

Xultophy®

M R (F)

Novo Nordisk

Injektionsvätska, lösning 100 E/ml + 3,6 mg/ml

(Klar, färglös, isoton lösning.)

Diabetesmedel. Insuliner och analoger för injektion, långverkande.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Insulin, degludek

Liraglutid

ATC-kod:

A10AE56

Läkemedel från Novo Nordisk omfattas av

Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av
Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast för patienter med typ 2-diabetes som inte nått tillräcklig glykemisk kontroll genom metformin och långverkande insulinbehandling, och när behandling med GLP-1 analog bedöms vara lämplig.

Indikationer

Xultophy är avsett för behandling av vuxna med otillräckligt kontrollerad typ 2-diabetes mellitus för att förbättra den glykemiska kontrollen som ett komplement till kost och motion som tillägg till andra perorala diabetesläkemedel. För studieresultat vad gäller kombinationer, effekt på glykemisk kontroll, samt vilka populationer som studerats, se avsnitt Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot någon av de aktiva substanserna eller något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Xultophy ges en gång dagligen via subkutan administrering. Xultophy kan administreras vid valfri tidpunkt, men lämpligen vid samma tidpunkt varje dag.

Xultophy ska doseras enligt den enskilda patientens behov. Det rekommenderas att optimera den glykemiska kontrollen med hjälp av dosjusteringar utifrån fastande plasmaglukosvärden.

En justering av dosen kan bli nödvändig vid ökad fysisk ansträngning, förändrad diet eller i samband med annan sjukdom.

Om patienten glömmer en dos så ska den tas så snart detta upptäcks. Därefter ska patienten återuppta sitt vanliga

doseringsschema en gång dagligen. Det ska alltid vara minst 8 timmar mellan injektionerna. Detta gäller även då administrering vid samma tidpunkt varje dag inte är möjlig.

Xultophy administreras i dossteg. Ett dossteg innehåller 1 enhet insulin degludek och 0,036 mg liraglutid. Den förfyllda injektionspennan kan ställas in på 1 till 50 dossteg per injektion i steg om ett dossteg. Maximal dygnsdos av Xultophy är 50 dossteg (50 enheter insulin degludek och 1,8 mg liraglutid). Dosräknaren på injektionspennan visar antalet dossteg.

Tilläggsbehandling till peroral glukossänkande läkemedel

Rekommenderad startdos av Xultophy är 10 dossteg (10 enheter insulin degludek och 0,36 mg liraglutid).

Xultophy kan användas som tilläggsbehandling till befintlig peroral diabetesbehandling. Om Xultophy används som tillägg till sulfonureidbehandling bör man överväga att minska dosen av sulfonureiden (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Övergång från GLP-1 receptoragonist

Behandling med GLP-1 receptoragonister ska sättas ut innan behandling med Xultophy påbörjas. Vid övergång från en GLP-1 receptoragonist är den rekommenderade startdosen av Xultophy 16 dossteg (16 enheter insulin degludek och 0,6 mg liraglutid) (se avsnitt Farmakodynamik). Den rekommenderade startdosen får inte överskridas. Vid övergång från en långverkande GLP-1 receptoragonist (t ex en gång per vecka behandling), ska den förlängda verkan tas i beaktan. Behandlingen med Xultophy ska startas vid tidpunkten för när nästa dos av långverkande GLP-1 receptoragonist skulle ha tagits. Noggrann kontroll av

glukosvärden under övergången och de följande veckorna rekommenderas.

Övergång från en insulinregim som innehåller en basinsulinkomponent

Behandling med andra insulinregimer ska sättas ut före behandlingsstart med Xultophy. Vid övergång från en insulinbehandling som innehåller en basinsulinkomponent är den rekommenderade startdosen av Xultophy 16 dossteg (16 enheter insulin degludek och 0,6 mg liraglutid) (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik). Den rekommenderade startdosen får inte överskridas, men kan reduceras för att undvika hypoglykemi i utvalda fall. Noggrann kontroll av glukosvärden under övergången och de följande veckorna rekommenderas.

Särskilda populationer

Äldre patienter (≥ 65 år)

Xultophy kan användas av äldre patienter. Glukosmätningen ska intensifieras och dosen justeras individuellt.

Nedsatt njurfunktion

När Xultophy används hos patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ska glukosmätningen intensifieras och dosen justeras individuellt. Xultophy rekommenderas inte till patienter med terminal njursvikt (se avsnitt Farmakodynamik och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Xultophy kan användas hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Glukosmätning ska intensifieras och dosen justeras individuellt.

På grund av liraglutid-komponenten, rekommenderas inte Xultophy till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatriisk population

Det finns ingen relevant användning av Xultophy för den pediatriiska populationen.

Administreringssätt

Xultophy är endast avsett för subkutan användning. Xultophy får inte administreras intravenöst eller intramuskulärt.

Xultophy administreras subkutant genom injektion i låret, överarmen eller bukväggen. Injektionsställena ska alltid växlas inom samma område för att minska risken för lipodystrofi och kutan amyloidos (se svsnitt 4.4 och 4.8). Ytterligare administreringsinformation finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Xultophy får inte dras upp från den förfyllda pennans cylinderampull till en spruta (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Patienter ska instrueras att alltid använda en ny nål.

Återanvändning av injektionsnålar till insulinpennor ökar risken för tilltäppta nålar, vilket kan leda till under- eller överdosering. I

händelse av tilltänkta nålar, måste patienter följa instruktionerna i bruksanvisningen som medföljer bipacksedeln (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Varningar och försiktighet

Xultophy ska inte användas till patienter med typ 1-diabetes mellitus eller vid behandling av diabetesketoacidosis.

Hypoglykemi

Hypoglykemi kan uppstå om dosen av Xultophy är högre än vad som behövs. En överhoppad måltid eller en oplanerad större fysisk ansträngning kan leda till hypoglykemi. Vid kombination med sulfonureid kan risken för hypoglykemi minskas genom att dosen sulfonureid sänks. Samtidig njur- eller leversjukdom eller sjukdom med påverkan på binjurar, hypofys eller sköldkörtel kan kräva förändring av dosen av Xultophy. Patienter med väsentligt förbättrad blodglukoskontroll, t ex genom intensifierad behandling, kan uppleva att deras vanliga varningssymtom vid hypoglykemi förändras och måste få råd med hänsyn till detta. De vanliga varningssymtomen (se avsnitt Biverkningar) på hypoglykemi kan utebli hos patienter som haft diabetes under lång tid. Den förlängda effekten av Xultophy kan försena återhämtningen från hypoglykemi.

Hyperglykemi

Otillräcklig dosering och/eller avbruten diabetesbehandling kan leda till hyperglykemi och potentiellt till hyperosmolär koma. Om behandling med Xultophy upphör är det viktigt att se till att

anvisningar för initiering av alternativ diabetesbehandling följs. Dessutom kan annan samtidig sjukdom, särskilt infektioner, leda till hyperglykemi och därmed öka behovet av diabetesbehandling. De första symtomen på hyperglykemi kommer vanligtvis gradvis under några timmar eller dagar. De omfattar törst, ökad miktionsfrekvens, illamående, kräkningar, dåsighet, rodnad och torr hud, muntorrhet och nedsatt aptit samt acetonlukande andedräkt.

Administrering av snabbverkande insulin bör övervägas vid allvarlig hyperglykemi. Obehandlad hyperglykemi leder så småningom till hyperosmolär koma/diabetisk ketoacidosis, som är potentiellt letal.

Hud och subkutan vävnad

Patienterna måste instrueras att kontinuerligt växla injektionsställe för att minska risken för lipodystrofi och kutan amyloidosis. Det finns en potentiell risk för fördröjd insulinabsorption och försämrad glykemisk kontroll efter insulininjektioner på ställen där dessa reaktioner förekommer. En plötslig ändring av injektionsställe till ett intakt område har visat sig resultera i hypoglykemi.

Övervakning av blodsockervärdena rekommenderas efter ändring av injektionsställe från ett påverkat område till ett intakt område. Justering av dosen diabetesläkemedel kan också behövas.

Kombination av pioglitazon och insulinpreparat

Fall av hjärtsvikt har rapporterats när pioglitazon använts i kombination med insulinpreparat, särskilt hos patienter med riskfaktorer för att utveckla hjärtsvikt. Detta ska beaktas om man

överbäger kombinationsbehandling med pioglitazon och Xultophy. Om kombinationen används ska patienten observeras med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt, viktuppgång och ödem. Behandlingen med pioglitazon ska sättas ut vid försämring av hjärtsymtomen.

Ögonbesvär

En intensifierad behandling med insulin, en komponent i Xultophy, med en plötslig förbättring av den glykemiska kontrollen kan vara förenad med en tillfällig försämring av diabetisk retinopati, medan förbättrad glykemisk kontroll under lång tid minskar risken för vidareutveckling av diabetisk retinopati.

Bildande av antikroppar

Administrering av Xultophy kan ge upphov till antikroppar mot insulin degludek och/eller liraglutid. I sällsynta fall kan förekomst av dessa antikroppar kräva en justering av dosen av Xultophy för att korrigera en tendens till hyper- eller hypoglykemi. Ett mycket litet antal patienter utvecklade specifika antikroppar mot insulin degludek, antikroppar som korsreagerar med humant insulin eller antikroppar mot liraglutid efter behandling med Xultophy. Uppkomsten av antikroppar har inte förknippats med försämrade effekt av Xultophy.

Akut pankreatit

Akut pankreatit har observerats vid användning av GLP-1-receptoragonister, inklusive liraglutid. Patienter bör informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit. Vid misstanke om

pankreatit bör Xultophy sättas ut; om akut pankreatit bekräftas bör behandling med Xultophy inte återupptas.

