

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Xultophy® 100 Einheiten/ml + 3,6 mg/ml Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec* und 3,6 mg Liraglutid*.

*Gentechnisch hergestellt in *Saccharomyces cerevisiae* durch rekombinante DNS-Technologie.

Ein Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 Einheiten Insulin degludec und 10,8 mg Liraglutid.

Ein Dosisschritt enthält 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose, isotonische Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Xultophy® wird zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln die Blutzuckerkontrolle zu verbessern, wenn diese Mittel allein oder in Kombination mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder Basalinsulin den Blutzuckerspiegel nicht ausreichend regulieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Xultophy® wird einmal täglich durch subkutane Injektion gegeben. Xultophy® kann tageszeitunabhängig angewendet werden, vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Tageszeit.

Xultophy® muss entsprechend des Bedarfes des einzelnen Patienten dosiert werden. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung über eine Dosisanpassung anhand der Nüchternplasmaglukose zu optimieren.

Eine Anpassung der Dosis kann bei verstärkter körperlicher Aktivität, Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder während Begleiterkrankungen notwendig sein.

Patienten, die eine Dosis vergessen haben, werden angewiesen, sich diese zu geben, sobald sie es bemerken, und anschließend zu ihrem gewohnten einmal täglichen Dosierungsschema zurückzukehren. Es müssen immer mindestens 8 Stunden zwischen

den Injektionen liegen. Dies gilt auch dann, wenn eine Verabreichung zur gleichen Tageszeit nicht möglich ist.

Xultophy® wird in Dosisschritten verabreicht. Ein Dosisschritt enthält 1 Einheit Insulin degludec und 0,036 mg Liraglutid. Der Fertigpen kann pro Einzelinjektion 1 bis 50 Dosisschritte in Abstufungen von einem Dosisschritt abgeben. Die Tageshöchstdosis von Xultophy® beträgt 50 Dosisschritte (50 Einheiten Insulin degludec und 1,8 mg Liraglutid). Die Dosisanzeige am Pen zeigt die Anzahl der Dosisschritte an.

Zusatz zu oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln

Die empfohlene anfängliche Dosis von Xultophy® beträgt 10 Dosisschritte (10 Einheiten Insulin degludec und 0,36 mg Liraglutid).

Xultophy® kann zusätzlich zu einer bestehenden oralen antidiabetischen Behandlung gegeben werden. Wird Xultophy® zusätzlich zu einer Sulfonylharnstoff-Therapie gegeben, sollte eine Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Umstellung von einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Die Therapie mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten muss vor Aufnahme der Xultophy® Therapie abgesetzt werden. Bei der Umstellung von einer Therapie mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten beträgt die empfohlene anfängliche Dosis von Xultophy® 16 Dosisschritte (16 Einheiten Insulin degludec und 0,6 mg Liraglutid) (siehe Abschnitt 5.1). Die empfohlene anfängliche Dosis sollte nicht überschritten werden. Bei Umstellung von einem langwirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten (z. B. mit einmal wöchentlicher Gabe) sollte die verlängerte Wirkung berücksichtigt werden. Die Behandlung mit Xultophy® sollte zu dem Zeitpunkt, zu dem die nächste Dosis des langwirksamen GLP-1-Rezeptor-Agonisten angewendet werden würde, begonnen werden. Eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers während der Umstellung und in den nachfolgenden Wochen wird empfohlen.

Umstellung von Basalinsulin

Eine Basalinsulintherapie muss vor Aufnahme der Xultophy® Therapie abgesetzt werden. Bei der Umstellung von einer Basalinsulintherapie beträgt die empfohlene anfängliche Dosis von Xultophy® 16 Dosisschritte (16 Einheiten Insulin degludec und 0,6 mg Liraglutid) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Die empfohlene anfängliche Dosis sollte nicht überschritten werden. Eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers während der Umstellung und in den nachfolgenden Wochen wird empfohlen.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Xultophy® kann bei älteren Patienten angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Dosis individuell angepasst werden. Bei Patienten ≥ 75 Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Anwendung von Xultophy® bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Ein-

schränkung der Nierenfunktion muss die Überwachung des Blutzuckers intensiviert und die Dosis individuell angepasst werden. Xultophy® kann zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 5.2) nicht empfohlen werden.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die therapeutischen Erfahrungen mit Xultophy® bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sind zum jetzigen Zeitpunkt zu begrenzt, um die Anwendung bei diesen Patienten zu empfehlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Xultophy® bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Xultophy® ist nur für die subkutane Anwendung bestimmt. Xultophy® darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Xultophy® wird subkutan in den Oberschenkel, den Oberarm oder das Abdomen injiziert. Die Injektionsstellen sind innerhalb des gewählten Bereiches stets zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie zu reduzieren. Weitere Hinweise zur Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen einen oder beide Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Xultophy® darf nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Hypoglykämie

Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Dosis von Xultophy® höher als erforderlich ist. Das Auslassen einer Mahlzeit oder ungeplante, anstrengende körperliche Aktivität kann zu einer Hypoglykämie führen. Bei Kombination mit Sulfonylharnstoff kann das Risiko einer Hypoglykämie durch Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis gesenkt werden. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder Erkrankungen mit Einfluss auf Nebennieren, Hirnanhang- oder Schilddrüse können eine Anpassung der Xultophy® Dosis erforderlich machen. Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich beispielsweise durch eine intensivierte Therapie deutlich verbessert hat, können die üblichen Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert wahrnehmen und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes mellitus verschwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome (siehe Abschnitt 4.8) einer Hypoglykämie. Die länger anhaltende Wirkung von Xultophy® kann die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern.

Hyperglykämie

Eine unzureichende Dosierung und/oder das Unterbrechen der antidiabetischen

Behandlung können zu Hyperglykämie und möglicherweise zu hyperosmolarem Koma führen. Falls die Behandlung mit Xultophy® abgesetzt wird, muss sichergestellt werden, dass die Anweisungen zur Initiierung einer alternativen antidiabetischen Behandlung befolgt werden. Darüber hinaus können auch Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen, zu Hyperglykämie führen und dadurch einen erhöhten Antidiabetika-Bedarf bewirken. Die ersten Symptome einer Hyperglykämie entwickeln sich gewöhnlich allmählich über einen Zeitraum von Stunden oder Tagen. Dazu gehören Durstgefühl, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit sowie nach Aceton riechender Atem. In Situationen mit schwerer Hyperglykämie sollte die Anwendung von schnell wirkendem Insulin erwogen werden. Unbehandelte Hyperglykämien können zu hyperosmolarem Koma/diabetischer Ketoazidose führen, die tödlich sein können.

Kombination von Pioglitazon und Insulin-arzneimitteln

Es gibt Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulinarzneimitteln insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz gegeben wurde. Dies sollte beachtet werden, falls eine Behandlung mit einer Kombination von Pioglitazon und Xultophy® erwogen wird. Falls die Kombination angewendet wird, müssen die Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden. Pioglitazon muss beim Auftreten jeder Verschlechterung kardialer Symptome abgesetzt werden.

Augenerkrankungen

Eine Intensivierung der Therapie mit Insulin, einem Bestandteil von Xultophy®, mit einer abrupten Verbesserung der Blutzuckereinstellung kann mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie verbunden sein, während eine langfristige Verbesserung der Blutzuckereinstellung das Risiko für ein Fortschreiten der diabetischen Retinopathie verringert.

