 → 93,5
Průměrná změna	-1,4	1,8	-2,7	0,0
<i>Odhadovaný rozdíl</i>				

		-3,20 <sup>AB</sup> [-3,77; -2,64]		-2,51 <sup>B</sup> [-3,21; -1,82]
<b>FPG (mmol/l)</b>				
Výchozí hodnota→konec studie	8,9→6,1	8,9→6,1	9,7→6,2	9,6→7,0
Průměrná změna	-2,83	-2,77	-3,46	-2,58
<i>Odhadovaný rozdíl</i>		-0,01 [-0,35; 0,33]		-0,73 <sup>C</sup> [-1,19; -0,27]
<b>Dávka na konci studie</b>				
Inzulin (jednotky)	41	66 <sup>D</sup>	45	45
Liraglutid (mg)	1,5	-	1,7	-
<i>Odhadovaný rozdíl, dávka bazálního inzulínu</i>		-25,47 <sup>B</sup> [-28,90; 22,05]		-0,02 [-1,88; 1,84]

Výchozí hodnota, hodnoty na konci studie a změna hodnot jsou pozorovaným přeneseným posledním pozorováním. 95 % interval spolehlivosti je uveden v „[]“.

\*Potvrzené hypoglykemie definované jako závažná hypoglykemie (epizoda vyžadující pomoc další osoby) a/nebo lehká hypoglykemie (hladina glukózy v plazmě < 3,1 mmol/l bez ohledu na příznaky).

<sup>A</sup> Cílové parametry s potvrzenou superioritou přípravku Xultophy versus komparátor.

<sup>B</sup> p < 0,0001

<sup>C</sup> p < 0,05

<sup>D</sup> Průměrná dávka inzulín-glarginu před započítáním studie byla 32 jednotek

Léčba přípravkem Xultophy v porovnání s inzulínovým režimem bazál-bolus sestávajícím z bazálního inzulínu (inzulín-glargin 100 jednotek/ml) v kombinaci s bolusovým inzulínem (inzulín-aspart), která sledovala v 26týdenní studii pacienty s diabetem mellitem 2. typu nedostatečně kompenzované inzulín-glarginem a metforminem, prokázala podobné snížení HbA<sub>1c</sub> v těchto dvou skupinách (střední hodnota se změnila z 8,2 % na 6,7 % u obou skupin). V obou skupinách dosáhlo 66 %–67 % hodnoty HbA<sub>1c</sub> < 7 %. Ve srovnání s výchozí hodnotou bylo u přípravku Xultophy průměrné snížení tělesné hmotnosti 0,9 kg a u pacientů v režimu bazál bolus bylo průměrné zvýšení hmotnosti 2,6 kg a odhadovaný léčebný rozdíl byl -3,57 kg [95% CI: -4,19; -2,95]. Procento pacientů majících závažnou hypoglykémii nebo symptomatickou hypoglykémii potvrzenou hladinou glukózy v krvi bylo ve skupině s přípravkem Xultophy 19,8 % a 52,6 % ve skupině s režimem bazál-bolus. Odhadované rate ratio bylo 0,11 [95% CI: 0,08-0,17]. Celková denní dávka inzulínu na konci studie byla 40 jednotek u pacientů léčených přípravkem Xultophy a 84 jednotek (52 jednotek bazálního inzulínu a 32 jednotek bolusového inzulínu) u pacientů léčených v režimu bazál-bolus.