Sköldkörtelbiverkningar

Sköldkörtelbiverkningar, såsom struma har rapporterats i kliniska prövningar med GLP-1-receptoragonister, inklusive liraglutid, och särskilt hos patienter med befintlig sköldkörtelsjukdom. Xultophy ska därför användas med försiktighet till dessa patienter.

Inflammatorisk tarmsjukdom eller diabetesrelaterad gastropares

Det finns ingen erfarenhet av behandling med Xultophy hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom eller diabetesrelaterad gastropares. Xultophy rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Dehydrering

Tecken och symtom på dehydrering, inklusive nedsatt njurfunktion och akut njursvikt, har rapporterats i kliniska prövningar med GLP-1-receptoragonister, inklusive liraglutid, som är en komponent i Xultophy. Patienter som behandlas med Xultophy bör informeras om den eventuella risken för dehydrering i samband med biverkningar i magtarmkanalen och vidta åtgärder för att undvika vätskebrist.

Undvika felmedicinering

Patienterna måste instrueras om att alltid kontrollera etiketten på injektionspennan före varje injektion, för att undvika förväxling mellan Xultophy och andra diabetesläkemedel som injiceras.

Patienter måste visuellt kontrollera antalet valda dosenheter på injektionspennans dosräknare. Det är därför ett krav att patienter kan läsa pennans dosräknare för att de ska kunna injicera sig själv. Patienter som är blinda eller har nedsatt syn måste instrueras att alltid få hjälp/assistans av en annan person som har god syn och är tränad i att använda insulinhjälpmedel.

För att undvika feldosering och potentiell överdosering, ska patienter och hälso- och sjukvårdspersonal aldrig använda en spruta för att dra upp läkemedlet från cylinderampullen i den förfyllda pennan.

I händelse av tilltäppta nålar, måste patienter följa instruktionerna som beskrivs i bruksanvisningen som medföljer bipacksedeln (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Populationer som inte har studerats

Övergång till Xultophy från doser med basinsulin < 20 och > 50 enheter har inte studerats.

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet från patienter med kronisk hjärtinsufficiens NYHA-klass IV (New York Heart Association) och Xultophy rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Hjälpämnen

Xultophy innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill natriumfritt.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Xultophy.
Det finns ett antal substanser som kan påverka glukosmetabolismen så att dosen av Xultophy måste justeras.

Följande substanser kan minska behovet av Xultophy:
Antidiabetika, MAO-hämmare, beta-receptorblockerande medel, ACE-hämmare, salicylater, anabola steroider och sulfonamider.

Följande substanser kan öka behovet av Xultophy:
Perorala antikonceptionsmedel, tiazider, glukokortikoider, tyreoidhormoner, sympatomimetika, tillväxthormon och danazol.

Beta-receptorblockerande medel kan maskera symtomen på hypoglykemi.

Oktreotid/lanreotid kan antingen öka eller minska behovet av Xultophy.

Alkohol kan intensifiera eller reducera den hypoglykemiska effekten av Xultophy.

Farmakokinetiska interaktioner

In vitro-data tyder på att både liraglutid och insulin degludek har en låg farmakokinetisk interaktionspotential relaterad till CYP-interaktioner och proteinbindning.

Den korta fördröjningen av magsäckens tömning vid liraglutidbehandling kan påverka absorptionen av perorala läkemedel som administreras samtidigt. Vid interaktionsstudier påvisades ingen kliniskt relevant fördröjning av absorptionen.

Warfarin och andra kumarinderivat

Inga interaktionsstudier har utförts. Det går inte att utesluta en kliniskt relevant interaktion med aktiva substanser med dålig löslighet eller med snävt terapeutiskt index, såsom warfarin. Vid behandlingsstart med Xultophy rekommenderas utökad kontroll av INR-värde för patienter som får warfarin eller andra kumarinderivat.

Paracetamol

Liraglutid ändrade inte den totala exponeringen för paracetamol efter en engångsdos om 1 000 mg. $C_{\max}$ för paracetamol minskade med 31% och medianen av $t_{\max}$ fördröjdes med upp till 15 min. Ingen dosjustering krävs vid samtidig användning av paracetamol.

Atorvastatin

Liraglutid ändrade inte den totala exponeringen för atorvastatin i någon kliniskt relevant utsträckning efter administrering av en engångsdos om 40 mg atorvastatin. Ingen dosjustering krävs

därför vid samtidig användning av atorvastatin. $C_{\max}$ för atorvastatin minskade med 38% och medianen av $t_{\max}$ fördröjdes från 1 till 3 timmar med liraglutid.

Griseofulvin

Liraglutid ändrade inte den totala exponeringen för griseofulvin efter administrering av en engångsdos griseofulvin om 500 mg. $C_{\max}$ för griseofulvin ökade med 37% medan medianen för $t_{\max}$ förblev densamma. Ingen dosjustering krävs vid griseofulvin och andra substanser med låg löslighet och hög permeabilitet.

Digoxin

Administrering av en engångsdos digoxin om 1 mg med liraglutid resulterade i en minskning av AUC-värdet för digoxin med 16%; $C_{\max}$ minskade med 31%. Medianvärdet för tiden till maxkoncentration ($t_{\max}$) för digoxin fördröjdes från 1 till 1,5 timmar. Ingen dosjustering av digoxin krävs baserat på dessa resultat.

Lisinopril

Administrering av en engångsdos lisinopril om 20 mg med liraglutid resulterade i en minskning av AUC-värdet för lisinopril med 15%; $C_{\max}$ minskade med 27%. Medianvärdet för $t_{\max}$ för lisinopril fördröjdes från 6 till 8 timmar med liraglutid. Ingen dosjustering av lisinopril krävs baserat på dessa resultat.

Perorala antikonceptionsmedel

Liraglutid sänkte $C_{\max}$ för etinylestradiol och levonorgestrel med 12% respektive 13% efter administrering av en engångsdos av ett

peroralt preventivmedel. $T_{\max}$ fördröjdes med 1,5 timme med liraglutid för båda substanserna. Ingen kliniskt relevant effekt visades för den totala exponeringen för vare sig etinylestradiol eller levonorgestrel. Den preventiva effekten förväntas därför vara oförändrad vid samtidig administrering av liraglutid.

Graviditet

Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Xultophy, insulin degludek eller liraglutid hos gravida kvinnor. Om en patient önskar bli gravid eller en graviditet inträffar ska behandlingen med Xultophy sättas ut.

Reproduktionsstudier på djur med insulin degludek har inte visat på några skillnader mellan insulin degludek och humant insulin med avseende på embryotoxicitet eller teratogenicitet. Djurstudier med liraglutid har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Risken för människa är okänd.

Amning

Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Xultophy under amning. Det är inte känt om insulin degludek eller liraglutid utsöndras i bröstmjolk. Eftersom erfarenhet saknas ska Xultophy inte användas under amning.

Hos råttor utsöndrades insulin degludek i mjölken. Koncentrationen i mjölken var lägre än i plasma. Djurstudier har visat att utsöndringen av liraglutid och metaboliter med liknande struktur i mjölk är låg. Prekliniska studier med liraglutid har visat en behandlingsrelaterad minskning av den neonatala tillväxten hos diande råttungar.

Fertilitet

Det finns ingen klinisk erfarenhet av Xultophy avseende fertilitet. Reproduktionsstudier på djur med insulin degludek har inte visat några skadliga effekter på fertiliteten. Frånsett en liten minskning av antalet levande implantat tyder djurförsök med liraglutid inte på direkta skadliga effekter på fertiliteten.

Trafik

Patientens koncentrations- och reaktionsförmåga kan försämrats till följd av hypoglykemi. Detta kan innebära en risk i situationer där denna förmåga är särskilt viktig (t ex när man kör bil eller använder maskiner).

Patienter måste rådas att försöka undvika hypoglykemi vid bilkörning. Detta gäller särskilt patienter som ofta drabbas av hypoglykemi eller har svårt att känna igen de tidiga varningssignalerna vid hypoglykemi. I dessa fall bör man överväga lämpligheten av bilkörning.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Det kliniska utvecklingsprogrammet för Xultophy omfattade cirka 1 900 patienter under behandling med Xultophy.

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under behandlingen med Xultophy var hypoglykemi och biverkningar i magtarmkanalen (se avsnittet "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan).

Biverkningslista i tabellform

Biverkningar associerade med Xultophy listas i nedanstående tabell efter organsystem och frekvens. Frekvenskategorierna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar som rapporterades i kontrollerade fas 3-studier

MedDRA klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mindre vanliga	Urticaria
	Mindre vanliga	Överkänslighet
	Ingen känd frekvens	Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hypoglykemi
	Vanliga	Nedsatt aptit
	Mindre vanliga	Dehydrering
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Dysgeusi
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, diarré, kräkningar, förstoppning, dyspepsi, gastrit, magsmärtor, gastroesofagal reflux, sjukdom, bukspänning
	Mindre vanliga	Rapningar, flatulens
	Ingen känd frekvens	Pankreatit (inklusive nekrotiserande pankreatit)

		Fördröjd magsäckstömning
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Kolelitis
	Mindre vanliga	Kolecystit
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Utslag
	Mindre vanliga	Klåda
	Mindre vanliga	Förvärvad lipodystrofi
	Ingen känd frekvens	Kutan amyloidos†
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Reaktion vid injektionsstället
	Ingen känd frekvens	Perifert ödem
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt lipas
	Vanliga	Förhöjt amylas
	Mindre vanliga	Ökad hjärtfrekvens

† Biverkningar rapporterade efter marknadsföring

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypoglykemi

Hypoglykemi kan uppstå om dosen av Xultophy är högre än vad som behövs. Allvarlig hypoglykemi kan leda till medvetslöshet och/eller konvulsioner och kan orsaka tillfällig eller permanent nedsättning av hjärnfunktionen eller till och med dödsfall.

