

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xultorphy 100 μονάδες/ml + 3,6 mg/ml ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml του διαλύματος περιέχει 100 μονάδες ινσουλίνης degludec* και 3,6 mg λιραγλουτίδης*.

*Παρασκευάζεται σε *Saccharomyces cerevisiae* με τη χρήση της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 3 ml, που ισοδυναμούν με 300 μονάδες ινσουλίνης degludec και 10,8 mg λιραγλουτίδης.

Ένα δοσολογικό βήμα περιέχει 1 μονάδα ινσουλίνης degludec και 0,036 mg λιραγλουτίδης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο, ισοτονικό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Xultorphy ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με μη επαρκώς ελεγχόμενο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ως προσθήκη σε δίαιτα και άσκηση και σε συνδυασμό με άλλα από του στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη. Για αποτελέσματα μελετών σχετικά με συνδυασμούς, επιδράσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο καθώς και για τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν, βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το Xultorphy δίνεται άπαξ ημερησίως με υποδόρια χορήγηση. Το Xultorphy μπορεί να χορηγηθεί οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας, κατά προτίμηση την ίδια χρονική στιγμή κάθε ημέρα.

Η δοσολογία του Xultorphy πρέπει να βασίζεται στις ατομικές ανάγκες του ασθενή. Συνιστάται η βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου μέσω προσαρμογής της δόσης βάσει της γλυκόζης στο πλάσμα μετά από νηστεία.

Η προσαρμογή της δόσης ενδέχεται να είναι αναγκαία εάν οι ασθενείς αναλάβουν αυξημένη σωματική δραστηριότητα, αλλάξουν το συνηθισμένο διαιτολόγιό τους ή κατά την ταυτόχρονη παρουσία άλλων νόσων.

Σε ασθενείς που έχουν ξεχάσει μία δόση συνιστάται να την πάρουν μόλις το συνειδητοποιήσουν και ύστερα να συνεχίσουν το σύνηθες πρόγραμμα χορήγησης της μίας φορές ημερησίως. Πρέπει πάντα να διασφαλίζεται διάστημα τουλάχιστον 8 ωρών μεταξύ των ενέσεων. Αυτό ισχύει επίσης όταν δεν είναι δυνατή η χορήγηση την ίδια χρονική στιγμή κάθε ημέρα.

Το Xultorphy χορηγείται σε δοσολογικά βήματα. Ένα δοσολογικό βήμα περιέχει 1 μονάδα ινσουλίνης degludec και 0,036 mg λιραγλουτιδής. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μπορεί να παρέχει 1 έως 50 δοσολογικά βήματα σε μία ένεση σε πολλαπλάσια του ενός δοσολογικού βήματος. Η μέγιστη ημερήσια δόση του Xultorphy είναι 50 δοσολογικά βήματα (50 μονάδες ινσουλίνης degludec και 1,8 mg λιραγλουτιδής). Ο μετρητής δόσης στη συσκευή τύπου πέννας δείχνει τον αριθμό των δοσολογικών βημάτων.

Προσθήκη σε υπάρχουσα αγωγή με από του στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα με υπογλυκαιμική δράση

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Xultorphy είναι 10 δοσολογικά βήματα (10 μονάδες ινσουλίνης degludec και 0,36 mg λιραγλουτιδής).

Το Xultorphy μπορεί να προστεθεί σε υπάρχουσα αγωγή με από του στόματος χορηγούμενη αντιδιαβητική θεραπεία. Όταν το Xultorphy προστίθεται σε αγωγή με σουλφονυλουρία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της σουλφονυλουρίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετάταξη από αγωνιστή υποδοχέα GLP-1

Η θεραπεία με αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της αγωγής με Xultorphy. Κατά τη μετάταξη από έναν αγωνιστή υποδοχέα GLP-1, η συνιστώμενη δόση έναρξης του Xultorphy είναι 16 δοσολογικά βήματα (16 μονάδες ινσουλίνης degludec και 0,6 mg λιραγλουτιδής) (βλ. παράγραφο 5.1). Η συνιστώμενη δόση έναρξης δεν πρέπει να υπερβαίνεται. Εάν η μετάταξη γίνεται από έναν αγωνιστή υποδοχέα GLP-1 μακράς δράσης (π.χ. δοσολογία μία φορά την εβδομάδα), η παρατεταμένη δράση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Η θεραπεία με το Xultorphy θα πρέπει να ξεκινάει τη στιγμή κατά την οποία θα έπρεπε να είχε ληφθεί η επόμενη δόση αγωνιστή υποδοχέα GLP-1 μακράς δράσης. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της μετάταξης και τις επόμενες εβδομάδες.

Μετάταξη από οποιοδήποτε σχήμα ινσουλίνης που περιλαμβάνει βασική ινσουλίνη

Η θεραπεία με άλλα σχήματα ινσουλίνης πρέπει να διακόπτεται πριν από την έναρξη της αγωγής με Xultorphy. Κατά τη μετάταξη από οποιοδήποτε άλλη θεραπεία με ινσουλίνη που περιλαμβάνει βασική ινσουλίνη, η συνιστώμενη δόση έναρξης του Xultorphy είναι 16 δοσολογικά βήματα (16 μονάδες ινσουλίνης degludec και 0,6 mg λιραγλουτιδής) (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1). Η συνιστώμενη δόση έναρξης δεν πρέπει να υπερβαίνεται, αλλά μπορεί να ελαττώνεται προκειμένου να αποφευχθεί η υπογλυκαιμία σε επιλεγμένες περιπτώσεις. Συνιστάται στενή παρακολούθηση της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της μετάταξης και τις επόμενες εβδομάδες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥65 ετών)

Το Xultorphy μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η παρακολούθηση της γλυκόζης πρέπει να εντατικοποιείται και η δόση να ρυθμίζεται σε εξατομικευμένη βάση.

Νεφρική δυσλειτουργία

Όταν το Xultorphy χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, η παρακολούθηση της γλυκόζης πρέπει να εντατικοποιείται και η δόση να ρυθμίζεται σε εξατομικευμένη βάση. Το Xultorphy δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Xultorphy μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η παρακολούθηση της γλυκόζης πρέπει να εντατικοποιείται και η δόση να ρυθμίζεται σε εξατομικευμένη βάση.

Λόγω του συστατικού λιραγλουτιδής, το Xultorphy δε συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Xultorphy στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Το Xultophy προορίζεται μόνο για υποδόρια χρήση. Το Xultophy δεν πρέπει να χορηγείται ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά.

Το Xultophy χορηγείται με υποδόρια ένεση στον μηρό, στο άνω τμήμα του βραχίονα ή στο κοιλιακό τοίχωμα. Τα σημεία χορήγησης της ένεσης πρέπει να εναλλάσσονται συνεχώς εντός της ίδιας περιοχής για τον περιορισμό του κινδύνου λιποδυστροφίας και δερματικής αμυλοείδωσης (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8). Για περισσότερες οδηγίες σχετικά με τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Το Xultophy δεν πρέπει να αναρροφάται από το φυσίγγιο της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας μέσα σε σύριγγα (βλ. παράγραφο 4.4).

Πρέπει να δίνεται οδηγία στους ασθενείς να χρησιμοποιούν πάντα μια νέα βελόνα. Η επαναχρησιμοποίηση των βελονών της συσκευής τύπου πένας ινσουλίνης αυξάνει τον κίνδυνο φραγμένων βελονών, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν υπο- ή υπερδοσολογία. Σε περίπτωση φραγμένων βελονών, οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν τις οδηγίες που περιγράφονται στις οδηγίες χρήσης που συνοδεύουν το φύλλο οδηγιών χρήσης (βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία σε μία ή και στις δύο δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Xultophy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή για τη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης.

Υπογλυκαιμία

Η υπογλυκαιμία μπορεί να προκύψει εάν η δόση του Xultophy είναι υψηλότερη από την απαιτούμενη. Η παράλειψη κάποιου γεύματος ή η μη προγραμματισμένη εντατική σωματική άσκηση μπορεί να οδηγήσουν σε υπογλυκαιμία. Σε συνδυασμό με σουλφονουλουρία, ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας μπορεί να ελαττωθεί με μείωση της δόσης της σουλφονουλουρίας. Ταυτόχρονες νόσοι των νεφρών, του ήπατος ή νόσοι που επηρεάζουν τα επινεφρίδια, την υπόφυση ή τον θυρεοειδή αδένα μπορεί να απαιτούν αλλαγές στη δόση του Xultophy. Οι ασθενείς, των οποίων ο έλεγχος της γλυκόζης στο αίμα βελτιώνεται σημαντικά (π.χ. μέσω εντατικοποιημένης θεραπείας), ενδέχεται να αντιμετωπίσουν μεταβολή των συνήθων προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας και πρέπει να ενημερώνονται σχετικά. Τα συνήθη προειδοποιητικά συμπτώματα (βλ. παράγραφο 4.8) της υπογλυκαιμίας ενδέχεται να εξαφανιστούν σε ασθενείς με μακροχρόνιο διαβήτη. Η παρατεταμένη επίδραση του Xultophy μπορεί να καθυστερήσει την ανάνηψη από την υπογλυκαιμία.

Υπεργλυκαιμία

Η ανεπαρκής δόση ή/και η διακοπή της αντιδιαβητικής θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε υπεργλυκαιμία και δυνητικώς σε υπερωσμωτικό κόμμα. Σε περίπτωση διακοπής του Xultophy, πρέπει να διασφαλίζεται ότι ακολουθείται η οδηγία για την έναρξη εναλλακτικής αντιδιαβητικής αγωγής. Επιπλέον, η ταυτόχρονη παρουσία άλλων νόσων, ιδίως λοιμώξεων, μπορεί να οδηγήσει σε υπεργλυκαιμία και συνεπώς να προκαλέσει αυξημένη ανάγκη για αντιδιαβητική θεραπεία. Τα πρώτα συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας συνήθως αναπτύσσονται σταδιακά, κατά τη διάρκεια μιας περιόδου ωρών ή ημερών. Περιλαμβάνουν δίψα, αυξημένη συχνότητα ούρησης, ναυτία, έμετο, υπνηλία, ερυθματώδη ξηροδερμία, ξηροστομία και απώλεια όρεξης, καθώς και αναπνοή με οσμή ακετόνης. Σε καταστάσεις σοβαρής υπεργλυκαιμίας, πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση ινσουλίνης ταχείας δράσης. Τα υπεργλυκαιμικά επεισόδια που δεν αντιμετωπίζονται θεραπευτικά οδηγούν τελικά σε υπερωσμωτικό κόμμα/διαβητική κετοξέωση, που είναι δυνητικά θανατηφόρα.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες σχετικά με τη διαρκή εναλλαγή των σημείων χορήγησης της ένεσης για τον περιορισμό του κινδύνου λιποδυστροφίας και δερματικής αμυλοείδωσης. Σε περίπτωση χορήγησης της ινσουλίνης σε σημεία που εμφανίζουν τις εν λόγω αντιδράσεις υπάρχει κίνδυνος καθυστερημένης απορρόφησης ινσουλίνης και επιδείνωσης του γλυκαιμικού ελέγχου. Σύμφωνα με αναφορές, η αιφνίδια αλλαγή του σημείου χορήγησης της ένεσης και η χορήγηση σε σημείο που δεν έχει επηρεαστεί είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση υπογλυκαιμίας. Μετά την αλλαγή του σημείου χορήγησης της ένεσης από σημείο που έχει επηρεαστεί σε σημείο που δεν έχει επηρεαστεί, συνιστάται παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος, ενώ μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο τροποποίησης της δόσης της αντιδιαβητικής αγωγής.

Συνδυασμός πιογλιταζόνης και φαρμακευτικών προϊόντων ινσουλίνης

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας όταν η πιογλιταζόνη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα ινσουλίνης, ιδίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, εάν εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας με συνδυασμό πιογλιταζόνης και Xultorphy. Εάν χρησιμοποιηθεί ο εν λόγω συνδυασμός, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, αύξησης βάρους και οιδήματος. Η πιογλιταζόνη πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση επιδείνωσης των καρδιακών συμπτωμάτων.

Διαταραχή των οφθαλμών

Η εντατικοποίηση της θεραπείας με ινσουλίνη, ένα συστατικό του Xultorphy, με απότομη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μπορεί να συσχετιστεί με προσωρινή επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, ενώ ο μακροπρόθεσμος βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος μειώνει τον κίνδυνο εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.

Ανάπτυξη αντισωμάτων

Η χορήγηση του Xultorphy μπορεί να προκαλέσει ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης degludec ή/και της λιραγλουτιδής. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η παρουσία τέτοιων αντισωμάτων ενδέχεται να απαιτεί προσαρμογή της δόσης του Xultorphy ούτως ώστε να διορθωθεί μια τάση προς την υπερ- ή υπογλυκαιμία. Πολύ λίγοι ασθενείς ανέπτυξαν ειδικά αντισώματα έναντι της ινσουλίνης degludec, αντισώματα που εμφανίζουν διασταυρούμενη αντίδραση με την ανθρώπινη ινσουλίνη ή αντισώματα έναντι της λιραγλουτιδής έπειτα από θεραπεία με Xultorphy. Ο σχηματισμός αντισωμάτων δε συσχετίστηκε με μειωμένη αποτελεσματικότητα του Xultorphy.

Οξεία παγκρεατίτιδα

Έχει παρατηρηθεί οξεία παγκρεατίτιδα κατά τη χρήση αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1, συμπεριλαμβανομένης της λιραγλουτιδής. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της οξείας παγκρεατίτιδας. Εάν υπάρχει υποψία παγκρεατίτιδας, το Xultorphy πρέπει να διακόπτεται. Εάν επιβεβαιωθεί οξεία παγκρεατίτιδα, η θεραπεία με Xultorphy δεν πρέπει να επανεκκινείται.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στον θυρεοειδή αδένα

Σε κλινικές δοκιμές με αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 συμπεριλαμβανομένης της λιραγλουτιδής, έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στον θυρεοειδή αδένα, όπως βρογχοκήλη, και ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα θυρεοειδική νόσο. Επομένως, το Xultorphy πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και διαβητική γαστροπάρεση

Δεν υπάρχει εμπειρία με το Xultophy σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και διαβητική γαστροπάρεση. Επομένως, το Xultophy δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς.

Αφυδάτωση

Σε κλινικές δοκιμές με αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 συμπεριλαμβανομένης της λιραγλουτίδης, ενός συστατικού του Xultophy, έχουν αναφερθεί σημεία και συμπτώματα αφυδάτωσης, τα οποία περιλαμβάνουν νεφρική δυσλειτουργία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Xultophy πρέπει να ενημερώνονται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο αφυδάτωσης, ο οποίος σχετίζεται με τις ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος, και να λαμβάνουν προληπτικά μέτρα για την αποφυγή της έλλειψης υγρών.

Αποφυγή σφαλμάτων στην αγωγή

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι πρέπει να ελέγχουν πάντα την επισήμανση της συσκευής τύπου πένας πριν από κάθε ένεση για να αποφεύγεται η τυχαία ανάμειξη μεταξύ του Xultophy και άλλων ενέσιμων φαρμακευτικών προϊόντων για τον διαβήτη.

Οι ασθενείς πρέπει να επιβεβαιώνουν οπτικά τις επιλεγμένες μονάδες στον μετρητή δόσεων της συσκευής τύπου πένας. Επομένως, προαπαιτούμενο για να εκτελούν οι ασθενείς μόνοι τους την ένεση είναι να μπορούν να διαβάσουν τον μετρητή δόσεων στη συσκευή τύπου πένας. Σε ασθενείς που πάσχουν από τύφλωση ή έχουν σοβαρά προβλήματα όρασης πρέπει να δίνεται η οδηγία να αναζητούν πάντοτε βοήθεια από άλλο άτομο που έχει καλή όραση και είναι εκπαιδευμένο στη χρήση της συσκευής ινσουλίνης.

Προκειμένου να αποφεύγονται σφάλματα στη δοσολογία και πιθανή υπερδοσολογία, οι ασθενείς και οι επαγγελματίες υγείας δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιούν σύριγγα για αναρρόφηση του φαρμακευτικού προϊόντος από το φυσίγγιο στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Σε περίπτωση φραγμένων βελονών, οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν τις οδηγίες που περιγράφονται στις οδηγίες χρήσης που συνοδεύουν το φύλλο οδηγιών χρήσης (βλ. παράγραφο 6.6).

Πληθυσμοί που δε μελετήθηκαν

Δεν έχει μελετηθεί η μετάταξη σε αγωγή με Xultophy από βασική ινσουλίνη σε δόσεις <20 και >50 μονάδων.

Δεν υπάρχει θεραπευτική εμπειρία σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας IV σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά New York Heart Association (NYHA) και επομένως το Xultophy δε συνιστάται για χρήση σε αυτούς τους ασθενείς.

Έκδοχα

Το Xultophy περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, συνεπώς το φαρμακευτικό προϊόν είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Xultophy.

Μια σειρά ουσιών επηρεάζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης και ενδέχεται να απαιτούν την προσαρμογή της δόσης του Xultophy.

Οι ακόλουθες ουσίες μπορεί να μειώσουν την ανάγκη σε Xultophy:

Αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα, αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ), β-αποκλειστές, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (α -ΜΕΑ), σαλικυλικά, αναβολικά στεροειδή και σουλφοναμίδες.

Οι ακόλουθες ουσίες μπορεί να αυξήσουν την ανάγκη σε Xultophy:

Από του στόματος αντισυλληπτικά, θειαζιδικά διουρητικά, γλυκοκορτικοειδή, θυρεοειδικές ορμόνες, συμπαθομμητικά, αυξητικές ορμόνες και δαναζόλη.

Οι β-αποκλειστές ενδέχεται να συγκαλύψουν τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.

Η οκτρεοτίδη/λανρεοτίδη μπορεί είτε να αυξήσει ή να μειώσει τις ανάγκες σε Xultophy.

Τα οιοπνευματώδη ενδέχεται να ενισχύσουν ή να μειώσουν την υπογλυκαιμική δράση του Xultophy.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι η λιραγλουτίδη και η ινσουλίνη degludec έχουν μικρές πιθανότητες να προκαλέσουν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που σχετίζονται με το κυτόχρωμα και την πρόσδεση στις πρωτεΐνες.

Η μικρή καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης με τη λιραγλουτίδη ενδέχεται να επηρεάσει την απορρόφηση των από του στόματος συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Οι μελέτες αλληλεπιδράσεων δεν κατέδειξαν καμία κλινικά σχετική καθυστέρηση της απορρόφησης.

