

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

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

Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulin-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 inzulin-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

inzulin-degludeku a 1,8 mg liraglutidu). Počítadlo dávky na peru ukazuje počet dávkovacích jednotek.

Přídavná 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 ≥ 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 inzulinovém 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 hypoglykemii. Vynechání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykemii. Při léčbě v kombinaci s deriváty sulfonylurey se může riziko hypoglykemie zmenšit snížením dávky derivátů sulfonylurey. Přidružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění postihující nadledviny, podvasek 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 hyperglykemii 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 hyperglykemii, 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 inzulinu 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 inzulinu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpíchnutí inzulinu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykemii. 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 inzulinových léčivých přípravků

Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulinovými 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 inzulinem, 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 inzulin-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 inzulin-degludeku, protilátky se zkříženou reaktivitou proti humánnímu inzulinu 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 inzulinového 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 anestezií nebo hlubokou sedací

U pacientů, kterým byly podávány agonisté receptoru GLP-1 a kteří podstoupili celkovou anestezií nebo hlubokou sedací, byly hlášeny případy plicní aspirace. Před provedením zákroků s celkovou anestezií 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-degludeku 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_{max} paracetamolu byla snížena o 31 % a střední hodnota t_{max} 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_{max} atorvastatinu snížila o 38 % a střední hodnota t_{max} se zpozdila z 1 hod na 3 hod.

Griseofulvin

Liraglutid neměnil celkovou expozici griseofulvinem po podání jednorázové dávky 500 mg griseofulvinu. Hodnota C_{max} griseofulvinu byla zvýšena o 37 %, zatímco ke změně střední hodnoty t_{max} 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_{max} byla snížena o 31 %. Střední hodnota doby do dosažení maximální koncentrace (t_{max}) 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_{max} byla snížena o 27 %. Střední hodnota t_{max} 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_{max} ethinylestradiolu o 12 % a levonorgestrelu o 13 %. Hodnota t_{max} byla u obou látek při podání liraglutidu zpožděna o 1,5 hod. Nedošlo k žádnému klinicky významnému účinku na celkovou expozici ethinylestradiolem ani levonorgestrelem. 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 známo.

Kojení

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

U potkanů se inzulin-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 inzulin-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

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
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

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
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 [†] Intestinální obstrukce [†]
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 [†]
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

[†] 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 inzulin-degludeku na snížení hladiny glukózy v krvi je způsoben usnadněným vychytáváním glukózy, které následuje po navázání inzulinu 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 zprostředkován 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 inzulinu a snižuje nepřiměřeně vysokou sekreci glukagonu v závislosti na koncentraci glukózy. Když je tedy koncentrace glukózy v krvi vysoká, je stimulována sekrece inzulinu a sekrece glukagonu je inhibována. A naopak, při hypoglykemii liraglutid snižuje sekreci inzulinu 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 inzulinu-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 inzulin-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 inzulin, 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 inzuliny. V šesti studiích prokázal přípravek Xultophy dle zjištěného glykovaného hemoglobinu A_{1c} (HbA_{1c}) klinické a statisticky významné

zlepšení glykemické kontroly oproti komparátorům, zatímco jedna studie prokázala podobné snížení HbA_{1c}, 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

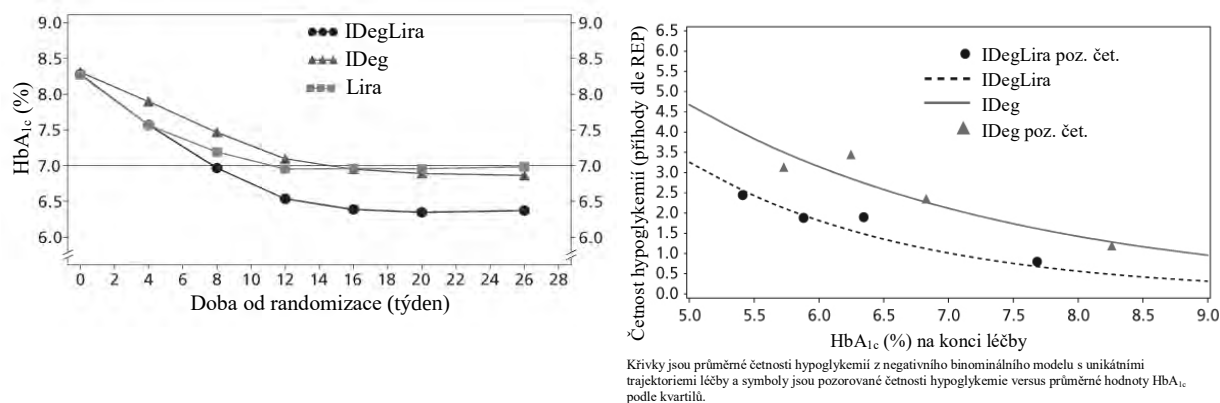
Přidatná léčba k perorálním přípravkům snižujícím hladinu glukózy

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 inzulin-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 inzulin-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 inzulin-degludek a 0,00 (0 pacientů ze 412) pro liraglutid. Četnost výskytu nočních hypoglykemických příhod byla u přípravku Xultophy podobná jako při léčbě inzulin-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.

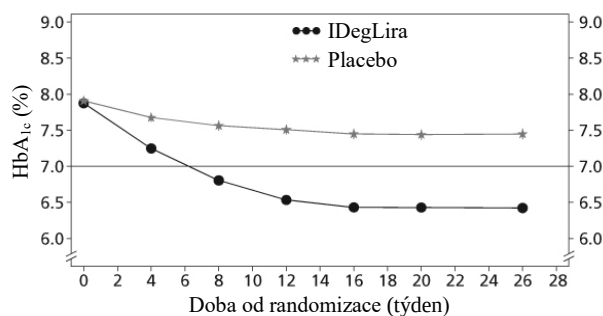
Účinnost a bezpečnost přípravku Xultophy přetrvávaly po dobu až 52 týdnů léčby. Snížení HbA_{1c} oproti výchozí hodnotě bylo u přípravku Xultophy v 52. týdnu 1,84 % s odhadovaným léčebným rozdílem -0,65 % v porovnání s liraglutidem (p < 0,0001) a -0,46% v porovnání s inzulin-degludekem (p < 0,0001). Tělesná hmotnost byla snížena o 0,4 kg s odhadovaným léčebným rozdílem mezi Xultophy a inzulin-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 inzulin-degludekem.



IDegLira = Xultophy, IDeg = inzulin-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, dvojité zaslepené studii. Nejdůležitější výsledky studie jsou uvedeny na obrázku 2 a v tabulce 3.



IDegLira = Xultophy

Obrázek 2 Průměrný HbA_{1c} (%) 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
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%)					
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
Odhadovaný rozdíl		-0,47 ^{AB} [-0,58; -0,36]	-0,64 ^{AB} [-0,75; -0,53]		-1,02 ^{AB} [-1,18; -0,87]
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} < 7 %					
Všichni pacienti	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8
Odhadované odds ratio		2,38 ^B [1,78; 3,18]	3,26 ^B [2,45; 4,33]		11,95 ^B [7,22; 19,77]
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} ≤ 6,5 %					
Všichni pacienti	69,7	47,5	41,1	64,0	12,3
Odhadované odds ratio		2,82 ^B [2,17; 3,67]	3,98 ^B [3,05; 5,18]		16,36 ^B [9,05; 29,56]
Četnost potvrzených hypoglykemií* na jednoho pacienta a rok léčby (procento pacientů)					
Odhadovaný poměr	1,80 (31,9 %)	2,57 (38,6 %) 0,68 ^{AC} [0,53; 0,87]	0,22 (6,8 %) 7,61 ^B [5,17; 11,21]	3,52 (41,7 %)	1,35 (17,1 %) 3,74 ^B [2,28; 6,13]
Tělesná hmotnost (kg)					
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
Odhadovaný rozdíl		-2,22 ^{AB} [-2,64; -1,80]	2,44 ^B [2,02; 2,86]		1,48 ^B [0,90; 2,06]

	Přidání k metforminu ± pioglitazonu			Přidání k derivátům sulfonylurey ± metforminu	
	Xultophy	Inzulín-degludek	Liraglutid	Xultophy	Placebo
FPG (mmol/l)					
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
Odhadovaný rozdíl		-0,17 [-0,41; 0,07]	-1,76 ^B [-2,0; -1,53]		-2,30 ^B [-2,72; -1,89]
Dávka na konci studie					
Inzulín-degludek (jednotky)	38	53	–	28	–
Liraglutid (mg)	1,4	–	1,8	1,0	–
Odhadovaný rozdíl, dávka inzulín-degludeku		-14,90 ^{AB} [-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).