Symtomen på hypoglykemi uppstår vanligtvis plötsligt. De kan omfatta kallsvettningar, sval blek hy, matthet, nervositet eller tremor, oro, ovanlig trötthet eller svaghet, förvirring,

koncentrationssvårigheter, dåsighet, uttalad hunger, synförändringar, huvudvärk, illamående och hjärklappning. Frekvenser för hypoglykemi finns i avsnitt Farmakodynamik.

Allergiska reaktioner

Allergiska reaktioner (manifesterade i form av tecken och symtom som urticaria (0,3 % av de patienter som behandlades med Xultophy), utslag (0,7%), klåda (0,5%) och/eller svullnad i ansiktet (0,2%)) har rapporterats för Xultophy. Ett fåtal fall av anafylaktiska reaktioner med även andra symtom såsom hypotoni, hjärklappning, andnöd och ödem har rapporterats efter att liraglutid godkänts för försäljning. Anafylaktiska reaktioner kan vara potentiellt livshotande.

Biverkningar i magtarmkanalen

Biverkningar i magtarmkanalen kan förekomma oftare i början av behandlingen med Xultophy men avtar vanligtvis efter ett par dagar eller veckor vid fortsatt behandling. Illamående rapporterades hos 7,8% av patienterna och var övergående för de flesta patienter. Andelen patienter som rapporterade illamående per vecka någon gång under behandlingen var lägre än 4%. Diarré och kräkningar rapporterades hos 7,5% respektive 3,9% av patienterna. Frekvensen för illamående och diarré var "Vanliga" för Xultophy och "Mycket vanliga" för liraglutid. Därutöver har förstoppning, dyspepsi, gastrit, magsmärta, gastroesofagal refluxsjukdom, bukspänning, rapningar, flatulens och nedsatt aptit rapporterats hos upp till 3,6% av patienterna under behandling med Xultophy.

Reaktioner vid injektionsstället

Reaktioner vid injektionsstället (inklusive hematom, smärta, blödning, erytem, knutor, svullnad, missfärgning, klåda, värmekänsla samt knöl vid injektionsstället) har rapporterats hos 2,6% av patienterna under behandling med Xultophy. Dessa reaktioner var vanligtvis lindriga och övergående och försvann normalt vid fortsatt behandling.

Hud och subkutan vävnad

Lipodystrofi (inklusive lipohypertrofi, lipoatrofi) och kutan amyloidos kan förekomma vid injektionsstället och fördröja den lokala insulinabsorptionen. Kontinuerlig växling av injektionsställe inom det angivna injektionsområdet kan bidra till att minska eller förhindra dessa reaktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Ökad hjärtfrekvens

En genomsnittlig ökning av hjärtfrekvensen från baseline med 2 eller 3 hjärtslag per minut har observerats i kliniska prövningar med Xultophy. I LEADER-studien befanns inte den ökade hjärtfrekvensen ha någon långsiktig klinisk betydelse för risken för kardiovaskulära händelser med liraglutid (en komponent i Xultophy) (se avsnitt Farmakodynamik).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns endast begränsade data beträffande överdosering av Xultophy.

Hypoglykemi kan utvecklas om patienten får en högre dos av Xultophy än vad som behövs.

- Lindrig hypoglykemi kan behandlas genom peroral administrering av glukos eller med produkter innehållande socker. Det rekommenderas därför att patienter med diabetes alltid bär med sig sockerhaltiga produkter.
- Allvarlig hypoglykemi, där patienten inte klarar att behandla sig själv, kan behandlas med glukagon (0,5–1 mg), som ges intramuskulärt, subkutant eller intranasalt av en person som lärt sig tekniken, eller med glukos som ges intravenöst av läkare eller sjuksköterska. Glukos måste ges intravenöst, om patienten inte svarar på glukagon inom 10–15 minuter. När patienten återfår medvetandet rekommenderas att kolhydrater ges peroralt för att förhindra återfall.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Xultophy är en kombinationsprodukt som består av insulin degludek och liraglutid med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen.

Insulin degludek är ett basinsulin som bildar lösliga multihexamerer vid subkutan injektion. Därmed skapas en depå varifrån insulin degludek långsamt och kontinuerligt absorberas i blodet, vilket ger den jämna och stabila glukossänkande effekten hos insulin degludek med låg dag-till-dag-variation i insulinets effekt.

Insulin degludek binds specifikt till receptorn för humant insulin och ger samma farmakologiska effekt som humant insulin.

Den blodglukossänkande effekten hos insulin degludek beror på att glukosupptaget underlättas då insulin binds till receptorer på muskel- och fettceller, samt på att glukosutsöndring från levern samtidigt hämmas.

Liraglutid är en analog till glukagonliknande peptid 1 (GLP-1-analog) med 97% sekvenshomologi till human GLP-1 som binder till och aktiverar GLP-1-receptorn (GLP-1R). Vid subkutan administrering bygger den fördröjda verkningsprofilen på tre mekanismer: självaggregering som leder till långsam absorption, bindning till albumin samt ökad enzymatisk stabilitet mot dipeptidylpeptidas-IV (DPP-IV) och neutrala endopeptidasenzymer (NEP), vilket leder till lång halveringstid i plasma.

Liraglutid verkar genom en särskild interaktion med GLP-1-receptorer och förbättrar den glykemiska kontrollen genom att sänka nivåerna av fasteglukos och postprandiellt blodglukos. Liraglutid

stimulerar insulinutsöndringen och minskar olämpligt hög utsöndring av glukagon på ett glukosberoende sätt. Det medför att vid höga blodglukosvärden stimuleras insulinutsöndringen och glukagonutsöndringen hämmas. Vid hypoglykemi fungerar det omvänt så att liraglutid minskar insulinutsöndringen och inte hämmar glukagonutsöndringen. I den blodglukossänkande mekanismen ingår även en mindre fördröjning av magsäckens tömning. Liraglutid ger minskad kroppsvikt och kroppsfettmassa genom mekanismer som ger minskad hunger och sänkt energiintag.

GLP-1 är en fysiologisk regulator av aptit och matintag, men den exakta verkningsmekanismen är inte helt känd. I djurstudier ledde perifer administrering av liraglutid till upptag i specifika regioner av hjärnan som är inblandade i aptitreglering, där liraglutid via specifik aktivering av GLP-1R ökade huvudsignaler för mättnad och minskade huvudsignaler för hunger, vilket ledde till en lägre kroppsvikt.

GLP-1-receptorer uttrycks också på specifika ställen i hjärtat, blodkärlen, immunsystemet och njurarna. I musmodeller med ateroskleros förebyggde liraglutid aortaplackprogression och minskade plackinflammation. Liraglutid hade dessutom en fördelaktig effekt på plasmalipider. Liraglutid minskade inte plackstorleken av redan etablerat plack.

Farmakodynamisk effekt

Xultophy har en stabil farmakodynamisk profil med en verkningstid som motsvarar en kombination av verkningsprofilerna för insulin degludek och liraglutid. Därför kan Xultophy administreras en gång

dagligen, vid valfri tidpunkt med eller utan måltid. Xultophy förbättrar den glykemiska kontrollen genom en upprätthållen minskning av fasteplasmaglukos och postprandiellt glukos efter alla måltider.

Minskningen av postprandiellt glukos fastställdes i en 4 timmars delstudie med standardiserad måltidstest av patienter med okontrollerad diabetes som använde metformin enbart eller i kombination med pioglitazon. Xultophy minskade postprandiellt plasmaglukos (medelvärde över 4 timmar) i betydligt högre grad än insulin degludek, medan likartat resultat erhöles jämfört med liraglutid.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt av Xultophy utvärderades i sju randomiserade, kontrollerade, parallell-grupps fas-3-prövningar i olika populationer av försökspersoner med typ 2 diabetes definierade genom tidigare antidiabetika-behandling. Jämförda läkemedelsbehandlingar innefattade basinsulin, behandling med GLP-1-receptoragonist, placebo och en basal bolusregim. Prövningarna pågick under 26 veckor, och mellan 199 till 833 patienter randomiserades till Xultophy. En studie förlängdes till 52 veckor. I samtliga prövningar gavs startdos enligt produktresumén och en titreringsregim med två dosjusteringstillfällen per vecka användes för Xultophy (se Tabell 2). Samma titreringsalgoritm tillämpades för jämförelseläkemedel av basinsulin. I sex prövningar visade Xultophy på kliniska och statistiskt signifikanta förbättringar i glykemisk kontroll jämfört med jämförelseläkemedlen, mätt på glykerat hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), medan en prövning visade på en liknande minskning i HbA_{1c} i båda behandlingsarmarna.

Tabell 2 Titration av Xultophy

Plasmaglukos före frukost*		Dosjustering (två gånger i veckan)
mmol/l	mg/dl	Xultophy (dossteg)
< 4,0	< 72	-2
4,0-5,0	72-90	0
> 5,0	> 90	+2

* Plasmaglukos uppmätt av patienten. I prövningen som undersökte Xultophy i tillägg till sulfonureid var målet 4,0-6,0 mmol/l.