Βαρφαρίνη και άλλα παράγωγα της κουμαρίνης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Δεν μπορεί να αποκλειστεί μια κλινικά σχετιζόμενη αλληλεπίδραση με δραστικές ουσίες μικρής διαλυτότητας ή στενού θεραπευτικού δείκτη όπως η βαρφαρίνη. Κατά την έναρξη της αγωγής με Xultophy σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή άλλα παράγωγα της κουμαρίνης, συνιστάται συχνότερη παρακολούθηση της INR (Διεθνής Ομαλοποιημένη Σχέση).

Παρακεταμόλη

Η λιραγλουτίδη δε μετέβαλε τη συνολική έκθεση της παρακεταμόλης μετά από εφάπαξ δόση 1.000 mg. Η τιμή C_{max} της παρακεταμόλης μειώθηκε κατά 31% και η μέση τιμή t_{max} παρουσίασε καθυστέρηση έως και 15 λεπτά. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη συγχωρήγηση παρακεταμόλης.

Ατορβαστατίνη

Η λιραγλουτίδη δε μετέβαλε τη συνολική έκθεση της ατορβαστατίνης σε βαθμό κλινικά σημαντικό μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης ατορβαστατίνης 40 mg. Κατά συνέπεια, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ατορβαστατίνης όταν συγχωρηγείται με λιραγλουτίδη. Η τιμή C_{max} της ατορβαστατίνης μειώθηκε κατά 38% και η μέση τιμή t_{max} παρουσίασε καθυστέρηση από 1 έως 3 ώρες με τη λιραγλουτίδη.

Γκριζεοφουλβίνη

Η λιραγλουτίδη δε μετέβαλε τη συνολική έκθεση της γκριζεοφουλβίνης μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης γκριζεοφουλβίνης 500 mg. Η τιμή C_{max} της γκριζεοφουλβίνης αυξήθηκε κατά 37%, ενώ η μέση τιμή t_{max} διατηρήθηκε αμετάβλητη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της γκριζεοφουλβίνης και άλλων ουσιών με μικρή διαλυτότητα και υψηλή διαπερατότητα.

Διγοζίνη

Η χορήγηση εφάπαξ δόσης διγοζίνης 1 mg με τη λιραγλουτίδη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της τιμής AUC της διγοζίνης κατά 16%, ενώ η τιμή C_{max} μειώθηκε κατά 31%. Η μέση τιμή του χρονικού διαστήματος που απαιτείται για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης διγοζίνης (t_{max}) παρουσίασε καθυστέρηση από 1 έως 1,5 ώρες. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της διγοζίνης με βάση αυτά τα αποτελέσματα.

Λισινοπρίλη

Η χορήγηση εφάπαξ δόσης λισινοπρίλης 20 mg με τη λιραγλουτίδη είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της τιμής AUC της λισινοπρίλης κατά 15%, ενώ η τιμή C_{max} μειώθηκε κατά 27%. Η μέση τιμή t_{max} της λισινοπρίλης παρουσίασε καθυστέρηση από 6 έως 8 ώρες με τη λιραγλουτίδη. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της λισινοπρίλης με βάση αυτά τα αποτελέσματα.

Από του στόματος αντισυλληπτική αγωγή

Η λιραγλουτίδη μείωσε την τιμή C_{max} της αιθινυλοιστραδιόλης και της λεβονοργεστρέλης κατά 12 και 13%, αντίστοιχα, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης ενός από του στόματος αντισυλληπτικού προϊόντος. Και για τις δύο ενώσεις, παρατηρήθηκε καθυστέρηση στην τιμή t_{max} κατά 1,5 ώρα με τη λιραγλουτίδη. Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σχετικές επιδράσεις στη συνολική έκθεση σε αιθινυλοιστραδιόλη ή λεβονοργεστρέλη. Επομένως, η αντισυλληπτική δράση αναμένεται να μην επηρεαστεί, όταν συγχρησιμοποιείται με λιραγλουτίδη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση του Xultorphy, της ινσουλίνης degludec ή της λιραγλουτίδης σε έγκυες γυναίκες. Εάν μια ασθενής σχεδιάζει να μείνει έγκυος ή εάν προκύψει εγκυμοσύνη, η θεραπεία με Xultorphy πρέπει να διακόπτεται.

Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με χρήση ινσουλίνης degludec δεν έχουν αποκαλύψει διαφορές μεταξύ της ινσουλίνης degludec και της ανθρώπινης ινσουλίνης, όσον αφορά στην εμβρυοτοξικότητα και την τερατογένεση. Μελέτες σε ζώα με τη λιραγλουτίδη κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα, βλ. παράγραφο 5.3. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Θηλασμός

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση του Xultorphy κατά τον θηλασμό. Δεν είναι γνωστό εάν η ινσουλίνη degludec ή η λιραγλουτίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω έλλειψης εμπειρίας, το Xultorphy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Στους αρουραίους, η ινσουλίνη degludec απεκκρίθηκε στο γάλα και η συγκέντρωση στο γάλα ήταν χαμηλότερη από εκείνη στο πλάσμα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η μεταφορά λιραγλουτίδης και μεταβολιτών με στενή δομική σχέση στο γάλα ήταν χαμηλή. Μη κλινικές μελέτες με λιραγλουτίδη κατέδειξαν σχετιζόμενη με τη θεραπεία μείωση της νεογενικής ανάπτυξης σε θηλάζοντα νεογνά αρουραίων (βλέπε παράγραφο 5.3).

Γονιμότητα

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση του Xultorphy σε σχέση με τη γονιμότητα.

Μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα με ινσουλίνη degludec δεν έχουν αποκαλύψει ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα. Εκτός από μια μικρή μείωση στον αριθμό των ζώντων εμφυτευμένων εμβρύων, μελέτες σε ζώα με λιραγλουτίδη δεν υποδεικνύουν άμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης του ασθενή ενδέχεται να επηρεαστεί ως αποτέλεσμα της υπογλυκαιμίας. Το γεγονός αυτό μπορεί να ενέχει κίνδυνο σε καταστάσεις όπου οι ικανότητες αυτές έχουν ιδιαίτερη σημασία (π.χ. οδήγηση ή χειρισμός μηχανημάτων).

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ώστε να λαμβάνουν τα μέτρα τους προς αποφυγή των υπογλυκαιμικών επεισοδίων κατά την οδήγηση. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό για εκείνους τους ασθενείς, οι οποίοι επιδεικνύουν μειωμένη ή ακόμη και καμία επίγνωση των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας ή που έχουν συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια. Πρέπει να εξετάζεται

το κατά πόσον συνιστάται η οδήγηση σε αυτές τις συνθήκες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης του Xultorphy περιλάμβανε περίπου 1.900 ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Xultorphy.

Η υπογλυκαιμία και οι διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος ήταν οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Xultorphy (βλ. την παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω).

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το Xultorphy αναφέρονται παρακάτω και παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα και τη συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3

Κατηγορία/οργανικό σύστημα κατά MedDRA	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Κνίδωση
	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
	Μη γνωστές	Αναφυλακτική αντίδραση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υπογλυκαιμία
	Συχνές	Μειωμένη όρεξη
	Όχι συχνές	Αφυδάτωση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, γαστρίτιδα, κοιλιακό άλγος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διάταση της κοιλίας
	Όχι συχνές	Ερυγμή, μετεωρισμός
	Μη γνωστές	Παγκρεατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης της νεκρωτικής παγκρεατίτιδας)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	Χολολιθίαση
	Όχι συχνές	Χολοκυστίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Εξάνθημα
	Όχι συχνές	Κνησμός
	Όχι συχνές	Λιποδυστροφία επίκτητη
	Μη γνωστές	Δερματική αμυλοείδωση [†]
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Αντίδραση στη θέση της ένεσης
	Μη γνωστές	Περιφερικό οίδημα
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αυξημένη λιπάση
	Συχνές	Αυξημένη αμυλάση
	Όχι συχνές	Αυξημένος καρδιακός ρυθμός

[†] Ανεπιθύμητες ενέργειες από πηγές μετά την κυκλοφορία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπογλυκαιμία

Είναι πιθανό να εμφανιστεί υπογλυκαιμία εάν η δόση του Xultorphy είναι υψηλότερη από την απαιτούμενη. Η σοβαρή υπογλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια των αισθήσεων ή/και

σπασμούς και ενδέχεται να προκαλέσει παροδική ή μόνιμη βλάβη της εγκεφαλικής λειτουργίας ή ακόμη και θάνατο. Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας συνήθως εμφανίζονται αιφνίδια. Μπορεί να περιλαμβάνουν κρύο ιδρώτα, κρύο και ωχρό δέρμα, κόπωση, νευρικότητα ή τρόμο, αίσθημα άγχους, ασυνήθη κούραση ή αδυναμία, σύγχυση, δυσκολία στη συγκέντρωση, υπνηλία, αίσθημα μεγάλης πείνας, μεταβολές της όρασης, κεφαλαλγία, ναυτία και αίσθημα παλμών. Για τις συχνότερες εμφανίσεις της υπογλυκαιμίας, βλ. παράγραφο 5.1.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Αλλεργικές αντιδράσεις (που εκδηλώνονται με σημεία και συμπτώματα όπως κνίδωση (0,3% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Xultorphy), εξάνθημα (0,7%), κνησμό (0,5%) ή/και οίδημα προσώπου (0,2%)) έχουν αναφερθεί από τη χρήση του Xultorphy. Ελάχιστες περιπτώσεις αναφυλακτικών αντιδράσεων με επιπρόσθετα συμπτώματα όπως υπόταση, αίσθημα παλμών, δύσπνοια και οίδημα έχουν αναφερθεί από τη χρήση της λιπραγλουτίδης κατά την κυκλοφορία της. Οι αναφυλακτικές αντιδράσεις μπορεί δυνητικά να είναι απειλητικές για τη ζωή.

Ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος μπορεί να εμφανίζονται πιο συχνά κατά την έναρξη της θεραπείας με Xultorphy και συνήθως εξασθενούν μέσα σε λίγες ημέρες ή εβδομάδες κατά τη συνέχιση της θεραπείας. Ναυτία αναφέρθηκε στο 7,8% των ασθενών, η οποία ήταν παροδικής φύσης για τους περισσότερους ασθενείς. Το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν ναυτία ανά εβδομάδα σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή της θεραπείας ήταν μικρότερο από 4%. Διάρροια και έμετος αναφέρθηκαν στο 7,5% και 3,9% των ασθενών, αντίστοιχα. Η συχνότητα εμφάνισης ναυτίας και διάρροιας ήταν «συχνή» για το Xultorphy και «πολύ συχνή» για τη λιπραγλουτίδη. Επιπλέον, αναφέρθηκαν δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, γαστρίτιδα, κοιλιακό άλγος, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, διάταση της κοιλίας, ερυγή, μετεωρισμός και μειωμένη όρεξη σε ποσοστό έως 3,6% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Xultorphy.

Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης

Σε ποσοστό 2,6% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Xultorphy, αναφέρθηκαν αντιδράσεις στη θέση της ένεσης (συμπεριλαμβανομένων αιματώματος στη θέση της ένεσης, άλγους, αιμορραγίας, ερυθήματος, οζιδίων, οιδήματος, δυσχρωματισμού, κνησμού, αίσθησης θερμότητας και μάζας στη θέση της ένεσης). Οι αντιδράσεις αυτές ήταν συνήθως ήπιες και παροδικές και φυσιολογικά εξαφανίζονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Η λιποδυστροφία (συμπεριλαμβανομένης της λιποϋπερτροφίας, λιποατροφίας) και η δερματική αμυλοείδωση ενδέχεται να εμφανιστούν στο σημείο χορήγησης της ένεσης και να καθυστερήσουν την τοπική απορρόφηση της ινσουλίνης. Η διαρκής εναλλαγή των σημείων χορήγησης της ένεσης σε μια συγκεκριμένη περιοχή ένεσης ενδέχεται να συμβάλει στη μείωση ή πρόληψη των εν λόγω αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξημένος καρδιακός ρυθμός

Σε κλινικές δοκιμές με Xultorphy παρατηρήθηκε μέση αύξηση του καρδιακού ρυθμού της τάξης των 2 έως 3 παλμών ανά λεπτό σε σχέση με την αρχική τιμή. Στη δοκιμή LEADER, δεν παρατηρήθηκε μακροχρόνια κλινική επίδραση του αυξημένου καρδιακού ρυθμού στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη λιπραγλουτίδη (συστατικό του Xultorphy) (βλ. παράγραφο 5.1).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα διαθέσιμα δεδομένα που σχετίζονται με την υπερδοσολογία του Xultorphy είναι περιορισμένα.

Είναι πιθανό να αναπτυχθεί υπογλυκαιμία εάν ένας ασθενής λάβει δόση του Xultorphy υψηλότερη από την απαιτούμενη:

- Τα ήπια υπογλυκαιμικά επεισόδια μπορούν να αντιμετωπιστούν με από του στόματος χορήγηση γλυκόζης ή άλλων προϊόντων που περιέχουν ζάχαρη. Συνεπώς, συνιστάται ο ασθενής να έχει πάντα μαζί του προϊόντα που περιέχουν ζάχαρη
- Τα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια, κατά τα οποία ο ασθενής δεν μπορεί να αντιμετωπίσει την κατάστασή του μόνος του, μπορούν να αντιμετωπιστούν με γλυκαγόνη (0,5 έως 1 mg) χορηγούμενη ενδομυϊκά ή υποδόρια από ένα εκπαιδευμένο άτομο ή με γλυκόζη χορηγούμενη ενδοφλέβια από επαγγελματία υγείας. Εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί στη χορήγηση γλυκαγόνης εντός 10 έως 15 λεπτών, πρέπει να του χορηγηθεί γλυκόζη ενδοφλέβια. Με την ανάκτηση των αισθήσεων, συνιστάται η από του στόματος χορήγηση υδατανθράκων στον ασθενή, ώστε να προληφθούν υποτροπές.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον διαβήτη. Ινσουλίνες και ανάλογα για ένεση, μακράς δράσης. Κωδικός ATC: A10AE56

Μηχανισμός δράσης

Το Xultorphy είναι ένα συνδυαστικό προϊόν που αποτελείται από ινσουλίνη degludec και λιραγλουτίδη και διαθέτει συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.

Η ινσουλίνη degludec είναι μια βασική ινσουλίνη που σχηματίζει διαλυτά πολυμερή κατά την υποδόρια ένεση, δημιουργώντας μια δεξαμενή από την οποία η ινσουλίνη degludec απορροφάται συνεχώς και αργά στην κυκλοφορία οδηγώντας στην ομοιόμορφη και σταθερή υπογλυκαιμική δράση της ινσουλίνης degludec, με χαμηλή διακύμανση στη δράση της ινσουλίνης από ημέρα σε ημέρα.

Η ινσουλίνη degludec δεσμεύεται ειδικά στον υποδοχέα ανθρώπινης ινσουλίνης και έχει την ίδια φαρμακολογική δράση με την ανθρώπινη ινσουλίνη.

Η υπογλυκαιμική δράση της ινσουλίνης degludec οφείλεται στη διευκόλυνση της πρόσληψης της γλυκόζης μετά τη δέσμευση της ινσουλίνης στους υποδοχείς, στα μυϊκά και λιπώδη κύτταρα και στην ταυτόχρονη αναστολή της απελευθέρωσης γλυκόζης από το ήπαρ.

Η λιραγλουτίδη είναι ένα ανάλογο του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1 (GLP-1) με ομολογία αλληλουχίας 97% στο ανθρώπινο GLP-1 που δεσμεύεται στον υποδοχέα του GLP-1 (GLP-1R) και τον ενεργοποιεί. Μετά από υποδόρια χορήγηση, το προφίλ μακράς διάρκειας δράσης βασίζεται σε τρεις μηχανισμούς: σύνδεση των μορίων μεταξύ τους, που έχει ως αποτέλεσμα την αργή απορρόφηση, την πρόσδεση στη λευκοματίνη και την υψηλότερη ενζυμική σταθερότητα έναντι των ενζύμων διπεπτιδυλική πεπτιδάση -IV (DPP-IV) και ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (NEP), που έχει ως αποτέλεσμα μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα.

Η δράση της λιραγλουτίδης συντελείται μέσω ειδικής αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς του GLP-1 και βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο μειώνοντας τη γλυκόζη νηστείας και τη μεταγευματική γλυκόζη. Η λιραγλουτίδη διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και καταστέλλει την απρόσφορα υψηλή έκκριση γλυκαγόνης κατά τρόπο γλυκοζοεξαρτώμενο. Κατά συνέπεια, όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι υψηλά, διεγείρεται η έκκριση ινσουλίνης και καταστέλλεται η έκκριση γλυκαγόνης. Αντιστρόφως, κατά την υπογλυκαιμία η λιραγλουτίδη μειώνει την έκκριση ινσουλίνης και δεν επηρεάζει την έκκριση γλυκαγόνης. Στον μηχανισμό μείωσης των επιπέδων γλυκόζης συμμετέχει επίσης μια μικρή καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης.

Η λιραγλουτίδη μειώνει το σωματικό βάρος και τη λιπώδη μάζα σώματος μέσω μηχανισμών που επιφέρουν ελάττωση του αισθήματος πείνας και χαμηλότερη πρόσληψη ενέργειας.

Το GLP-1 είναι ένας φυσιολογικός ρυθμιστής της όρεξης και πρόσληψης τροφής, αλλά ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι εντελώς ξεκάθαρος. Σε μελέτες στα ζώα, η περιφερική χορήγηση λιραγλουτίδης οδήγησε στην πρόσληψη σε ειδικές περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη ρύθμιση της όρεξης, στις οποίες η λιραγλουτίδη μέσω εξειδικευμένης ενεργοποίησης του GLP-1R, αύξησε τα κύρια σήματα κορεσμού και μείωσε τα κύρια σήματα πείνας, επομένως οδήγησε σε μειωμένο σωματικό βάρος.

Οι υποδοχείς GLP-1 εκφράζονται επίσης σε ειδικές περιοχές της καρδιάς, των αγγείων, του ανοσοποιητικού συστήματος και των νεφρών. Σε μοντέλα αθηροσκλήρωσης ποντικών, η λιραγλουτίδη απέτρεψε την εξέλιξη της αορτικής πλάκας και μείωσε τη φλεγμονή στην πλάκα. Επιπλέον, η λιραγλουτίδη είχε ωφέλιμη επίδραση στα λιπίδια του πλάσματος. Η λιραγλουτίδη δε μείωσε το μέγεθος της πλάκας σε ήδη εγκατεστημένες πλάκες.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το Xultorphy έχει σταθερό φαρμακοδυναμικό προφίλ με διάρκεια δράσης που αντανακλά τον συνδυασμό των επιμέρους προφίλ δράσης της ινσουλίνης degludec και της λιραγλουτίδης, γεγονός που επιτρέπει τη χορήγηση του Xultorphy άπαξ ημερησίως, οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας, με ή χωρίς γεύματα. Το Xultorphy βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο μέσω συνεχούς μείωσης των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος νηστείας και των επιπέδων μεταγευματικής γλυκόζης μετά από όλα τα γεύματα.