Bildung von Antikörpern

Die Anwendung von Xultophy® kann die Bildung von Antikörpern gegen Insulin degludec und/oder Liraglutid verursachen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Antikörper eine Anpassung der Xultophy® Dosis zur Korrektur der Entwicklung von Hyper- oder Hypoglykämien erforderlich machen. Sehr wenige Patienten entwickelten durch die Behandlung mit Xultophy® Insulin degludec-spezifische Antikörper, kreuzreagierende Antikörper gegen Humaninsulin oder gegen Liraglutid gerichtete Antikörper. Die Bildung von Antikörpern war nicht mit einer verminderten Wirksamkeit von Xultophy® verbunden.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptor-Agonisten – einschließlich Liraglutid, einem Bestandteil von Xultophy® – ist mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. In einigen Fällen wurde über akute Pankreatitis berichtet.

Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Xultophy® abzusetzen; wird eine akute Pankreatitis bestätigt, ist die Behandlung mit Xultophy® nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten, die bereits einmal an Pankreatitis erkrankt waren, ist entsprechende Vorsicht geboten.

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Schilddrüse

Über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Schilddrüse einschließlich erhöhter Calcitonin-Konzentration im Blut, Struma und Schilddrüsen-Neoplasien wurde, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Schilddrüsenerkrankung, in klinischen Studien mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten einschließlich Liraglutid, einem Bestandteil von Xultophy®, berichtet, und Xultophy® sollte deshalb bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Entzündliche Darmerkrankung und diabetische Gastroparese

Es liegen keine Erfahrungen mit Xultophy® bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen und diabetischer Gastroparese vor. Xultophy® wird daher für diese Patienten nicht empfohlen.

Dehydrierung

Anzeichen und Symptome von Dehydrierung einschließlich Beeinträchtigung der Nierenfunktion und akutem Nierenversagen wurden in klinischen Studien mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten einschließlich Liraglutid, einem Bestandteil von Xultophy®, berichtet. Patienten, die mit Xultophy® behandelt werden, müssen auf das potenzielle Dehydrierungsrisiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverluste treffen.

Vermeidung von Medikationsfehlern

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Pen-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen Xultophy® und anderen injizierbaren Diabetes-Arzneimitteln zu vermeiden.

Nicht untersuchte Populationen

Die Umstellung auf Xultophy® von Basalinsulin mit einer Dosierung < 20 und > 50 Einheiten wurde nicht untersucht.

Xultophy® wurde nicht in Kombination mit Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren, Gliniden oder Mahlzeiten-bezogenem Insulin untersucht.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien I bis II liegen nur begrenzte Erfahrungen vor und Xultophy® sollte deshalb bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Es gibt keine Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III bis IV und Xultophy® wird deshalb bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Xultophy® enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, das Arzneimittel ist daher nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Es wurden keine Interaktionsstudien mit Xultophy® durchgeführt.

Von einer Vielzahl von Substanzen ist bekannt, dass sie den Glucosestoffwechsel beeinflussen und möglicherweise eine Anpassung der Xultophy® Dosis erfordern.

Die folgenden Substanzen können den Bedarf an Xultophy® senken:

Antidiabetika, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide.

Die folgenden Substanzen können den Bedarf an Xultophy® erhöhen:

Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormone und Danazol.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Octreotid/Lanreotid kann den Bedarf an Xultophy® sowohl senken als auch erhöhen.

Alkohol kann die blutzuckersenkende Wirkung von Xultophy® verstärken oder verringern.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

In-vitro-Daten lassen darauf schließen, dass sowohl für Liraglutid als auch für Insulin degludec das Potenzial für pharmakokinetische Wechselwirkungen in Bezug auf CYP-Interaktion und Proteinbindung gering ist.

Die durch Liraglutid leicht verzögerte Magenentleerung kann die Resorption gleichzeitig oral angewandeter Arzneimittel beeinflussen. Interaktionsstudien zeigten keine klinisch relevante Verzögerung der Resorption.

Warfarin und andere Cumarin-Derivate

Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt. Klinisch relevante Wechselwirkungen mit Wirkstoffen wie Warfarin, die eine geringe Löslichkeit oder einen engen therapeutischen Bereich haben, können nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die mit Warfarin oder anderen Cumarin-Derivaten behandelt werden, wird zu Beginn der Behandlung mit Xultophy® eine häufigere Überwachung der INR (*International Normalized Ratio*) empfohlen.

Paracetamol

Nach einer Einzeldosis von 1.000 mg Paracetamol führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Paracetamol. Die C_{max} von Paracetamol war um 31 % verringert, die mittlere t_{max} war um bis zu 15 min verzögert. Bei begleitender Anwendung von Paracetamol ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Atorvastatin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Atorvastatin führte Liraglutid zu keiner klinisch relevanten Änderung der Gesamtexposition von Atorvastatin. Es ist deshalb keine Dosisanpassung von Atorvastatin erforderlich, wenn es gemeinsam mit Liraglutid gegeben wird. Mit Liraglutid war die C_{max}

von Atorvastatin um 38 % verringert, die mittlere t_{\max} war um 1 bis 3 Stunden verzögert.

Griseofulvin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 500 mg Griseofulvin führte Liraglutid nicht zu einer Änderung der Gesamtexposition von Griseofulvin. Die C_{\max} von Griseofulvin erhöhte sich um 37 %, während die mittlere t_{\max} unverändert blieb. Dosisanpassungen von Griseofulvin und anderen Präparaten mit geringer Löslichkeit und hoher Permeabilität sind nicht erforderlich.

Digoxin

Die Gabe von Liraglutid zusammen mit einer Einzeldosis von 1 mg Digoxin führte zu einer Verringerung der AUC von Digoxin um 16 %; die C_{\max} nahm um 31 % ab. Die mittlere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (t_{\max}) von Digoxin war um 1 bis 1,5 Stunden verzögert. Ausgehend von diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Digoxin erforderlich.

Lisinopril

Die Gabe von Liraglutid zusammen mit einer Einzeldosis von 20 mg Lisinopril führte zu einer Verringerung der AUC von Lisinopril um 15 %; die C_{\max} nahm um 27 % ab. Mit Liraglutid war die mittlere t_{\max} von Lisinopril um 6 bis 8 Stunden verzögert. Ausgehend von diesen Ergebnissen ist keine Dosisanpassung von Lisinopril erforderlich.

Orale Kontrazeptiva

Nach Gabe einer Einzeldosis eines oralen Kontrazeptivums senkte Liraglutid die C_{\max} von Ethinylestradiol und Levonorgestrel um 12 % bzw. 13 %. Die t_{\max} war bei Anwendung mit Liraglutid bei beiden Wirkstoffen um 1,5 Stunden verzögert. Es gab keine klinisch relevante Auswirkung auf die Gesamtexposition von Ethinylestradiol oder Levonorgestrel. Folglich ist zu erwarten, dass die kontrazeptive Wirkung bei gleichzeitiger Gabe von Liraglutid nicht beeinträchtigt wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Xultophy®, Insulin degludec oder Liraglutid bei Schwangeren vor. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, sollte die Behandlung mit Xultophy® abgebrochen werden.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Insulin degludec haben hinsichtlich der Embryotoxizität und Teratogenität keine Unterschiede zwischen Insulin degludec und Humaninsulin gezeigt. Tierexperimentelle Studien mit Liraglutid haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, siehe Abschnitt 5.3. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Xultophy® während der Stillzeit vor. Es ist nicht bekannt, ob Insulin degludec oder Liraglutid in die Muttermilch übergehen. Aufgrund man-

gelnder Erfahrung soll Xultophy® in der Stillzeit nicht angewendet werden.