- Glykemisk kontroll

Tilläggsbehandling till perorala glukossänkande läkemedel

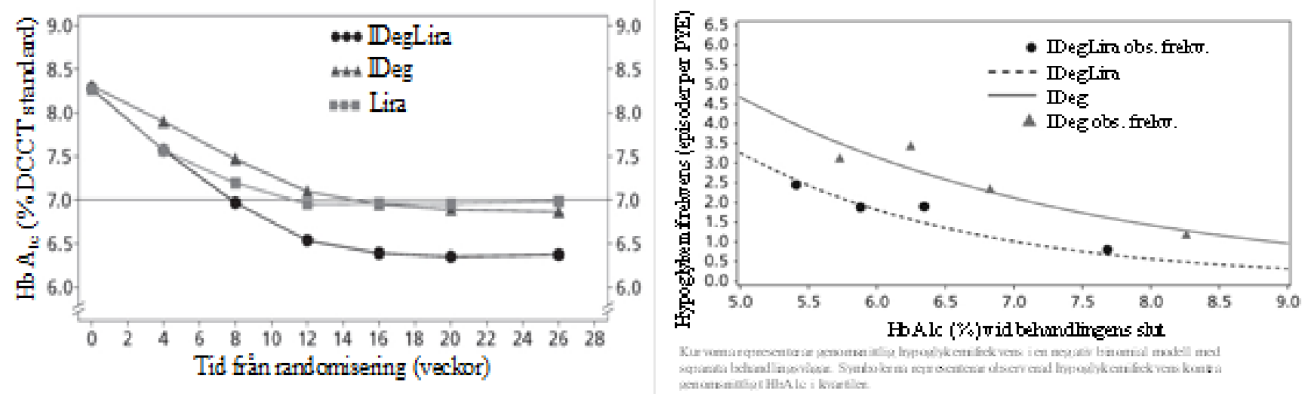
Tillägg av Xultophy till enbart metformin eller i kombination med pioglitazon i en randomiserad, kontrollerad, öppen prövning under 26 veckor resulterade i att 60,4% av de patienter som behandlades med Xultophy uppnådde målet på $HbA_{1c} < 7\%$ DCCT standard utan någon bekräftad episod av hypoglykemi efter 26 veckors behandling. Andelen var betydligt högre än den som observerades med insulin degludek (40,9%, oddskvot 2,28, $p < 0,0001$) och likartad den som observerades med liraglutid (57,7%, oddskvot 1,13, $p = 0,3184$). De viktigaste resultaten av prövningen visas i Figur 1 och Tabell 3.

Frekvensen av bekräftad hypoglykemi var lägre med Xultophy än med insulin degludek oavsett glykemisk kontroll, se Figur 1. Frekvensen per patientår av exponering (andelen patienter i

procent) för allvarlig hypoglykemi, definierad som en episod där patienten behövde hjälp av en annan person, var 0,01 (2 patienter av 825) för Xultophy, 0,01 (2 patienter av 412) för insulin degludek och 0,00 (0 patienter av 412) för liraglutid. Frekvensen för nattliga episoder med hypoglykemi var likartad vid behandling med Xultophy jämfört med insulin degludek.

Patienter som behandlades med Xultophy hade i regel färre gastrointestinala biverkningar än patienter som behandlades med liraglutid. Detta kan bero på att dosökningen av liraglutid komponenten är långsammare under behandlingsstarten vid användning av Xultophy än vid användning av enbart liraglutid.

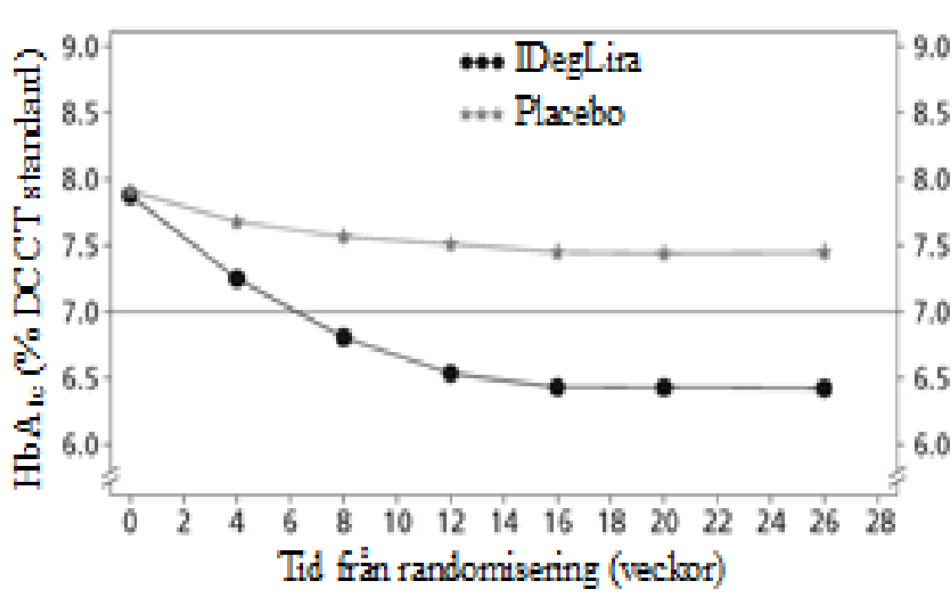
Effekt och säkerhet för Xultophy upprätthölls under upp till 52 veckors behandling. Minskningen av HbA_{1c} från baseline till 52 veckor var 1,84% DCCT standard med Xultophy med en beräknad behandlingsskillnad på -0,65% DCCT standard jämfört med liraglutid ($p < 0,0001$) och -0,46% DCCT standard jämfört med insulin degludek ($p < 0,0001$). Viktminskningen var 0,4 kg med en beräknad behandlingsskillnad mellan Xultophy och insulin degludek på -2,80 kg ($p < 0,0001$). Frekvensen för bekräftad hypoglykemi var fortsatt 1,8 episoder per patientår av exponering med en signifikant lägre total risk för bekräftad hypoglykemi jämfört med insulin degludek.



IDegLira=Xultophy, IDeg=insulin degludek, Lira=liraglutide, obs. frekv.=observerad frekvens, PYE=patientår av exponering

Figur 1 Genomsnittligt HbA_{1c} (% DCCT standard) per behandlingsvecka (vänster) och frekvens för bekräftad hypoglykemi per patientår av exponering kontra genomsnittligt HbA_{1c} (% DCCT standard) (höger) hos patienter med dåligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som behandlades med metformin enbart eller i kombination med pioglitazon

Xultophy som tillägg till sulfonureid enbart eller i kombination med metformin studerades i en 26-veckors randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind prövning. De viktigaste resultaten av prövningen visas i Figur 2 och Tabell 3.



IDegLira=Xultophy

Figur 2 Genomsnittligt HbA_{1c} (% DCCT standard) per behandlingsvecka hos patienter med dåligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som behandlades med sulfonureid enbart eller i kombination med metformin

Frekvensen per patientår av exponering (andelen patienter i procent) av allvarlig hypoglykemi var 0,02 (2 patienter av 288) för Xultophy och 0,00 (0 patienter av 146) för placebo.

Tabell 3 Resultat vid 26-veckor – Tilläggsbehandling till perorala glukossänkande läkemedel

	Tilläggsbehandling till metformin ± pioglitazon			Tilläggsbehandling till sulfonureid ± metfor min	
	Xultophy	Insulin deg ludek	Liraglutid	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146

	Tilläggsbehandling till metformin ± pioglitazon			Tilläggsbehandling till sulfonureid ± metfor min	
HbA _{1c} (% DCCT standard) Baseline→ Prövninge ns slut Genomsnit tlig förändring <i>Beräknad skillnad</i>	8,3→6,4 -1,91	8,3→6,9 -1,44 -0,47 ^{AB} [-0,58; -0,36]	8,3→7,0 -1,28 -0,64 ^{AB} [-0,75; -0,53]	7,9→6,4 -1,45	7,9→7,4 -0,46 -1,02 ^{AB} [-1,18; -0,87]
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} < 7% DCCT standard Alla patienter <i>Beräknad oddskvot</i>	80,6	65,1 2,38 ^B [1,78; 3,18]	60,4 3,26 ^B [2,45; 4,33]	79,2	28,8 11,95 ^B [7,22; 19,77]
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} ≤ 6 ,5% DCCTs tandard	69,7	47,5 2,82 ^B [2,17; 3,67]	41,1 3,98 ^B [3,05; 5,18]	64,0	12,3 16,36 ^B [9,05; 29,56]

	Tilläggsbehandling till metformin ± pioglitazon			Tilläggsbehandling till sulfonureid ± metfor min	
Alla patienter <i>Beräknad oddskvot</i>					
Frekvens av bekräftad hypoglyke mi* per pa tientår av exponerin g (andelen patienter i procent) <i>Beräknad kvot</i>	1,80 (31,9%)	2,57 (38,6%) <i>0,68^{AC} [0,53; 0,87]</i>	0,22 (6,8%) <i>7,61^B [5,17; 11,21]</i>	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1%) <i>3,74^B [2,28; 6,13]</i>
Kroppsvikt (kg) Baseline→ Prövninge ns slut Genomsnit tlig förändring <i>Beräknad skillnad</i>	87,2→86,7 -0,5	87,4→89,0 1,6 <i>-2,22^{AB} [-2,64; -1,80]</i>	87,4→84,4 -3,0 <i>2,44^B [2,02; 2,86]</i>	87,2→87,7 0,5	89,3→88,3 -1,0 <i>1,48^B [0,90; 2,06]</i>

	Tilläggsbehandling till metformin ± pioglitazon			Tilläggsbehandling till sulfonureid ± metfor min	
FPG (mmol/l)	9,2→5,6	9,4→5,8	9,0→7,3	9,1→6,5	9,1→8,8
Baseline→	-3,62	-3,61	-1,75	-2,60	-0,31
Prövninge ns slut		-0,17	-1,76 ^B [2,0		-2,30 ^B [-2,
Genomsnit tlig		[-0,41; 0,0	; -1,53]		72; -1,89]
förändring		7]			
<i>Beräknad skillnad</i>					
Dos vid prövninge ns slut					
Insulin deg	38	53	-	28	-
ludek	1,4	-	1,8	1,0	-
(enheter)					-
Liraglutid		-14,90 ^{AB} [-			
(mg)		17,14;			
<i>Beräknad</i>		-12,66]			
<i>skillnad, in</i>					
<i>sulin deglu</i>					
<i>dek-dos</i>					

Värden vid baseline, prövningens slut och förändring är observerade värden; LOCF (last observation carried forward). Det 95-procentiga konfidensintervallet redovisas i "[]".