Η μείωση της μεταγευματικής γλυκόζης επιβεβαιώθηκε σε μια υπομελέτη τυποποιημένων γευμάτων 4 ωρών που πραγματοποιήθηκε σε μη ρυθμισμένους ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με μετφορμίνη ή συνδυασμό μετφορμίνης και πιογλιταζόνης. Το Xultorphy περιόρισε την αύξηση της μεταγευματικής γλυκόζης πλάσματος (μέση τιμή σε διάστημα 4 ωρών) σημαντικά περισσότερο από την ινσουλίνη degludec. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια για το Xultorphy και τη λιραγλουτίδη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xultorphy αξιολογήθηκαν σε επτά τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες, παράλληλων ομάδων δοκιμές φάσης 3 σε διαφορετικούς πληθυσμούς ατόμων με διαβήτη τύπου 2, όπως ορίστηκαν με βάση την προηγούμενη αντιδιαβητική θεραπεία. Οι συγκριτικές θεραπείες περιελάμβαναν βασική ινσουλίνη, θεραπεία με αγωνιστές υποδοχέων GLP-1, εικονικό φάρμακο και σχήμα βασικής-γευματικής ινσουλίνης. Οι δοκιμές είχαν διάρκεια 26 εβδομάδες και τυχαιοποιήθηκαν από 199 έως 833 ασθενείς στο Xultorphy. Μία μελέτη επεκτάθηκε περαιτέρω στις 52 εβδομάδες. Σε όλες τις δοκιμές, η δόση έναρξης δόθηκε σύμφωνα με την επισήμανση και χρησιμοποιήθηκε για το Xultorphy ένα σχήμα τιτλοποίησης δύο φορές εβδομαδιαίως (βλ. Πίνακα 2). Ο ίδιος αλγόριθμος τιτλοποίησης εφαρμόστηκε για τα συγκριτικά φάρμακα βασικής ινσουλίνης. Σε έξι μελέτες, το Xultorphy προκάλεσε κλινικά και στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο έναντι των συγκριτικών φαρμάκων σύμφωνα με μετρήσεις της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης A_{1c} (HbA_{1c}), όπου μία μελέτη έδειξε παρόμοια μείωση της HbA_{1c} στους δύο θεραπευτικούς βραχίονες.

Πίνακας 2 Τιτλοποίηση του Xultorphy

Γλυκόζη πλάσματος πριν από το πρόγευμα*		Προσαρμογή δόσης (δύο φορές εβδομαδιαίως)
mmol/l	mg/dl	Xultorphy (δοσολογικά βήματα)
<4,0	<72	-2
4,0–5,0	72–90	0
>5,0	>90	+2

* Αυτομετρήσεις γλυκόζης πλάσματος. Στη δοκιμή διερεύνησης του Xultorphy ως προσθήκη σε σουλφονουρία ο στόχος ήταν 4,0-6,0 mmol/l

- Γλυκαιμικός έλεγχος

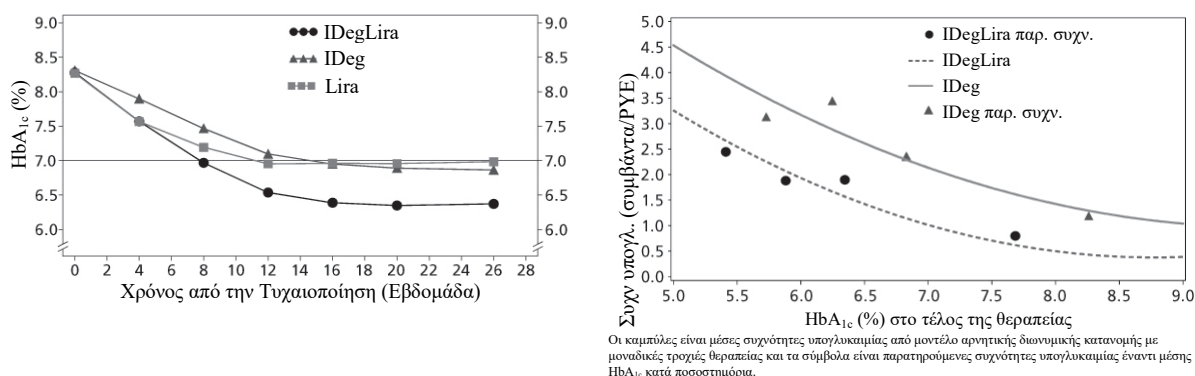
Προσθήκη σε υπάρχουσα αγωγή με από του στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα με υπογλυκαιμική δράση

Η προσθήκη του Xultorphy σε μετφορμίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με πιογλιταζόνη σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη, ανοιχτής επισήμανσης δοκιμή διάρκειας 26 εβδομάδων είχε ως αποτέλεσμα το 60,4% των ασθενών που έλαβαν ως θεραπεία το Xultorphy να σημειώσουν στοχευόμενη τιμή HbA_{1c} <7% χωρίς επιβεβαιωμένα υπογλυκαιμικά επεισόδια μετά από θεραπεία 26 εβδομάδων. Το ποσοστό ήταν σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με αυτό που παρατηρήθηκε στην ομάδα ινσουλίνης degludec (40,9%, αναλογία πιθανοτήτων 2,28, p<0,0001) και παρόμοιο με αυτό της ομάδας λιραγλουτίδης (57,7%, αναλογία πιθανοτήτων 1,13, p=0,3184). Τα βασικά αποτελέσματα της δοκιμής παρατίθενται στην Εικόνα 1 και στον Πίνακα 3.

Τα ποσοστά επιβεβαιωμένης υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλότερα στην ομάδα του Xultorphy σε σχέση με την ομάδα ινσουλίνης degludec, ανεξάρτητα από τον γλυκαιμικό έλεγχο, βλ. Εικόνα 1. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας ανά ανθρωποέτος έκθεσης (ποσοστό ασθενών), η οποία ορίζεται ως επεισόδιο που απαιτεί βοήθεια από άλλο άτομο, ήταν 0,01 (2 στους 825 ασθενείς) για το Xultorphy, 0,01 (2 στους 412 ασθενείς) για την ινσουλίνη degludec και 0,00 (0 στους 412 ασθενείς) για τη λιραγλουτίδη. Η συχνότητα εμφάνισης νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν παρόμοια στην αγωγή με Xultorphy και με ινσουλίνη degludec.

Οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Xultorphy αντιμετώπισαν συνολικά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη. Αυτό μπορεί να οφείλεται στη βραδύτερη αύξηση της δόσης του συστατικού της λιραγλουτίδης κατά την έναρξη της θεραπείας με χρήση του Xultorphy σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με λιραγλουτίδη.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Xultorphy διατηρήθηκαν για έως 52 εβδομάδες θεραπείας. Η μείωση της τιμής HbA_{1c} από την αρχική τιμή έως τις 52 εβδομάδες ήταν 1,84% με το Xultorphy, με εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας -0,65% σε σύγκριση με τη λιραγλουτίδη (p<0,0001) και -0,46% σε σύγκριση με την ινσουλίνη degludec (p<0,0001). Το σωματικό βάρος μειώθηκε κατά 0,4 kg, με εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας μεταξύ του Xultorphy και της ινσουλίνης degludec της τάξης των -2,80 kg (p<0,0001), ενώ η συχνότητα εμφάνισης επιβεβαιωμένης υπογλυκαιμίας παρέμεινε στα 1,8 επεισόδια ανά έτος έκθεσης ασθενή διατηρώντας σημαντική μείωση του συνολικού κινδύνου επιβεβαιωμένης υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με την ινσουλίνη degludec.

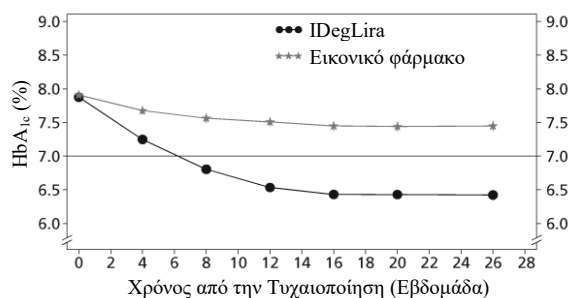


IDegLira=Xultorphy, IDeg=ινσουλίνη degludec, Lira=λιραγλουτίδη, παρ. συχν.=παρατηρούμενη συχνότητα, PYE=ανθρωποέτος έκθεσης

Εικόνα 1 Μέση τιμή HbA_{1c} (%) ανά εβδομάδα θεραπείας (αριστερά) και συχνότητα επιβεβαιωμένων επεισοδίων υπογλυκαιμίας ανά ανθρωποέτος έκθεσης έναντι μέσης τιμής HbA_{1c} (%) (δεξιά) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανεπαρκώς ρυθμισμένους σε αγωγή με μετφορμίνη μόνο ή σε συνδυασμό με πιογλιταζόνη

Το Xultorphy ως προσθήκη σε μονοθεραπεία με σουλφονυλουρία ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη μελετήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή δοκιμή διάρκειας

26 εβδομάδων. Τα βασικά αποτελέσματα της δοκιμής παρατίθενται στην Εικόνα 2 και στον Πίνακα 3.



IDegLira=Xultophy

Εικόνα 2 Μέση τιμή HbA_{1c} (%) ανά εβδομάδα θεραπείας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανεπαρκώς ρυθμισμένους με σουλφονυλουρία μόνο ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας ανά ανθρωποέτος έκθεσης (ποσοστό ασθενών) ήταν 0,02 (2 στους 288 ασθενείς) για το Xultophy και 0,00 (0 στους 146 ασθενείς) για το εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 3 Αποτελέσματα στις 26 εβδομάδες – Προσθήκη σε από του στόματος χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα με υπογλυκαιμική δράση

	Προσθήκη σε μετφορμίνη ± πιογλιταζόνη			Προσθήκη σε σουλφονυλουρία ± μετφορμίνη	
	Xultophy	Ινσουλίνη degludec	Λιραγλουτιδίη	Xultophy	Εικονικό φάρμακο
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%)					
Έναρξη→Τέλος δοκιμής	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7,0	7,9→6,4	7,9→7,4
Μέση μεταβολή	-1,91	-1,44	-1,28	-1,45	-0,46
Εκτιμώμενη διαφορά		-0,47 ^{AB} [-0,58, -0,36]	-0,64 ^{AB} [-0,75, -0,53]		-1,02 ^{AB} [-1,18, -0,87]
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} <7%					
Όλοι οι ασθενείς	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8
Εκτιμώμενος λόγος πιθανοτήτων		2,38 ^B [1,78, 3,18]	3,26 ^B [2,45, 4,33]		11,95 ^B [7,22, 19,77]
Ασθενείς (%) που πέτυχαν HbA_{1c} ≤6,5%					
Όλοι οι ασθενείς	69,7	47,5	41,1	64,0	12,3
Εκτιμώμενος λόγος πιθανοτήτων		2,82 ^B [2,17, 3,67]	3,98 ^B [3,05, 5,18]		16,36 ^B [9,05, 29,56]
Συχνότητα εμφάνισης επιβεβαιωμένης υπογλυκαιμίας* ανά ανθρωποέτος έκθεσης (ποσοστό ασθενών)					
Εκτιμώμενος λόγος	1,80 (31,9%)	2,57 (38,6%)	0,22 (6,8%)	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1%)
		0,68 ^{AT} [0,53, 0,87]	7,61 ^B [5,17, 11,21]		3,74 ^B [2,28, 6,13]
Σωματικό βάρος (kg)					
Έναρξη→Τέλος δοκιμής	87,2→86,7	87,4→89,0	87,4→84,4	87,2→87,7	89,3→88,3
Μέση μεταβολή	-0,5	1,6	-3,0	0,5	-1,0
Εκτιμώμενη διαφορά		-2,22 ^{AB} [-2,64, -1,80]	2,44 ^B [2,02, 2,86]		1,48 ^B [0,90, 2,06]
FPG (mmol/l)					
Έναρξη→Τέλος δοκιμής	9,2→5,6	9,4→5,8	9,0→7,3	9,1→6,5	9,1→8,8
Μέση μεταβολή	-3,62	-3,61	-1,75	-2,60	-0,31
Εκτιμώμενη διαφορά		-0,17 [-0,41, 0,07]	-1,76 ^B [-2,0, -1,53]		-2,30 ^B [-2,72, -1,89]

Δόση στο τέλος της δοκιμής					
Ινσουλίνη degludec	38	53	-	28	-
(μονάδες)	1,4	-	1,8	1,0	-
Λιραγλουτιδίδη (mg)		-14,90 ^{AB} [-17,14,-12,66]			-
Εκτιμώμενη διαφορά, δόση ινσουλίνης degludec					-

Οι τιμές Έναρξης, Τέλους δοκιμής και οι μεταβολές των τιμών παρουσιάζονται όπως παρατηρήθηκαν με χρήση Last observation carried forward (τελευταία παρατήρηση ως τελική). Το διάστημα εμπιστοσύνης 95% αναφέρεται εντός «[]»

*Η επιβεβαιωμένη υπογλυκαιμία ορίζεται ως σοβαρή υπογλυκαιμία (επεισόδιο που απαιτεί βοήθεια από άλλο άτομο) ή/και ήσσονος σημασίας υπογλυκαιμία (γλυκόζη πλάσματος <3,1 mmol/l ανεξαρτήτως των συμπτωμάτων)

^A Καταληκτικά σημεία με επιβεβαιωμένη ανωτερότητα του Xultophy έναντι του συγκριτικού φαρμάκου

^B p<0,0001

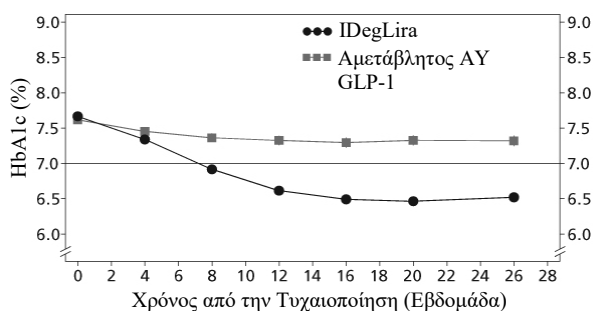
¹ p<0,05

Σε μια δοκιμή ανοιχτής επισήμανσης η οποία συνέκρινε το Xultophy με την ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, αμφότερα ως προσθήκες σε αναστολέα συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2i) ± από του στόματος χορηγούμενη αντιδιαβητική θεραπεία (OAD), το Xultophy ήταν ανώτερο της ινσουλίνης glargine ως προς τη μείωση της μέσης HbA_{1c} μετά από 26 εβδομάδες κατά 1,9% (από 8,2% σε 6,3%) έναντι 1,7% (από 8,4% σε 6,7%) με εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας -0,36% [-0,50, -0,21]. Σε σύγκριση με την αρχική τιμή, το Xultophy είχε ως αποτέλεσμα αμετάβλητο μέσο σωματικό βάρος σε σύγκριση με μέση αύξηση βάρους 2,0 kg σε ασθενείς υπό αγωγή με ινσουλίνη glargine (εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας -1,92 kg [95% CI: -2,64, -1,19]). Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν σοβαρή ή επιβεβαιωμένη από τη γλυκόζη του αίματος συμπτωματική υπογλυκαιμία ήταν 12,9% στην ομάδα του Xultophy και 19,5% στην ομάδα της ινσουλίνης glargine (εκτιμώμενος δείκτης θεραπείας 0,42 [95% CI: 0,23, 0,75]). Η μέση ημερήσια δόση ινσουλίνης στο τέλος της δοκιμής ήταν 36 μονάδες για ασθενείς υπό αγωγή με Xultophy και 54 μονάδες για ασθενείς υπό αγωγή με ινσουλίνη glargine.

Μετάταξη από θεραπεία με αγωνιστή υποδοχέα GLP-1

Η μετάταξη από αγωνιστή υποδοχέα GLP-1 σε Xultophy σε σύγκριση με την αμετάβλητη θεραπεία με αγωνιστή υποδοχέα GLP-1 (δοσολογία σύμφωνα με την επισήμανση) μελετήθηκαν σε μια τυχαίοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης δοκιμή διάρκειας 26 εβδομάδων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ανεπαρκώς ρυθμισμένους σε αγωγή με αγωνιστή υποδοχέα GLP-1 και μόνο με μετφορμίνη (74,2%) ή σε συνδυασμό με πιογλιταζόνη (2,5%), σουλφονουρία (21,2%) ή και τα δύο μαζί (2,1%).

Τα βασικά αποτελέσματα της δοκιμής παρατίθενται στην Εικόνα 3 και στον Πίνακα 4.



IDegLira=Xultophy, ΑΥ GLP-1=αγωνιστής υποδοχέα GLP-1

Εικόνα 3 Μέση HbA_{1c} (%) ανά εβδομάδα θεραπείας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ανεπαρκώς ρυθμισμένους σε αγωγή με αγωνιστές υποδοχέα GLP-1

Η αναλογία ανά έτος έκθεσης ασθενή (ποσοστό ασθενών) της σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 0,01 (1 στους 291 ασθενείς) για το Xultophy και 0,00 (0 στους 199 ασθενείς) για τους αγωνιστές υποδοχέα GLP-1.