^A Cílové parametry s potvrzenou superioritou přípravku Xultophy versus komparátor.

^B p < 0,0001

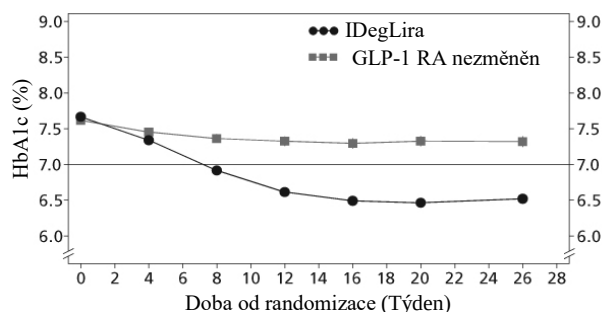
^C p < 0,05

V otevřené klinické studii srovnávající účinnost a bezpečnost přípravku Xultophy a inzulín-glarginu (100 jednotek/ml), v obou případech jako přídavná léčba k SGLT2i ± OAD, byl přípravek Xultophy superiorní vzhledem k inzulín-glarginu, když po 26 týdnech léčby snížil průměrnou hodnotu HbA_{1c} 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_{1c} (%) 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 agonistů receptoru GLP-1	
	Xultophy	Agonista receptoru GLP-1
N	292	146
HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota→konec studie	7,8→6,4	7,7→7,4
Průměrná změna	-1,3	-0,3
Odhadovaný rozdíl		-0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} < 7 %		
Všichni pacienti	75,3	35,6
Odhadované odds ratio		6,84 ^B [4,28; 10,94]
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} ≤ 6,5 %		
Všichni pacienti	63,0	22,6
Odhadované odds ratio		7,53 ^B [4,58; 12,38]
Četnost potvrzených hypoglykemií* na jednoho pacienta a rok léčby (procento pacientů)		
	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%)
Odhadovaný poměr		25,36 ^B [10,63; 60,51]
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota→konec studie	95,6→97,5	95,5→94,7
Průměrná změna	2,0	-0,8
Odhadovaný rozdíl		2,89 ^B [2,17; 3,62]
FPG (mmol/l)		
Výchozí hodnota→konec studie	9,0→6,0	9,4→8,8
Průměrná změna	-2,98	-0,60
Odhadovaný rozdíl		-2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Dávka na konci studie		
Inzulin-degludek (jednotky)	43	Dávka agonisty receptoru GLP-1 měla pokračovat beze změny oproti výchozí hodnotě
Liraglutid (mg)	1,6	
Odhadovaný rozdíl, dávka inzulin-degludeku		

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).

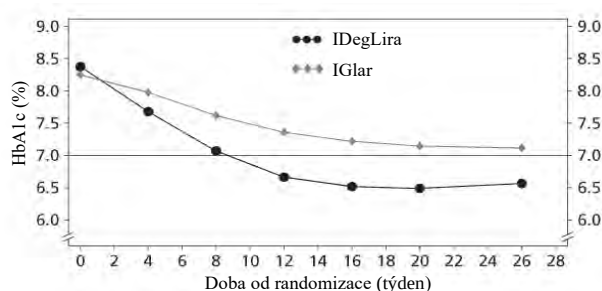
^A Cílové parametry s potvrzenou superioritou přípravku Xultophy versus komparátor.

^B p < 0,001

Převod z terapie bazálním inzulinem

Převod pacientů z inzulin-glarginu (100 jednotek/ml) na přípravek Xultophy či intenzifikace léčby inzulin-glarginem u pacientů nedostatečně kontrolovaných léčbou inzulin-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 inzulin-glarginu maximální dávka neexistovala. 54,3 % pacientů léčených přípravkem Xultophy dosáhlo cílové hodnoty HbA_{1c} < 7 % bez potvrzených hypoglykemických epizod oproti 29,4 % pacientů léčených inzulin-glarginem (odds ratio 3,24; p < 0,001).

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



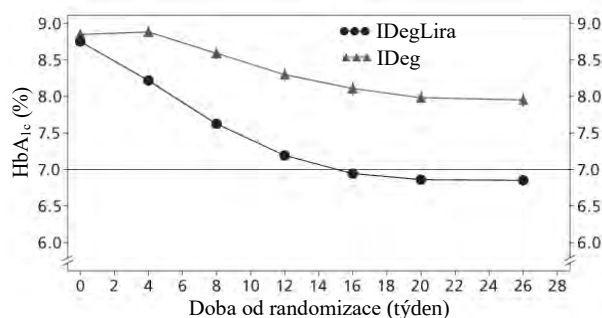
IDegLira = Xultophy, IGLar = inzulin-glargin

Obrázek 4 Průměrný HbA_{1c} (%) v závislosti na týdnech léčby u pacientů s diabetem mellitem 2. typu nedostatečně kompenzovaných inzulin-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 inzulin-glarginu. Četnost nočních hypoglykemických příhod byla významně nižší u léčby přípravkem Xultophy v porovnání s léčbou inzulin-glarginem (odhadovaný léčebný poměr 0,17; $p < 0,001$).

V další studii byl sledován převod z bazálního inzulinu na Xultophy či inzulin-degludek. Tato studie trvala 26 týdnů a jednalo se o randomizovanou, dvojité zaslepenou studii u pacientů nedostatečně kontrolovaných bazálním inzulinem (20-40 jednotek) a metforminem samotným nebo v kombinaci s deriváty sulfonylurey/glinidy. Léčba bazálním inzulinem a deriváty sulfonylurey/glinidy byla při randomizaci ukončena. Maximální povolená dávka byla u přípravku Xultophy 50 dávkovacích jednotek a 50 jednotek u inzulin-degludeku. 48,7 % pacientů léčených přípravkem Xultophy dosáhlo cílové hodnoty HbA_{1c} < 7 % bez potvrzených hypoglykemických epizod. To byl významně vyšší poměr, než jaký byl pozorován u inzulin-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 = inzulin-degludek

Obrázek 5 Průměrný HbA_{1c} (%) v závislosti na týdnech léčby u pacientů s diabetem mellitem 2. typu nedostatečně kompenzovaných bazálním inzulinem

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 inzulin-degludeku. Četnost nočních hypoglykemických příhod byla u léčby přípravkem Xultophy a inzulin-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
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%) Výchozí hodnota→konec studie Průměrná změna <i>Odhadovaný rozdíl</i>	8,4→6,6 -1,81	8,2→7,1 -1,13 -0,59 ^{AB} [-0,74; -0,45]	8,7→6,9 -1,90	8,8→8,0 -0,89 -1,05 ^{AB} [-1,25; -0,84]
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} < 7 % Všichni pacienti <i>Odhadované odds ratio</i>	71,6	47,0 3,45 ^B [2,36; 5,05]	60,3	23,1 5,44 ^B [3,42; 8,66]
Pacienti (%) dosahující HbA_{1c} ≤ 6,5 % Všichni pacienti <i>Odhadované odds ratio</i>	55,4	30,8 3,29 ^B [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66 ^B [3,37; 9,51]
Četnost potvrzených hypoglykemií* na jednoho pacienta a rok léčby (procento pacientů) <i>Odhadovaný poměr</i>	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%) 0,43 ^{AB} [0,30; 0,61]	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%) 0,66 [0,39; 1,13]
Tělesná hmotnost (kg) Výchozí hodnota→konec studie Průměrná změna <i>Odhadovaný rozdíl</i>	88,3→86,9 -1,4	87,3→89,1 1,8 -3,20 ^{AB} [-3,77; -2,64]	95,4→92,7 -2,7	93,5→93,5 0,0 -2,51 ^B [-3,21; -1,82]
FPG (mmol/l) Výchozí hodnota→konec studie Průměrná změna <i>Odhadovaný rozdíl</i>	8,9→6,1 -2,83	8,9→6,1 -2,77 -0,01 [-0,35; 0,33]	9,7→6,2 -3,46	9,6→7,0 -2,58 -0,73 ^C [-1,19; -0,27]
Dávka na konci studie Inzulín (jednotky) Liraglutid (mg) <i>Odhadovaný rozdíl, dávka bazálního inzulínu</i>	41 1,5	66 ^D - -25,47 ^B [-28,90; 22,05]	45 1,7	45 - -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).

^A Cílové parametry s potvrzenou superioritou přípravku Xultophy versus komparátor.