*Bekräftad hypoglykemi definieras som allvarlig hypoglykemi (episod där patienten behöver hjälp av en annan person) och/eller

lindrig hypoglykemi (plasmaglukos < 3,1 mmol/l utan hänsyn till symtom)

^A Endpoints med bekräftad bättre effekt för Xultophy än för jämförelseläkemedlet

^B $p < 0,0001$

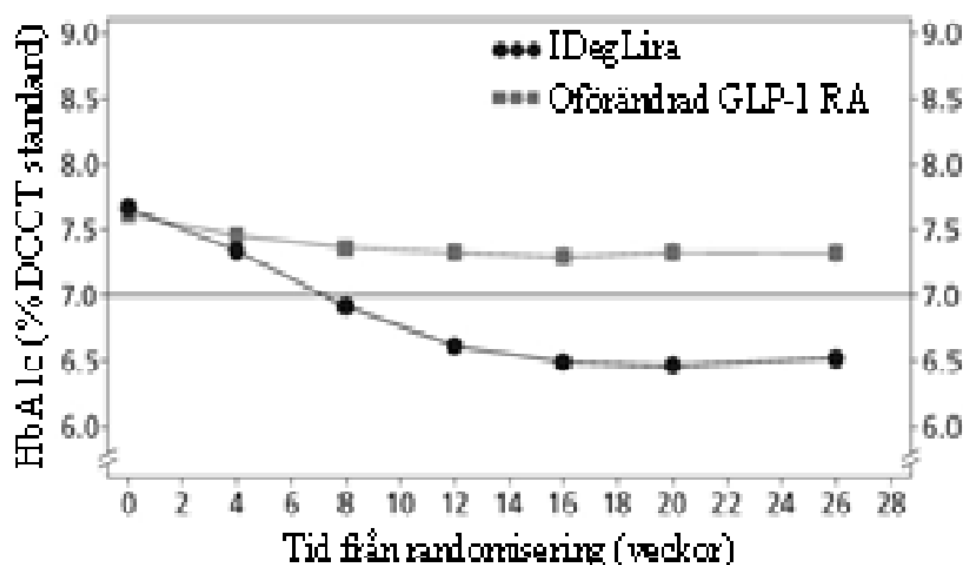
^C $p < 0,05$

I en öppen prövning som jämförde effekt och säkerhet av Xultophy och insulin glargin 100 enheter/ml, båda som tillägg till SGLT2-hämmare ± peroral diabetesbehandling, var Xultophy överlägsen insulin glargin i att reducera genomsnittligt HbA_{1c} efter 26 veckor med 1,9% DCCT standard (från 8,2% DCCT standard till 6,3% DCCT standard) jämfört med 1,7% DCCT standard (från 8,4% DCCT standard till 6,7% DCCT standard) med en beräknad behandlingsskillnad på -0,36% DCCT standard [-0,50; -0,21]. Jämfört med baseline, resulterade Xultophy i en oförändrad genomsnittlig kroppsvikt jämfört med en genomsnittlig viktökning om 2,0 kg för patienter som behandlades med insulin glargin (beräknad behandlingsskillnad -1,92 kg [95% KI: -2,64; -1,19]). Andelen patienter som upplevde allvarlig eller blodglukosbekräftad symtomatisk hypoglykemi var 12,9% i gruppen som behandlats med Xultophy och 19,5% i gruppen som behandlats med insulin glargin (beräknad behandlingskvot 0,42 [95% KI: 0,23; 0,75]). Den genomsnittliga dagliga insulindosen vid prövningens slut var 36 enheter för patienter som behandlats med Xultophy och 54 enheter för patienter som behandlats med insulin glargin.

Övergång från behandling med GLP-1 receptoragonist

Övergång från behandling med GLP-1-receptoragonist till Xultophy jämfört med oförändrad behandling med GLP-1 receptoragonist (

dosering enligt produktresumé), studerades i en 26-veckors randomiserad, öppen prövning med patienter med dåligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som behandlades med enbart GLP-1 receptagonist och metformin (74,2%) eller i kombination med pioglitazon (2,5%), sulfonureid (21,2%) eller båda (2,1%). De viktigaste resultaten av prövningen visas i Figur 3 och Tabell 4.



IDegLira = Xultophy, GLP-1 RA = GLP-1 receptagonist

Figur 3 Genomsnittligt HbA_{1c} (% DCCT standard) per behandlingsvecka hos patienter med dåligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som behandlades med GLP-1 receptagonister

Frekvensen per patientår av exponering (andelen patienter i procent) av allvarlig hypoglykemi var 0,01 (1 patient av 291) för Xultophy och 0,00 (0 patienter av 199) för GLP-1 receptagonister.

Tabell 4 Resultat vid 26-veckor – Övergång från GLP-1 receptagonister

	Övergång från GLP-1 receptoragonist	
.	Xultophy	GLP-1 receptoragonist
N	292	146
HbA_{1c} (% DCCT standard) Baseline→Prövningens slut Genomsnittlig förändring <i>Beräknad skillnad</i>	7,8→6,4 -1,3	7,7→7,4 -0,3 -0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} < 7% DCCT standard Alla patienter <i>Beräknad oddskvot</i>	75,3	35,6 6,84 ^B [4,28; 10,94]
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} ≤ 6.5% DCCT standard Alla patienter <i>Beräknad oddskvot</i>	63,0	22,6 7,53 ^B [4,58; 12,38]
Frekvens av bekräftad hypoglykemi* per patientår av exponering (andelen patienter i procent) <i>Beräknad kvot</i>	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%) 25,36 ^B [10,63; 60,51]
Kroppsvikt (kg)	95,6→97,5	95,5→94,7

	Övergång från GLP-1 receptoragonist	
Baseline→Prövningens slut Genomsnittlig förändring <i>Beräknad skillnad</i>	2,0	-0,8 <i>2,89^B [2,17; 3,62]</i>
FPG (mmol/L) Baseline→Prövningens slut Genomsnittlig förändring <i>Beräknad skillnad</i>	9,0→6,0 -2,98	9,4→8,8 -0,60 <i>-2,64^B [-3,03; -2,25]</i>
Dos vid prövningens slut Insulin degludek (enheter) Liraglutid (mg) <i>Beräknad skillnad, insulin degludek dos</i>	43 1,6	<i>Dosen GLP-1 receptor agonist skulle vara oförändrad jämfört med baseline</i>

Värden vid baseline, prövningens slut och förändring är observerade värden; LOCF (last observation carried forward). Det 95-procentiga konfidensintervallet redovisas i "[]".

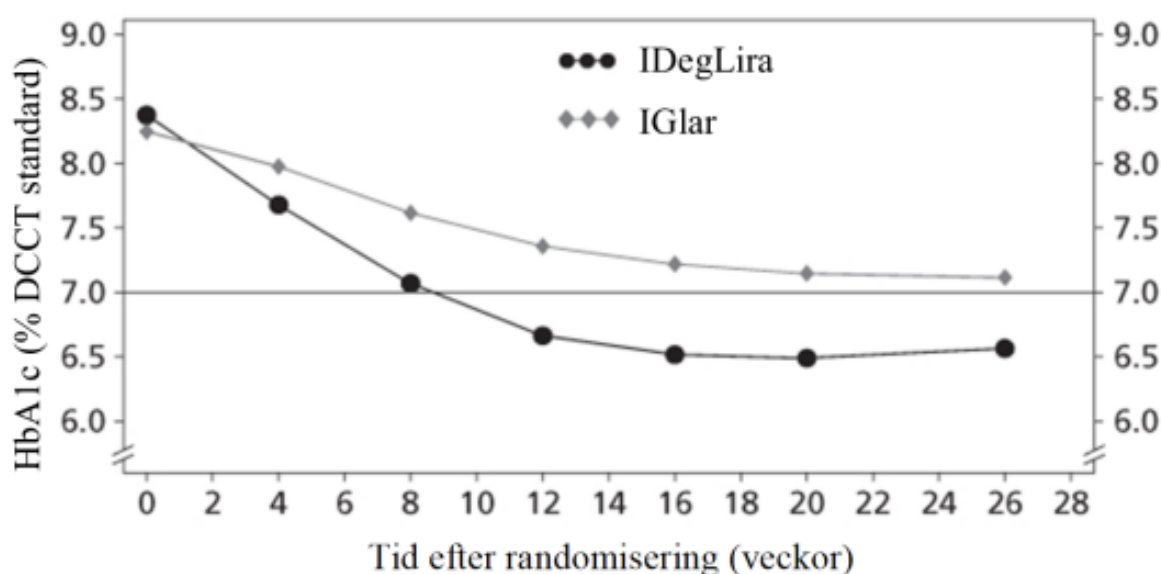
*Bekräftad hypoglykemi definieras som allvarlig hypoglykemi (episod där patienten behöver hjälp av en annan person) och/eller lindrig hypoglykemi (plasmaglukos < 3,1 mmol/l utan hänsyn till symtom)

^A Endpoints med bekräftad bättre effekt för Xultophy än för jämförelseläkemedlet

^B $p < 0,001$

Övergång från basinsulinbehandling

Övergång för patienter från insulin glargin (100 enheter/ml) till Xultophy eller intensifiering av insulin glargin hos patienter, otillräckligt kontrollerade med insulin glargin (20-50 enheter) och metformin, studerades i en 26 veckor lång prövning. Högsta tillåtna dos i prövningen var 50 dossteg för Xultophy medan ingen maximal dos fanns för insulin glargin. 54,3% av de patienter som behandlades med Xultophy uppnådde målet på $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ DCCT standard utan någon bekräftad episod av hypoglykemi jämfört med 29,4% av patienterna som behandlades med insulin glargin (oddskvot 3,24, $p < 0,001$). De viktigaste resultaten av prövningen visas i Figur 4 och Tabell 5.