Πίνακας 4 Αποτελέσματα στις 26 εβδομάδες – Μετάταξη από αγωνιστές υποδοχέα GLP-1

	Μετάταξη από αγωνιστή υποδοχέα GLP-1	
	Xultophy	Αγωνιστής υποδοχέα GLP-1

N	292	146
HbA_{1c} (%) Έναρξη→Τέλος της δοκιμής Μέση μεταβολή Εκτιμώμενη διαφορά	7,8→6,4 -1,3	7,7→7,4 -0,3 -0,94 ^{AB} [-1,11, -0,78]
Ασθενείς (%) οι οποίοι πέτυχαν HbA_{1c} <7% Όλοι οι ασθενείς Εκτιμώμενος λόγος πιθανοτήτων	75,3	35,6 6,84 ^B [4,28, 10,94]
Ασθενείς (%) οι οποίοι πέτυχαν HbA_{1c} ≤6,5% Όλοι οι ασθενείς Εκτιμώμενος λόγος πιθανοτήτων	63,0	22,6 7,53 ^B [4,58, 12,38]
Ποσοστό επιβεβαιωμένης υπογλυκαιμίας* ανά έτος έκθεσης ασθενή (ποσοστό ασθενών) Εκτιμώμενος λόγος	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%) 25,36 ^B [10,63, 60,51]
Βάρος Σώματος (kg) Έναρξη→Τέλος της δοκιμής Μέση μεταβολή Εκτιμώμενη διαφορά	95,6→97,5 2,0	95,5→94,7 -0,8 2,89 ^B [2,17, 3,62]
FPG (mmol/l) Έναρξη→Τέλος της δοκιμής Μέση μεταβολή Εκτιμώμενη διαφορά	9,0→6,0 -2,98	9,4→8,8 -0,60 -2,64 ^B [-3,03, -2,25]
Δόση στο Τέλος της δοκιμής Ινσουλίνη degludec (μονάδες) Λιραγλουτιδίη (mg) Εκτιμώμενη διαφορά, δόση ινσουλίνης degludec	43 1,6	<i>Η δόση του αγωνιστή υποδοχέα GLP-1 συνεχίστηκε αμετάβλητη από την αρχική τιμή</i>

Οι τιμές Έναρξης, Τέλους δοκιμής και οι μεταβολές των τιμών παρουσιάζονται όπως παρατηρήθηκαν με χρήση Last observation carried forward (τελευταία παρατήρηση ως τελική). Το διάστημα εμπιστοσύνης 95% αναφέρεται εντός «[]»

*Η επιβεβαιωμένη υπογλυκαιμία ορίζεται ως σοβαρή υπογλυκαιμία (επεισόδιο που απαιτεί την βοήθεια από άλλο άτομο) ή/και ήσσονος σημασίας υπογλυκαιμία (γλυκόζη πλάσματος <3,1 mmol/l ανεξαρτήτως των συμπτωμάτων)

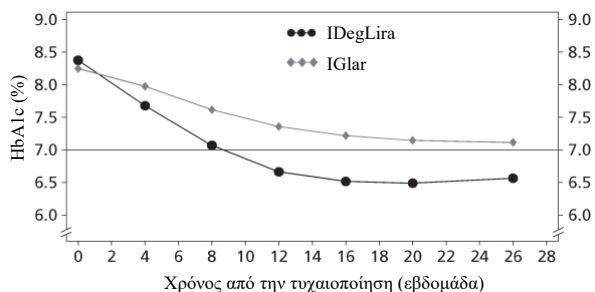
^A Καταληκτικά σημεία με επιβεβαιωμένη ανωτερότητα του Xultophy έναντι του προϊόντος σύγκρισης

^B p<0,001

Μετάταξη από θεραπεία με βασική ινσουλίνη

Η μετάταξη ασθενών από ινσουλίνη glargine (100 μονάδες/ml) σε Xultophy ή η εντατικοποίηση της ινσουλίνης glargine σε ασθενείς οι οποίοι δε ρυθμίζονται επαρκώς με αγωγή με ινσουλίνη glargine (20-50 μονάδες) και μετορμίνη μελετήθηκαν σε μια δοκιμή διάρκειας 26 εβδομάδων. Η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση στη δοκιμή ήταν 50 δοσολογικά βήματα για το Xultophy ενώ δεν υπήρχε μέγιστη δόση για την ινσουλίνη glargine. Το 54,3% των ασθενών που έλαβαν ως θεραπεία το Xultophy σημείωσαν τη στοχευόμενη τιμή HbA_{1c} <7% χωρίς επιβεβαιωμένα υπογλυκαιμικά επεισόδια σε σύγκριση με το 29,4% των ασθενών που έλαβαν ως θεραπεία την ινσουλίνη glargine (αναλογία πιθανοτήτων 3,24, p <0,0001).

Τα βασικά αποτελέσματα της δοκιμής παρατίθενται στην Εικόνα 4 και στον Πίνακα 5.



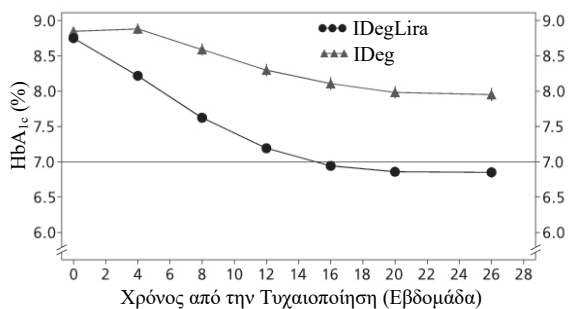
IDegLira=Xultophy, IGlar=ινσουλίνη glargine

Εικόνα 4 Μέση τιμή HbA_{1c} (%) ανά εβδομάδα θεραπείας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανεπαρκώς ρυθμισμένους με ινσουλίνη glargine

Το ποσοστό σοβαρής υπογλυκαιμίας ανά ανθρωποέτος έκθεσης (ποσοστό ασθενών) ήταν 0,00 (0 στους 278 ασθενείς) για το Xultophy και 0,01 (1 στους 279 ασθενείς) για την ινσουλίνη glargine. Το ποσοστό νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν σημαντικά χαμηλότερο στην αγωγή με

Xultorphy σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine (εκτιμώμενος δείκτης θεραπείας 0,17, $p < 0,001$).

Σε μια δεύτερη δοκιμή, η μετάταξη από βασική ινσουλίνη σε Xultorphy ή σε ινσουλίνη degludec διερυνήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δοκιμή διάρκειας 26 εβδομάδων σε ασθενείς ανεπαρκώς ρυθμισμένους με βασική ινσουλίνη (20-40 μονάδες) και μετορμίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με σουλφουλουρία/γλινίδες. Η βασική ινσουλίνη και η σουλφουλουρία/οι γλινίδες διακόπηκαν κατά την τυχαιοποίηση. Η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση ήταν 50 δοσολογικά βήματα για το Xultorphy και 50 μονάδες για την ινσουλίνη degludec. Το 48,7% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με Xultorphy σημείωσαν τη στοχευόμενη τιμή $HbA_{1c} < 7\%$ χωρίς επιβεβαιωμένα υπογλυκαιμικά επεισόδια. Αυτό το ποσοστό ήταν σημαντικά υψηλότερο από αυτό που παρατηρήθηκε με την ινσουλίνη degludec (15,6%, αναλογία πιθανοτήτων 5,57, $p < 0,0001$). Τα βασικά αποτελέσματα της δοκιμής παρατίθενται στην Εικόνα 5 και στον Πίνακα 5.



IDegLira=Xultorphy, IDeg=ινσουλίνη degludec

Εικόνα 5 Μέση τιμή HbA_{1c} (%) ανά εβδομάδα θεραπείας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ανεπαρκώς ρυθμισμένους με βασική ινσουλίνη

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας ανά ανθρωποέτος έκθεσης (ποσοστό ασθενών) ήταν 0,01 (1 στους 199 ασθενείς) για το Xultorphy και 0,00 (0 στους 199 ασθενείς) για την ινσουλίνη degludec. Η συχνότητα εμφάνισης νυκτερινών υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν παρόμοια στην αγωγή με Xultorphy και με ινσουλίνη degludec.

Πίνακας 5 Αποτελέσματα στις 26 εβδομάδες – Μετάταξη από βασική ινσουλίνη

	Μετάταξη από ινσουλίνη glargine (100 μονάδες/ml)		Μετάταξη από βασική ινσουλίνη (NPH, ινσουλίνη detemir, ινσουλίνη glargine)	
	Xultorphy	Ινσουλίνη glargine, κανένας περιορισμός στη δόση	Xultorphy	Ινσουλίνη degludec, μέγιστη επιτρεπόμενη δόση 50 μονάδες
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%) Έναρξη→Τέλος δοκιμής Μέση μεταβολή Εκτιμώμενη διαφορά	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]
Ασθενείς (%) που πέτυχαν $HbA_{1c} < 7\%$ Όλοι οι ασθενείς Εκτιμώμενος λόγος πιθανοτήτων	71,6	47,0 3,45 ^B [2,36, 5,05]	60,3	23,1 5,44 ^B [3,42, 8,66]
Ασθενείς (%) που πέτυχαν $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ Όλοι οι ασθενείς Εκτιμώμενος λόγος πιθανοτήτων	55,4	30,8 3,29 ^B [2,27, 4,75]	45,2	13,1 5,66 ^B [3,37, 9,51]

Ποσοστό επιβεβαιωμένης υπογλυκαιμίας* ανά ανθρωπόετος έκθεσης (ποσοστό ασθενών) <i>Εκτιμώμενος λόγος</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>
Σωματικό Βάρος (kg) Έναρξη→Τέλος δοκιμής Μέση μεταβολή <i>Εκτιμώμενη διαφορά</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) Έναρξη→Τέλος δοκιμής Μέση μεταβολή <i>Εκτιμώμενη διαφορά</i>	8,9→6,1 -2,83	8,9→6,1 -2,77 <i>-0,01 [-0,35, 0,33]</i>	9,7→6,2 -3,46	9,6→7,0 -2,58 <i>-0,73^F [-1,19, -0,27]</i>
Δόση στο Τέλος της δοκιμής Ινσουλίνη degludec (μονάδες) Λιραγλουτιδίη (mg) <i>Εκτιμώμενη διαφορά, δόση βασικής ινσουλίνης</i>	41 1,5	66 ^d - <i>-25,47^B [-28,90, -22,05]</i>	45 1,7	45 - <i>-0,02 [-1,88, 1,84]</i>

Οι τιμές Έναρξης, Τέλους δοκιμής και οι μεταβολές των τιμών παρουσιάζονται όπως παρατηρήθηκαν με χρήση Last observation carried forward (τελευταία παρατήρηση ως τελική). Το διάστημα εμπιστοσύνης 95% αναφέρεται εντός «[]»

*Η επιβεβαιωμένη υπογλυκαιμία ορίζεται ως σοβαρή υπογλυκαιμία (επεισόδιο που απαιτεί βοήθεια από άλλο άτομο) ή/και ήσσονος σημασίας υπογλυκαιμία (γλυκόζη πλάσματος <3,1 mmol/l ανεξαρτήτως των συμπτωμάτων)

^A Καταληκτικά σημεία με επιβεβαιωμένη ανωτερότητα του Xultorphy έναντι του συγκριτικού φαρμάκου

^B p<0,0001

^F p<0,05

^d Η μέση δόση ινσουλίνης glargine πριν από τη δοκιμή ήταν 32 μονάδες

Η θεραπεία με Xultorphy σε σύγκριση με ένα σχήμα βασικής-γευματικής ινσουλίνης αποτελούμενο από βασική ινσουλίνη (ινσουλίνη glargine 100 μονάδες/ml) σε συνδυασμό με γευματική ινσουλίνη (ινσουλίνη aspart) μελετήθηκε σε μια δοκιμή 26 εβδομάδων σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που δε ρυθμιζόνταν επαρκώς με ινσουλίνη glargine και μετορμίνη και έδειξε παρόμοια μείωση της HbA_{1c} στις δύο ομάδες (μέση τιμή από 8,2% έως 6,7% και στις δύο ομάδες). Και στις δύο ομάδες, ποσοστό 66%–67% πέτυχε HbA_{1c} < 7%. Σε σύγκριση με την αρχική τιμή, υπήρξε μέση μείωση του σωματικού βάρους κατά 0,9 kg για το Xultorphy και μέση αύξηση κατά 2,6 kg για ασθενείς που λάμβαναν σχήμα βασικής-γευματικής, ενώ η εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας ήταν -3,57 kg [95% CI: -4,19, -2,95]. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισε σοβαρή ή επιβεβαιωμένη από τη γλυκόζη του αίματος συμπτωματική υπογλυκαιμία ήταν 19,8% στην ομάδα του Xultorphy και 52,6% στην ομάδα της βασικής-γευματικής ινσουλίνης, ενώ η εκτιμώμενη αναλογία συχνότητας ήταν 0,11 [95% CI: 0,08, 0,17]. Η συνολική ημερήσια δόση ινσουλίνης στο τέλος της δοκιμής ήταν 40 μονάδες για ασθενείς που λάμβαναν Xultorphy και 84 μονάδες (52 μονάδες βασικής ινσουλίνης και 32 μονάδες γευματικής ινσουλίνης) για ασθενείς που λάμβαναν σχήμα βασικής-γευματικής ινσουλίνης.

- Καρδιαγγειακή Ασφάλεια

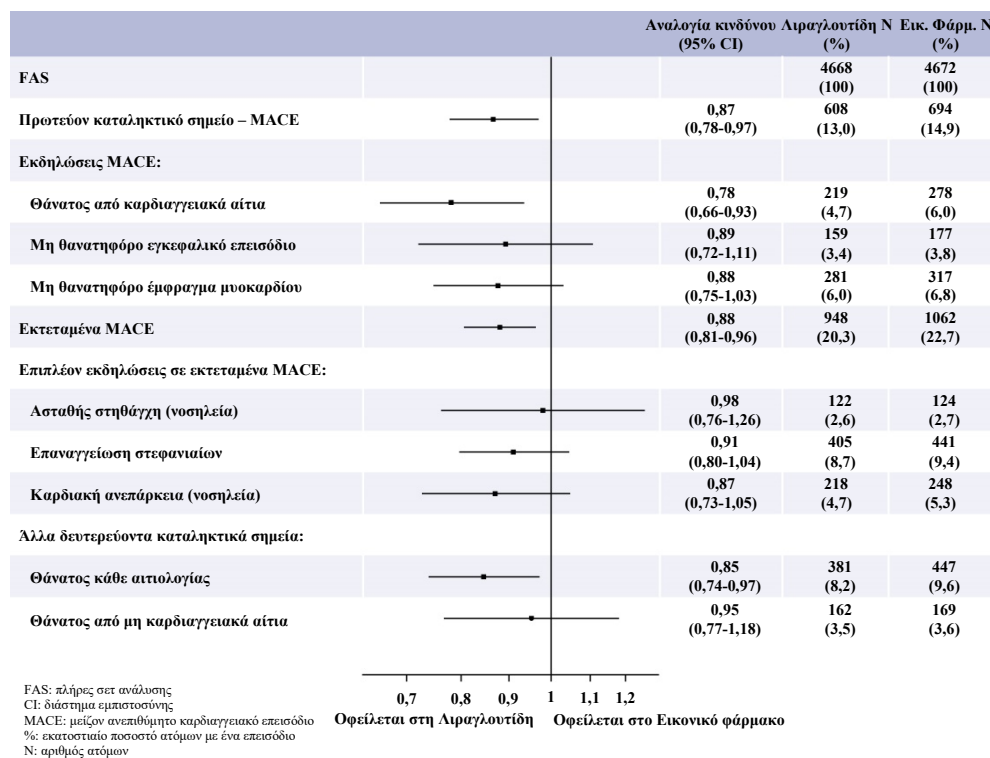
Δε διεξήχθη καμία δοκιμή με εκβάσεις που σχετίζονται με το καρδιαγγειακό με Xultorphy.

Λιραγλουτιδίη (Victoza)

Η δοκιμή «LEADER» (Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) ήταν μια πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά τυφλή κλινική δοκιμή. 9.340 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε στη λιραγλουτιδίη (4.668) είτε στο εικονικό φάρμακο (4.672), και στις δύο περιπτώσεις επιπροσθέτως των προτύπων φροντίδας για παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενους με την HbA_{1c} και το καρδιαγγειακό (CV). Η πρωτεύουσα έκβαση ή η κατάσταση της υγείας στο τέλος της δοκιμής ήταν διαθέσιμη για το 99,7% και το 99,6% των συμμετεχόντων που

τυχαιοποιήθηκαν αντίστοιχα στη λιραγλουτίδη και το εικονικό φάρμακο. Η διάρκεια παρατήρησης ήταν κατ' ελάχιστο 3,5 χρόνια και έως 5 χρόνια το μέγιστο. Ο πληθυσμός της μελέτης περιελάμβανε ασθενείς ≥ 65 ετών (n=4.329) και ≥ 75 ετών (n=836) και ασθενείς με ήπια (n=3.907), μέτρια (n=1.934) ή σοβαρή (n=224) νεφρική δυσλειτουργία. Η μέση ηλικία ήταν 64 έτη και ο μέσος δείκτης σωματικής μάζας (BMI) ήταν 32,5 kg/m². Η μέση διάρκεια του διαβήτη ήταν 12,8 έτη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη εμφάνιση οποιωνδήποτε μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACE): θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο. Η λιραγλουτίδη ήταν ανώτερη όσον αφορά την πρόληψη MACE έναντι του εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 6).



Εικόνα 6: Διάγραμμα αναλύσεων των επιμέρους τύπων καρδιαγγειακών συμβαμάτων – πληθυσμός FAS

Παρατηρήθηκε μείωση της HbA_{1c} από την έναρξη έως τον μήνα 36 με τη λιραγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου, χρησιμοποιούμενων επιπροσθέτως της πρότυπης φροντίδας (-1,16% έναντι -0,77%, εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας [ETD] -0,40% [-0,45, -0,34]).

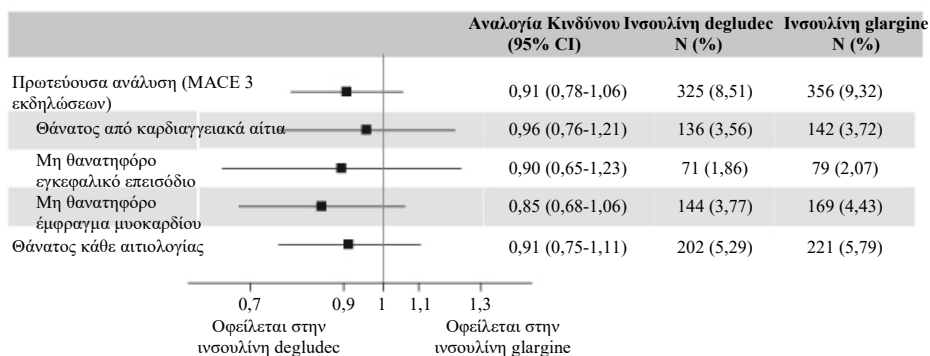
Ινσουλίνη degludec (Tresiba)

Η DEVOTE ήταν μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή και καθοδηγούμενη από τα συμβάματα κλινική δοκιμή με μέση διάρκεια 2 έτη, η οποία συγκρίνει την καρδιαγγειακή ασφάλεια της ινσουλίνης degludec έναντι της ινσουλίνης glargine (100 μονάδες/ml) σε 7.637 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, οι οποίοι διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η πρωτεύουσα ανάλυση ήταν το χρονικό διάστημα από την τυχαιοποίηση έως την πρώτη εμφάνιση μείζονος ανεπιθύμητου καρδιαγγειακού συμβάματος (MACE) που περιλαμβάνει 3 εκδηλώσεις και ορίζεται ως θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο. Η δοκιμή ήταν σχεδιασμένη ως δοκιμή μη-κατωτερότητας ώστε να αποκλείει ένα προκαθορισμένο περιθώριο κινδύνου 1,3 για την αναλογία κινδύνου (HR) εμφάνισης MACE συγκρίνοντας την ινσουλίνη degludec με την ινσουλίνη glargine. Η καρδιαγγειακή ασφάλεια της ινσουλίνης degludec σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine επιβεβαιώθηκε (HR 0,91 [0,78, 1,06]) (Εικόνα 7).