^B p < 0,0001

^C p < 0,05

^D 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_{1c} 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_{1c} < 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.

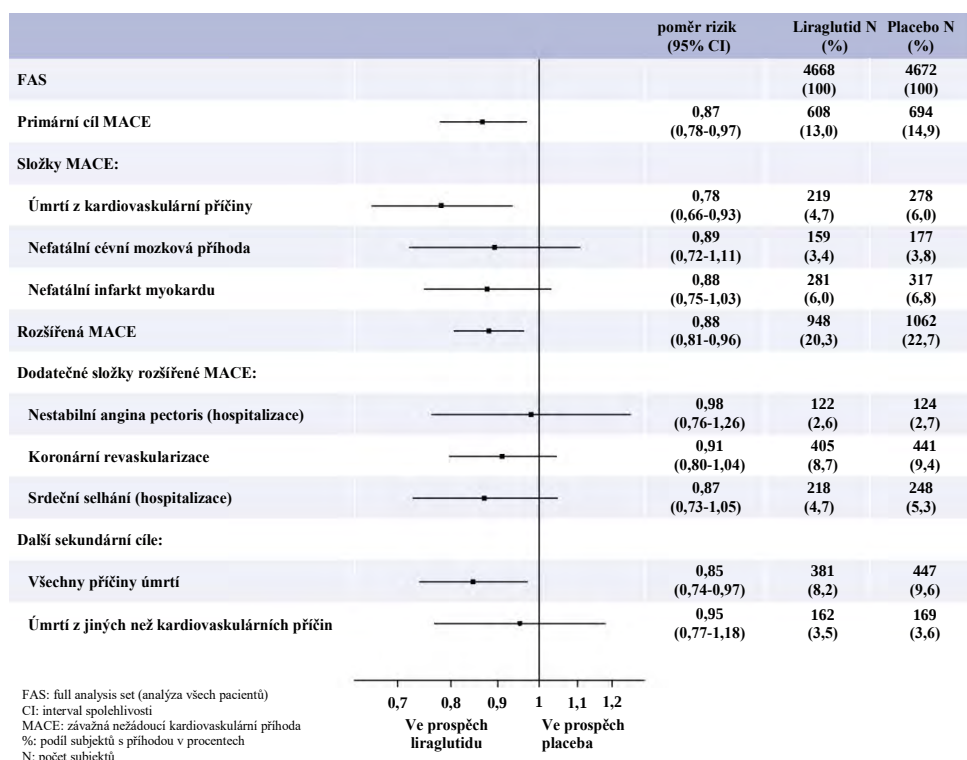
- Kardiovaskulární bezpečnost

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, dvojité 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_{1c} 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/m². 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_{1c} oproti výchozí hodnotě do 36. měsíce oproti placebu (-1,16 % oproti -0,77 %; odhadovaný léčebný rozdíl [ETD] -0,40 % [-0,45; -0,34]).

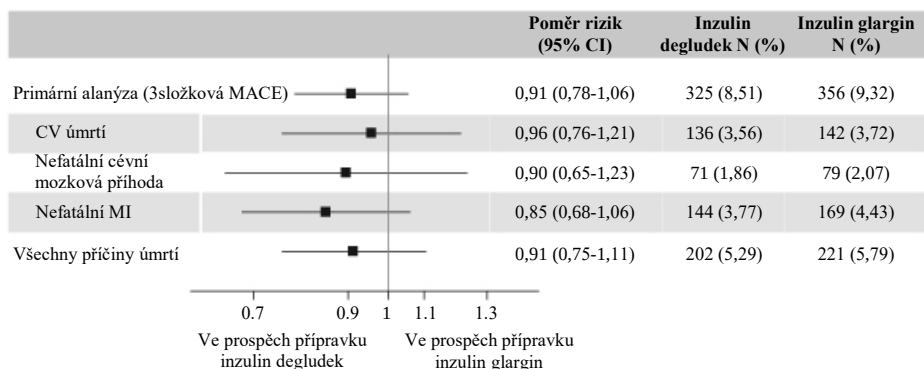
Inzulín-degludek (Tresiba)

Studie DEVOTE byla randomizovaná, dvojité 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 inzulin-degludeku v porovnání s inzulin-glarginem. Kardiovaskulární bezpečnost inzulin-degludeku ve srovnání s inzulin-glarginem byla potvrzena (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (obr. 7).

Výchozí hodnota HbA_{1c} byla u obou léčených skupin 8,4 % a po 2 letech byla hodnota HbA_{1c} u inzulin-degludeku i inzulinu-glargin 7,5 %.



N: počet subjektů s první příhodou potvrzenou EAC po dobu trvání studie. %: Procento subjektů s první příhodou potvrzenou EAC, vztaheno 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 inzulinu/funkce beta buněk

Přípravek Xultophy v porovnání s inzulin-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 inzulinu ve srovnání s inzulin-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 inzulin-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 placeba 3,2 mmHg. Rozdíly nebyly statisticky významné. Ve třech studiích s pacienty nedostatečně kompenzovanými léčbou bazálním inzulinem došlo ke snížení systolického krevního tlaku: u přípravku Xultophy o 5,4 mmHg a 1,7 mmHg u inzulin-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 inzulin-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 inzulin-glarginu 100 U s inzulin-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 inzulin-degludeku a liraglutidu při podávání v podobě přípravku Xultophy nebyla v porovnání se samostatnými injekcemi inzulin-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 inzulin-degludeku nebo liraglutidu.

Absorpce

Celková expozice inzulin-degludekem po podávání přípravku Xultophy byla ekvivalentní v porovnání s inzulin-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 inzulin-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 inzulin-degludeku a liraglutidu je dosaženo za 2-3 dny každodenní aplikace.

Distribuce

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

Biotransformace

Inzulin-degludek

Odbourávání inzulin-degludeku je podobné jako u humánního inzulinu; všechny vzniklé metabolity jsou inaktivní.

Liraglutid

Během 24 hodin po podání jednorázové dávky radioaktivně značeného liraglutidu s [^3H] 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 inzulin-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

Inzulin-degludek

Mezi zdravými subjekty a pacienty s poruchou funkce ledvin nebyly zjištěny rozdíly ve farmakokinetice inzulin-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

Inzulin-degludek

Mezi zdravými subjekty a pacienty s poruchou funkce jater nebyly zjištěny rozdíly ve farmakokinetice inzulin-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 inzulin-degludeku/liraglutidu zahrnoval pivotní studie kombinační toxicity trvající až 90 dnů u jediného relevantního druhu (potkani 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 inzulin-degludek/liraglutid ke zhodnocení kancerogeneze, mutogeneze či snížení fertility. Následující údaje jsou založeny na studiích s inzulin-degludekem a liraglutidem použitých jednotlivě.

Inzulin-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 inzulin-degludeku je nezměněný ve srovnání s tímto poměrem pro humánní inzulin.

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 redukovaný 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 uchování

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 uchování 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

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A
VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologických léčivých látek

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci poskytne před uvedením přípravku na trh edukační materiály určené všem lékařům a zdravotním sestrám, u nichž se předpokládá, že budou zapojeni do léčby a péče o diabetické pacienty, a rovněž všem lékárníkům, u nichž se předpokládá, že budou přípravek Xultophy vydávat.

Držitel rozhodnutí o registraci musí před distribucí edukačních materiálů v příslušném členském státě nechat odsouhlasit konečný obsah a způsob distribuce edukačních materiálů společně s komunikačním plánem příslušnou národní agenturou členského státu.

Účelem edukačních materiálů je zvýšit povědomí o skutečnosti, že přípravek Xultophy obsahuje fixní kombinaci inzulin-degludeku a liraglutidu (založeného na bázi GLP-1), aby se tak minimalizovalo riziko chyb v medikaci při používání přípravku Xultophy.

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby zdravotničtí pracovníci byli informováni o tom, že všichni pacienti, kterým byl předepsán přípravek Xultophy, musí být před předepsáním či vydáním přípravku Xultophy proškoleni ve správném používání předplněného pera.