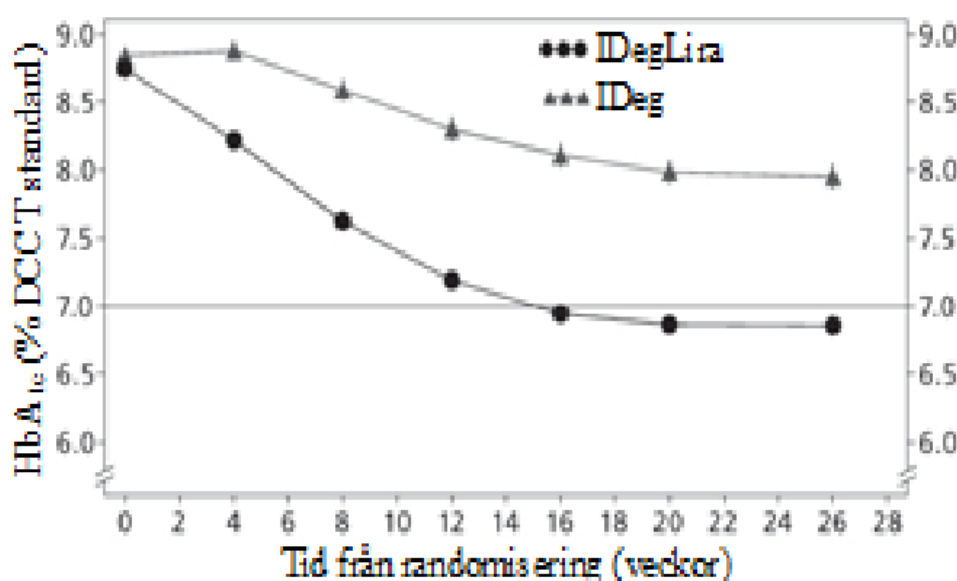


IDegLira=Xultophy, IGlar=insulin glargin

Figur 4 Genomsnittligt HbA_{1c} (% DCCT standard) per behandlingsvecka hos patienter med dåligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som behandlades med insulin glargin

Frekvensen per patientår av exponering (andelen patienter i procent) av allvarlig hypoglykemi var 0,00 (0 patienter av 278) för Xultophy och 0,01 (1 patient av 279) för insulin glargin. Frekvensen för nattliga episoder med hypoglykemi var signifikant lägre med Xultophy jämfört med insulin glargin (beräknad behandlingskvot 0,17, $p < 0,001$).

I en andra 26 veckors randomiserad, dubbelblind prövning hos otillräckligt kontrollerade patienter med basinsulin (20-40 enheter) och metformin enbart eller i kombination med sulfonureid/glinider undersöktes övergången från basinsulin till Xultophy eller insulin degludek. Basinsulin och sulfonureid/glinider sattes ut vid randomiseringen. Högsta tillåtna dos var 50 dossteg för Xultophy och 50 enheter för insulin degludek. 48,7% av patienterna behandlade med Xultophy uppnådde målet på $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ DCCT standard utan någon bekräftad episod av hypoglykemi. Detta var en betydligt högre andel än den som observerades med insulin degludek (15,6%, oddskvot 5,57, $p < 0,0001$). De viktigaste resultaten av prövningen visas i Figur 5 och Tabell 5.



IDegLira=Xultophy, IDeg=insulin degludek

Figur 5 Genomsnittligt HbA_{1c} (% DCCT standard) per behandlingsvecka hos patienter med dåligt kontrollerad diabetes mellitus typ 2 som behandlades med basinsulin

Frekvensen per patientår av exponering (andelen patienter i procent) för allvarlig hypoglykemi var 0,01 (1 patient av 199) för Xultophy och 0,00 (0 patienter av 199) för insulin degludek. Frekvensen för nattliga episoder med hypoglykemi var likartad vid behandling med Xultophy och insulin degludek.

Tabell 5 Resultat vid 26-veckor – Övergång från basinsulin

	Övergång från insulin glargin (100 enheter/ml)			Övergång från basinsulin (NPH, insulin detemir, insulin glargin)	
	Xultophy	Insulin glargin, ingen dosbegränsning		Xultophy	Insulin degludek, högsta tillåtna dos 50 enheter
N	278	279		199	199
HbA_{1c} (% DCCT standard)	8,4→6,6 -1,81	8,2→7,1 -1,13		8,7→6,9 -1,90	8,8→8,0 -0,89

	Övergång från insulin glargin (100 enheter/ml)			Övergång från basinsulin (NPH, insuli n detemir, insulin glar gin)	
Baseline→ Prövninge ns slut Genomsnit tlig förändring <i>Beräknad skillnad</i>		-0,59 ^{AB} [-0 ,74; -0,45]			-1,05 ^{AB} [-1, 25; -0,84]
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} < 7 % DCCT standard Alla patienter <i>Beräknad oddskvot</i>	71,6	47,0 3,45 ^B [2,36 ; 5,05]		60,3	23,1 5,44 ^B [3,4 2; 8,66]
Patienter (%) som uppnår HbA_{1c} ≤ 6, 5% DCCT standard Alla patienter	55,4	30,8 3,29 ^B [2,27 ; 4,75]		45,2	13,1 5,66 ^B [3,3 7; 9,51]

	Övergång från insulin glargin (100 enheter/ml)			Övergång från basinsulin (NPH, insuli n detemir, insulin glar gin)	
<i>Beräknad oddskvot</i>					
Frekvens av bekräftad hypoglyke mi* per pa tientår av exponerin g (patienter i procent) <i>Beräknad kvot</i>	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%) <i>0,43^{AB} [0, 30; 0,61]</i>		1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%) <i>0,66 [0,39; 1,13]</i>
Kroppsvikt (kg) Baseline→ Prövninge ns slut Genomsnit tlig förändring <i>Beräknad skillnad</i>	88,3→86,9 -1,4	87,3→89,1 1,8 <i>-3,20^{AB} [-3 ,77; -2,64]</i>		95,4→92,7 -2,7	93,5→93,5 0,0 <i>-2,51^B [-3, 21; -1,82]</i>
FPG (mmol/l)	8,9→6,1 -2,83	8,9→6,1 -2,77		9,7→6,2 -3,46	9,6→7,0 -2,58

	Övergång från insulin glargin (100 enheter/ml)			Övergång från basinsulin (NPH, insuli n detemir, insulin glar gin)	
Baseline→ Prövninge ns slut Genomsnit tlig förändring <i>Beräknad skillnad</i>		-0,01 [-0,35; -0, 33]			-0,73 ^C [-1, 19; -0,27]
Dos vid prövninge ns slut Insulin (en heter) Liraglutid (mg) <i>Beräknad skillnad, basinsulin dos</i>	41 1,5	66 ^D - -25,47 ^B [-2 8,90; -22,0 5]		45 1,7	45 - -0,02 [-1,88; 1,8 4]

Värden vid baseline, prövningens slut och förändring är observerade värden LOCF (last observation carried forward). Det 95-procentiga konfidensintervallet redovisas i "[]".

*Bekräftad hypoglykemi definieras som allvarlig hypoglykemi (episod där patienten behöver hjälp av en annan person) och/eller lindrig hypoglykemi (plasmaglukos <3,1 mmol/l utan hänsyn till symtom)

^A Endpoints med bekräftad bättre effekt för Xultophy än för jämförelseläkemedlet

^B $p < 0,0001$

^C $p < 0,05$

^D Genomsnittlig dos insulin glarginföre studiestart var 32 enheter

Behandling med Xultophy jämfört med basal-bolusinsulin regim bestående av basinsulin (insulin glargin 100 enheter/ml) i kombination med bolusinsulin (insulin aspart) studerades i en 26-veckors prövning i patienter med typ 2-diabetes som var dåligt kontrollerade med insulin glargin och metformin. Minskning av HbA_{1c} var liknande i de två grupperna (medelvärde från 8,2% till 6,7% i båda grupperna). I båda grupperna uppnådde 66%–67% HbA_{1c} < 7% DCCT standard. Jämfört med tidpunkten för prövningens start var den genomsnittliga viktnedskningen 0,9 kg för Xultophy och den genomsnittliga viktökningen 2,6 kg för patienter som behandlats med basal-bolusinsulin regim, och den beräknade behandlingsskillnaden var -3,57 kg [95% CI: -4,19; -2,95]. Andelen patienter som upplevde allvarliga eller symtomatiska hypoglykemi er som bekräftats med blodglukosmätning var 19,8% i gruppen med Xultophy och 52,6% i gruppen med basal-bolusinsulin, och den beräknade frekvenskvoten var 0,11 [95% CI: 0,08 -0,17]. Den totala dagliga insulindosen vid prövningens slut var 40 enheter för patienter som behandlades med Xultophy och 84 enheter (52 enheter basinsulin och 32 enheter bolusinsulin) för patienter som behandlades med basal-bolusinsulin regim.