Κατά την έναρξη, η HbA_{1c} ήταν 8,4% και στις δύο ομάδες θεραπείας και μετά από 2 έτη η HbA_{1c} ήταν

7,5% τόσο για την ινσουλίνη degludec όσο και για την ινσουλίνη glargine.



N: Αριθμός ατόμων με πρώτο συμβάν επιβεβαιωμένο από την επιτροπή αξιολόγησης κατά τη διάρκεια της δοκιμής. %: Ποσοστό ατόμων με πρώτο συμβάν επιβεβαιωμένο από την επιτροπή αξιολόγησης σε σχέση με τον αριθμό τυχαιοποιημένων ατόμων. CI: διάστημα εμπιστοσύνης 95%.

Εικόνα 7: Διάγραμμα ανάλυσης σύνθετου MACE 3 εκδηλώσεων και εξατομικευμένα καταληκτικά σημεία που σχετίζονται με το καρδιαγγειακό στην DEVOTE

• Έκκριση ινσουλίνης/λειτουργία β-κυττάρων

Το Xultophy βελτιώνει τη λειτουργία των β-κυττάρων σε σύγκριση με την ινσουλίνη degludec, όπως μετράται στην αξιολόγηση του μοντέλου ομοιόστασης για τη λειτουργία των β-κυττάρων (HOMA-β). Στο πλαίσιο μιας δοκιμής τυποποιημένων γευμάτων, διαπιστώθηκε βελτίωση της έκκρισης ινσουλίνης σε σύγκριση με την ινσουλίνη degludec σε 260 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 μετά από αγωγή 52 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα πέραν των 52 εβδομάδων της αγωγής.

• Αρτηριακή πίεση

Σε ασθενείς ανεπαρκώς ρυθμισμένους μόνο με μετοφορμίνη ή σε συνδυασμό με πιογλιταζόνη, η μέση συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 1,8 mmHg με το Xultophy σε σύγκριση με μια μείωση κατά 0,7 mmHg με την ινσουλίνη degludec και 2,7 mmHg με τη λιραγλουτίδη. Σε ασθενείς ανεπαρκώς ρυθμισμένους μόνο με σουλφονυλουρία ή σε συνδυασμό με μετοφορμίνη, η μείωση ήταν 3,5 mmHg με το Xultophy και 3,2 mmHg με το εικονικό φάρμακο. Οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Σε τρεις δοκιμές με ασθενείς ανεπαρκώς ρυθμισμένους με βασική ινσουλίνη, η συστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκε κατά 5,4 mmHg με το Xultophy και κατά 1,7 mmHg με την ινσουλίνη degludec, με στατιστικά σημαντική εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας της τάξης των -3,71 mmHg (p=0,0028), μειώθηκε κατά 3,7 mmHg με το Xultophy έναντι 0,2 mmHg με την ινσουλίνη glargine, με στατιστικά σημαντική εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας της τάξης των -3,57 mmHg (p<0,001) και μειώθηκε κατά 4,5 mmHg με το Xultophy έναντι 1,16 mmHg με την ινσουλίνη glargine U100 συν ινσουλίνη aspart, με στατιστικά σημαντική εκτιμώμενη διαφορά θεραπείας της τάξης των -3,70 mmHg (p=0,0003).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Xultophy σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Συνολικά, η φαρμακοκινητική της ινσουλίνης degludec και της λιραγλουτίδης δεν επηρεάστηκαν σε κλινικά σχετικό βαθμό όταν χορηγήθηκαν όπως το Xultophy, συγκριτικά με τη χορήγηση ανεξάρτητων ενέσεων ινσουλίνης degludec και λιραγλουτίδης.

Τα παρακάτω στοιχεία περιγράφουν τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Xultophy, εκτός εάν αναφέρεται ότι τα δεδομένα που παρουσιάζονται προκύπτουν από χορήγηση ινσουλίνης degludec ή λιραγλουτίδης μόνο.

Απορρόφηση

Η συνολική έκθεση της ινσουλίνης degludec ήταν ισοδύναμη μετά από χορήγηση του Xultorphy έναντι της ινσουλίνης degludec μόνο, ενώ η τιμή C_{max} ήταν υψηλότερη κατά 12%. Η συνολική έκθεση της λιραγλουτίδης ήταν ισοδύναμη μετά από χορήγηση του Xultorphy έναντι της λιραγλουτίδης μόνο, ενώ η τιμή C_{max} ήταν χαμηλότερη κατά 23%. Οι διαφορές δε θεωρούνται κλινικά σχετιζόμενες, δεδομένου ότι η έναρξη και τιτλοποίηση της αγωγής με Xultorphy γίνεται σύμφωνα με τις στοχευόμενες τιμές γλυκόζης αίματος για κάθε ασθενή.

Η έκθεση της ινσουλίνης degludec και της λιραγλουτίδης αυξήθηκε αναλογικά με τη δόση του Xultorphy εντός του πλήρους εύρους δόσης βάσει μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού.

Το φαρμακοκινητικό προφίλ του Xultorphy είναι σταθερό με εφάπαξ ημερήσια χορήγηση και η συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση της ινσουλίνης degludec και της λιραγλουτίδης επιτυγχάνεται έπειτα από 2–3 ημέρες ημερήσιας χορήγησης.

Κατανομή

Η ινσουλίνη degludec και η λιραγλουτίδη δεσμεύονται εκτεταμένα στις πρωτεΐνες πλάσματος (>99% και >98%, αντίστοιχα).

Βιομετασχηματισμός

Ινσουλίνη degludec

Η αποδόμηση της ινσουλίνης degludec είναι παρόμοια με εκείνη της ανθρώπινης ινσουλίνης. Όλοι οι μεταβολίτες που σχηματίζονται είναι ανενεργοί.

Λιραγλουτίδη

Στη διάρκεια του 24ώρου, μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης ραδιοσημασμένης [³H]-λιραγλουτίδης σε υγιή άτομα, το κύριο συστατικό στο πλάσμα ήταν άθικτη λιραγλουτίδη. Ανιχνεύτηκαν δύο μεταβολίτες πλάσματος ήσσονος σημασίας ($\leq 9\%$ και $\leq 5\%$ της συνολικής έκθεσης του πλάσματος στη ραδιενέργεια). Η λιραγλουτίδη μεταβολίζεται με τρόπο παρόμοιο με τις μεγαλομοριακές πρωτεΐνες, χωρίς να έχει προσδιοριστεί κάποιο συγκεκριμένο όργανο ως κύρια οδός αποβολής.

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ινσουλίνης degludec είναι περίπου 25 ώρες και ο χρόνος ημίσειας ζωής της λιραγλουτίδης είναι περίπου 13 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Η ηλικία δεν είχε κλινικά σχετιζόμενη επίδραση στη φαρμακοκινητική του Xultorphy με βάση τα αποτελέσματα μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού, στην οποία συμμετείχαν ενήλικες ασθενείς ηλικίας έως 83 ετών που έλαβαν αγωγή με Xultorphy.

Φύλο

Το φύλο δεν είχε κλινικά σχετιζόμενη επίδραση στη φαρμακοκινητική του Xultorphy με βάση τα αποτελέσματα μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού.

Εθνικότητα

Η εθνικότητα δεν είχε κλινικά σχετιζόμενη επίδραση στη φαρμακοκινητική του Xultorphy με βάση τα αποτελέσματα μιας φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού που συμπεριλάμβανε Λευκούς, Μαύρους, Ινδούς, Ασιάτες και Λατίνους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Ινσουλίνη degludec

Δεν υπάρχει διαφορά στη φαρμακοκινητική της ινσουλίνης degludec μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία.

Λιραγλουτίδη

Η έκθεση στη λιραγλουτίδη ήταν μειωμένη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η έκθεση στη λιραγλουτίδη μειώθηκε κατά 33%, 14%, 27% και 26%, σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης, CrCl 50–80 ml/λεπτό), μέτρια (CrCl 30–50 ml/λεπτό) και σοβαρή (CrCl <30 ml/λεπτό) νεφρική δυσλειτουργία και με νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί αιμοκάθαρση, αντίστοιχα.

Παρομοίως, σε μια κλινική δοκιμή διάρκειας 26 εβδομάδων, ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (CrCl 30–59 ml/λεπτό) είχαν 26% χαμηλότερη έκθεση στη λιραγλουτίδη όταν συγκρίθηκαν με μια ξεχωριστή δοκιμή που περιελάμβανε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Ινσουλίνη degludec

Δεν υπάρχει διαφορά στη φαρμακοκινητική της ινσουλίνης degludec μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία.

Λιραγλουτίδη

Η φαρμακοκινητική της λιραγλουτίδης αξιολογήθηκε σε ασθενείς με διαφορετικό βαθμό ηπατικής δυσλειτουργίας σε μια δοκιμή εφάπαξ δόσης. Η έκθεση στη λιραγλουτίδη μειώθηκε κατά 13–23% σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με υγιή άτομα. Η έκθεση ήταν σημαντικά χαμηλότερη (44%) σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (σκορ Child Pugh >9).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με το Xultorphy σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το μη κλινικό πρόγραμμα ανάπτυξης για την ινσουλίνη degludec/λιραγλουτίδη περιλάμβανε βασικές συνδυαστικές μελέτες τοξικότητας διάρκειας έως 90 ημερών που πραγματοποιήθηκαν σε ένα αντίστοιχο είδος (αρουραίοι Wistar) για την υποστήριξη του κλινικού προγράμματος ανάπτυξης. Η τοπική ανοχή αξιολογήθηκε σε κουνέλια και χοίρους.

Τα μη κλινικά δεδομένα για την ασφάλεια δεν αποκαλύπτουν ζητήματα ασφαλείας για τον άνθρωπο με βάση μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Οι τοπικές ιστικές αντιδράσεις στις δύο μελέτες σε κουνέλια και χοίρους, αντίστοιχα, περιορίστηκαν σε ήπιες φλεγμονώδεις αντιδράσεις.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με τον συνδυασμό ινσουλίνης degludec/λιραγλουτίδης για την αξιολόγηση της καρκινογένεσης, της μεταλλαξιογόνου δράσης ή της εξασθένησης της γονιμότητας. Τα ακόλουθα δεδομένα βασίζονται σε μελέτες που διεξήχθησαν μεμονωμένα για την ινσουλίνη degludec και τη λιραγλουτίδη.

Ινσουλίνη degludec

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ζητήματα ασφαλείας για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες φαρμακολογικής ασφαλείας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Η αναλογία μιτογόνου ικανότητας σε σχέση με τη μεταβολική ικανότητα για την ινσουλίνη degludec είναι αμετάβλητη σε σύγκριση με εκείνη της ανθρώπινης ινσουλίνης.

Λιραγλουτίδη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφαλείας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ή γονοτοξικότητας. Παρατηρήθηκαν μη θανατηφόροι όγκοι C-κυττάρων θυροειδούς σε μελέτες

καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών σε αρουραίους και ποντικούς. Στους αρουραίους δεν παρατηρήθηκε κανένα επίπεδο μη παρατηρούμενης ανεπιθύμητης επίδρασης (NOAEL). Οι όγκοι αυτοί δεν παρατηρήθηκαν σε πιθήκους που έλαβαν αγωγή για 20 μήνες. Τα ευρήματα αυτά στα τρωκτικά προκαλούνται από έναν μη γονοτοξικό μηχανισμό που συντελείται ειδικά μέσω του υποδοχέα του GLP-1, στον οποίο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα τα τρωκτικά. Η σχετικότητα για τον άνθρωπο πιθανώς να είναι χαμηλή αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί εντελώς. Δε διαπιστώθηκαν άλλοι όγκοι σχετιζόμενοι με τη θεραπεία.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες επιβλαβείς επιδράσεις στη γονιμότητα, αλλά ελαφρώς αυξημένο ποσοστό πρόωρων εμβρυϊκών θανάτων με την υψηλότερη δόση. Η χορήγηση λιραγλουτίδης κατά το μέσο της κύησης προκάλεσε μείωση του μητρικού βάρους και της εμβρυϊκής ανάπτυξης με διαφορετικές επιδράσεις στη θωρακική κοιλότητα των αρουραίων και σκελετικές μεταβολές στο κουνέλι. Η νεογνική ανάπτυξη μειώθηκε σε αρουραίους που εκτέθηκαν στη λιραγλουτίδη και συνεχίστηκε μετά τον απογαλακτισμό στην ομάδα υψηλής δόσης. Δεν είναι γνωστό εάν η μείωση της νεογνικής ανάπτυξης προκαλείται από μειωμένη πρόσληψη γάλακτος εξαιτίας άμεσης επίδρασης του GLP-1 ή από μειωμένη παραγωγή γάλακτος από τη μητέρα λόγω μειωμένης πρόσληψης θερμίδων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Γλυκερόλη
Φαινόλη
Ψευδάργυρος οξικός
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ουσίες οι οποίες προστίθενται στο Xultorphy μπορεί να προκαλέσουν αποδόμηση των δραστικών ουσιών.

Το Xultorphy δεν πρέπει να προστίθεται σε υγρά έγχυσης.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά το πρώτο άνοιγμα, το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να φυλαχθεί για 21 ημέρες σε μέγιστη θερμοκρασία 30°C. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να απορρίπτεται 21 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Πριν από το πρώτο άνοιγμα: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Φυλάσσετε μακριά από το στοιχείο ψύξης. Μην καταψύχετε. Διατηρείτε το καπάκι στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα, για να προστατεύεται από το φως.

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία έως 30°C ή φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε. Διατηρείτε το καπάκι στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα, για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

3 ml διαλύματος σε φυσίγγιο (γυαλί τύπου 1) με έμβολο (αλλοβοιούλιο) και πώμα (αλλοβοιούλιο/πολυϊσοπρένιο) που περιέχονται σε αναλώσιμη προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας πολλαπλών δόσεων από πολυπροπυλένιο, πολυκαρβονικό και ακρυλονιτρίλιο-βουταδιένιο-στυρένιο.

Μεγέθη συσκευασίας των 1, 3, 5 και πολυσυσκευασία που περιέχει 10 (2 συσκευασίες των 5) προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας έχει σχεδιαστεί για χρήση με βελόνες για ένεση NovoTwist ή NovoFine με μήκος όχι μεγαλύτερο από 8 mm και πάχος 32G.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας προορίζεται για χρήση από ένα άτομο μόνο.

Το Xultophy δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές και άχρωμο.

Το Xultophy που έχει καταψυχθεί δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

Μια νέα βελόνα πρέπει πάντα να προσαρμόζεται πριν από κάθε χρήση. Οι βελόνες δεν πρέπει να επαναχρησιμοποιούνται. Ο ασθενής πρέπει να απορρίπτει τη βελόνα έπειτα από κάθε ένεση.

Σε περίπτωση φραγμένων βελονών, οι ασθενείς πρέπει να ακολουθούν τις οδηγίες που περιγράφονται στις οδηγίες χρήσης που συνοδεύουν το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Για λεπτομερείς οδηγίες χρήσης, δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Σεπτεμβρίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Ιουλίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή των βιολογικώς δραστικών ουσιών

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

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιοσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να παρέχει εκπαιδευτικά υλικά πριν από την έναρξη διάθεσης του προϊόντος στην αγορά, με στόχο όλους τους ιατρούς και τους νοσηλευτές που αναμένεται να εμπλακούν στη θεραπεία και διαχείριση των διαβητικών ασθενών και σε όλους τους φαρμακοποιούς που αναμένεται να διανείμουν το Xultophy.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να συμφωνήσει το τελικό περιεχόμενο και τον τρόπο διανομής των εκπαιδευτικών υλικών μαζί με ένα σχέδιο επικοινωνίας, με τις Αρμόδιες Εθνικές Αρχές κάθε Κράτους Μέλους πριν από τη διανομή των εκπαιδευτικών υλικών στο Κράτος Μέλος.

Τα εκπαιδευτικά υλικά στοχεύουν στην αύξηση της επίγνωσης σχετικά με το γεγονός ότι το Xultophy περιέχει ένα καθορισμένο συνδυασμό ινσουλίνης degludec και λιραγλουτίδης (ένα προϊόν βασισμένο στο GLP1) και για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σφαλμάτων κατά την αγωγή με το Xultophy.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι οι επαγγελματίες υγείας είναι ενήμεροι ότι όλοι οι ασθενείς για τους οποίους έχει συνταγογραφηθεί το Xultophy πρέπει να εκπαιδεύονται στην ορθή χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας πριν από τη συνταγογράφηση ή διανομή του Xultophy.