Edukační materiály musí obsahovat:

- Souhrn údajů o přípravku a příbalovou informaci
- Informační brožurku pro zdravotnické pracovníky, která musí obsahovat následující klíčové údaje:
 - tento přípravek obsahuje fixní kombinaci inzulin-degludeku s liraglutidem (založeného na bázi GLP-1), což představuje nový způsob pohledu na léčbu pacientů s diabetem mellitem 2. typu. V tomto kontextu je nutno zdůraznit příslušná opatření, jak jsou uvedena v souhrnu údajů o přípravku.
 - jasné vysvětlení dávkování přípravku a objasnění významu pojmu „dávkovací jednotka“ ve vztahu k dávce každé jednotlivé složky v této dávkovací jednotce
 - nutnosti hlásit všechny chyby v medikaci bez ohledu na to, zda měly za následek nežádoucí účinek či nikoliv.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xultophy 100 jednotek/ml + 3,6 mg/ml injekční roztok
inzulin-degludek + liraglutid

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 300 jednotek inzulin-degludeku a 10,8 mg liraglutidu ve 3 ml roztoku
1 ml roztoku obsahuje 100 jednotek inzulin-degludeku a 3,6 mg liraglutidu.
Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulin-degludeku a 0,036 mg liraglutidu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Glycerol, fenol, dihydrát zinkum-acetátu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (pro úpravu pH)
a voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1x3 ml
3x3 ml
5x3 ml

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Doporučeno k použití s jednorázovými jehlami NovoTwist nebo NovoFine
Jehly nejsou součástí balení
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Používejte pouze čirý bezbarvý roztok
Určeno k použití pouze jednou osobou
Nenatahujte roztok z pera

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

Po prvním otevření: spotřebujte do 21 dnů

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Po prvním otevření: uchovávejte při maximální teplotě do 30 °C nebo uchovávejte v chladničce

Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po každé aplikaci jehlu zlikvidujte

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/14/947/001 1 předplněné pero

EU/1/14/947/002 3 předplněná pera

EU/1/14/947/003 5 předplněných per

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Xultophy

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Xultophy 100 jednotek/ml + 3,6 mg/ml injekční roztok
inzulin-degludek + liraglutid
Subkutánní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 ml

6. JINÉ

Novo Nordisk A/S

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

ŠTÍTEK SKUPINOVÉHO BALENÍ (s blue boxem)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xultophy 100 jednotek/ml + 3,6 mg/ml injekční roztok
inzulin-degludek + liraglutid

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 300 jednotek inzulin-degludeku a 10,8 mg liraglutidu ve 3 ml roztoku
1 ml roztoku obsahuje 100 jednotek inzulin-degludeku a 3,6 mg liraglutidu
Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulin-degludeku a 0,036 mg liraglutidu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Glycerol, fenol, dihydrát zinkum-acetátu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (pro úpravu pH)
a voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Skupinové balení: 10 předplněných per o obsahu 3 ml (2 balení po 5 perech)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Doporučeno k použití s jednorázovými jehlami NovoTwist nebo NovoFine
Jehly nejsou součástí balení
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Používejte pouze čirý bezbarvý roztok
Určeno k použití pouze jednou osobou
Nenatahujte roztok z pera

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

Po prvním otevření: spotřebujte do 21 dnů

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Po prvním otevření: uchovávejte při maximální teplotě do 30 °C nebo uchovávejte v chladničce

Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po každé aplikaci jehlu zlikvidujte

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/14/947/004 10 (2x5) předplněných per

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Xultophy

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA SKUPINOVÉHO BALENÍ (bez blue boxu)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Xultophy 100 jednotek/ml + 3,6 mg/ml injekční roztok
inzulin-degludek + liraglutid

2. OBSAH LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedno předplněné pero obsahuje 300 jednotek inzulín-degludeku a 10,8 mg liraglutidu ve 3 ml roztoku
1 ml roztoku obsahuje 100 jednotek inzulín-degludeku a 3,6 mg liraglutidu.
Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulín-degludeku a 0,036 mg liraglutidu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Glycerol, fenol, dihydrát zinku-acetátu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (pro úpravu pH)
a voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

5 předplněných per o obsahu 3 ml. Součást skupinového balení, nelze prodávat odděleně

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Doporučeno k použití s jednorázovými jehlami NovoTwist nebo NovoFine
Jehly nejsou součástí balení
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci
Subkutánní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Používejte pouze čirý bezbarvý roztok
Určeno k použití pouze jednou osobou
Nenatahujte roztok z pera

8. POUŽITELNOST

Použitelné do

Po prvním otevření: spotřebujte do 21 dnů

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Po prvním otevření: uchovávejte při maximální teplotě do 30 °C nebo uchovávejte v chladničce

Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po každé aplikaci jehlu zlikvidujte

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/14/947/004 10 (2x5) předplněných per

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Xultophy

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM**

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Xultophy 100 jednotek/ml + 3,6 mg/ml injekční roztok inzulin-degludek + liraglutid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Xultophy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xultophy používat
3. Jak se přípravek Xultophy používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Xultophy uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Xultophy a k čemu se používá

K čemu se přípravek Xultophy používá

Přípravek Xultophy se používá ke zlepšení hladin glukózy (cukru) v krvi u dospělých pacientů s diabetem mellitem (cukrovkou) 2. typu. Diabetes se u člověka rozvine tehdy, když jeho tělo:

- nevytváří dostatek inzulínu ke kontrole hladiny cukru v krvi, nebo
- není schopno inzulín řádně využít.

Jak přípravek Xultophy působí

Přípravek Xultophy obsahuje dvě léčivé látky pomáhající tělu kontrolovat hladinu cukru v krvi:

- inzulín-degludek - dlouhodobě působící bazální inzulín, který snižuje hladiny cukru v krvi.
- liraglutid – „analog GLP-1“, který pomáhá tělu vytvářet větší množství inzulínu během jídel a snižuje množství cukru, který tělo vytváří.

Přípravek Xultophy a perorální přípravky k léčbě diabetu

Přípravek Xultophy se používá s perorálními antidiabetiky (například metforminem, pioglitazonem a deriváty sulfonylurey). Předepisuje se v případě, že tyto léky (používané samostatně nebo s léčbou GLP-1 či s bazálním inzulínem) dostatečně nekontrolují hladiny cukru v krvi.

Pokud se léčíte přípravky GLP-1

Před zahájením léčby přípravkem Xultophy musíte ukončit léčbu přípravky GLP-1.

Pokud užíváte inzulín

Před zahájením léčby přípravkem Xultophy musíte ukončit léčbu inzulínem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Xultophy používat

Nepoužívejte přípravek Xultophy

- jestliže jste alergický(á) na inzulín-degludek nebo liraglutid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Xultophy se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Pokud také užíváte deriváty sulfonylurey (například glimepirid nebo glibenklamid), může vám lékař v závislosti na hladinách cukru v krvi doporučit snížení dávky derivátů sulfonylurey.
- Přípravek Xultophy nepoužívejte, pokud máte diabetes mellitus 1. typu nebo máte-li „ketoacidózu“ (stav, kdy dochází k nahromadění kyseliny v krvi).
- Použití přípravku Xultophy se nedoporučuje pacientům se zánětlivým onemocněním střev nebo opožděným vyprazdňováním žaludku (diabetická gastroparéza).
- Pokud víte, že máte podstoupit chirurgický zákrok, při němž budete v anestezii (uspání), informujte lékaře, že používáte přípravek Xultophy.

Při používání přípravku Xultophy věnujte zvláštní pozornost následujícím okolnostem:

- nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie) - máte-li nízkou hladinu cukru v krvi, postupujte dle instrukcí v bodě 4 „Nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie)“.
- vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykemie) - máte-li vysokou hladinu cukru v krvi, postupujte dle instrukcí v bodě 4 „Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykemie)“.
- Zajištění použití správného léčivého přípravku - před každou aplikací vždy zkontrolujte štítek pera, abyste zamezil(a) náhodné záměně přípravku Xultophy s jiným lékem.

Důležité okolnosti, o kterých musíte vědět, než začnete tento přípravek používat:

Sdělte svému lékaři, pokud:

- máte problémy s očima. Rychlé zlepšení kontroly hladiny cukru v krvi může na krátkou dobu zhoršit problémy s očima způsobené diabetem. Dlouhodobé zlepšení kontroly hladiny cukru v krvi může problémy s očima zmírnit.
- máte nebo jste měl(a) onemocnění štítné žlázy.

Důležité okolnosti, o kterých musíte vědět, když tento přípravek používáte:

- pokud máte silné bolesti břicha, které neustupují, sdělte to svému lékaři. Mohla by to být známka zánětu slinivky (akutní pankreatitidy).
- dehydratace (ztráta tekutin). Může k ní dojít, pokud pociťujete nevolnost nebo zvracíte nebo máte průjem. Je důležité pít velké množství tekutin, aby se dehydratace zastavila.