Bei Ratten ging Insulin degludec in die Milch über; die Konzentration in der Milch war jedoch geringer als im Plasma. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass der Übergang von Liraglutid und strukturell eng verwandten Metaboliten in die Muttermilch gering war. Präklinische Studien mit Liraglutid zeigten in Zusammenhang mit der Behandlung eine Abnahme des neonatalen Wachstums von gesäugten Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Auswirkungen von Xultophy® in Bezug auf die Fertilität vor.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Insulin degludec keine negativen Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt. Abgesehen von einer leichten Reduktion der Implantationsrate zeigten Tierstudien mit Liraglutid bezüglich Fertilität keine schädlichen Effekte.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z.B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen) ein Risiko darstellen.

Patienten müssen angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Fahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verminderter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Fahrzeugs ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das klinische Entwicklungsprogramm für Xultophy® umfasste etwa 1.900 mit Xultophy® behandelte Patienten.

Die während der Behandlung mit Xultophy® am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Hypoglykämie und gastrointestinale Nebenwirkungen (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die mit Xultophy® assoziierten Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Dosis von Xultophy® höher als erforderlich ist. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit einer vorübergehenden oder dauerhaften Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden. Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf. Diese können sein: kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Ermattung, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen. Zur Häufigkeit von Hypoglykämien, siehe Abschnitt 5.1.

Tabelle 1. Aus kontrollierten Phase-3-Studien berichtete Nebenwirkungen

MedDRA Systemorganklasse	Häufigkeit	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Urtikaria
	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypoglykämie
	Häufig	Verminderter Appetit
	Gelegentlich	Dehydrierung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Gastritis, abdominale Schmerzen, gastroösophageale Refluxkrankheit, abdominelles Spannungsgefühl
	Gelegentlich	Ruktus, Flatulenz
	Nicht bekannt	Pankreatitis (einschließlich nekrotisierender Pankreatitis)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Ausschlag
	Gelegentlich	Pruritus
	Gelegentlich	Erworbene Lipodystrophie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktion an der Injektionsstelle
	Nicht bekannt	Peripheres Ödem
Untersuchungen	Gelegentlich	Erhöhte Herzfrequenz

Allergische Reaktionen

Allergische Reaktionen (manifestiert durch Anzeichen und Symptome wie Urtikaria (0,3% der mit Xultophy® behandelten Patienten), Ausschlag (0,7%), Pruritus (0,5%) und/oder Schwellung des Gesichts (0,2%)) wurden bei Anwendung von Xultophy® berichtet. Einige Fälle anaphylaktischer Reaktionen mit zusätzlichen Symptomen wie niedrigem Blutdruck, Herzklopfen, Atemnot und Ödemen wurden bei der Anwendung von Liraglutid nach der Markteinführung gemeldet. Anaphylaktische Reaktionen können potenziell lebensbedrohlich sein.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Gastrointestinale Nebenwirkungen können vermehrt zu Beginn der Xultophy® Therapie auftreten und verschwinden unter fortgesetzter Behandlung üblicherweise innerhalb weniger Tage oder Wochen. Bei 7,8% der Patienten wurde Übelkeit berichtet, die bei den meisten Patienten von vorübergehender Natur war. Der Anteil der Patienten, der innerhalb einer Woche von Übelkeit berichtete, lag zu jedem Zeitpunkt der Behandlung unter 4%. Diarrhoe und Erbrechen wurden bei 7,5% bzw. 3,9% der Patienten berichtet. Die Häufigkeitskategorisierung für Übelkeit und Diarrhoe war „Häufig“ bei Xultophy® und „Sehr häufig“ bei Liraglutid. Zusätzlich wurden bei bis zu 3,6% der mit Xultophy® behandelten Patienten Obstipation, Dyspepsie, Gastritis, abdominale Schmerzen, gastroösophageale Refluxkrankheit, abdominelles Spannungsgefühl, Ruktus, Flatulenz und verminderter Appetit berichtet.

Reaktionen an der Injektionsstelle

Bei 2,6% der Patienten, die mit Xultophy® behandelt wurden, wurden Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämatome, Schmerzen, Hämorrhagien, Erythemen, Knötchen, Schwellungen, Verfärbungen, Juckreiz, Wärme und Ablagerungen an der Injektionsstelle) berichtet. Diese Reaktionen waren in der Regel leicht und vorübergehend und verschwinden normalerweise im Laufe der Behandlung.

Lipodystrophie

Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipatrophie) kann an der Injektionsstelle auftreten. Das kontinuierliche Wechseln der Injektionsstelle innerhalb des bestimmten Injektionsbereiches kann dabei helfen, das Risiko zu reduzieren, diese Reaktionen zu entwickeln.

Erhöhte Herzfrequenz

In klinischen Studien mit Xultophy® wurde eine mittlere Erhöhung der Herzfrequenz von 2 bis 3 Schlägen pro Minute gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Hinsichtlich der klinischen Langzeitauswirkungen der Erhöhung der Herzfrequenz liegen keine Erkenntnisse vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und

Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von Xultophy® liegen nur begrenzte Daten vor.

Eine Hypoglykämie kann sich entwickeln, wenn, verglichen mit dem Bedarf des Patienten, zu hohe Xultophy® Dosen gegeben werden:

- Nicht schwere Hypoglykämien können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Der Patient sollte deshalb immer zuckerhaltige Lebensmittel bei sich haben.
- Schwere Hypoglykämien, bei denen sich der Patient nicht selbst helfen kann, können mit intramuskulärer oder subkutaner Injektion von Glucagon (0,5 bis 1 mg), die von einer geschulten Person gegeben wird, oder der intravenösen Gabe von Glucose durch einen Arzt behandelt werden. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf Glucagon an, ist Glucose intravenös zu geben. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die orale Gabe von Kohlenhydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend. ATC-Code: A10AE56.

Wirkmechanismus

Xultophy® ist ein Kombinationsarzneimittel aus Insulin degludec und Liraglutid, die einander ergänzende Wirkmechanismen für die Verbesserung der Blutzuckereinstellung besitzen.

Insulin degludec ist ein Basalinsulin, welches bei der subkutanen Injektion lösliche Multihexamere bildet. Dadurch entsteht ein Depot, aus dem langsam und gleichmäßig Insulin degludec in den Blutkreislauf resorbiert wird, wodurch eine flache und stabile blutzuckersenkende Wirkung von Insulin degludec mit einer geringen Tag-zu-Tag-Variabilität der Insulinwirkung entsteht.

Insulin degludec bindet spezifisch an den Humaninsulinrezeptor und führt zur selben pharmakologischen Wirkung wie Humaninsulin.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin degludec beruht auf der verstärkten Aufnahme von Glucose nach Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen und der gleichzeitigen Hemmung der Freisetzung von Glucose aus der Leber.

Liraglutid ist ein GLP-1-Analogon mit einer Sequenzhomologie von 97% zum humanen GLP-1, das an den GLP-1-Rezeptor (GLP-1R) bindet und diesen aktiviert. Das protrahierte Wirkprofil nach subkutaner Gabe basiert auf drei Mechanismen: Selbstassoziation, die zu einer langsamen Resorption führt, Bindung an Albumin und

höhere enzymatische Stabilität gegenüber Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV) und der neutralen Endopeptidase (NEP), was zu einer langen Plasmahalbwertszeit führt.