Τα εκπαιδευτικά υλικά πρέπει να περιέχουν:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και φύλλο οδηγιών χρήσης.
- Φυλλάδιο για τους επαγγελματίες υγείας το οποίο πρέπει να περιέχει τα παρακάτω βασικά στοιχεία:
 - αυτό το προϊόν περιέχει έναν καθορισμένο συνδυασμό ινσουλίνης degludec και λιραγλουτίδης (ένα προϊόν βασισμένο στο GLP1) το οποίο αποτελεί ένα νέο παράδειγμα αγωγής στη θεραπεία των ασθενών με διαβήτη τύπου 2. Σε αυτό το πλαίσιο, θα πρέπει να τονίζονται οι σχετικές προφυλάξεις όπως αντανακλώνται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.
 - μια καθαρή επεξήγηση της δοσολογίας του προϊόντος και της έννοιας των «δοσολογικών βημάτων» - με αναφορά στη δόση κάθε συστατικού για κάθε δοσολογικό βήμα
 - μια υπενθύμιση για την ανάγκη αναφοράς όλων των σφαλμάτων κατά την αγωγή ανεξάρτητα εάν είχαν ως αποτέλεσμα την εκδήλωση μιας ανεπιθύμητης ενέργειας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xultorphy 100 μονάδες/ml + 3,6 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
ινσουλίνη degludec + λιραγλουτίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα περιέχει 300 μονάδες ινσουλίνης degludec και 10,8 mg λιραγλουτίδης σε 3 ml διαλύματος
1 ml του διαλύματος περιέχει 100 μονάδες ινσουλίνης degludec και 3,6 mg λιραγλουτίδης
Ένα δοσολογικό βήμα περιέχει 1 μονάδα ινσουλίνης degludec και 0,036 mg λιραγλουτίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Γλυκερόλη, φαινόλη, ψευδάργυρος οξικός, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH) και ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1x3 ml
3x3 ml
5x3 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Συνιστάται για χρήση με τις αναλώσιμες βελόνες NovoTwist ή NovoFine
Οι βελόνες δεν περιλαμβάνονται
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Χρησιμοποιείτε μόνο διαυγές, άχρωμο διάλυμα
Για χρήση από ένα μόνο άτομο
Μην αναρροφάτε διάλυμα από τη συσκευή τύπου πένα

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Να χρησιμοποιείται εντός 21 ημερών

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία έως 30°C ή φυλάσσετε σε ψυγείο

Διατηρείτε το καπάκι στη συσκευή τύπου πένα, για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε τη βελόνα μετά από κάθε ένεση

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/947/001 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

EU/1/14/947/002 3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα

EU/1/14/947/003 5 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Xultophy

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Xultophy 100 μονάδες/ml + 3,6 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
ινσουλίνη degludec + λιραγλουτιδίνη
Υποδόρια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

3 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Novo Nordisk A/S

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (με τον τρόπο διάθεσης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xultorphy 100 μονάδες/ml + 3,6 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
ινσουλίνη degludec + λιραγλουτίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα περιέχει 300 μονάδες ινσουλίνης degludec και 10,8 mg λιραγλουτίδης σε 3 ml διαλύματος
1 ml του διαλύματος περιέχει 100 μονάδες ινσουλίνης degludec και 3,6 mg λιραγλουτίδης
Ένα δοσολογικό βήμα περιέχει 1 μονάδα ινσουλίνης degludec και 0,036 mg λιραγλουτίδης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Γλυκερόλη, φαινόλη, ψευδάργυρος οξικός, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH) και ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

Πολυσυσκευασία: 10 (2 συσκευασίες των 5) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα των 3 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Συνιστάται για χρήση με τις αναλώσιμες βελόνες NovoTwist ή NovoFine
Οι βελόνες δεν περιλαμβάνονται
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση
Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Χρησιμοποιείτε μόνο διαυγές, άχρωμο διάλυμα
Για χρήση από ένα μόνο άτομο
Μην αναρροφάτε διάλυμα από τη συσκευή τύπου πένα

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Να χρησιμοποιείται εντός 21 ημερών

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία έως 30°C ή φυλάσσετε σε ψυγείο

Διατηρείτε το καπάκι στη συσκευή τύπου πένα, για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε τη βελόνα μετά από κάθε ένεση

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Xultophy

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (χωρίς τον τρόπο διάθεσης)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xultrophy 100 μονάδες/ml + 3,6 mg/ml ενέσιμο διάλυμα
ινσουλίνη degludec + λιραγλουτιδίη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα περιέχει 300 μονάδες ινσουλίνης degludec και 10,8 mg λιραγλουτιδής σε 3 ml διαλύματος
1 ml του διαλύματος περιέχει 100 μονάδες ινσουλίνης degludec και 3,6 mg λιραγλουτιδής
Ένα δοσολογικό βήμα περιέχει 1 μονάδα ινσουλίνης degludec και 0,036 mg λιραγλουτιδής

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Γλυκερόλη, φαινόλη, ψευδάργυρος οξικός, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH) και ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

5 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα των 3 ml. Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Συνιστάται για χρήση με τις αναλώσιμες βελόνες NovoTwist ή NovoFine

Οι βελόνες δεν περιλαμβάνονται

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

Υποδόρια χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Χρησιμοποιείτε μόνο διαυγές, άχρωμο διάλυμα

Για χρήση από ένα μόνο άτομο

Μην αναρροφάτε διάλυμα από τη συσκευή τύπου πένα

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Να χρησιμοποιείται εντός 21 ημερών

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε

Μετά το πρώτο άνοιγμα: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία έως 30°C ή φυλάσσετε σε ψυγείο

Διατηρείτε το καπάκι στη συσκευή τύπου πέννας, για να προστατεύεται από το φως

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε τη βελόνα μετά από κάθε ένεση

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Xultophy

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Xultophy 100 μονάδες/ml + 3,6 mg/ml ενέσιμο διάλυμα ινσουλίνη degludec + λιραγλουτίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Xultophy και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Xultophy
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Xultophy
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Xultophy
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Xultophy και ποια είναι η χρήση του

Ποια είναι η χρήση του Xultophy

Το Xultophy χρησιμοποιείται για τη βελτίωση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος (σάκχαρο) σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Έχετε διαβήτη επειδή ο οργανισμός σας:

- δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη προκειμένου να ελέγξει το επίπεδο σακχάρου στο αίμα σας ή
- αδυνατεί να χρησιμοποιήσει κατάλληλα την ινσουλίνη.

Πώς λειτουργεί το Xultophy

Το Xultophy περιέχει δύο δραστικές ουσίες που βοηθούν τον οργανισμό σας να ελέγχει το σάκχαρο του αίματός σας:

- ινσουλίνη degludec – μια βασική ινσουλίνη μακράς δράσης που μειώνει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας.
- λιραγλουτίδη – ένα «ανάλογο του GLP-1» που βοηθά τον οργανισμό σας να παράγει περισσότερη ινσουλίνη κατά τη διάρκεια των γευμάτων και μειώνει την ποσότητα σακχάρου που παράγεται από τον οργανισμό σας.

Xultophy και από του στόματος φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη

Το Xultophy χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με από του στόματος φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη (όπως φάρμακα που περιέχουν μετφορμίνη, πιογλιταζόνη και σουλφονουρία).

Συνταγογραφείται σε περίπτωση που τα φάρμακα αυτά (όταν χρησιμοποιούνται μόνα τους ή σε συνδυασμό με θεραπεία GLP-1 ή με βασική ινσουλίνη) δεν επαρκούν για τον έλεγχο των επιπέδων σακχάρου στο αίμα σας.

Εάν χρησιμοποιείτε θεραπεία GLP-1

Πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με GLP-1 πριν από την έναρξη της θεραπείας με Xultophy.

Εάν χρησιμοποιείτε ινσουλίνη

Πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία με ινσουλίνη πριν από την έναρξη της θεραπείας με Xultophy.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Xultophy

Μη χρησιμοποιήσετε το Xultophy

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ινσουλίνη degludec ή στη λιραγλουτιδίη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού χρησιμοποιήσετε το Xultophy.

- Εάν παίρνετε επίσης σουλφονουλουρία (όπως γλιμεπιρίδη ή γλιβενκλαμίδη), ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να μειώσετε τη δόση της σουλφονουλουρίας, ανάλογα με τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας.
- Μη χρησιμοποιείτε το Xultophy εάν έχετε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή «κετοξέωση» (μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από συσσώρευση οξέος στο αίμα).
- Η χρήση του Xultophy δε συνιστάται σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου ή καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης (διαβητική γαστροπάρεση).

Να έχετε επίγνωση ιδιαίτερα των παρακάτω όταν χρησιμοποιείτε το Xultophy:

- χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία) – εάν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας είναι χαμηλά, ακολουθήστε τις συμβουλές στην παράγραφο 4 «Χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία)».
- υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία) – εάν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας είναι υψηλά, ακολουθήστε τις συμβουλές στην παράγραφο 4 «Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία)».
- Βεβαιωθείτε ότι χρησιμοποιείτε το σωστό φάρμακο – Ελέγχετε πάντα την ετικέτα της συσκευής τύπου πένας πριν από κάθε ένεση ώστε να αποφεύγετε τυχαία σύγχυση του Xultophy με άλλα προϊόντα.

Σημαντικές πληροφορίες που πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο:

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν:

- έχετε προβλήματα στα μάτια. Η γρήγορη βελτίωση στον έλεγχο του σακχάρου του αίματος ενδέχεται να οδηγήσει σε επιδείνωση των προβλημάτων των ματιών που οφείλονται στον διαβήτη για σύντομο χρονικό διάστημα. Η μακροπρόθεσμη βελτίωση στον έλεγχο του σακχάρου του αίματος ενδέχεται να μετριάσει τα προβλήματα στα μάτια.
- έχετε ή είχατε θυρεοειδοπάθεια.

Σημαντικές πληροφορίες που πρέπει να γνωρίζετε καθώς χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο:

- εάν έχετε έντονο πόνο στο στομάχι που δεν υποχωρεί, ενημερώστε τον γιατρό σας – αυτό θα μπορούσε να είναι ένδειξη φλεγμονής στο πάγκρεας (οξεία παγκρεατίτιδα).
- αφυδάτωση (απώλεια υγρών από τον οργανισμό) μπορεί να προκύψει εάν νιώθετε αδιαθεσία (ναυτία ή έμετος) ή έχετε διάρροια – είναι σημαντικό να πίνετε άφθονα υγρά προκειμένου να σταματήσετε την αφυδάτωση.

Δερματικές αλλαγές στο σημείο χορήγησης της ένεσης

Για την αποτροπή της εμφάνισης αλλαγών του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα, όπως η πάχυνση του δέρματος, η συρρίκνωση του δέρματος ή ο σχηματισμός εξογκώματος κάτω από το δέρμα, το σημείο χορήγησης της ένεσης πρέπει να εναλλάσσεται. Η ινσουλίνη ενδέχεται να μην είναι αρκετά αποτελεσματική εάν ενίεται σε περιοχή με εξογκώματα, με συρρίκνωση ή με πάχυνση (βλ. την παράγραφο 3 «Πώς να χρησιμοποιήσετε το Xultophy»). Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε δερματικές αλλαγές στο σημείο χορήγησης της ένεσης, μιλήστε με τον γιατρό σας. Εάν επί του παρόντος κάνετε τις ενέσεις στις περιοχές αυτές που έχουν επηρεαστεί, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τις ενέσεις σε διαφορετική περιοχή. Ο γιατρός θα σας συμβουλευτεί να ελέγχετε πιο προσεκτικά τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας και να προσαρμόζετε τη δόση της ινσουλίνης ή όποιας άλλης αντιδιαβητικής αγωγής λαμβάνετε.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δίνετε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ή εφήβους. Δεν υπάρχει εμπειρία με τη χρήση του Xultophy σε

παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Xultorphy

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Κάποια φάρμακα επηρεάζουν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας και αυτό μπορεί να σημαίνει ότι χρειάζεται αλλαγή της δόσης του Xultorphy που παίρνετε.

Παρακάτω αναφέρονται τα πιο συνηθισμένα φάρμακα, τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν τη θεραπεία σας με Xultorphy.

Τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να μειωθούν εάν παίρνετε:

- άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του διαβήτη (δισκία ή ενέσεις)
- σουλφοναμίδες – για λοιμώξεις
- αναβολικά στεροειδή – όπως η τεστοστερόνη
- βήτα αποκλειστές – για υψηλή αρτηριακή πίεση. Τα φάρμακα αυτά ενδέχεται να κάνουν δυσκολότερη την αναγνώριση των προειδοποιητικών συμπτωμάτων των χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα (βλ. παράγραφο 4 «Προειδοποιητικά συμπτώματα των χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα – ενδέχεται να εμφανιστούν ξαφνικά»).
- ακετυλοσαλικυλικό οξύ (και άλλα φάρμακα που ονομάζονται «σαλικυλικά») – για τον πόνο και τον ήπιο πυρετό
- αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) – για την κατάθλιψη
- αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) – για ορισμένα καρδιακά προβλήματα ή υψηλή αρτηριακή πίεση.

Τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν εάν παίρνετε:

- δαναζόλη – φάρμακο που επηρεάζει την ωορρηξία
- από του στόματος αντισυλληπτικά – χάπια ελέγχου των γεννήσεων
- θυρεοειδικές ορμόνες – για θυρεοειδοπάθεια
- αυξητική ορμόνη – για χαμηλά επίπεδα αυξητικής ορμόνης
- φάρμακα που ονομάζονται «γλυκοκορτικοειδή», όπως η κορτιζόνη – για τις φλεγμονές
- φάρμακα που ονομάζονται «συμπαθομιμητικά», όπως η επινεφρίνη (αδρεναλίνη), η σαλβουταμόλη ή η τερβουταλίνη – για το άσθμα
- διουρητικά που ονομάζονται «θειαζιδικά» – για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή την περίπτωση που ο οργανισμός σας κατακρατά υπέρμετρα υγρά (κατακράτηση υγρών).

Οκτρεοτίδη και λαγρεοτίδη – χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της μεγαλακρίας (μιας σπάνιας πάθησης στην οποία παράγεται υπερβολική αυξητική ορμόνη). Μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας.

Πιογλιταζόνη – δισκία που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Μερικοί ασθενείς με μακροχρόνιο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιοπάθεια ή προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με πιογλιταζόνη και ινσουλίνη, εμφάνισαν καρδιακή ανεπάρκεια. Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως, εάν παρατηρήσετε ενδείξεις καρδιακής ανεπάρκειας, όπως ασυνήθιστη δύσπνοια ή γρήγορη αύξηση του βάρους ή τοπικό πρήξιμο (οίδημα).

Βαρφαρίνη ή άλλα αντιπηκτικά – φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αποτροπή της πήξης του αίματος. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε βαρφαρίνη ή άλλα αντιπηκτικά, καθώς ενδέχεται να απαιτούνται συχνότερες εξετάσεις αίματος προκειμένου να μετρηθεί η πήκτικότητα του αίματός σας (ονομάζεται εξέταση «Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης» ή INR).

Το Xultorphy με οινοπνευματώδη

Εάν καταναλώνετε οινοπνευματώδη, οι ανάγκες σας σε Xultorphy μπορεί να αλλάξουν. Τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν ή να μειωθούν. Πρέπει, συνεπώς, να παρακολουθείτε τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας συχνότερα από ότι συνήθως.

Κύηση και θηλασμός

Μη χρησιμοποιείτε το Xultorphy εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Ενημερώστε τον

γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Δεν είναι γνωστό εάν το Xultophy επηρεάζει το βρέφος.

Μη χρησιμοποιείτε το Xultophy εάν θηλάζετε. Δεν είναι γνωστό εάν το Xultophy απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Τα χαμηλά ή τα υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα μπορούν να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε οποιαδήποτε εργαλεία ή μηχανήματα. Εάν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας είναι χαμηλά ή υψηλά, μπορεί να επηρεαστεί η συγκέντρωση ή η ικανότητα αντίδρασής σας. Αυτό θα μπορούσε να θέσει σε κίνδυνο τον εαυτό σας ή τους άλλους. Ρωτήστε τον γιατρό σας εάν μπορείτε να οδηγήσετε σε περίπτωση που:

- τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας είναι συχνά χαμηλά
- δυσκολεύστε να αναγνωρίσετε τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Σημαντικές πληροφορίες για ορισμένα συστατικά του Xultophy

Το Xultophy περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση. Αυτό σημαίνει ότι το φάρμακο είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Xultophy

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Εάν πάσχετε από τύφλωση ή αντιμετωπίζετε σοβαρά προβλήματα όρασης και δεν μπορείτε να διαβάσετε τον μετρητή δόσεων στη συσκευή τύπου πέννας, μη χρησιμοποιήσετε αυτήν τη συσκευή τύπου πέννας χωρίς βοήθεια. Ζητήστε τη βοήθεια ενός ατόμου με καλή όραση το οποίο έχει εκπαιδευτεί στη χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας Xultophy.

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για τα εξής:

- την ποσότητα του Xultophy που θα χρειαστείτε καθημερινά
- πότε πρέπει να ελέγχετε τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας
- πώς να προσαρμόζετε τη δόση.

Η δόση σας του Xultophy χορηγείται σε «δοσολογικά βήματα». Ο μετρητής δόσης στη συσκευή τύπου πέννας δείχνει τον αριθμό των δοσολογικών βημάτων.

Χρονική στιγμή της δόσης

- Χρησιμοποιείτε το Xultophy μία φορά την ημέρα, κατά προτίμηση την ίδια χρονική στιγμή κάθε ημέρα. Επιλέξτε μια ώρα της ημέρας που σας εξυπηρετεί περισσότερο.
- Εάν δεν είναι δυνατή η χρήση του Xultophy την ίδια ώρα κάθε ημέρα, μπορείτε να το χρησιμοποιήσετε σε διαφορετική ώρα της ημέρας. Πρέπει πάντα να διασφαλίζεται διάστημα τουλάχιστον 8 ωρών μεταξύ των δόσεων.
- Δε χρειάζεται να χρησιμοποιήσετε το Xultophy με τα γεύματα.
- Πάντοτε να ακολουθείτε τις συμβουλές του γιατρού σας για τη δόση και την προσαρμογή της δόσης.
- Εάν επιθυμείτε να αλλάξετε τη συνήθη διατροφή σας, απευθυνθείτε πρώτα στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, καθώς μια αλλαγή στη διατροφή σας μπορεί να αλλάξει την ανάγκη σας για Xultophy.

Πώς να χειρίζεστε το Xultophy

Το Xultophy είναι μια προγεμισμένη συσκευή επιλογής δόσης τύπου πέννας.

- Το Xultophy χορηγείται σε «δοσολογικά βήματα». Ο μετρητής δόσης στη συσκευή τύπου πέννας δείχνει τον αριθμό των δοσολογικών βημάτων.
- Ένα δοσολογικό βήμα περιέχει 1 μονάδα ινσουλίνης degludec και 0,036 mg λιραγλουτίδης.

- Η μέγιστη ημερήσια δόση του Xultophy είναι 50 δοσολογικά βήματα (50 μονάδες ινσουλίνης degludec και 1,8 mg λιραγλουτιδης).

Διαβάστε προσεκτικά τις «Οδηγίες για τον τρόπο χρήσης» που παρέχονται στο οπισθόφυλλο και χρησιμοποιήστε τη συσκευή τύπου πένας κατά τον τρόπο που περιγράφεται.

Να ελέγχετε πάντα την ετικέτα της συσκευής τύπου πένας πριν από την ένεση του φαρμάκου σας, ώστε να διασφαλίζετε ότι χρησιμοποιείτε τη σωστή συσκευή τύπου πένας.

Τρόπος ένεσης

Προτού χρησιμοποιήσετε το Xultophy για πρώτη φορά, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας δείξει πώς να κάνετε την ένεση.

- Το Xultophy προορίζεται για ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια). Μην κάνετε την ένεση σε φλέβα ή σε μυ.
- Τα καλύτερα σημεία για να κάνετε την ένεση είναι το εμπρός μέρος των μηρών σας, το άνω τμήμα του βραχίονα ή η μέση σας (κοιλιά).
- Αλλάζετε τη θέση εντός της περιοχής όπου κάνετε την ένεση κάθε ημέρα για να μειώσετε τον κίνδυνο σχηματισμού σβώλων και σημαδιών στο δέρμα (βλ. παράγραφο 4).
- Χρησιμοποιείτε πάντα μια νέα βελόνα για κάθε ένεση. Η επαναχρησιμοποίηση των βελονών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο φραγμένων βελονών οδηγώντας σε ανακριβή δοσολογία. Απορρίψτε τη βελόνα με ασφαλή τρόπο μετά από κάθε χρήση.
- Μην χρησιμοποιείτε σύριγγα για να απομακρύνετε το διάλυμα από τη συσκευή τύπου πένας προκειμένου να αποφύγετε σφάλματα στη δοσολογία και πιθανή υπερδοσολογία.