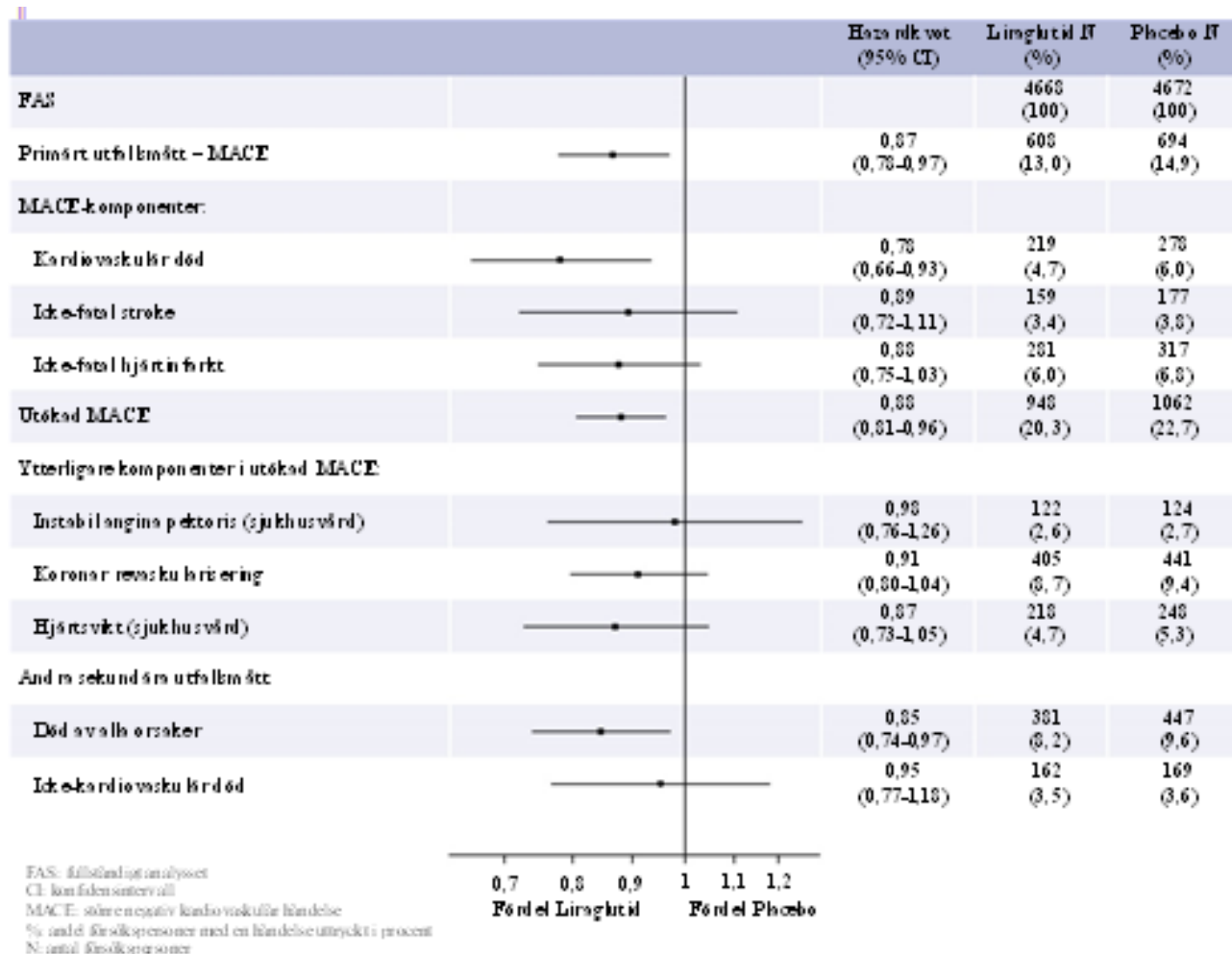
- Kardiovaskulär Säkerhet

Inga kardiovaskulära utfallsstudier har genomförts med Xultophy.

Liraglutid (Victoza)

LEADER-studien (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) var en multicenter, placebokontrollerad, dubbelblind klinisk studie. 9 340 patienter randomiserades till antingen liraglutid (4 668) eller placebo (4 672), båda som tillägg till standardbehandling för HbA_{1c} och kardiovaskulära (CV) riskfaktorer. Primärt utfall eller vital status vid prövningens slut fanns tillgängligt för 99,7% respektive 99,6% av deltagarna som randomiserats till liraglutid och placebo. Observationerna pågick i minst 3,5 år och upp till som längst 5 år. Studiepopulationen innefattade patienter ≥ 65 år (n=4 329) och ≥ 75 år (n=836) och patienter med lätt (n=3 907), måttlig (n=1 934) eller svår (n=224) nedsättning av njurfunktionen. Genomsnittsåldern var 64 år och genomsnittligt BMI var 32,5 kg/m². Genomsnittlig tid med diabetes var 12,8 år.

Primärt utfallsmått var tid från randomisering till första större negativa kardiovaskulära händelse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE): kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, eller icke-fatal stroke. Liraglutid var överlägset bättre på att förebygga MACE jämfört med placebo (Figur 6).



Figur 6: Forest-diagram över analys av typer av individuella kardiovaskulära händelser – population med fullständigt analyserat (FAS)

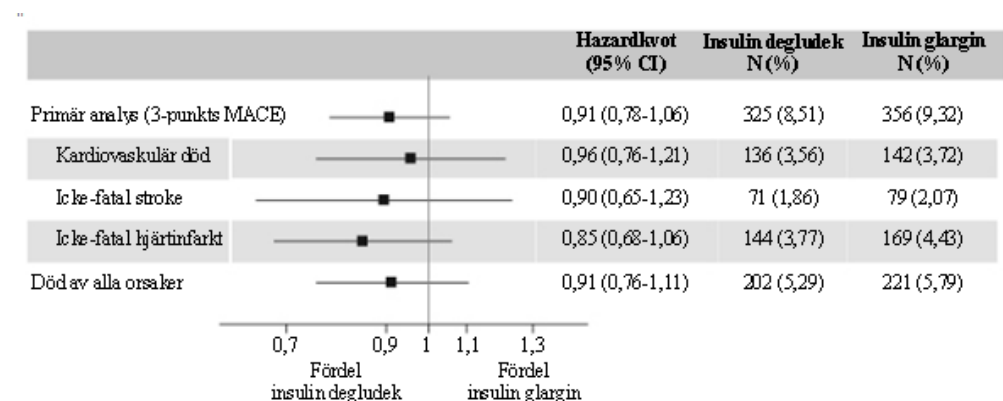
En sänkning av HbA_{1c} från studiestart till månad 36 observerades med liraglutid jämfört med placebo, som tillägg till standardbehandling (-1,16% jämfört med -0,77%; beräknad behandlingsskillnad [ETD] -0,40% [-0,45; -0,34]).

Insulin degludek (Tresiba)

DEVOTE var en randomiserad, dubbelblind, och händelsestyrd klinisk prövning med en medianvaraktighet på 2 år jämförande kardiovaskulär säkerhet av insulin degludek mot insulin glargin (100 enheter/ml) i 7 637 patienter med typ 2-diabetes med hög risk för kardiovaskulära händelser.

Den primära analysen var tid från randomisering till första inträffade 3-komponent större negativa kardiovaskulära händelse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) definierad som kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller icke-fatal stroke. Prövningen var designad som en non-inferiority prövning för att utesluta en förspecificerad riskmarginal på 1,3 för MACE hazardkvot (HR) när insulin degludek jämfördes med insulin glargin. Den kardiovaskulära säkerheten för insulin degludek jämfört med insulin glargin bekräftades (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Figur 7).

Vid studiestart var HbA_{1c} 8,4% DCCT standard i båda behandlingsgrupper och efter 2 år var HbA_{1c} 7,5% DCCT standard för både insulin degludek och insulin glargin.



N: Antal försökspersoner med en första händelse som bekräftats av EAC under prövningen. %: Procent försökspersoner med en första händelse som bekräftats av EAC beräknat i förhållande till antalet randomiserade försökspersoner. EAC: Event adjudication committee. CI: 95% konfidensintervall.

Figur 7: Forest-diagram över analys av sammansatt 3-punkts MACE och individuella kardiovaskulära utfallsmått i DEVOTE

- Insulinutsöndring/betacellfunktion

Xultophy förbättrar betacellfunktionen jämfört med insulin degludek baserat på mätning med homeostasmodellen för

bedömning av betacellfunktionen (HOMA- β). Förbättrad insulinutsöndring jämfört med insulin degludek som svar på ett standardiserat måltidstest sågs hos 260 patienter med typ 2-diabetes efter 52 veckors behandling. Inga data finns tillgängliga vid behandling överstigande 52 veckor.

- **Blodtryck**

Hos patienter med dåligt kontrollerad diabetes som behandlades med metformin enbart eller i kombination med pioglitazon minskade Xultophy genomsnittligt systoliskt blodtryck med 1,8 mmHg jämfört med en minskning på 0,7 mmHg med insulin degludek och 2,7 mmHg med liraglutid. Hos patienter som var dåligt kontrollerade med sulfonylurea enbart eller i kombination med metformin, var minskningen 3,5 mmHg med Xultophy och 3,2 mmHg med placebo. Skillnaderna var inte statistiskt signifikanta. I tre prövningar med patienter som var dåligt kontrollerade med basinsulin, minskade systoliskt blodtryck med 5,4 mmHg med Xultophy och med 1,7 mmHg med insulin degludek, med en statistiskt signifikant beräknad behandlingsskillnad på -3,71 mmHg ($p=0,0028$), och minskade med 3,7 mmHg med Xultophy jämfört med 0,2 mmHg med insulin glargin, med en statistiskt signifikant beräknad behandlingsskillnad på -3,57 mmHg ($p<0,001$), och minskade med 4,5 mmHg med Xultophy jämfört med 1,16 mmHg med insulin glargin 100E plus insulin aspart, med en statistisk signifikant beräknad behandlingsskillnad på -3,70 mmHg ($p=0,0003$).