Die Wirkung von Liraglutid wird durch eine spezifische Interaktion mit GLP-1-Rezeptoren vermittelt und verbessert die Blutzuckereinstellung durch Senken des postprandialen und des Nüchternblutzuckers. Liraglutid stimuliert die Insulinsekretion und senkt eine unangemessen hohe Sekretion von Glucagon glucoseabhängig. Folglich wird bei hohem Blutzuckerspiegel die Sekretion von Insulin stimuliert und die von Glucagon gehemmt. Während einer Hypoglykämie verringert Liraglutid dagegen die Sekretion von Insulin, vermindert aber nicht die Glucagonsekretion. Der Mechanismus der Blutzuckersenkung geht auch mit einer leicht verlangsamten Entleerung des Magens einher.

Liraglutid reduziert das Körpergewicht und die Körperfettmasse durch Mechanismen, die ein schwächeres Hungergefühl und geringere Energieaufnahme mit sich bringen.

GLP-1 ist ein physiologischer Regulator des Appetits und der Nahrungsaufnahme, doch der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig bekannt. In tierexperimentellen Studien führte die periphere Verabreichung von Liraglutid zu einer Aufnahme in bestimmten Hirnregionen, die mit der Appetitregulierung assoziiert sind, wo Liraglutid über die spezifische Aktivierung von GLP-1R zu einem Anstieg der wichtigsten Sättigungssignale und einer Abnahme der wichtigsten Hungersignale führte und damit zu einem geringeren Körpergewicht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Xultophy® weist ein stabiles pharmakodynamisches Profil mit einer der Kombination der individuellen Wirkprofile von Insulin degludec und Liraglutid entsprechenden Wirkdauer auf, das eine einmal tägliche Verabreichung von Xultophy® zu einer beliebigen Tageszeit mit oder ohne Nahrungsaufnahme gestattet. Xultophy® verbessert die Blutzuckereinstellung durch die anhaltende Absenkung des Nüchternplasmaglukose- und des postprandialen Glucosespiegels nach allen Mahlzeiten.

Die Senkung des postprandialen Blutzuckers wurde in einer 4-stündigen standardisierten Mahlzeitentest-Substudie bei Patienten bestätigt, die unter Metformin (allein oder in Kombination mit Pioglitazon) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erfuhren. Xultophy® führte zu einer signifikant stärkeren Reduktion der postprandialen Plasmaglukoseauslenkung (Mittelwert über 4 Stunden) als Insulin degludec. Die Ergebnisse waren für Xultophy® und Liraglutid ähnlich.

Klinische Wirksamkeit und SicherheitZusatz zu oralen blutzuckersenkenden ArzneimittelnZusatz zu Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Xultophy® im Vergleich zu Insulin degludec und Liraglutid, alle einmal täglich verabreicht, wurden in einer 26-wöchigen randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Treat-to-Target-

Tabelle 2. Titration von Xultophy® und Basalinsulin

Plasmaglukose vor dem Frühstück*		Dosisanpassung	
mmol/l	mg/dl	Xultophy® (Dosisschritte)	Basalinsulin (Einheiten)
< 4,0	< 72	- 2	- 2
4,0–5,0	72–90	0	0
> 5,0	> 90	+ 2	+ 2

*Plasmaglukose-Selbstmessung

Studie (mit einer 26-wöchigen Verlängerung) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht. Die anfängliche Dosis von Xultophy® und Insulin degludec betrug 10 Dosisschritte (10 Einheiten Insulin degludec und 0,36 mg Liraglutid) bzw. 10 Einheiten, und die Dosis wurde entsprechend Tabelle 2 zweimal wöchentlich titriert.

Patienten im Liraglutid-Studienarm folgten einem festen Dosisescalationsschema mit einer anfänglichen Dosis von 0,6 mg und einer wöchentlichen Dosissteigerung von 0,6 mg bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis von 1,8 mg. Die maximale Xultophy® Dosis betrug 50 Dosisschritte, wohingegen es im Insulin degludec-Studienarm keine Maximaldosis gab.

Siehe Tabelle 2

Abbildung 1 unten und Tabelle 3 auf Seite 6 führen die wesentlichen Ergebnisse der Studie auf.

60,4 % der mit Xultophy® behandelten Patienten erreichten nach 26-wöchiger Behandlung einen HbA_{1c}-Zielwert < 7 % ohne bestätigte hypoglykämische Episoden. Dieser Anteil war signifikant höher als der bei mit Insulin degludec behandelten Patienten (40,9 %, Odds-Verhältnis 2,28; p < 0,0001) und vergleichbar mit dem bei mit Liraglutid behandelten Patienten beobachteten Anteil (57,7 %, Odds-Verhältnis 1,13; p = 0,3184).

Unabhängig von der Blutzuckerkontrolle waren die Raten bestätigter Hypoglykämien mit Xultophy® niedriger als mit Insulin degludec, siehe Abbildung 1.

Die Rate schwerer Hypoglykämien – definiert als Episoden, bei denen Fremdhilfe erforderlich war – pro Patientenjahr der

Exposition (Anteil der Patienten) lag bei 0,01 (2 Patienten von 825) für Xultophy®, bei 0,01 (2 Patienten von 412) für Insulin degludec und bei 0,00 (0 Patienten von 412) für Liraglutid. Die Rate nächtlicher hypoglykämischer Ereignisse war bei der Behandlung mit Xultophy® und mit Insulin degludec ähnlich.

Bei mit Xultophy® behandelten Patienten traten insgesamt weniger gastrointestinale Nebenwirkungen auf als bei mit Liraglutid behandelten Patienten. Ursächlich hierfür ist möglicherweise die langsamere Dosiserhöhung des Bestandteils Liraglutid zu Beginn der Behandlung bei Anwendung von Xultophy® verglichen mit der alleinigen Anwendung von Liraglutid.

Langzeitdaten (52 Wochen) von Patienten bei unzureichender Blutzuckereinstellung mit Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Xultophy® hielten über einen Behandlungszeitraum von bis zu 52 Wochen an. Bezogen auf den Ausgangswert betrug die Senkung des HbA_{1c}-Werts nach 52 Wochen bei Xultophy® 1,84 % mit einem geschätzten Behandlungsunterschied von -0,65 % im Vergleich zu Liraglutid (p < 0,0001) und -0,46 % im Vergleich zu Insulin degludec (p < 0,0001). Die Abnahme des Körpergewichts betrug 0,4 kg mit einem geschätzten Behandlungsunterschied von -2,80 kg (p < 0,0001) zwischen Xultophy® und Insulin degludec; die Rate bestätigter Hypoglykämien betrug unverändert 1,8 Ereignisse pro Patientenjahr der Exposition, was nach wie vor eine signifikante Reduktion des Gesamtrisikos bestätigter Hypoglykämien im Vergleich zu Insulin degludec darstellt.

Zusatz zu Sulfonylharnstoff allein oder in Kombination mit Metformin

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Xultophy® als Zusatz zu Sulfonylharnstoff allein oder in Kombination mit Metformin wurden im Rahmen einer 26-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden *Treat-to-Target*-Studie bei 435 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, von denen 289 mit Xultophy® behandelt wurden, untersucht. Die anfängliche Dosis von Xultophy® betrug 10 Dosisschritte (10 Einheiten Insulin degludec und 0,36 mg Liraglutid); die Dosis wurde zweimal wöchentlich titriert. Die Titration erfolgte wie in Tabelle 2 dargestellt, jedoch mit einem Titrationsziel von 4–6 mmol/l.

Abbildung 2 auf Seite 6 und Tabelle 3 auf Seite 6 führen die wesentlichen Ergebnisse der Studie auf.