Změny kůže v místě vpichu

Místo vpichu má být obměňováno, aby se pomohlo zabránit změnám tukové tkáně pod kůží, například zesílení kůže, ztenčení kůže nebo hrbolky pod kůží. Pokud injekci aplikujete do oblasti s hrbolky nebo ztenčené či zesílené oblasti, inzulin nemusí dostatečně dobře působit (viz bod 3 Jak se přípravek Xultophy používá). Kontaktujte svého lékaře, pokud si všimnete jakýchkoli změn kůže v místě vpichu. Pokud v současnosti aplikujete injekce do těchto dotčených oblastí, kontaktujte svého lékaře, než začnete s aplikací do jiné oblasti. Váš lékař Vám může doporučit, abyste pečlivě kontrolovali hladinu cukru v krvi a upravili dávku inzulinu nebo dalších antidiabetik.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem ani dospívajícím. S podáváním přípravku Xultophy dětem a dospívajícím mladším 18 let nejsou žádné zkušenosti.

Další léčivé přípravky a přípravek Xultophy

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Některé léky ovlivňují hladinu cukru v krvi, a proto může být zapotřebí změnit dávku přípravku Xultophy.

Seznam nejběžnějších léčivých přípravků, které mohou ovlivnit vaši léčbu přípravkem Xultophy, je uveden níže.

Vaše hladina cukru v krvi se může snížit, pokud užíváte:

- jiné přípravky k léčbě diabetu (tablety nebo injekce)
- sulfonamidy - k léčbě infekcí
- anabolické steroidy - jako například testosteron
- beta-blokátory - k léčbě vysokého krevního tlaku. Mohou ztížit rozeznání varovných příznaků nízké hladiny cukru v krvi (viz bod 4 „Varovné příznaky nízké hladiny cukru v krvi - mohou se objevit náhle“)
- kyselinu acetylsalicylovou (a léčivé přípravky zvané salicyláty) - k úlevě od bolesti nebo ke snížení mírné horečky
- inhibitory monoaminoxidázy (MAO) - k léčbě deprese
- inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) - k léčbě některých potíží se srdcem nebo vysokého krevního tlaku.

Vaše hladina cukru v krvi se může zvýšit, pokud užíváte:

- danazol - léčivý přípravek ovlivňující ovulaci
- perorální antikoncepci - pilulky ke kontrole početí
- hormony štítné žlázy - k léčbě onemocnění štítné žlázy
- růstový hormon - při nízkých hladinách růstového hormonu
- léčivé přípravky zvané „glukokortikoidy“ jako například kortizon - k léčbě zánětů
- léčivé přípravky zvané „sympatomimetika“ jako například epinefrin (adrenalin), salbutamol nebo terbutalin - k léčbě astmatu
- tablety na odvodnění zvané „thiazidy“ - k léčbě vysokého krevního tlaku nebo pokud tělo zadržuje příliš velké množství vody (retence vody).

Oktreotid a lanreotid - používané k léčbě akromegalie (vzácné onemocnění spočívající v příliš vysoké hladině růstového hormonu). Tyto léky mohou zvyšovat nebo snižovat hladinu cukru v krvi.

Pioglitazon - tablety používané k léčbě onemocnění diabetes mellitus 2. typu. U některých pacientů s dlouhodobým onemocněním diabetem 2. typu a srdečním onemocněním či prodělanou cévní mozkovou příhodou, kteří byli léčeni pioglitazonem a inzulínem, došlo k rozvoji srdečního selhání. Ihned informujte ošetřujícího lékaře, pokud pocítíte příznaky srdečního selhání, jako jsou neobvyklá dušnost nebo rychlý nárůst hmotnosti či lokalizovaný otok (edém).

Warfarin nebo jiné látky k ředění krve - léčivé přípravky používané k prevenci tvorby krevních sraženin. Sdělte svému lékaři, pokud užíváte warfarin nebo jiné látky k ředění krve, neboť u vás může být zapotřebí častěji provádět krevní testy sloužící ke změření srážlivosti krve (parametr zvaný „International Normalised Ratio – Mezinárodní normalizovaný poměr“ neboli test INR).

Přípravek Xultophy s alkoholem

Pokud pijete alkohol, může se vaše potřeba přípravku Xultophy změnit. Vaše hladina cukru v krvi se může jak zvýšit, tak snížit. Měl(a) byste si proto hladinu cukru v krvi kontrolovat častěji, než obvykle.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, přípravek Xultophy nepoužívejte. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, sdělte to svému lékaři. Není známo, zda přípravek Xultophy ovlivňuje dítě.

Pokud kojíte, přípravek Xultophy nepoužívejte. Není známo, zda přípravek Xultophy přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Vaše schopnost řídit dopravní prostředky nebo používat jakékoli nástroje či stroje může být ovlivněna, pokud máte hladinu cukru v krvi nízkou nebo vysokou. Pokud je hladina cukru v krvi nízká nebo vysoká, může být ovlivněna vaše schopnost soustředit se nebo reagovat. To může být nebezpečné pro vás nebo ostatní. Zeptejte se svého lékaře, jestli můžete řídit dopravní prostředky, pokud:

- máte často nízkou hladinu cukru v krvi,
- máte potíže rozpoznat stav s nízkou hladinou cukru v krvi

Důležitá informace o některých složkách přípravku Xultophy

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

3. Jak se přípravek Xultophy používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Pokud jste nevidomý(á) či slabozraký(á) a nejste schopen(schopna) přečíst údaje na počítadle dávky vašeho pera, nepoužívejte je bez pomoci. Požádejte o pomoc druhou osobu, která má dobrý zrak a zkušenosti s používáním předplněného pera Xultophy.

Váš lékař vám sdělí:

- kolik přípravku Xultophy budete každý den potřebovat,
- kdy si máte zkontrolovat hladinu cukru v krvi,
- jak si nastavit dávku.

Dávka přípravku Xultophy se podává po „dávkovacích jednotkách“. Počítadlo dávky na peru ukazuje počet dávkovacích jednotek.

Čas podání dávky

- Přípravek Xultophy si aplikujte jednou denně, pokud možno každý den ve stejnou dobu. Vyberte si denní dobu, která vám bude nejlépe vyhovovat.
- Pokud si nemůžete přípravek Xultophy aplikovat každý den ve stejnou dobu, lze ho podat během dne v jiném čase. Ujistěte se, že mezi dávkami uplynulo minimálně 8 hodin.
- Přípravek Xultophy si nemusíte aplikovat s jídlem.
- Při nastavení dávky a její úpravě postupujte vždy dle pokynů svého lékaře.
- Pokud chcete svou obvyklou stravu změnit, domluvte se nejprve se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jelikož změna ve stravování může změnit vaši potřebu přípravku Xultophy.

Jak zacházet s přípravkem Xultophy

Přípravek Xultophy je předplněné dávkovací pero.

- Přípravek Xultophy se podává po „dávkovacích jednotkách“. Počítadlo dávky na peru ukazuje počet dávkovacích jednotek.
- Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulin-degludeku a 0,036 mg liraglutidu.
- Maximální denní dávka přípravku Xultophy je 50 dávkovacích jednotek (50 jednotek inzulin-degludeku a 1,8 mg liraglutidu).

Důkladně si přečtěte „Pokyny k použití“ na druhé straně této příbalové informace a používejte pero podle návodu.

Před aplikací přípravku vždy zkontrolujte štítek pera, abyste se ujistil(a), že používáte správné pero.

Jak si aplikovat injekci

Před prvním použitím přípravku Xultophy vám váš lékař nebo zdravotní sestra ukážou, jak si injekci aplikovat.

- Přípravek Xultophy se podává jako injekce pod kůži (subkutánně). Neaplikujte jej do žíly nebo svalu.
- Nejlepší místa k aplikaci jsou přední strana stehen, horní části paží nebo přední část pasu (břicho).
- Místo v oblasti, kam injekci podáváte, denně měňte, aby se snížilo riziko vzniku bouliček nebo důlků v kůži (viz bod 4).
- Pro každou aplikaci vždy použijte novou jehlu. Opakované používání jehel může zvýšit riziko ucpání jehel, což může vést k nepřesnému dávkování. Po každém použití jehlu bezpečně zlikvidujte.
- Abyste zamezil(a) chybám v dávkování a možnému předávkování, nepoužívejte injekční stříkačku k vytážení roztoku z pera.

Podrobné pokyny k použití jsou uvedeny na druhé straně této příbalové informace.

Nepoužívejte přípravek Xultophy:

- Pokud je pero poškozeno nebo nebylo uchováváno správně (viz bod 5).
- Pokud roztok, který vidíte v okénku pera, není čirý a bezbarvý.