Λεπτομερείς οδηγίες για τη χρήση παρέχονται στο οπισθόφυλλο.

Μη χρησιμοποιήσετε το Xultophy:

- εάν η συσκευή τύπου πένας παρουσιάζει φθορά ή δεν έχει φυλαχθεί σωστά (βλ. παράγραφο 5).
- εάν το υγρό που βλέπετε μέσα από το παράθυρο της συσκευής τύπου πένας δε φαίνεται διαυγές και άχρωμο.

Χρήση σε ηλικιωμένους (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Το Xultophy μπορεί να χρησιμοποιείται σε ηλικιωμένους ασθενείς αλλά, εάν είστε ηλικιωμένος, ίσως χρειαστεί να ελέγχετε τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα σας συχνότερα. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τις αλλαγές στη δόση σας.

Εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά ή το συκώτι

Εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά ή το συκώτι, ίσως χρειαστεί να ελέγχετε τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας συχνότερα. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας σχετικά με τις αλλαγές στη δόση σας.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Xultophy από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη ποσότητα Xultophy από την κανονική, το επίπεδο σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να μειωθεί (υπογλυκαιμία) ή μπορεί να νιώσετε αδιαθεσία (ναυτία ή έμετος). Εάν μειωθεί το επίπεδο σακχάρου στο αίμα σας, ανατρέξτε στις συμβουλές στην παράγραφο 4 «Χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία)».

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Xultophy

Εάν ξεχάσετε μία δόση, κάνετε ένεση με τη δόση που ξεχάσατε όταν το συνειδητοποιήσετε, διασφαλίζοντας διάστημα τουλάχιστον 8 ωρών μεταξύ των δόσεων. Εάν ανακαλύψετε ότι ξεχάσατε την προηγούμενη δόση σας όταν είναι ώρα για την επόμενη προγραμματισμένη δόση σας, μην πάρετε διπλή δόση.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Xultophy

Μη σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Xultophy χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας. Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Xultophy, αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει πολύ υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα. Ανατρέξτε στις συμβουλές στην παράγραφο 4 «Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία)».

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό,

τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να συμβούν με το φάρμακο αυτό:

- Χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (πολύ συχνή: ενδέχεται να επηρεάσει περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους).
Εάν το σάκχαρο του αίματός σας μειωθεί, ενδέχεται να λιποθυμήσετε (να χάσετε τις αισθήσεις σας). Η σοβαρή υπογλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον εγκέφαλο και ενδέχεται να είναι απειλητική για τη ζωή. Εάν έχετε ενδείξεις χαμηλού σακχάρου αίματος, λάβετε μέτρα για να αυξήσετε αμέσως τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας. Ανατρέξτε στις συμβουλές της ενότητας «Χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία)» στη συνέχεια αυτής της παραγράφου.
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση (αναφυλακτική αντίδραση) (μη γνωστή: η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).
Εάν έχετε μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του Xultophy, σταματήστε τη χρήση του Xultophy και επισκεφθείτε αμέσως έναν γιατρό. Οι ενδείξεις σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης είναι:
 - τοπικές αντιδράσεις που εξαπλώνονται σε άλλα μέρη του σώματός σας
 - ξαφνικά αισθάνεστε αδιαθεσία και ιδρώνετε
 - έχετε δυσκολία στην αναπνοή
 - έχετε ταχυκαρδία ή αισθάνεστε ζάλη.

Δερματικές αλλαγές στο σημείο χορήγησης της ένεσης:

Εάν κάνετε ένεση ινσουλίνης στο ίδιο σημείο, ο λιπώδης ιστός μπορεί να υποστεί συρρίκνωση (λιποατροφία) ή πάχυνση (λιποϋπερτροφία) (ενδέχεται να εμφανιστεί σε έως 1 στα 100 άτομα). Εξογκώματα κάτω από το δέρμα ενδέχεται επίσης να σχηματιστούν από τη συσσώρευση μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται αμυλοειδές (δερματική αμυλοείδωση, η συχνότητα εμφάνισης αυτής της αντίδρασης δεν είναι γνωστή). Η ινσουλίνη ενδέχεται να μην είναι πολύ αποτελεσματική εάν η ένεση γίνεται σε περιοχή με εξογκώματα, συρρίκνωση ή πάχυνση. Για να αποτρέψετε την εμφάνιση αυτών των δερματικών αλλαγών, συνιστάται να εναλλάσσετε κάθε φορά το σημείο χορήγησης της ένεσης.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στους 10 ανθρώπους)

- Μειωμένη όρεξη, αδιαθεσία (ναυτία ή έμετος), διάρροια, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, φλεγμονή στο στομάχι (γαστρίτιδα), πόνος στο στομάχι, αίσθημα καύσου ή τυμπανισμός – τα συμπτώματα αυτά συνήθως υποχωρούν έπειτα από λίγες ημέρες ή εβδομάδες.
- Αντιδράσεις στη θέση της ένεσης. Οι ενδείξεις μπορεί να περιλαμβάνουν μωλωπισμό, αιμορραγία, πόνο, ερυθρότητα, κνίδωση, οίδημα ή κνησμό – συνήθως υποχωρούν έπειτα από λίγες ημέρες. Εάν δεν εξαφανιστούν μετά από λίγες εβδομάδες, επισκεφθείτε τον γιατρό σας. Σταματήστε τη χρήση του Xultophy και επισκεφθείτε αμέσως έναν γιατρό, εάν οι αντιδράσεις γίνουν σοβαρές.
- Αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων, όπως η λιπάση και η αμυλάση.

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στους 100 ανθρώπους)

- Κνίδωση (κόκκινα εξανθήματα στο δέρμα σας τα οποία μερικές φορές συνοδεύονται από φαγούρα).
- Αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία) όπως εξάνθημα, κνησμός και οίδημα προσώπου.
- Αφυδάτωση (απώλεια υγρών από τον οργανισμό) – είναι σημαντικό να πίνετε άφθονα υγρά προκειμένου να σταματήσετε την αφυδάτωση.
- Ρέψιμο (ερυγή) και αέρια (μετεωρισμός).
- Εξάνθημα.
- Φαγούρα.

- • Αυξημένος καρδιακός ρυθμός.
- Χολόλιθοι.
- Φλεγμονή της χοληδόχου κύστης.

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Φλεγμονή στο πάγκρεας (παγκρεατίτιδα).
- Πρήξιμο στα χέρια ή στα πόδια (περιφερικό οίδημα) – όταν αρχίζετε να χρησιμοποιείτε για πρώτη φορά το φάρμακό σας ο οργανισμός σας μπορεί να παρακρατά περισσότερα υγρά από ό τι πρέπει. Αυτό προκαλεί οίδημα γύρω από τους αστραγάλους σας και άλλες αρθρώσεις. Αυτό συνήθως διαρκεί για μικρό χρονικό διάστημα.

Γενικές επιδράσεις της θεραπείας του διαβήτη

► Χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία)

Μπορεί να παρουσιαστούν χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα εάν:

- καταναλώνετε οινοπνευματώδη
- ασκείστε περισσότερο από ό τι συνήθως
- τρώτε πολύ λίγο ή παραλείψετε ένα γεύμα
- χρησιμοποιείτε πολύ μεγάλη ποσότητα Xultophy.

Προειδοποιητικά συμπτώματα των χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα – ενδέχεται να εμφανιστούν ξαφνικά

Πονοκέφαλος, τραύλισμα, ταχυπαλμία, κρύος ιδρώτας, κρύο και χλωμό δέρμα, αδιαθεσία (ναυτία), έντονο αίσθημα πείνας, τρέμουλο, αίσθημα νευρικότητας ή ανησυχίας, ασυνήθιστη κούραση, αδυναμία και υπνηλία ή σύγχυση, δυσκολία στη συγκέντρωση, μικρής διάρκειας μεταβολές στην όρασή σας.

Τι πρέπει να κάνετε εάν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας είναι χαμηλά:

- Λάβετε δισκία γλυκόζης ή φάτε ένα άλλο πρόχειρο γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη, όπως γλυκά, μπισκότα ή φρουτοχυμό (έχετε πάντα μαζί σας δισκία γλυκόζης ή ένα πρόχειρο γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη για τέτοιες περιπτώσεις).
- Μετρήστε τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας, εάν είναι δυνατόν, και ξεκουραστείτε. Μπορεί να χρειαστεί να μετρήσετε τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας περισσότερες από μία φορές. Αυτό συμβαίνει επειδή η βελτίωση στο επίπεδο σακχάρου μπορεί να μην επιτευχθεί άμεσα.
- Περιμένετε να περάσουν τα συμπτώματα των χαμηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα ή να αποκατασταθούν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας. Έπειτα, συνεχίστε τη λήψη του φαρμάκου σας όπως συνήθως.

Τι πρέπει να κάνουν οι άλλοι εάν λιποθυμήσετε:

Ενημερώστε τα άτομα που συναναστρέφεστε ότι έχετε διαβήτη. Πείτε τους τι θα μπορούσε να συμβεί, εάν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας μειωθούν, και ενημερώστε τους για τον κίνδυνο λιποθυμίας.

Ενημερώστε τους ότι εάν λιποθυμήσετε πρέπει:

- να σας γυρίσουν στο πλάι
- να ζητήσουν αμέσως ιατρική βοήθεια
- να **μη** σας δώσουν τίποτα να φάτε ή να πιείτε – επειδή μπορεί να πνιγείτε.

Μπορεί να ανανήψετε από την απώλεια των αισθήσεων πολύ ταχύτερα, εάν σας χορηγηθεί ένεση με γλυκαγόνη. Αυτή μπορεί να σας χορηγηθεί μόνο από κάποιον που ξέρει πώς να τη χρησιμοποιεί.

- Εάν σας δοθεί γλυκαγόνη, θα χρειαστείτε ζάχαρη ή ένα πρόχειρο γεύμα με ζάχαρη αμέσως μόλις ανακτήσετε τις αισθήσεις σας.
- Εάν δεν ανταποκριθείτε στην ένεση γλυκαγόνης, θα πρέπει να μεταφερθείτε σε νοσοκομείο.
- Εάν η σοβαρή υπογλυκαιμία δεν αντιμετωπιστεί με την πάροδο του χρόνου, μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλική βλάβη. Αυτή μπορεί να έχει μικρή ή μεγάλη διάρκεια. Μπορεί να προκαλέσει ακόμη και τον θάνατο.

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν:

- τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας μειώθηκαν τόσο που λιποθυμήσατε
- έχετε κάνει ένεσης γλυκαγόνης
- πρόσφατα παρουσιάσατε κάποιες φορές χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.

Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η δόση των ενέσεων Xultorphy, η τροφή ή η άσκησή σας ενδέχεται να χρειάζεται αλλαγή.

► Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπεργλυκαιμία)

Μπορεί να παρουσιαστούν υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα εάν:

- καταναλώνετε οινοπνευματώδη
- ασκείστε λιγότερο από ότι συνήθως
- τρώτε περισσότερο από ότι συνήθως
- έχετε λοίμωξη ή πυρετό
- δεν έχετε χρησιμοποιήσει επαρκή ποσότητα Xultorphy, εξακολουθείτε να χρησιμοποιείτε λιγότερη ποσότητα Xultorphy από αυτήν που χρειάζεστε, ξεχάσατε να χρησιμοποιήσετε το Xultorphy ή σταματήσατε τη χρήση του Xultorphy χωρίς να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Προειδοποιητικά συμπτώματα των υψηλών επιπέδων σακχάρου στο αίμα – συνήθως εμφανίζονται σταδιακά

Ερυθριματώδης ξηροδερμία, υπνηλία ή κόπωση, ξηροστομία, αναπνοή με φρουτώδη οσμή (ακετόνης), αυξημένη συχνότητα ούρησης, αίσθημα δίψας, απώλεια της όρεξης, αδιαθεσία (ναυτία ή έμετος). Αυτά ενδέχεται να είναι συμπτώματα μιας πολύ σοβαρής κατάστασης που ονομάζεται «κετοξέωση». Πρόκειται για τη συσσώρευση οξέος στο αίμα επειδή ο οργανισμός διασπά λίπος αντί για σάκχαρο. Εάν αυτή η κατάσταση δεν αντιμετωπιστεί, θα μπορούσε να οδηγήσει σε διαβητικό κώμα και τελικά σε θάνατο.

Τι πρέπει να κάνετε εάν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας είναι υψηλά:

- Ελέγξτε τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας.
- Ελέγξτε το αίμα ή τα ούρα σας για κετόνες.
- Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Xultorphy

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί της συσκευής τύπου πέννας μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Πριν από το άνοιγμα

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Φυλάσσετε μακριά από το στοιχείο ψύξης. Μην καταψύχετε.

Κατά τη χρήση

Μην καταψύχετε. Μπορείτε να μεταφέρετε το Xultorphy μαζί σας και να το φυλάσσετε σε θερμοκρασία δωματίου (όχι μεγαλύτερη των 30°C) ή σε ψυγείο (2°C έως 8°C) για έως και 21 ημέρες. Το προϊόν πρέπει να απορρίπτεται 21 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα.

Διατηρείτε πάντα το καπάκι στην προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας όταν δεν την χρησιμοποιείτε για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Xultophy

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ινσουλίνη degludec και η λιραγλουτίδη. Κάθε ml του διαλύματος περιέχει 100 μονάδες ινσουλίνης degludec και 3,6 mg λιραγλουτίδης. Κάθε αχρησιμοποίητη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (3 ml) περιέχει 300 μονάδες ινσουλίνης degludec και 10,8 mg λιραγλουτίδης.
- Τα άλλα συστατικά είναι γλυκερόλη, φαινόλη, ψευδάργυρος οξικός, υδροχλωρικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH) και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. επίσης παράγραφο 2 «Σημαντικές πληροφορίες για ορισμένα συστατικά του Xultophy» για πληροφορίες σχετικά με το νάτριο.

Εμφάνιση του Xultophy και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Xultophy είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

Μεγέθη συσκευασίας των 1, 3, 5 και πολυσυσκευασία που περιέχει 10 (2 συσκευασίες των 5) συσκευές τύπου πένας των 3 ml. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Δανία

Γυρίστε στην πίσω σελίδα για πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο χρήσης της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οδηγίες για τον τρόπο χρήσης του Xultophy 100 μονάδες/ml + 3,6 mg/ml ενέσιμο διάλυμα

Διαβάστε προσεκτικά αυτές τις οδηγίες πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σας Xultophy.

Μη χρησιμοποιείτε τη συσκευή τύπου πέννας χωρίς την κατάλληλη εκπαίδευση από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Ξεκινήστε ελέγχοντας τη συσκευή τύπου πέννας σας για να **διασφαλίσετε ότι περιέχει Xultophy 100 μονάδες/ml + 3,6 mg/ml**, έπειτα δείτε τις παρακάτω εικόνες για να εξοικειωθείτε με τα διάφορα τμήματα της συσκευής τύπου πέννας σας και της βελόνας.

Εάν πάσχετε από τύφλωση ή αντιμετωπίζετε σοβαρά προβλήματα όρασης και δεν μπορείτε να διαβάσετε τον μετρητή δόσης στη συσκευή τύπου πέννας, μη χρησιμοποιήσετε αυτήν τη συσκευή τύπου πέννας χωρίς βοήθεια. Ζητήστε τη βοήθεια ενός ατόμου με καλή όραση που έχει εκπαιδευτεί στη χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας Xultophy.

Το Xultophy είναι ένα φάρμακο που περιέχει ινσουλίνη degludec και λιραγλουτίδη. Το Xultophy χορηγείται σε «δοσολογικά βήματα». Ένα δοσολογικό βήμα περιέχει 1 μονάδα ινσουλίνης degludec + 0,036 mg λιραγλουτίδης.

Η συσκευή τύπου πέννας σας είναι μια προγεμισμένη συσκευή επιλογής δόσης τύπου πέννας. Περιέχει 3 ml διαλύματος Xultophy. Χορηγεί δόσεις από:

- 1 δοσολογικό βήμα
- έως **50 δοσολογικά βήματα το πολύ** (50 μονάδες ινσουλίνης degludec + 1,8 mg λιραγλουτίδης)

Η συσκευή τύπου πέννας σας χορηγεί δόσεις σε πολλαπλάσια του 1 δοσολογικού βήματος.

Μην κάνετε οποιαδήποτε μετατροπή της δόσης σας. Τα δοσολογικά βήματα που επιλέγονται ισούνται με τον αριθμό που εμφανίζεται στον μετρητή δόσης.

Η συσκευή τύπου πέννας σας είναι σχεδιασμένη για χρήση με βελόνες μίας χρήσης NovoTwist ή NovoFine με μήκος έως 8 mm και πάχος 32G. Οι βελόνες δεν περιλαμβάνονται στη συσκευασία.

Σημαντικές πληροφορίες

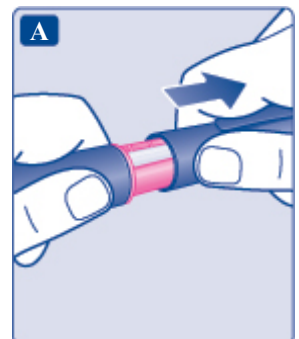
Δώσετε ιδιαίτερη προσοχή σε αυτές τις σημειώσεις γιατί είναι σημαντικές για την ασφαλή χρήση της συσκευής τύπου πέννας.