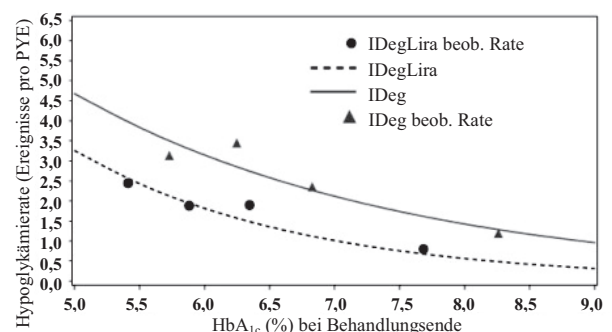
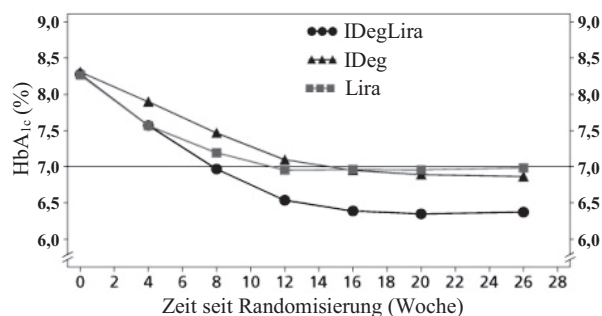
Die Rate schwerer Hypoglykämien pro Patientenjahr der Exposition (Anteil der Patienten) lag bei 0,02 (2 Patienten von 288) für Xultophy® und bei 0,00 (0 Patienten von 146) für Placebo.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 6

Umstellung von einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Xultophy® (einmal täglich) im Vergleich zur unveränderten Therapie mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten (Dosierung gemäß Kennzeichnung), wurde in einer 26-wöchigen randomisierten, unverblindeten *Treat-to-Target*-Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unzureichend mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten und Metformin allein (74,2 %) oder in Kombination mit Pioglitazon (2,5 %), Sulfonylharnstoff (21,2 %) oder beiden (2,1 %) eingestellt waren, untersucht. Die anfängliche Dosis von Xultophy® betrug 16 Dosisschritte (16 Einheiten Insulin degludec und 0,6 mg Liraglutid), und die Dosis wurde entsprechend Tabelle 2 zweimal wöchentlich titriert. Patienten im GLP-1-Rezeptor-Agonisten-Studienarm erhielten die Therapie mit dem GLP-1-Rezeptor-Agonisten wie vor der Studie.

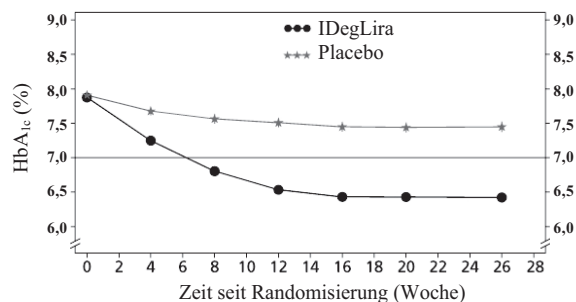
Tabelle 4 und Abbildung 3 auf Seite 7 führen die wesentlichen Ergebnisse der Studie auf.



Bei den Kurven handelt es sich um auf Grundlage eines negativen Binomialmodells mit eindeutigen Behandlungsverläufen bestimmte mittlere Hypoglykämieraten, die Symbole zeigen die beobachteten Hypoglykämieraten vs. Mittleren HbA_{1c} nach Quantilen.

IDegLira = Xultophy®, IDeg = Insulin degludec, Lira = Liraglutid, beob. Rate = beobachtete Rate, PYE = Patientenjahr der Exposition (*patient year of exposure*)

Abbildung 1. Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%) nach Behandlungswoche (links) und Rate bestätigter Hypoglykämien pro Patientenjahr der Exposition vs. mittleren HbA_{1c}-Wert (%) (rechts) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei unzureichender Blutzuckereinstellung mit Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon



IDegLira = Xultophy®

Abbildung 2. Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%) nach Behandlungswoche bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei unzureichender Blutzuckereinstellung mit Sulfonylharnstoff allein oder in Kombination mit Metformin

Die Rate schwerer Hypoglykämien pro Patientenjahr der Exposition (Anteil der Patienten) lag bei 0,01 (1 Patient von 291) für Xultophy® und bei 0,00 (0 Patienten von 199) für GLP-1-Rezeptor-Agonisten.

Umstellung von Basalinsulintherapien

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Xultophy® im Vergleich zu Insulin glargin, beide einmal täglich gegeben, wurden in einer 26-wöchigen, randomisierten, offenen

Treat-to-Target-Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit Insulin glargin (20–50 Einheiten) und Metformin unzureichend eingestellt war, untersucht. Die Anfangsdosis von Xultophy® betrug 16 Dosisschritte und die Anfangsdosis von Insulin glargin entsprach der täglichen Dosis vor der Studie. Die Dosen wurden in beiden Studienarmen zweimal wöchentlich entsprechend Tabelle 2 titriert. Die maximal erlaubte Dosis war 50 Dosisschritte für Xultophy®, während es für Insulin glargin keine Maximaldosis gab.

Tabelle 5 und Abbildung 4 auf Seite 8 führen die wesentlichen Ergebnisse der Studie auf.

54,3 % der Patienten, die mit Xultophy® behandelt wurden, erreichten einen HbA_{1c}-Zielwert von < 7 % ohne bestätigte hypoglykämische Episoden gegenüber 29,4 % der Patienten, die mit Insulin glargin behandelt wurden (Odds-Verhältnis 3,24; p < 0,001).

Tabelle 3. Ergebnisse aus 26-wöchigen Studien mit Xultophy® bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei unzureichender Blutzuckereinstellung mit Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon (links) oder mit Sulfonylharnstoff allein oder in Kombination mit Metformin (rechts)

	Vorherige Behandlung mit Metformin ± Pioglitazon			Vorherige Behandlung mit Sulfonylharnstoff ± Metformin	
	Xultophy®	Insulin degludec	Liraglutid	Xultophy®	Placebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%) Ausgangswert → Studienende Änderung im Mittel Geschätzte Differenz	8,3 → 6,4 -1,91	8,3 → 6,9 -1,44 -0,47 ^{AB} [-0,58; -0,36]	8,3 → 7,0 -1,28 -0,64 ^{AB} [-0,75; -0,53]	7,9 → 6,4 -1,45	7,9 → 7,4 -0,46 -1,02 ^{AB} [-1,18; -0,87]
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichen Alle Patienten Geschätztes Odds-Verhältnis	80,6	65,1 2,38 ^B [1,78; 3,18]	60,4 3,26 ^B [2,45; 4,33]	79,2	28,8 11,95 ^B [7,22; 19,77]
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % erreichen Alle Patienten Geschätztes Odds-Verhältnis	69,7	47,5 2,82 ^B [2,17; 3,67]	41,1 3,98 ^B [3,05; 5,18]	64,0	12,3 16,36 ^B [9,05; 29,56]
Rate bestätigter Hypoglykämien* pro Patientenjahr der Exposition (Prozentsatz der Patienten) Geschätztes Verhältnis	1,80 (31,9 %)	2,57 (38,6 %) 0,68 ^{AC} [0,53; 0,87]	0,22 (6,8 %) 7,61 ^B [5,17; 11,21]	3,52 (41,7 %)	1,35 (17,1 %) 3,74 ^B [2,28; 6,13]
Körpergewicht (kg) Ausgangswert → Studienende Änderung im Mittel Geschätzte Differenz	87,2 → 86,7 -0,5	87,4 → 89,0 1,6 -2,22 ^{AB} [-2,64; -1,80]	87,4 → 84,4 -3,0 2,44 ^B [2,02; 2,86]	87,2 → 87,7 0,5	89,3 → 88,3 -1,0 1,48 ^B [0,90; 2,06]
Nüchternplasmaglukose (mmol/l) Ausgangswert → Studienende Änderung im Mittel Geschätzte Differenz	9,2 → 5,6 -3,62	9,4 → 5,8 -3,61 -0,17 [-0,41; 0,07]	9,0 → 7,3 -1,75 -1,76 ^B [-2,0; -1,53]	9,1 → 6,5 -2,60	9,1 → 8,8 -0,31 -2,30 ^B [-2,72; -1,89]
Dosis am Studienende Insulin degludec (Einheiten) Liraglutid (mg) Geschätzte Differenz, Insulin degludec-Dosis	38 1,4	53 - -14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]	- 1,8	28 1,0	- - -