Použití u starších pacientů (65 let nebo starších)

Přípravek Xultophy lze používat u starších pacientů. Pokud jste však vyššího věku, může být zapotřebí kontrolovat vaši hladinu cukru v krvi častěji. Promluvte si se svým lékařem o změnách v dávkování.

Pokud máte potíže s ledvinami nebo játry

Pokud máte potíže s ledvinami nebo játry, může být zapotřebí hladinu cukru v krvi kontrolovat častěji. Promluvte si se svým lékařem o změnách v dávkování.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xultophy, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Xultophy, než jste měl(a), může vaše hladina cukru v krvi poklesnout na nízkou hodnotu (hypoglykemie) nebo vám může být nevolno nebo můžete zvracet. Máte-li nízkou hladinu cukru v krvi, postupujte dle pokynů v bodě 4 „Nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie)“.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Xultophy

Pokud si zapomenete vzít dávku tohoto přípravku, aplikujte vynechanou dávku ihned po zjištění této skutečnosti. Zajistěte minimální odstup 8 hodin mezi jednotlivými dávkami. Pokud zjistíte, že jste si zapomněl(a) vzít předchozí dávku ve chvíli, kdy je čas si vzít další pravidelnou dávku, dávku nezdvojnásobujte.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Xultophy

Nepřestávejte přípravek Xultophy používat, aniž byste si o tom promluvil(a) se svým lékařem. Pokud přestanete přípravek Xultophy používat, mohlo by to vést k velmi vysoké hladině cukru v krvi, viz informace v bodě 4 „Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykemie)“.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto přípravku mohou nastat následující závažné nežádoucí účinky:

- Nízká hladina cukru v krvi (velmi časté: může se objevit u více než 1 pacienta z 10).
- Pokud vám hladina cukru v krvi poklesne, můžete omdlít (upadnout do bezvědomí). Těžká hypoglykemie může způsobit poškození mozku a může být život ohrožující. Pocítíte-li příznaky nízké hladiny cukru v krvi, učiňte okamžitě opatření k jejímu zvýšení. Postupujte dle pokynů „Nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie)“ uvedených v tomto bodě níže.

- **Závažná alergická reakce (anafylaktická reakce)** (není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit).

Pokud u vás dojde k závažné alergické reakci na kteroukoli ze složek přípravku Xultophy, přestaňte jej používat a ihned vyhledejte svého lékaře. Mezi příznaky závažné alergické reakce patří:

- místní reakce rozšířené na další části těla
- náhle se budete cítit špatně a začnete se potit
- budete mít potíže s dýcháním
- budete mít rychlou tepovou frekvenci nebo závrať.

Změny kůže v místě vpichu:

Pokud vpichujete inzulín do stejného místa na kůži, tuková tkáň se může ztenčit (lipoatrofie) nebo zesílit (lipohypertrofie) (může se projevit až u 1 pacienta ze 100). Hrbolky pod kůží mohou být rovněž způsobeny hromaděním bílkoviny nazývané amyloid (kožní amyloidóza; četnost výskytu není známa). Inzulín nemusí dostatečně dobře působit, pokud injekci aplikujete do oblasti s hrbolky nebo do ztenčené či zesílené oblasti. Těmto změnám kůže lze zabránit střídáním místa vpichu při každé injekci.

Další nežádoucí účinky jsou:

Časté (mohou se projevit až u 1 pacienta z 10)

- Závrať.
- Snížená chuť k jídlu, pocit na zvracení, zvracení, průjem, zácpa, zažívací potíže (dyspepsie), zánět sliznice žaludku (gastritida), bolest břicha, pálení žáhy nebo nadýmání – tyto potíže obvykle po několika dnech nebo týdnech odezní.
- Reakce v místě vpichu. Tyto známky mohou zahrnovat podlitiny, krvácení, bolest, zarudnutí, kopřivku, otok nebo svědění - tyto projevy obvykle po několika dnech odezní. Pokud do několika týdnů nevymizí, navštivte svého lékaře. Pokud začnou být reakce závažné, přestaňte přípravek Xultophy používat a ihned vyhledejte svého lékaře.
- Zvýšení hladin enzymů slinivky břišní (např. lipázy a amylázy).

Méně časté (mohou se projevit až u 1 pacienta ze 100)

- Kopřivka (červené hrbolky na kůži, které mohou někdy svědit).
- Alergické reakce (hypersenzitivita) jako vyrážka, svědění a otok obličeje.
- Dehydratace (ztráta tekutin) - je důležité pít velké množství tekutin, aby se dehydratace zastavila.
- Říhání a větry (flatulence).
- Vyrážka.
- Svědění.
- Zvýšená tepová frekvence.
- Žlučové kameny.
- Zánět žlučníku.
- Změna chuti.

Není známo (četnost nelze z dostupných údajů určit)

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida).
- Opožděné vyprazdňování žaludku.
- Otékání paží nebo dolních končetin (periferní edém) – když začnete lék používat, vaše tělo může zadržovat více vody, než by mělo. To vede k otoku kotníků a dalších kloubů. Tento problém většinou trvá pouze krátce.
- Neprůchodnost střev. Těžká forma zácpy s dalšími příznaky, jako je bolest žaludku, nadýmání, zvracení atd.

Obecné důsledky léčby diabetu

► *Nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie)*

K nízké hladině cukru v krvi může dojít, pokud:

- pijete alkohol
- vaše fyzická aktivita je větší než obvykle
- jíte příliš málo nebo vynecháte jídlo
- použijete příliš mnoho přípravku Xultophy.

Varovné příznaky nízké hladiny cukru v krvi – mohou se objevit náhle

Bolest hlavy, nesrozumitelná artikulace, rychlá tepová frekvence, studený pot, chladná bledá pokožka, pocit na zvracení (nevolnost), pocit velkého hladu, třes, pocit nervozity či obavy, neobvyklá únava, slabost a ospalost nebo zmatenost, potíže s koncentrací, krátkodobé změny vidění.

Co dělat, pokud máte nízkou hladinu cukru v krvi:

- Vezměte si glukózové tablety nebo jinou přesnídávku s vysokým obsahem cukrů – například sladkosti, sušenky nebo ovocnou šťávu (vždy s sebou pro případ potřeby noste glukózové tablety nebo přesnídávku s vysokým obsahem cukrů).
- Pokud je to možné, změřte si hladinu cukru v krvi a odpočívejte. Může být nutné si změřit hladinu cukru v krvi více než jednou. To proto, že ke zlepšení hladiny cukru v krvi nemusí dojít hned.
- Počkejte, dokud příznaky nízké hladiny cukru v krvi neustoupí nebo dokud se hladina cukru v krvi neupraví. Poté pokračujte v léčbě obvyklým způsobem.

Co musí udělat ostatní, když ztratíte vědomí:

Řekněte lidem ve svém okolí, že máte diabetes. Informujte je o tom, k čemu může dojít, pokud vaše hladina cukru v krvi poklesne, včetně rizika ztráty vědomí.

Informujte je, že pokud ztratíte vědomí, musí postupovat následovně:

- otočit vás na bok
- ihned vyhledat lékařskou pomoc
- **nedávat** vám žádné jídlo ani nápoj, jelikož byste se mohl(a) udusit.

Z bezvědomí se můžete zotavit rychleji, pokud dostanete glukagon. Ten může podat pouze osoba, která ví, jak jej použít.

- Pokud dostanete glukagon, budete ihned poté, co nabudete vědomí, potřebovat cukr nebo sladkou přesnídávku.
- Pokud nebudete reagovat na léčbu glukagonem, budete muset být léčen(a) v nemocnici.
- Pokud není děletrvajícím závažným nízká hladina cukru v krvi léčena, může způsobit poškození mozku. To může být krátkodobé, ale i dlouhodobé. Může dokonce způsobit úmrtí.

Promluvte si se svým lékařem, pokud:

- vaše hladina cukru v krvi poklesla do takové míry, že jste ztratil(a) vědomí
- byl vám podán glukagon
- jste již několikrát v poslední době měl(a) nízkou hladinu cukru v krvi, protože dávka přípravku Xultophy, jídla nebo fyzická aktivita může v těchto případech vyžadovat úpravu.

► *Vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykemie)*

Vysoká hladina cukru může nastat, pokud:

- pijete alkohol
- vaše fyzická aktivita je menší než obvykle
- jíte více než obvykle
- máte infekci nebo horečku

- nepoužil(a) jste dostatek přípravku Xultophy, trvale používáte méně přípravku Xultophy, než potřebujete, zapomněl(a) jste přípravek Xultophy použít nebo jste jej přestal(a) používat bez přechozí domluvy se svým lékařem.