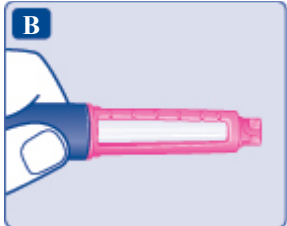
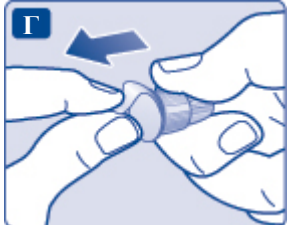
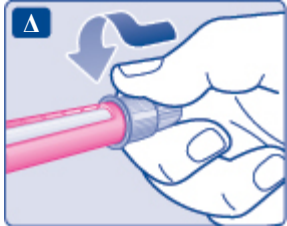
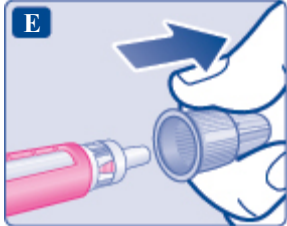
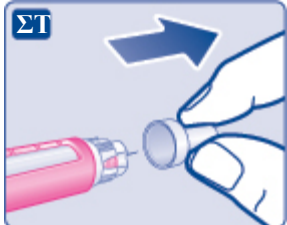

**Χultophy προγεμισμένη συσκευή τύπου
πένας και βελόνα (παράδειγμα)**



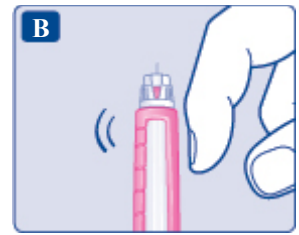
1 Προετοιμάστε τη συσκευή τύπου πένας σας με μια νέα βελόνα

- **Ελέγξτε το όνομα και την έγχρωμη ετικέτα** της συσκευής τύπου πένας σας για να βεβαιωθείτε ότι περιέχει το Χultophy. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό εάν παίρνετε περισσότερους από έναν τύπους ενέσιμου φαρμάκου. Η λήψη λανθασμένου φαρμάκου θα μπορούσε να βλάψει την υγεία σας.
- **Τραβήξτε το καπάκι της συσκευής τύπου πένας.**



<ul style="list-style-type: none"> • Ελέγξτε ότι το διάλυμα στη συσκευή τύπου πέννας σας είναι διαυγές και άχρωμο. Κοιτάξτε στο παράθυρο της συσκευής τύπου πέννας. Εάν το διάλυμα είναι θολό, μη χρησιμοποιήσετε τη συσκευή τύπου πέννας. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Πάρτε μια νέα βελόνα και αφαιρέστε τη χάρτινη ταινία. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Πιέστε τη βελόνα απευθείας επάνω στη συσκευή τύπου πέννας. Στρέψτε την έως ότου βιδωθεί καλά. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Βγάλτε το εξωτερικό κάλυμμα της βελόνας και κρατήστε το για αργότερα. Θα το χρειαστείτε μετά την ένεση, για την ασφαλή αφαίρεση της βελόνας από τη συσκευή τύπου πέννας. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Βγάλτε το εσωτερικό κάλυμμα της βελόνας και πετάξτε το. Εάν προσπαθήσετε να το ξανατοποθετήσετε, μπορεί να τρυπηθείτε κατά λάθος με τη βελόνα. Μια σταγόνα διαλύματος μπορεί να εμφανιστεί στο άκρο της βελόνας. Αυτό είναι φυσιολογικό, ωστόσο πρέπει να ελέγξετε τη ροή. Μην προσαρμόζετε νέα βελόνα στη συσκευή τύπου πέννας σας, παρά μόνο όταν είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεσή σας. <p>⚠️ Να χρησιμοποιείτε πάντα καινούρια βελόνα για κάθε ένεση. Με αυτόν τον τρόπο θα αποφύγετε απόφραξη της βελόνας, επιμόλυνση, λοίμωξη και ανακριβή δοσολογία.</p> <p>⚠️ Ποτέ μη χρησιμοποιείτε λυγισμένη ή κατεστραμμένη βελόνα.</p>	
<p>2 Ελέγξτε τη ροή</p> <ul style="list-style-type: none"> • Στρέψτε τον επιλογέα δόσης για να επιλέξετε 2 δοσολογικά βήματα. Βεβαιωθείτε ότι ο μετρητής δόσης δείχνει 2. • Ο μετρητής και ο δείκτης δόσης δείχνουν πόσα δοσολογικά βήματα του Xultorphy επιλέγετε. 	 <p>έχουν επιλεγεί 2 δοσολογικά βήματα</p>

- Κρατήστε τη συσκευή τύπου πένα με τη βελόνα στραμμένη προς τα επάνω.
Χτυπήστε ελαφρώς το επάνω μέρος της συσκευής τύπου πένα λίγες φορές για να συγκεντρωθούν τυχόν φυσαλίδες αέρα στο επάνω μέρος.

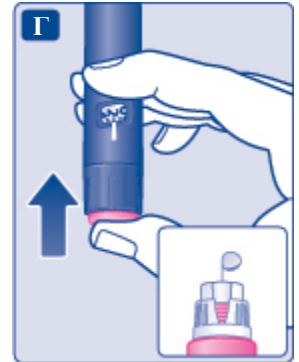


- **Πιέστε και κρατήστε πατημένο το κουμπί δόσης** έως ότου ο μετρητής δόσης επιστρέψει στο 0.
Το 0 πρέπει να είναι ευθυγραμμισμένο με τον δείκτη δόσης.
Μια σταγόνα διαλύματος πρέπει να εμφανιστεί στο άκρο της βελόνας.

Στο άκρο της βελόνας μπορεί να παραμείνει μια μικρή σταγόνα, αλλά δε θα ενεθεί.

Εάν δεν εμφανιστεί σταγόνα, επαναλάβετε τα βήματα 2Α έως 2Γ για έως και 6 φορές. Εάν εξακολουθεί να μην υπάρχει σταγόνα, αλλάξτε τη βελόνα και επαναλάβετε τα βήματα 2Α έως 2Γ ακόμη μία φορά.

Εάν εξακολουθεί να μην εμφανίζεται μια σταγόνα διαλύματος, απορρίψτε τη συσκευή τύπου πένα και χρησιμοποιήστε μια νέα.



- ⚠ **Πάντοτε να βεβαιώνετε ότι στο άκρο της βελόνας εμφανίζεται μια σταγόνα**, πριν κάνετε την ένεση. Έτσι επιβεβαιώνετε τη ροή του διαλύματος.
Εάν δεν εμφανιστεί σταγόνα, δε θα ενέσετε καθόλου φάρμακο, παρότι ο μετρητής δόσης μπορεί να κινηθεί. **Αυτό μπορεί να υποδηλώνει απόφραξη ή βλάβη της βελόνας.**



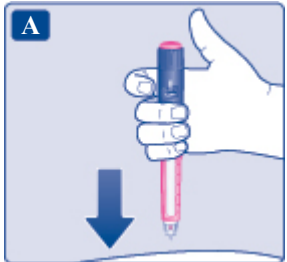
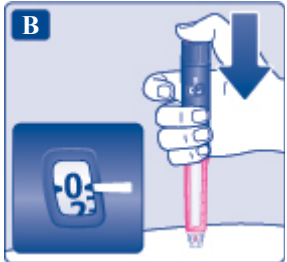
- ⚠ **Είναι σημαντικό πάντα να ελέγχετε τη ροή πριν κάνετε την ένεση.**
Εάν δεν ελέγχετε τη ροή, μπορεί να χορηγήσετε πολύ λίγο ή καθόλου φάρμακο. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.


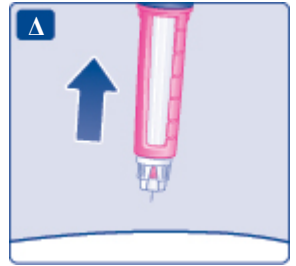
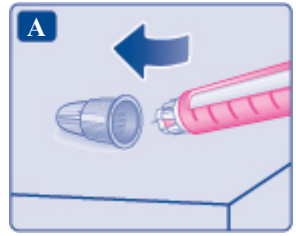
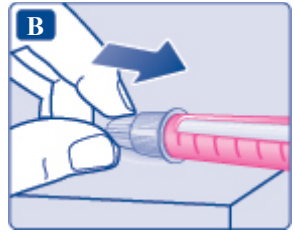
3 Επιλέξτε τη δόση σας

- **Στρέψτε τον επιλογέα δόσης για να επιλέξετε τη δόση που χρειάζεστε.**
Ο μετρητής δόσης δείχνει τη δόση σε δοσολογικά βήματα.
Εάν επιλέξετε λάθος δόση, μπορείτε να στρέψετε τον επιλογέα δόσης προς τα εμπρός ή προς τα πίσω για να επιλέξετε τη σωστή δόση.
Η συσκευή τύπου πένα μπορεί να επιλέξει έως 50 δοσολογικά βήματα το πολύ.
Ο επιλογέας δόσης αλλάζει τον αριθμό των δοσολογικών βημάτων.
Μόνο ο μετρητής και ο δείκτης δόσης δείχνουν πόσα δοσολογικά βήματα επιλέγετε ανά δόση.
Μπορείτε να επιλέξετε έως και 50 δοσολογικά βήματα ανά δόση. Όταν η συσκευή τύπου πένα σας περιέχει λιγότερα από 50 δοσολογικά βήματα, ο μετρητής δόσης σταματά στον αριθμό των υπολειπόμενων δοσολογικών βημάτων.
Ο επιλογέας δόσης κάνει διαφορετικό ήχο «κλικ» όταν τον στρέψετε προς τα εμπρός, προς τα πίσω ή μετά τον αριθμό των δοσολογικών βημάτων που απομένουν. Μη μετράτε τον αριθμό των κλικ που κάνει η συσκευή τύπου πένα.

- ⚠ **Χρησιμοποιείτε πάντα τον μετρητή και τον δείκτη δόσης για να δείτε πόσα δοσολογικά βήματα έχετε επιλέξει πριν κάνετε την ένεση**



<p>του φαρμάκου. Μη μετράτε τον αριθμό των κλικ που κάνει η συσκευή τύπου πένας. Εάν επιλέξετε και χορηγήσετε λανθασμένη δόση, τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας μπορεί να αυξηθούν ή να μειωθούν. Μη χρησιμοποιείτε την κλίμακα της συσκευής τύπου πένας, γιατί δείχνει μόνο κατά προσέγγιση την ποσότητα διαλύματος που απομένει στη συσκευή τύπου πένας σας.</p>	
<p>Πόση ποσότητα διαλύματος απομένει;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Η κλίμακα της συσκευής τύπου πένας σας δείχνει κατά προσέγγιση την ποσότητα διαλύματος που απομένει στη συσκευή τύπου πένας σας. 	<p>A</p> <p>Διάλυμα που απομένει κατά προσέγγιση</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • Για να δείτε ακριβώς πόση ποσότητα διαλύματος απομένει, χρησιμοποιήστε τον μετρητή δόσης: Στρέψτε τον επιλογέα δόσης έως ότου ο μετρητής δόσης σταματήσει. Εάν αυτός δείχνει 50, τότε απομένουν τουλάχιστον 50 δοσολογικά βήματα στη συσκευή τύπου πένας σας. Εάν δείχνει λιγότερο από 50, ο αριθμός που εμφανίζεται είναι ο αριθμός των δοσολογικών βημάτων που απομένουν στη συσκευή τύπου πένας σας. • Εάν χρειαστείτε περισσότερο φάρμακο από αυτό που απομένει στη συσκευή τύπου πένας σας, μπορείτε να διαιρέσετε τη δόση σε δύο συσκευές τύπου πένας. <p>⚠ Προσέξτε ώστε να υπολογίσετε σωστά τη δόση σε περίπτωση που τη διαιρέσετε σε δύο συσκευές. Σε περίπτωση αμφιβολίας, πάρτε την πλήρη δόση με νέα συσκευή τύπου πένας. Εάν κάνετε λάθος στην κατανομή της δόσης, θα χορηγήσετε λιγότερο ή περισσότερο φάρμακο. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα να αυξηθούν ή να μειωθούν τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας.</p>	<p>B</p> <p>Παράδειγμα</p> <p>Ο μετρητής δόσεων σταμάτησε: απομένουν 42 δοσολογικά βήματα</p> 
<p>4 Κάντε την ένεση της δόσης σας</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εισάγετε τη βελόνα στο δέρμα σας όπως σας έχει δείξει ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας. • Βεβαιωθείτε ότι βλέπετε τον μετρητή δόσης. Μην τον καλύπτετε με τα δάχτυλά σας. Μπορεί να διακοπεί η ένεση. 	<p>A</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • Πιέστε και κρατήστε πατημένο το κουμπί δόσης έως ότου ο μετρητής δόσης εμφανίσει το 0. Το 0 πρέπει να είναι ευθυγραμμισμένο με τον δείκτη δόσης. Τότε μπορεί να ακούσετε ή να αισθανθείτε ένα «κλικ». 	<p>B</p> 

<ul style="list-style-type: none"> • Κρατήστε τη βελόνα κάτω από το δέρμα σας αφότου ο μετρητής δόσης επιστρέψει στο 0 και μετρήστε αργά μέχρι το 6. • Εάν αφαιρέσετε τη βελόνα νωρίτερα, μπορεί να δείτε μια ροή διαλύματος να βγαίνει από το άκρο της βελόνας. Εάν συμβεί αυτό, τότε δε θα έχετε χορηγήσει ολόκληρη τη δόση και πρέπει να ελέγχετε συχνότερα τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Αφαιρέστε τη βελόνα από το δέρμα σας. Εάν εμφανιστεί αίμα στο σημείο της ένεσης, πιέστε ελαφρά. Μην τρίψετε την περιοχή. <p>Μπορεί να δείτε μια σταγόνα διαλύματος στο άκρο της βελόνας μετά την ένεση. Αυτό είναι φυσιολογικό και δεν επηρεάζει τη δόση σας.</p> <p>⚠ Κοιτάτε πάντα τον μετρητή δόσης για να ξέρετε πόσα δοσολογικά βήματα ενίετε. Κρατήστε πατημένο το κουμπί της δόσης έως ότου ο μετρητής δόσης δείξει 0. Εάν ο μετρητής δόσης δεν επιστρέψει στο 0, δεν έχει χορηγηθεί ολόκληρη η δόση, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υψηλά επίπεδα σακχάρου του αίματος.</p> <p>Πώς θα αναγνωρίσετε τυχόν απόφραξη ή βλάβη της βελόνας;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εάν ο μετρητής δόσης δε δείξει 0 αφού πατήσετε συνεχόμενα το κουμπί δόσης, μπορεί να έχετε χρησιμοποιήσει μια φραγμένη ή κατεστραμμένη βελόνα. • Στην περίπτωση αυτή, δεν έχετε λάβει καθόλου φάρμακο, ακόμη και αν ο μετρητής δόσης έχει μετακινηθεί από την αρχική δόση που ρυθμίσατε. <p>Πώς θα χειριστείτε μια φραγμένη βελόνα; Αντικαταστήστε τη βελόνα όπως περιγράφεται στην παράγραφο 5 και επαναλάβετε όλα τα βήματα, ξεκινώντας από την παράγραφο 1: Προετοιμάστε τη συσκευή τύπου πένας σας με μια νέα βελόνα. Βεβαιωθείτε ότι επιλέγετε την πλήρη δόση που χρειάζεστε. Μην αγγίζετε ποτέ τον μετρητή δόσης ενώ κάνετε την ένεση. Μπορεί να διακοπεί η ένεση.</p>	
<p>5 Μετά την ένεσή σας</p> <ul style="list-style-type: none"> • Τοποθετήστε το άκρο της βελόνας μέσα στο εξωτερικό κάλυμμα της βελόνας επάνω σε μια επίπεδη επιφάνεια, χωρίς να αγγίζετε τη βελόνα ή το εξωτερικό κάλυμμα της βελόνας. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Αφού η βελόνα καλυφθεί, σπρώξτε προσεκτικά το εξωτερικό κάλυμμα της βελόνας ώστε να εφαρμόσει πλήρως. • Ξεβιδώστε τη βελόνα και απορρίψτε την προσεκτικά, όπως σας έχει υποδείξει ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας. 	

- **Τοποθετείτε το καπάκι** στη συσκευή τύπου πέννας μετά από κάθε χρήση ώστε το διάλυμα να προστατεύεται από το φως.

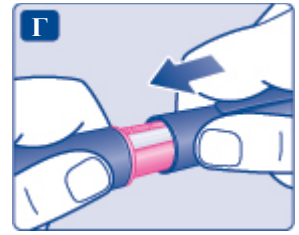
Απορρίψτε πάντα τη βελόνα μετά από κάθε ένεση ώστε να διασφαλίζεται η χρήση μιας αιχμηρής βελόνας και να αποφεύγεται η απόφραξη της βελόνας. Σε περίπτωση απόφραξης της βελόνας, **δε** θα ενέσετε καθόλου φάρμακο.

Όταν η συσκευή τύπου πέννας αδειάσει, **απορρίψτε την χωρίς τη βελόνα**, ακολουθώντας τις οδηγίες του γιατρού, του νοσοκόμου, του φαρμακοποιού σας ή των τοπικών αρχών.

⚠ Ποτέ μην προσπαθείτε να τοποθετήσετε το εσωτερικό κάλυμμα της βελόνας ξανά στη βελόνα. Μπορεί να τρυπηθείτε με τη βελόνα.

⚠ Αφαιρείτε πάντα τη βελόνα από τη συσκευή τύπου πέννας σας μετά από κάθε ένεση.

Έτσι μπορεί να αποφευχθεί απόφραξη της βελόνας, μόλυνση, λοίμωξη, διαρροή διαλύματος και ανακριβής δοσολογία.



⚠ Άλλες σημαντικές πληροφορίες

- Έχετε πάντα μαζί σας μια επιπλέον συσκευή τύπου πέννας και νέες βελόνες, ώστε να αντιμετωπίσετε τυχόν απώλεια ή βλάβη.
- Φυλάσσετε πάντα τη συσκευή τύπου πέννας και τις βελόνες σας **σε θέση που δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν άλλοι**, ιδίως τα παιδιά.
- **Ποτέ να μη μοιράζετε τη τύπου πέννας συσκευή σας με άλλους ανθρώπους.** Το φάρμακό σας μπορεί να βλάψει την υγεία τους.
- **Ποτέ να μη μοιράζετε τις βελόνες σας με άλλους ανθρώπους.** Αυτό μπορεί να προκαλέσει μόλυνση.
- Οι πάροχοι φροντίδας πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί όταν χειρίζονται χρησιμοποιημένες βελόνες, ώστε να αποφεύγουν τραυματισμούς από αυτές και μόλυνση.

Φροντίδα της συσκευής τύπου πέννας σας

- **Μην αφήνετε τη συσκευή τύπου πέννας στο αυτοκίνητο ή σε άλλο μέρος όπου μπορεί να αναπτυχθούν πολύ υψηλές ή πολύ χαμηλές θερμοκρασίες.**
- **Μη φυλάσσετε τη συσκευή τύπου πέννας σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.**
- **Μην εκθέτετε τη συσκευή τύπου πέννας σας σε σκόνη, ακαθαρσίες ή υγρά.**
- **Μην πλένετε τη συσκευή τύπου πέννας σας, μην τη βρέχετε και μη χρησιμοποιείτε λιπαντικές ουσίες.** Εάν χρειαστεί, καθαρίστε την με ένα πανί εμποτισμένο με ένα ήπιο απορρυπαντικό.
- **Μη ρίχνετε τη συσκευή τύπου πέννας σας και μην τη χτυπάτε επάνω σε σκληρές επιφάνειες.**
Εάν σας πέσει κάτω ή υποπτεύεστε ότι υπάρχει πρόβλημα, τοποθετήστε μια νέα βελόνα και ελέγξτε τη ροή του διαλύματος πριν από την ένεση.
- **Μην επιχειρείτε να ξαναγεμίσετε τη συσκευή τύπου πέννας σας.** Εφόσον αδειάσει, πρέπει να την απορρίψετε.
- **Μην επιχειρείτε να επισκευάσετε τη συσκευή τύπου πέννας σας ή να την αποσυναρμολογήσετε.**