- Kardiovaskulární bezpečnost

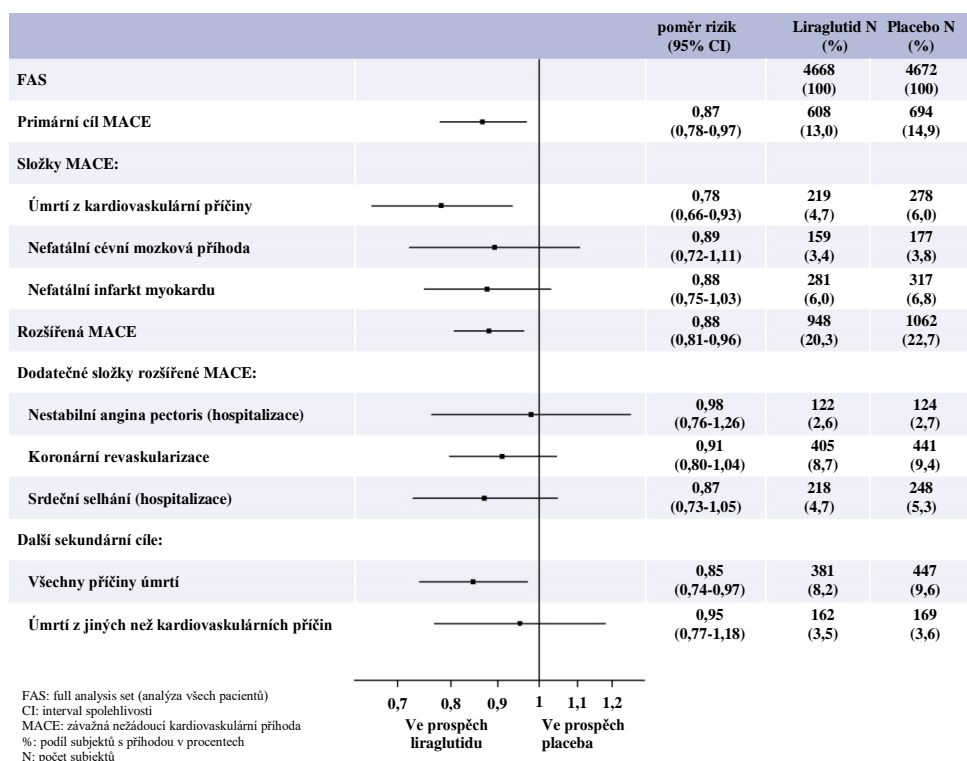
S přípravkem Xultophy nebyly prováděny žádné kardiovaskulární studie.

#### *Liraglutid (Victoza)*

Studie LEADER (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) byla multicentrická, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená klinická studie. 9 340 pacientů bylo randomizováno buď do větve s liraglutidem (4 668 pacientů) nebo s placebem (4 672 pacientů), v obou případech jako doplňková léčba ke standardní terapii HbA<sub>1c</sub> a kardiovaskulárních (CV) rizikových faktorů. Primární výsledky či stav vitality na konci studie byly k dispozici u 99,7 % účastníků studie randomizovaných do větve s liraglutidem a u 99,6 % ve větvi s placebem. Doba sledování byla minimálně 3,5 roku až do maximální doby trvání 5 let. Populace ve studii zahrnovala pacienty ve věku ≥ 65 let (n=4 329) a ≥ 75 let (n=836) a rovněž pacienty s lehkou (n=3 907), středně těžkou (n=1 934) či těžkou (n=224) poruchou funkce ledvin. Průměrný věk byl 64 let a průměrný BMI byl 32,5 kg/m<sup>2</sup>. Průměrná doba trvání diabetu byla 12,8 let.

Primární cílový parametr byl čas od randomizace do prvního výskytu jakékoli závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE): úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda. Liraglutid byl lepší v prevenci MACE oproti placebu (obr. 6).





**Obrázek 6: čárový graf - analýza jednotlivých typů kardiovaskulárních příhod – FAS populace**

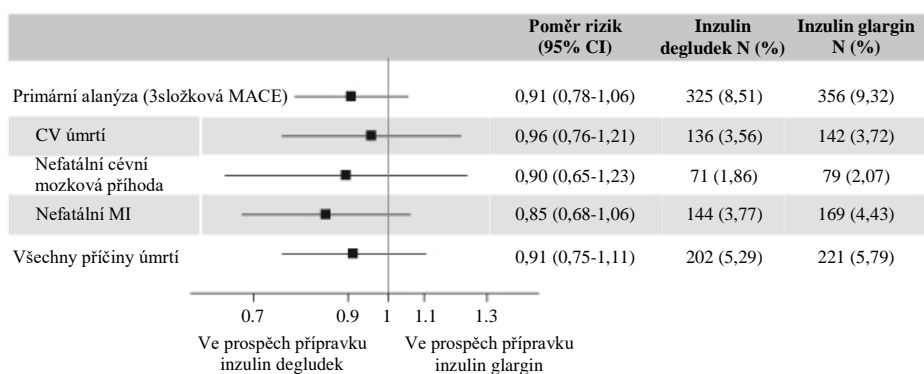
U liraglutidu, jako doplňkové léčby ke standardní terapii, bylo pozorováno snížení HbA<sub>1c</sub> oproti výchozí hodnotě do 36. měsíce oproti placebo (-1,16 % oproti -0,77 %; odhadovaný léčebný rozdíl [ETD] -0,40 % [-0,45; -0,34]).

### Inzulín-degludek (Tresiba)

Studie DEVOTE byla randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie řízená událostmi se střední dobou trvání 2 roky, srovnávající kardiovaskulární bezpečnost inzulín-degludeku oproti inzulín-glarginu (100 jednotek/ml) u 7 637 pacientů s diabetem mellitem 2. typu s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod.