Varovné známky vysoké hladiny cukru v krvi – obvykle se objevují postupně

Zrudlá suchá pokožka, pocit ospalosti nebo únavy, sucho v ústech, ovocný (acetonový) zápach dechu, častější močení, pocit žízně, ztráta chuti k jídlu, pocit na zvracení nebo zvracení.

Mohou to být příznaky velmi závažného stavu nazývaného „ketoacidóza“. Jedná se o nahromadění kyseliny v krvi, jelikož tělo odbourává tuk místo cukru. Pokud tento stav není léčen, může vést až k diabetickému kómatu a v konečném důsledku k úmrtí.

Co dělat, pokud máte vysokou hladinu cukru v krvi:

- Otestujte si hladinu cukru v krvi.
- Otestujte krev nebo moč na přítomnost ketonů.
- Ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Xultophy uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku pera a na krabičce za „Použitelné do“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Před otevřením

Uchovávejte v chladničce (2° C - 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení. Chraňte před mrazem.

Během používání

Chraňte před mrazem. Přípravek Xultophy můžete nosit s sebou a uchovávat jej při pokojové teplotě (ne vyšší než 30 °C) nebo v chladničce (2 °C - 8 °C) nejdéle po dobu 21 dnů. Přípravek je nutné 21 dnů po prvním otevření zlikvidovat.

Na předplněném peru mějte nasazený uzávěr vždy, když jej nepoužíváte, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Xultophy obsahuje

- Léčivými látkami jsou inzulín-degludek a liraglutid. Jeden ml roztoku obsahuje 100 jednotek inzulín-degludeku a 3,6 mg liraglutidu. Jedno nepoužité předplněné pero (3 ml) obsahuje 300 jednotek inzulín-degludeku a 10,8 mg liraglutidu.
- Dalšími složkami jsou glycerol, fenol, dihydrát zinku-acetátu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný (k úpravě pH) a voda pro injekci. Informace o sodíku naleznete také v bodě 2 „Důležitá informace o některých složkách přípravku Xultophy“.

Jak přípravek Xultophy vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Xultophy je čirý a bezbarvý roztok.

Velikosti balení: 1, 3, 5 předplněných per a skupinové balení obsahující 10 předplněných per (2 balení po 5) o obsahu 3 ml. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dánsko

Nyní otočte na druhou stranu a přejděte k informacím, jak předplněné pero používat.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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

Pokyny k použití přípravku Xultophy 100 jednotek/ml + 3,6 mg/ml injekční roztok

Před použitím předplněného pera Xultophy si **pečlivě přečtěte tyto pokyny**.

Nepoužívejte pero bez odpovídajícího proškolení lékařem nebo zdravotní sestrou.

Začněte kontrolou svého pera tím, že **se ujistíte, že obsahuje přípravek Xultophy 100 jednotek/ml + 3,6 mg/ml**. Poté si prostudujte následující obrázky a seznamte se se všemi částmi pera a jehly.

Pokud jste nevidomý(á) či slabozraký(á) a nejste schopen(schopna) přečíst údaje na počítadle dávky svého pera, nepoužívejte toto pero bez pomoci. Požádejte o pomoc druhou osobu, která má dobrý zrak a je proškolená v používání předplněného pera Xultophy.

Přípravek Xultophy je léčivý přípravek, který obsahuje inzulin-degludek a liraglutid. Přípravek Xultophy se podává po „dávkovacích jednotkách“. Jedna dávkovací jednotka obsahuje 1 jednotku inzulin-degludeku + 0,036 mg liraglutidu.

Vaše pero je předplněné dávkovací pero. Obsahuje 3 ml roztoku Xultophy. Slouží k aplikaci dávek od:

- 1 dávkovací jednotky
- až po **maximálně 50 dávkovacích jednotek** (50 jednotek inzulin-degludeku + 1,8 mg liraglutidu)

Pero umožňuje podávání dávky v přírůstcích po 1 dávkovací jednotce.

Neprovádějte žádný přepočet své dávky. Nastavený počet dávkovacích jednotek se rovná číslu zobrazenému na počítadle dávky.

Vaše pero je určeno k použití s jednorázovými jehlami NovoTwist nebo NovoFine o délce do 8 mm a tloušťce do 32 G. Jehly nejsou součástí balení.

Důležité upozornění

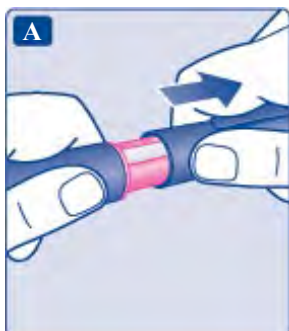
Věnujte těmto poznámkám zvláštní pozornost, neboť jsou důležité pro bezpečné používání pera.

Předplněné pero Xultophy a jehla (příklad)

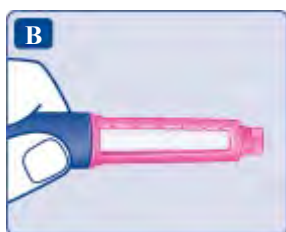


1. Připravte si pero a novou jehlu

- **Zkontrolujte název a barevný štítek pera** a ujistěte se, že obsahuje přípravek Xultophy. To je obzvlášť důležité, pokud užíváte více než jeden typ léku aplikovaného injekčně. Užití špatného léku vám může poškodit zdraví.
- **Sejměte uzávěr pera.**



- **Zkontrolujte, zda je roztok v peru čirý a bezbarvý.** Podívejte se přes okénko pera. Pokud je roztok zakalený, pero nepoužívejte.



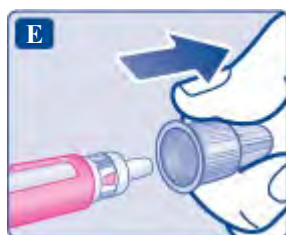
- **Vezměte si novou jehlu a odtrhněte papírový kryt.**



- **Nasadíte jehlu rovně na pero. Našroubujte ji na doraz.**



- **Sejměte vnější kryt jehly a ponechte si jej na později.** Budete jej potřebovat po podání injekce, abyste mohl(a) jehlu bezpečně sejmout z pera.



- **Sejměte vnitřní kryt jehly a vyhodte jej.** Pokud byste se pokusil(a) jej opět nasadit, mohl(a) byste se o jehlu nechtěně píchnout.
Na hrotu jehly se může objevit kapka roztoku. To je zcela normální, i přesto však musíte zkontrolovat průtok.
Nenasazujte na pero novou jehlu, dokud nejste připraven(a) si injekci aplikovat.

- ⚠ **Pro každou aplikaci vždy použijte novou jehlu.**
Tím se může předejít ucpání jehel, kontaminaci, infekci a nepřesnému dávkování.
- ⚠ **Nikdy nepoužívejte ohnuté či poškozené jehly.**



2. Zkontrolujte průtok

- Otočením voliče dávky **zvolte 2 dávkovací jednotky**. Ujistěte se, že počítadlo dávky ukazuje hodnotu 2.
- Počítadlo dávky a ukazatel dávky ukazují, kolik dávkovacích jednotek přípravku Xultophy jste zvolil(a).



- Pero držte s jehlou otočenou směrem nahoru.

Jemně několikrát **klepněte na horní část pera**, aby se nahoře nahromadily vzduchové bubliny.



- **Stiskněte a podržte dávkovací tlačítko**, dokud se počítadlo dávky nevrátí na 0. 0 musí být proti ukazateli dávky. Na hrotu jehly se musí objevit kapka roztoku.

Na špičce jehly může zůstat malá kapka, kterou si však neaplikujete.

Pokud se neobjeví žádná kapka, zopakujte kroky **2A** až **2C**, a to až 6krát. Pokud se stále žádná kapka neobjevuje, vyměňte jehlu a zopakujte kroky **2A** až **2C** ještě jednou.

Pokud se kapka roztoku ani poté neobjeví, pero zlikvidujte a použijte nové.

- ⚠ **Vždy před podáním injekce zkontrolujte, zda se na špičce jehly objeví kapka.** Tak se ujistíte, že roztok protéká. Pokud se neobjeví žádná kapka, **neaplikoval(a) byste si žádný lék**, i když by se počítadlo dávky pohybovalo. **V takovém případě je možné, že došlo k ucpání nebo poškození jehly.**

- ⚠ **Před aplikací injekce je důležité vždy zkontrolovat průtok.** Pokud tak neučiníte, můžete si aplikovat příliš málo léku, nebo dokonce vůbec žádný. To může vést k vysoké hladině cukru v krvi.