Ausgangswert, Studienende und Veränderungswerte: LOCF-Werte (Last Observation Carried Forward). In eckigen Klammern „[]“: Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls

* Bestätigte Hypoglykämie ist definiert als schwere Hypoglykämie (Episode, bei der Fremdhilfe erforderlich war) und/oder nicht schwere Hypoglykämie (Plasmaglukose < 3,1 mmol/l ohne Berücksichtigung etwaiger Symptome)

^A Endpunkt mit bestätigter Überlegenheit von Xultophy® gegenüber Vergleichspräparat

^B p < 0,0001

^C p < 0,05

Tabelle 4. Ergebnisse aus einer 26-wöchigen Studie mit Xultophy® bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei unzureichender Blutzuckereinstellung mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten

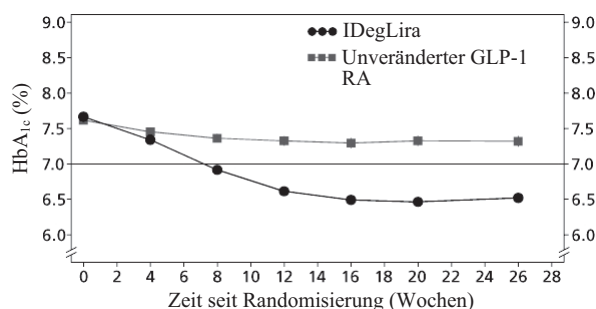
	Vorherige Behandlung mit einem GLP-1-Rezeptor-Agonisten	
	Xultophy®	GLP-1-Rezeptor-Agonist
N	292	146
HbA_{1c} (%) Ausgangswert → Studienende Änderung im Mittel Geschätzte Differenz	7,8 → 6,4 -1,3	7,7 → 7,4 -0,3 -0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Patienten (%), die einen HbA_{1c} < 7% erreichen Alle Patienten Geschätztes Odds-Verhältnis	75,3	35,6 6,84 ^B [4,28; 10,94]
Patienten (%), die einen HbA_{1c} ≤ 6,5% erreichen Alle Patienten Geschätztes Odds-Verhältnis	63,0	22,6 7,53 ^B [4,58; 12,38]
Rate bestätigter Hypoglykämien* pro Patientenjahr der Exposition (Prozentsatz der Patienten) Geschätztes Verhältnis	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%) 25,36 ^B [10,63; 60,51]
Körpergewicht (kg) Ausgangswert → Studienende Änderung im Mittel Geschätzte Differenz	95,6 → 97,5 2,0	95,5 → 94,7 -0,8 2,89 ^B [2,17; 3,62]
Nüchternplasmaglukose (mmol/L) Ausgangswert → Studienende Änderung im Mittel Geschätzte Differenz	9,0 → 6,0 -2,98	9,4 → 8,8 -0,60 -2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Dosis am Studienende Insulin degludec (Einheiten) Liraglutid (mg) Geschätzte Differenz, Insulin degludec-Dosis	43 1,6	Die Dosis des GLP-1 Rezeptor-Agonisten wurde unverändert vom Ausgangswert beibehalten

Ausgangswert, Studienende und Veränderungswerte: LOCF-Werte (Last Observation Carried Forward). In eckigen Klammern „[]“: Angabe des 95%-Konfidenzintervalls

* Bestätigte Hypoglykämie ist definiert als schwere Hypoglykämie (Episode, bei der Fremdhilfe erforderlich war) und/oder nicht schwere Hypoglykämie (Plasmaglukose < 3,1 mmol/l ohne Berücksichtigung etwaiger Symptome)

^A Endpunkt mit bestätigter Überlegenheit von Xultophy® gegenüber Vergleichspräparat

^B p < 0,001



IDegLira=Xultophy®, GLP-1 RA=GLP-1-Rezeptor-Agonist

Abbildung 3. Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%) nach Behandlungswoche bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei unzureichender Blutzuckereinstellung mit GLP-1-Rezeptor-Agonist

Die Rate schwerer Hypoglykämien pro Patientenjahr der Exposition (Anteil der Patienten) betrug 0,00 (0 Patienten von 278) für Xultophy® und 0,01 (1 Patient von 279) für Insulin glargin. Die Rate der nächtlichen Hypoglykämien war mit Xultophy® signifikant niedriger gegenüber Insulin glargin (geschätztes Behandlungsverhältnis 0,17; p < 0,001).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Xultophy® im Vergleich zu Insulin degludec, beide einmal täglich angewendet, wurden im Rahmen einer 26-wöchigen randomisierten, doppelblinden *Treat-to-Target*-Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzuckereinstellung mit Basalinsulin (20–40 Einheiten) und Metformin allein oder in Kombination mit Sulfonyl-

harnstoff/Gliniden unzureichend war, untersucht. Basalinsulin und Sulfonylharnstoff/Glinide wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt.

Die anfängliche Dosis von Xultophy® und Insulin degludec betrug 16 Dosisschritte (16 Einheiten Insulin degludec und 0,6 mg Liraglutid) bzw. 16 Einheiten, und die Dosis wurde entsprechend Tabelle 2 zweimal wöchentlich titriert. Die maximal zulässige Dosis betrug 50 Dosisschritte für Xultophy® bzw. 50 Einheiten für Insulin degludec.

Tabelle 5 und Abbildung 5 auf Seite 8 führen die wesentlichen Ergebnisse der Studie auf.

48,7% der Patienten erreichten einen HbA_{1c}-Zielwert < 7% ohne bestätigte hypoglykämische Episoden; dieser Anteil war signifikant höher als der bei den mit Insulin degludec behandelten Patienten (15,6%, Odds-Verhältnis 5,57; p < 0,0001).

Die Rate schwerer Hypoglykämien pro Patientenjahr der Exposition (Anteil der Patienten) lag bei 0,01 (1 Patient von 199) für Xultophy® und bei 0,00 (0 Patienten von 199) für Insulin degludec. Die Rate nächtlicher hypoglykämischer Ereignisse war bei der Behandlung mit Xultophy® und mit Insulin degludec ähnlich.