Předmětem primární analýzy byl čas od randomizace do prvního výskytu závažné nežádoucí kardiovaskulární příčiny (MACE) sestávající z 3 složek definovaných jako úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatální infarkt myokardu či nefatální cévní mozková příhoda (3složková MACE). Studie byla navržena jako non-inferiorní studie k vyloučení předem definované hranice rizika MACE 1,3 pro poměr rizik (HR) u inzulín-degludeku v porovnání s inzulín-glarginem. Kardiovaskulární bezpečnost inzulín-degludeku ve srovnání s inzulín-glarginem byla potvrzena (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (obr. 7).

Výchozí hodnota HbA<sub>1c</sub> byla u obou léčených skupin 8,4 % a po 2 letech byla hodnota HbA<sub>1c</sub> u inzulín-degludeku i inzulínu-glarginu 7,5 %.



N: počet subjektů s první příhodou potvrzenou EAC po dobu trvání studie. %: Procento subjektů s první příhodou potvrzenou EAC, vztaženo k počtu randomizovaných subjektů. EAC: Event adjudication committee CV: kardiovaskulární. MI: infarkt myokardu. CI: 95% interval spolehlivosti.

## **Obrázek 7 čárový graf - analýza 3složkové MACE a individuálních kardiovaskulárních cílových parametrů ve studii DEVOTE**

- Sekrece inzulínu/funkce beta buněk

Přípravek Xultophy v porovnání s inzulín-degludekem zlepšuje funkci beta buněk (měřeno pomocí homeostatického modelového stanovení funkce beta buněk (HOMA-β)). Po 52 týdnech léčby byla u 260 pacientů s diabetem mellitem 2. typu prokázána zlepšená sekrece inzulínu ve srovnání s inzulín-degludekem v odpovědi na test se standardizovaným jídlem. Pro léčbu přesahující 52 týdnů léčby nejsou dostupné žádné údaje.

- Krevní tlak

U pacientů nedostatečně kompenzovaných samotným metforminem nebo v kombinaci s pioglitazonem snížil přípravek Xultophy průměrný systolický krevní tlak o 1,8 mmHg v porovnání s inzulín-degludekem (snížení o 0,7 mmHg) a s liraglutidem (snížení o 2,7 mmHg). U pacientů, kteří byli nedostatečně kompenzováni samotnými deriváty sulfonylurey nebo v kombinaci s metforminem bylo snížení u přípravku Xultophy 3,5 mmHg a u placebo 3,2 mmHg. Rozdíly nebyly statisticky významné. Ve třech studiích s pacienty nedostatečně kompenzovanými léčbou bazálním inzulínem došlo ke snížení systolického krevního tlaku: u přípravku Xultophy o 5,4 mmHg a 1,7 mmHg u inzulín-degludeku s odhadovaným statisticky významným léčebným rozdílem -3,71 mmHg ( $p=0,0028$ ), o 3,7 mmHg u přípravku Xultophy oproti 0,2 mmHg u inzulín-glarginu s odhadovaným statisticky významným léčebným rozdílem -3,57 mmHg ( $p < 0,001$ ) a o 4,5 mmHg u přípravku Xultophy oproti 1,16 mmHg u inzulín-glarginu 100 U s inzulín-aspartem s odhadovaným statisticky významným léčebným rozdílem -3,70 mmHg ( $p=0,0003$ ).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Xultophy u všech podskupin pediatrické populace při léčbě onemocnění diabetes mellitus 2. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika inzulín-degludeku a liraglutidu při podávání v podobě přípravku Xultophy nebyla v porovnání se samostatnými injekcemi inzulín-degludeku a liraglutidu významným způsobem celkově klinicky ovlivněna.

Následující informace odráží farmakokinetické vlastnosti přípravku Xultophy, pokud není uvedeno, že předkládané údaje byly získány ze samostatného podávání inzulín-degludeku nebo liraglutidu.

### Absorpce

Celková expozice inzulín-degludekem po podávání přípravku Xultophy byla ekvivalentní v porovnání s inzulín-degludekem v monoterapii, zatímco hodnota  $C_{max}$  byla vyšší o 12 %. Celková expozice liraglutidem po podávání přípravku Xultophy byla ekvivalentní v porovnání s liraglutidem v monoterapii, zatímco hodnota  $C_{max}$  byla nižší o 23 %. Tyto rozdíly nemají žádný klinický význam, neboť podávání přípravku Xultophy se zahajuje a titruje podle cílových hodnot glukózy v krvi u jednotlivých pacientů.