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xultophy för alla grupper av

den pediatriiska populationen för behandling av diabetes mellitus typ 2 (information om pediatriisk användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Totalt sett påverkades inte farmakokinetiken för insulin degludek och liraglutid på något kliniskt relevant sätt vid administrering i form av Xultophy jämfört med separata injektioner av insulin degludek och liraglutid.

I det följande redogörs för de farmakokinetiska egenskaperna för Xultophy såvida det inte anges att de data som presenteras härrör från administrering av insulin degludek respektive liraglutid enbart.

Absorption

Den totala exponeringen för insulin degludek var likvärdig efter administrering av Xultophy jämfört med insulin degludek enbart medan $C_{\max}$ var 12% högre. Den totala exponeringen för liraglutid var likvärdig efter administrering av Xultophy jämfört med liraglutid enbart, medan $C_{\max}$ var 23% lägre. Skillnaderna anses inte vara kliniskt relevanta eftersom Xultophy initieras och titreras i enlighet med varje patients individuella målvärden för blodglukos.

Exponeringen för insulin degludek och liraglutid ökade proportionellt med dosen av Xultophy inom hela dosintervallet baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

Den farmakokinetiska profilen för Xultophy är konsekvent vid dosering en gång dagligen och steady state-koncentration av insulin degludek och liraglutid uppnås efter 2–3 dagars daglig administrering.

Distribution

Insulin degludek och liraglutid binder i stor utsträckning till plasmaproteiner (> 99% respektive > 98%).

Metabolism

Insulin degludek

Insulin degludek bryts ned på liknande sätt som humant insulin. Alla metaboliter som bildas är inaktiva.

Liraglutid

Under 24 timmar efter administrering av en engångsdos radioaktivt märkt [³H]-liraglutid till friska försökspersoner var intakt liraglutid huvudkomponenten i plasma. Två plasmametaboliter i mindre mängd påvisades ($\leq 9\%$ och $\leq 5\%$ av total radioaktivitetsexponering i plasma). Liraglutid metaboliseras på liknande sätt som stora proteiner och inget specifikt organ har identifierats som huvudsaklig elimineringsväg.

Eliminering

Halveringstiden för insulin degludek är cirka 25 timmar och halveringstiden för liraglutid är cirka 13 timmar.

Speciella populationer

Äldre patienter

Ålder hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för Xultophy baserat på resultaten av en populationsfarmakokinetisk analys av vuxna patienter upp till 83 år under behandling med Xultophy.

Kön

Kön hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för Xultophy baserat på resultaten av en populationsfarmakokinetisk analys.

Etnisk tillhörighet

Etnisk tillhörighet hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för Xultophy baserat på resultaten av en populationsfarmakokinetisk analys som inkluderade vita, svarta, indiska, asiatiska och latinamerikanska etniska grupper.

Nedsatt njurfunktion

Insulin degludek

Det finns inga skillnader i farmakokinetiken för insulin degludek mellan friska personer och patienter med nedsatt njurfunktion.

Liraglutid

Liraglutidexponeringen minskades hos patienter med nedsatt njurfunktion i jämförelse med personer med normal njurfunktion. Liraglutidexponeringen minskade med 33%, 14%, 27% respektive 26% hos patienter med lindrigt (kreatininclearance, CrCl, 50–80 ml/min), måttligt (CrCl 30–50 ml/min) och svårt (CrCl < 30 ml/min) nedsatt njurfunktion respektive vid terminal njursvikt som kräver dialys.

I en 26-veckors klinisk studie hade på liknande sätt patienter med typ 2-diabetes och måttligt nedsatt njurfunktion (CrCl 30–59 ml/min) 26% lägre liraglutidexponering vid jämförelse med en separat studie inkluderande patienter med typ 2-diabetes med normal njurfunktion eller lindrigt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Insulin degludek

Det finns inga skillnader i farmakokinetiken för insulin degludek mellan friska personer och patienter med nedsatt leverfunktion.

Liraglutid

Farmakokinetiken för liraglutid utvärderades för patienter med varierande grad av nedsatt leverfunktion i en studie med engångsdoser. Liraglutidexponeringen minskade med 13–23% hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med friska försökspersoner. Exponeringen var signifikant lägre (44%) hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child Pugh klass > 9).

Pediatrisk population

Inga studier har utförts av Xultophy med barn och ungdomar under 18 år.

Prekliniska uppgifter

Det prekliniska utvecklingsprogrammet för insulin degludek/liraglutid inkluderade pivotala kombinationstoxicitetsstudier som pågick i upp till 90 dagar i en enkel relevant djurart (Wistar-råtta) som stöd till det kliniska utvecklingsprogrammet. Lokal tolerans bedömdes hos kanin och gris.

Säkerhetsdata från gängse studier visade inte någon säkerhetsrisk för människa baserat på studier avseende toxicitet vid upprepade doser.

Lokala vävnadsreaktioner i de båda studierna av kanin och gris begränsade sig till lindriga till måttliga inflammatoriska reaktioner.

Inga studier har utförts med kombinationen insulin degludek/liraglutid för att utvärdera karcinogenicitet, mutagenicitet eller nedsatt fertilitet. Följande data baseras på studier med insulin degludek och liraglutid var för sig.

Insulin degludek

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda säkerhetsrisker för människa.

Förhållandet mellan mitogen och metabol effekt för insulin degludek är oförändrat jämfört med humant insulin.

Liraglutid

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet eller gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Icke-letala tumörer i sköldkörteln C-celler påträffades vid 2-års karcinogenicitetsstudier på råtta och mus. Hos råtta sågs ingen NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). Inga sådana tumörer påträffades hos apa vid behandling under 20 månader.

Förekomsten hos gnagare beror på en icke-gentoxisk, specifik GLP-1-receptormedierad mekanism som gnagare är särskilt

känsliga för. Sannolikt är relevansen för människa låg, men kan inte helt uteslutas. Inga andra behandlingsrelaterade tumörer har påträffats.

Djurstudier indikerade inga direkta reproduktionstoxikologiska effekter men vid de högsta doserna ökade antalet förekomster av tidig embryodöd. Behandling med liraglutid under mellersta delen av dräktigheten resulterade i viktne­dgång för modern och minskad tillväxt för fostret med obestämda effekter på revbenen hos råtta och missbildningar i skelettet hos kanin. Den neonatala tillväxten var reducerad hos råtta under den tid de exponerades för liraglutid och kvarstod efter avvänjningsperioden vid de högsta doserna. Det är okänt om den reducerade tillväxten hos ungarna orsakades av minskat diande på grund av en direkt GLP-1-effekt eller av reducerad mjölkproduktion på grund av minskat kaloriintag.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 ml lösning innehåller 100 enheter insulin degludek* och 3,6 mg liraglutid*.

*Framställt med rekombinant-DNA teknik i *Saccharomyces cerevisiae*.

Varje förfylld injektionspenna innehåller 3 ml som motsvarar 300 enheter insulin degludek och 10,8 mg liraglutid.

Ett dossteg innehåller 1 enhet insulin degludek och 0,036 mg liraglutid.

Förteckning över hjälpämnen

Glycerol

Fenol

Zinkacetat

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Substanser som tillsätts till Xultophy kan leda till nedbrytning av de aktiva substanserna.

Xultophy får aldrig tillsättas till infusionslösningar.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Insulin degludek

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade

läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön. Även om biomolekyler, såsom vacciner och hormoner, är undantagna bör de ändå betraktas som biologiskt aktiva.

Liraglutid

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön. Även om biomolekyler, såsom vacciner och hormoner, är undantagna bör de ändå betraktas som biologiskt aktiva.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 år.

Efter öppnande är läkemedlet hållbart i 21 dagar vid förvaring vid en temperatur på högst 30 °C. Läkemedlet ska kasseras 21 dagar efter öppnande.

Särskilda förvaringsanvisningar

Före öppnande: Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Placeras inte nära kylelementet. Får ej frysas. Förvara den förfyllda injektionspennan med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt.

Efter öppnande: Förvaras vid högst 30 °C eller i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas. Förvara den förfyllda injektionspennan med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Den förfyllda injektionspennan är utformad för att användas med NovoTwist eller NovoFine injektionsnålar med längder på upp till 8 mm och så tunna som ner till 32 G.

Den förfyllda injektionspennan är endast avsedd för personligt bruk.

Xultophy får endast användas om lösningen är klar och färglös.

Xultophy som varit fryst får inte användas.

En ny injektionsnål måste alltid sättas på före varje användning. Nålar får aldrig återanvändas. Patienten bör kassera injektionsnålen efter varje injektion.

I händelse av tilltäppta nålar, måste patienterna följa instruktionerna som beskrivs i bruksanvisningen som medföljer bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

En utförlig bruksanvisning finns i bipacksedeln.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös, isoton lösning.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 100 E/ml + 3,6 mg/ml Klar, färglös, isoton lösning.

3 x 3 milliliter förfylld injektionspenna, 1223:24, (F)

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:
Injektionsvätska, lösning 100 E/ml + 3,6 mg/ml