Weitere klinische Daten

Insulinsekretion/Betazellfunktion

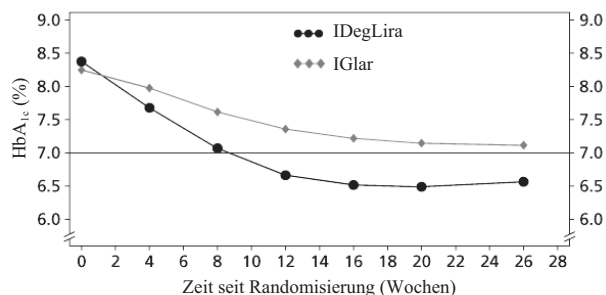
Xultophy® verbessert im Vergleich zu Insulin degludec die Betazellfunktion (bestimmt durch HOMA-β-Messungen [*homeostasis model assessment for beta-cell function*]). Nach 52-wöchiger Behandlung wurde bei 260 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine verbesserte Insulinsekretion in Reaktion auf einen standardisierten Mahlzeitentest im Vergleich zu Insulin degludec nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor, die über die 52 Behandlungswochen hinausgehen.

Blutdruck

Bei Patienten, deren Blutzucker mit Metformin allein oder in Kombination mit Pioglitazon unzureichend eingestellt war, senkte Xultophy® den mittleren systolischen Blutdruck um 1,8 mmHg verglichen mit einer Senkung von 0,7 mmHg mit Insulin degludec und 2,7 mmHg mit Liraglutid. Bei Patienten, deren Blutzucker mit Sulfonylharnstoff allein oder in Kombination mit Metformin, unzureichend eingestellt war, betrug die Senkung 3,5 mmHg mit Xultophy® und 3,2 mmHg mit Placebo. Die Differenzen waren statistisch nicht signifikant. In zwei Studien mit Patienten, deren Blutzucker mit Basalinsulin unzureichend eingestellt war, wurde der systolische Blutdruck mit Xultophy® um 5,4 mmHg und mit Insulin degludec um 1,7 mmHg gesenkt, mit einem statistisch signifikanten geschätzten Behandlungsunterschied von -3,71 mmHg (p = 0,0028), und um 3,7 mmHg mit Xultophy® vs. 0,2 mmHg mit Insulin glargin, mit einem statistisch signifikanten geschätzten Behandlungsunterschied von -3,57 mmHg (p < 0,001).

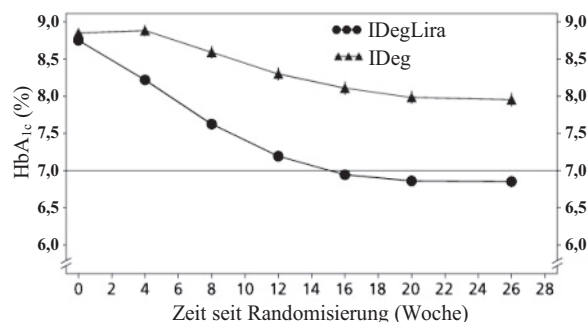
Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Xultophy® eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu



IDegLira = Xultophy®, IGLar = Insulin glargin

Abbildung 4. Mittlerer HbA_{1c} (%) nach Behandlungswoche bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei unzureichender Blutzuckereinstellung mit Insulin glargin



IDegLira = Xultophy®, IDeg = Insulin degludec

Abbildung 5. Mittlerer HbA_{1c}-Wert (%) nach Behandlungswoche bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei unzureichender Blutzuckereinstellung mit Basalinsulin

Tabelle 5. Ergebnisse von zwei 26-wöchigen Studien mit Xultophy® bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei unzureichender Blutzuckereinstellung mit Insulin glargin (links) oder Basalinsulin (rechts)

	Vorherige Behandlung mit Insulin glargin		Vorherige Behandlung mit Basalinsulin (NPH, Insulin detemir, Insulin glargin)	
	Xultophy®	Insulin glargin, keine Dosisbeschränkung	Xultophy®	Insulin degludec, maximal 50 Einheiten erlaubt
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%) Ausgangswert → Studienende Änderung im Mittel Geschätzte Differenz	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]
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert < 7 % erreichen Alle Patienten Geschätztes Odds-Verhältnis	71,6	47,0 3,45 ^B [2,36; 5,05]	60,3	23,1 5,44 ^B [3,42; 8,66]
Patienten (%), die einen HbA_{1c}-Wert ≤ 6,5 % erreichen Alle Patienten Geschätztes Odds-Verhältnis	55,4	30,8 3,29 ^B [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66 ^B [3,37; 9,51]
Rate bestätigter Hypoglykämien* pro Patientenjahr der Exposition (Prozentsatz der Patienten) Geschätztes Verhältnis	2,23 (28,4 %)	5,05 (49,1 %) 0,43 ^{AB} [0,30; 0,61]	1,53 (24,1 %)	2,63 (24,6 %) 0,66 [0,39; 1,13]
Körpergewicht (kg) Ausgangswert → Studienende Änderung im Mittel Geschätzte Differenz	88,3 → 86,9 -1,4	87,3 → 89,1 1,8 -3,20 ^{AB} [-3,77; -2,64]	95,4 → 92,7 -2,7	93,5 → 93,5 0,0 -2,51 ^B [-3,21; -1,82]
Nüchternplasmaglukose (mmol/l) Ausgangswert → Studienende Änderung im Mittel Geschätzte Differenz	8,9 → 6,1 -2,83	8,9 → 6,1 -2,77 -0,01 [-0,35; 0,33]	9,7 → 6,2 -3,46	9,6 → 7,0 -2,58 -0,73 ^C [-1,19; -0,27]
Dosis am Studienende Insulin (Einheiten) Liraglutid (mg) Geschätzte Differenz, Basalinsulin-Dosis	41 1,5	66 ^D - -25,47 ^B [-28,90; -22,05]	45 1,7	45 - -0,02 [-1,88; 1,84]

Ausgangswert, Studienende und Veränderungswerte: LOCF-Werte (Last Observation Carried Forward). In eckigen Klammern „[]“: Angabe des 95 %-Konfidenzintervalls

* Bestätigte Hypoglykämie ist definiert als schwere Hypoglykämie (Episode, bei der Fremdhilfe erforderlich war) und/oder nicht schwere Hypoglykämie (Plasmaglukose < 3,1 mmol/l ohne Berücksichtigung etwaiger Symptome)

^A Endpunkt mit bestätigter Überlegenheit von Xultophy® gegenüber dem Vergleichspäparat

^B p < 0,0001

^C p < 0,05

^D die durchschnittliche Dosis von Insulin glargin vor der Studie war 32 Einheiten

Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Diabetes mellitus Typ 2 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Insgesamt zeigte sich keine klinisch relevante Beeinflussung der Pharmakokinetik

von Insulin degludec und Liraglutid bei der Verabreichung als Xultophy® im Vergleich zu unabhängigen Injektionen von Insulin degludec und Liraglutid.

Die nachstehenden Angaben spiegeln die pharmakokinetischen Eigenschaften von Xultophy® wider, sofern nicht angegeben ist, dass die aufgeführten Daten aus der

alleinigen Anwendung von Insulin degludec oder Liraglutid hervorgehen.

Resorption

Die Gesamtexposition von Insulin degludec war nach der Anwendung von Xultophy® äquivalent zu der nach der Anwendung von Insulin degludec allein, die C_{max} lag jedoch um 12 % höher. Die Gesamtexposition von

Liraglutid war nach der Anwendung von Xultophy® äquivalent zu der nach der Anwendung von Liraglutid allein, die C_{\max} lag jedoch um 23 % niedriger. Es ist nicht anzunehmen, dass die Unterschiede eine klinische Relevanz besitzen, da Beginn und Titrierung der Behandlung mit Xultophy® individuell auf Grundlage der Blutzuckerzielwerte des jeweiligen Patienten durchgeführt werden.

Eine populationspharmakokinetische Datenanalyse ergab, dass die Insulin degludec und die Liraglutid-Exposition über den gesamten Dosisbereich proportional mit der Xultophy® Dosis zunahmen.