Na základě populační farmakokinetické analýzy narůstá expozice inzulín-degludekem a liraglutidem proporcionálně s dávkou přípravku Xultophy v celém dávkovacím rozmezí.

Farmakokinetický profil přípravku Xultophy je konzistentní při dávkování jednou denně a ustáleného stavu koncentrace inzulín-degludeku a liraglutidu je dosaženo za 2-3 dny každodenní aplikace.

## Distribuce

Inzulín-degludek a liraglutid se ve velké míře vážou na bílkoviny v plazmě (> 99 % respektive > 98 %).

## Biotransformace

### *Inzulín-degludek*

Odbourávání inzulín-degludeku je podobné jako u humánního inzulínu; všechny vzniklé metabolity jsou inaktivní.

### *Liraglutid*

Během 24 hodin po podání jednorázové dávky radioaktivně značeného liraglutidu s [<sup>3</sup>H] zdravým subjektům byla hlavní složka v plazmě intaktní liraglutid. V plazmě byly zjištěny dva méně významné metabolity ( $\leq 9\%$  a  $\leq 5\%$  celkové expozice plazmatické radioaktivity). Liraglutid je metabolizován podobným způsobem jako velké bílkoviny, přičemž nebyl zjištěn určitý orgán jako hlavní cesta eliminace.

## Eliminace

Poločas inzulín-degludeku je přibližně 25 hodin a poločas liraglutidu je přibližně 13 hodin.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Starší pacienti*

Podle výsledků populační farmakokinetické analýzy u dospělých pacientů až do věku 83 let léčených přípravkem Xultophy nemá věk žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku přípravku Xultophy.

### *Pohlaví*

Podle výsledků populační farmakokinetické analýzy nemá pohlaví žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku přípravku Xultophy.

### *Etnický původ*

Podle výsledků populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovala pacienty z bělošských, černošských, indických, asijských a hispánských skupin, nemá etnický původ žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku přípravku Xultophy.

### *Porucha funkce ledvin*

#### *Inzulín-degludek*

Mezi zdravými subjekty a pacienty s poruchou funkce ledvin nebyly zjištěny rozdíly ve farmakokinetice inzulín-degludeku.

#### *Liraglutid*

U pacientů s poruchou funkce ledvin byla expozice liraglutidem ve srovnání s jedinci s normální funkcí ledvin snížena. U pacientů s mírnou (clearance kreatininu  $Cl_{kr}$  50-80 ml/min) poruchou funkce ledvin byla expozice liraglutidem snížena o 33 %, u pacientů se středně závažnou ( $Cl_{kr}$  30-50 ml/min) poruchou funkce ledvin o 14 %, se závažnou ( $Cl_{kr} < 30$  ml/min) poruchou funkce ledvin o 27 % a u terminálního selhání ledvin vyžadujícího dialýzu byla expozice liraglutidem snížena o 26 %. Podobně ve 26týdenní klinické studii s pacienty s onemocněním diabetes mellitus 2. typu a se středně závažnou poruchou funkce ledvin ( $Cl_{kr}$  30-59 ml/min) byla expozice liraglutidu o 26 % nižší v porovnání se samostatnou klinickou studií, v níž byli zahrnuti pacienti s onemocněním diabetes mellitus 2. typu s normální funkcí ledvin či s mírnou poruchou funkce ledvin.

### *Porucha funkce jater*

#### *Inzulín-degludek*

Mezi zdravými subjekty a pacienty s poruchou funkce jater nebyly zjištěny rozdíly ve farmakokinetice inzulín-degludeku.

### Liraglutid

Farmakokinetika liraglutidu byla hodnocena u pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater ve studii s jednorázovou dávkou. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater byla expozice liraglutidem snížena ve srovnání se zdravými subjekty o 13-23 %. Expozice byla významně nižší (44 %) u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (skóre Child Pugh > 9).

### Pediatrická populace

U dětí a dospívajících mladších 18 let nebyly provedeny žádné studie s přípravkem Xultophy.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Program neklinického vývoje inzulín-degludeku/liraglutidu zahrnoval pivotní studie kombinační toxicity trvající až 90 dnů u jediného relevantního druhu (potkaní Wistar) k podpoře programu klinického vývoje. Lokální tolerance byla hodnocena u králíků a prasat.

Neklinické údaje vztahující se k bezpečnosti získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádné bezpečnostní riziko pro člověka.

Lokální reakce tkáně ve dvou studiích u králíků a prasat byly omezeny na mírné zánětlivé reakce.

Nebyly provedeny žádné studie s kombinací inzulín-degludek/liraglutid ke zhodnocení kancerogeneze, mutogeneze či snížení fertility. Následující údaje jsou založeny na studiích s inzulín-degludekem a liraglutidem použitých jednotlivě.

### *Inzulín-degludek*

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné bezpečnostní riziko pro člověka.

Poměr mitogenního k metabolickému potenciálu inzulín-degludeku je nezměněný ve srovnání s tímto poměrem pro humánní inzulín.

### *Liraglutid*

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání nebo genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Ve dvouletých studiích kancerogenity na potkanech a myších byly pozorovány tumory z C-buněk štítné žlázy, které nebyly letální. U potkanů nebyl pozorován NOAEL (No observed adverse effect level). Tyto tumory nebyly pozorovány u opic léčených po dobu 20 měsíců. Tyto nálezy u hlodavců jsou způsobeny negenotoxickým a receptory zprostředkovaným mechanismem specifickým pro GLP-1, na který jsou hlodavci zvláště citliví. Význam pro člověka je pravděpodobně nízký, ale nemůže být zcela vyloučen. Žádné jiné tumory spojené s léčbou nebyly zjištěny.

Studie na zvířatech neprokázaly přímý škodlivý vliv týkající se fertility, prokázaly však lehce zvýšenou míru časných úmrtí embryí po nejvyšší dávce. Podávání liraglutidu ve střední fázi těhotenství vedlo ke snížení tělesné hmotnosti matky a zpomalení růstu plodu s neprůkazným vlivem na žebra u potkanů a kosterní změny u králíků. Růst novorozenců byl u potkanů vystavených působení liraglutidu snížen a tento efekt přetrvával u skupiny s vysokou dávkou i po odstavení. Není známo, zda je redukován růst mláďat způsoben sníženým příjmem mléka v důsledku přímého vlivu GLP-1, nebo sníženou tvorbou mateřského mléka způsobenou snížením kalorického příjmu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Glycerol  
Fenol  
Dihydrát zinkum-acetátu  
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)  
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)  
Voda pro injekci

## **6.2 Inkompatibility**

Látky přidané k přípravku Xultophy mohou způsobit degradaci léčivých látek.

Přípravek Xultophy se nesmí přidávat do infuzních roztoků.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

Po prvním otevření lze léčivý přípravek uchovávat po dobu 21 dnů při maximální teplotě 30 °C. Léčivý přípravek je nutné 21 dnů po prvním otevření zlikvidovat.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Před prvním otevřením: uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení. Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněné pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po prvním otevření: uchovávejte při maximální teplotě do 30 °C nebo uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněné pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

3 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I), s pístem (halobutyl) a zátkou (halobutyl/polyisopren) vložené do jednorázového předplněného pera pro vícenásobné dávkování zhotoveného z polypropylenu, polykarbonátu a akrylonitrilbutadienstyrenu.

Velikosti balení: po 1, 3, 5 předplněných perech a skupinové balení obsahující 10 předplněných per (2 balení po 5).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Předplněné pero je určeno k použití s injekčními jehlami NovoTwist nebo NovoFine o délce do 8 mm a tloušťce do 32 G.

Předplněné pero je určeno k použití pouze jednou osobou.

Přípravek Xultophy nesmí být použit v případě, že roztok není čirý a bezbarvý.

Přípravek Xultophy, který byl zmražen, nesmí být použit.

Před každým použitím musí být vždy nasazena nová jehla. Jehly se nesmějí opakovaně používat. Pacient musí po každé aplikaci použitou jehlu zlikvidovat.

V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Podrobné pokyny k použití naleznete v příbalové informaci.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2014  
Datum posledního prodloužení registrace: 08. července 2019

## 10. DATUM REVIZE TEXTU 09/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

- **teplotách nad 30 °C.**
- **Nevystavujte pero prachu, špíně ani tekutinám.**
- **Pero neumývejte, nenamáčejte ani nepromazávejte.** V případě potřeby jej očistěte hadříkem navlhčeným ve slabém čisticím prostředku.
- **Nenechte pero spadnout** na tvrdý povrch ani s ním o takový povrch neklepejte.
- Pokud pero upustíte nebo máte podezření, že se poškodilo, našroubujte na něj novou jehlu a před aplikací zkontrolujte průtok roztoku.
- **Nepokoušejte se pero znovu naplnit.** Po vypotřebování je nutné jej zlikvidovat.
- **Nepokoušejte se pero opravit** ani ho rozebrat.