3. Nastavení dávky

- Otočením voliče dávky zvolte potřebnou dávku.**
 Počítadlo dávky ukazuje dávku v dávkovacích jednotkách.
 Pokud zvolíte špatnou dávku, můžete ji opravit otočením voliče dávky směrem dopředu nebo dozadu.
 Na peru lze nastavit maximálně 50 dávkovacích jednotek.
 Volič dávky mění počet dávkovacích jednotek.
 Pouze počítadlo dávky a ukazatel dávky ukazují, kolik dávkovacích jednotek na dávku jste zvolil(a).
 Můžete zvolit až 50 dávkovacích jednotek na dávku. Pokud vaše pero obsahuje méně než 50 dávkovacích jednotek, počítadlo dávky se zastaví na počtu zbývajících dávkovacích jednotek.
 Volič dávky cvaká jiným způsobem při otáčení dopředu, zpět nebo přes počet zbývajících dávkovacích jednotek. Cvakání pera nepočítejte.
- ⚠ Před aplikací léku vždy pomocí počítadla dávky a ukazatele dávky zkontrolujte, kolik dávkovacích jednotek jste zvolil(a).**
 Cvakání pera nepočítejte. Pokud si nastavíte a aplikujete špatnou dávku, hladina cukru v krvi vám může stoupnout nebo klesnout.
 Nepoužívejte stupnici pera – ukazuje pouze přibližné zbývající množství roztoku v peru.



Kolik roztoku zbývá?

- Stupnice pera přibližně ukazuje, kolik roztoku v peru zbývá.**



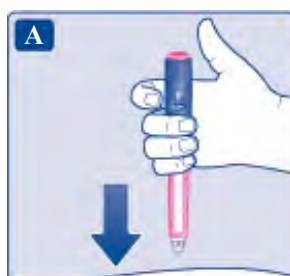
- **Přesné množství zbývajcího roztoku** lze zjistit pomocí počítadla dávky: Otáčejte voličem dávky, dokud se **počítadlo dávky nezastaví**. Pokud se zobrazí hodnota 50, zbývá v peru ještě **alespoň 50** dávkovacích jednotek. Pokud se zobrazí hodnota **nižší než 50**, uvedený počet představuje počet dávkovacích jednotek zbývajcích ve vašem peru.
- Pokud potřebujete více léku, než kolik ve vašem peru zbývá, můžete dávku rozdělit mezi dvě pera.

! Při dělení dávky dávejte velký pozor na správný výpočet. Pokud máte pochybnosti, aplikujte si celou dávku z nového pera. Pokud dávku rozdělíte špatně, aplikujete si příliš málo nebo příliš mnoho léku. To může vaši hladinu cukru v krvi zvýšit nebo snížit.

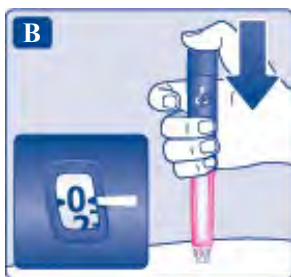


4. Aplikace dávky

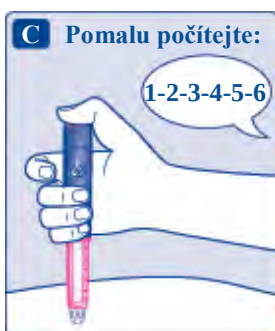
- **Zaved'te jehlu pod kůži**, jak vám ukázal váš lékař nebo zdravotní sestra.
- **Ujistěte se, že vidíte na počítadlo dávky.** Nezakrývejte je prsty. Mohlo by to vést k přerušení aplikace.



- **Stiskněte a podržte dávkovací tlačítko, dokud počítadlo dávky neukazuje 0.** 0 musí být zarovnána s ukazatelem dávky. Můžete uslyšet nebo pocítit cvaknutí.



- Po návratu počítadla dávky na 0 **přidržíte jehlu v kůži a pomalu počítejte do 6.**
- Pokud jehlu vytáhnete dřív, můžete vidět proud roztoku vytékající z hrotu jehly. Pokud se tak stane, nebyla aplikována celá dávka a bude nutné, abyste svou hladinu cukru v krvi kontroloval(a) častěji.



- **Vytáhněte jehlu z kůže.**
Pokud se v místě vpichu objeví krev, jemně na něj zatlačte. Oblast netřete.

Po podání injekce se na konci jehly může objevit kapka roztoku. To je zcela normální a neovlivňuje to vaši dávku.

- ⚠ **Vždy sledujte počítadlo dávky, abyste věděl(a), kolik dávkovacích jednotek podáváte.**
Podržte stisknuté dávkovací tlačítko, dokud počítadlo dávky neukazuje 0. Pokud se počítadlo dávky na 0 nevrátí, nebyla podána celá dávka, což může vést k vysoké hladině cukru v krvi.

Jak lze zjistit, že je jehla ucpaná nebo poškozená?

- Pokud se při nepřerušovaném stisknutí dávkovacího tlačítka na počítadle dávky neobjeví 0, je možné, že jste použil(a) ucpanou nebo poškozenou jehlu.
- V takovém případě jste si **neaplikoval(a) žádný** lék, ačkoli se počítadlo dávky posunulo z původní dávky, kterou jste nastavil(a).

Jak nakládat s ucpanou jehlou?

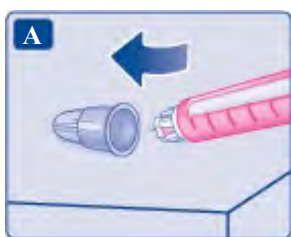
Vyměňte jehlu podle popisu v části 5 a opakujte všechny kroky počínaje od části 1: Připravte si pero a novou jehlu. Ujistěte se, že jste zvolil(a) celou potřebnou dávku.

Nikdy se při aplikaci nedotýkejte počítadla dávky. Může to vést k přerušení aplikace.

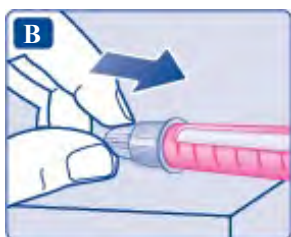


5. Po aplikaci

- Na hladkém povrchu **zaveďte špičku jehly do vnějšího krytu jehly**. Nedotýkejte se při tom jehly ani vnějšího krytu.



- Po zakrytí jehly **opatrně vnější kryt jehly zcela dotlačte**.
- **Odšroubujte jehlu** a opatrně ji zlikvidujte dle pokynů svého lékaře nebo zdravotní sestry.



- **Uzávěr pera nasadíte na pero** po každém použití, aby byl roztok chráněn před světlem.

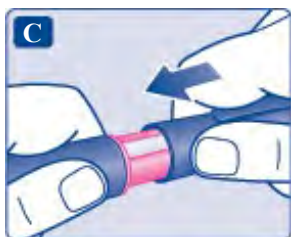
Po každé aplikaci vždy jehlu zlikvidujte. Zajistíte tím použití ostré jehly a zabráníte ucpání jehel. Pokud je jehla ucpaná, **nelze** aplikovat žádný lék.

Prázdné pero **bez** nasazené jehly vyhoďte dle pokynů svého lékaře, zdravotní sestry, lékárníka nebo místních úřadů.

! Nikdy se nepokoušejte nasadit vnitřní kryt jehly zpět na jehlu. Mohl(a) byste se o jehlu píchnout.

! Po každé aplikaci vždy jehlu z pera sejměte.

Tím se může předejít ucpání jehel, kontaminaci, infekci, úniku roztoku a nepřesnému dávkování.



! Další důležité informace

- **Vždy s sebou mějte další pero a nové jehly** pro případ ztráty či poškození.
- Pero a jehly vždy uchovávejte **mimo dohled a dosah ostatních**, zejména pak dětí.
- **Nikdy pero s nikým nesdílejte.** Váš lék by jim mohl poškodit zdraví.
- **Nikdy jehly s nikým nesdílejte.** Mohlo by dojít k přenosu infekce.
- Pečující osoby musí **být při manipulaci s použitými jehlami velice opatrné - aby nedošlo k poranění jehlou a přenesení infekce.**

Péče o pero

- **Pero nenechávejte v autě** ani na jiném místě, kde může být příliš vysoká nebo příliš nízká teplota.
- **Neskladujte pero při 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.