Das pharmakokinetische Profil von Xultophy® gestattet eine einmal tägliche Anwendung und die Steady-State-Konzentration von Insulin degludec und Liraglutid wird bei täglicher Anwendung nach 2 bis 3 Tagen erreicht.

Verteilung

Insulin degludec und Liraglutid sind stark an Plasmaproteine gebunden (> 99 % bzw. > 98 %).

Biotransformation

Insulin degludec

Der Abbau von Insulin degludec erfolgt ähnlich dem von Humaninsulin. Alle gebildeten Metaboliten sind inaktiv.

Liraglutid

In den 24 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis radioaktiv markierten [³H]-Liraglutids bei gesunden Probanden war intaktes Liraglutid die Hauptkomponente im Plasma. Zwei Nebenmetabolite wurden nachgewiesen (≤ 9 % und ≤ 5 % der gesamten Radioaktivitätsexposition im Plasma). Liraglutid wird auf ähnliche Weise wie große Proteine metabolisiert, ohne dass ein bestimmtes Organ als Haupteliminationsweg identifiziert wurde.

Elimination

Die Halbwertszeit von Insulin degludec beträgt ca. 25 Stunden; die Halbwertszeit von Liraglutid beträgt ca. 13 Stunden.

Spezielle Populationen

Ältere Patienten

Ausgehend von Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Datenanalyse bei mit Xultophy® behandelten erwachsenen Patienten bis 83 Jahre hatte das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Xultophy®.

Geschlecht

Ausgehend von Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Datenanalyse hatte das Geschlecht keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Xultophy®.

Ethnische Zugehörigkeit

Ausgehend von Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Datenanalyse bei weißen, schwarzen, indischen, asiatischen und lateinamerikanischen Personen hatte die ethnische Zugehörigkeit keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Xultophy®.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Insulin degludec

Es gibt keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Insulin degludec zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Nierenfunktionsstörung.

Liraglutid

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz war die Liraglutid-Exposition im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion reduziert. Bei Personen mit leichter (Kreatinin-Clearance, CrCl 50–80 ml/min), mittelschwerer (CrCl 30–50 ml/min) und schwerer (CrCl < 30 ml/min) Nierenfunktionsstörung und bei dialysepflichtigen Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium war die Liraglutid-Exposition um 33 %, 14 %, 27 % bzw. 28 % vermindert.

Ebenso war in einer 26-wöchigen klinischen Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (CrCl 30–59 ml/min) die Liraglutid-Exposition, im Vergleich zu Patienten einer separaten Studie mit Diabetes mellitus Typ 2 und normaler oder leichter Einschränkung der Nierenfunktion, um 26 % reduziert.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Insulin degludec

Es gibt keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Insulin degludec zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Leberfunktionsstörung.

Liraglutid

In einer Einzeldosis-Studie wurde die Pharmakokinetik von Liraglutid bei Patienten mit unterschiedlichen Graden einer Leberfunktionsstörung beurteilt. Verglichen mit gesunden Probanden war die Liraglutid-Exposition bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 13–23 % vermindert. Bei Personen mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Score > 9) war die Exposition deutlich geringer (44 %).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Untersuchungen zur Anwendung von Xultophy® bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Entwicklungsprogramm für Insulin degludec/Liraglutid umfasste pivotale Toxizitätsstudien der Kombination von bis zu 90 Tagen Dauer an einer einzelnen relevanten Spezies (Wistar-Ratten) zur Unterstützung des klinischen Entwicklungsprogramms. Die lokale Toleranz wurde an Kaninchen und Schweinen beurteilt.

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Sicherheitsdaten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die lokalen Gewebereaktionen in den beiden Studien an Kaninchen und Schweinen beschränkten sich auf leichte entzündliche Reaktionen.

Studien zur Evaluierung einer Karzinogenese, Mutagenese oder Beeinträchtigung der Fertilität bei Anwendung der Kombination Insulin degludec/Liraglutid wurden nicht

durchgeführt. Die folgenden Daten basieren auf Studien zur Anwendung von Insulin degludec und Liraglutid als Monotherapie.

Insulin degludec

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Das Verhältnis der mitogenen in Relation zur metabolischen Potenz bei Insulin degludec entspricht dem von Humaninsulin.

Liraglutid

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Bei einer 2-jährigen Karzinogenitätsstudie bei Ratten und Mäusen traten nichtletale C-Zelltumoren der Schilddrüse auf. Bei Ratten wurde ein No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) nicht beobachtet. Bei Affen, die 20 Monate lang behandelt wurden, wurden diese Tumoren nicht beobachtet. Diese Befunde bei Nagetieren werden durch einen nichtgenotoxischen, spezifisch durch den GLP-1-Rezeptor vermittelten Mechanismus verursacht, für den Nager besonders empfänglich sind. Die Relevanz für den Menschen ist wahrscheinlich gering, kann jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden. Im Zusammenhang mit der Behandlung wurden keine anderen Tumoren festgestellt.

Tierexperimentelle Studien zeigten keine direkt schädigende Wirkung hinsichtlich Fertilität, aber bei der höchsten Dosis eine leicht erhöhte Embryonensterblichkeit in frühen Stadien. Eine Anwendung von Liraglutid während des mittleren Abschnitts der Tragzeit führte zu einer Reduktion des mütterlichen Gewichts und des Fötuswachstums mit nicht eindeutigen Auswirkungen auf die Rippen von Ratten und Skelettveränderungen bei Kaninchen. Unter Einwirkung von Liraglutid war bei Ratten das neonatale Wachstum reduziert. In der Gruppe mit der höchsten Dosis hielt dieser Effekt in der Zeit nach dem Abstillen an. Es ist nicht bekannt, ob das verminderte Wachstum der Jungtiere durch eine geringere Milchaufnahme aufgrund einer direkten GLP-1-Wirkung oder durch geringere Milchproduktion der Muttertiere aufgrund einer verminderten Kalorienaufnahme verursacht wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Phenol
Zinkacetat
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Stoffe, die zu Xultophy® hinzugefügt werden, können zum Abbau der Wirkstoffe führen.

Xultophy® darf nicht zu Infusionsflüssigkeiten hinzugefügt werden.

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen kann das Arzneimittel für bis zu 21 Tage bei einer maximalen Temperatur von 30 °C gelagert werden. Das Arzneimittel muss 21 Tage nach dem ersten Öffnen entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor dem ersten Öffnen: Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Vom Kühlaggregat fernhalten. Nicht einfrieren. Die Kappe auf dem Fertigpen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen: Bei maximal 30 °C lagern oder im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) lagern. Nicht einfrieren. Die Kappe auf dem Fertigpen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Lösung in einer Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Halobutylgummi) und einem Stopfen (Halobutylgummi/Polyisopren) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polypropylen, Polycarbonat und Acrylnitril-Butadien-Styrol.

Packungsgrößen von 1, 3, 5 und eine Bündelpackung mit 10 (2 Packungen zu je 5) Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Fertigpen ist für die Anwendung mit NovoTwist® oder NovoFine® Injektionsnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm und einem minimalen Außendurchmesser von 32 G vorgesehen.

Der Fertigpen darf nur von einer Person verwendet werden.

Xultophy® darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar und farblos aussieht.

Einmal gefrorenes Xultophy® darf nicht mehr verwendet werden.

Der Patient muss die Nadel nach jeder Injektion entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Für eine detaillierte Bedienungsanleitung siehe Packungsbeilage.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

02/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt