

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Xultophy 100 eenheden/ml + 3,6 mg/ml oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 100 eenheden insuline degludec* en 3,6 mg liraglutide*.

*Geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae* met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Eén voorgevulde pen bevat 3 ml equivalent aan 300 eenheden insuline degludec en 10,8 mg liraglutide.

Eén dosiseenheid bevat 1 eenheid insuline degludec en 0,036 mg liraglutide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze, isotone oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Xultophy is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 om de glykemische controle te verbeteren als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging naast andere orale geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes. Voor studieresultaten met betrekking tot combinaties, werkzaamheid op glykemische controle en de onderzochte populaties zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Xultophy wordt eenmaal daags subcutaan toegediend. Xultophy kan op een willekeurig tijdstip van de dag, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip, worden toegediend.

Xultophy moet worden toegediend in overeenstemming met de behoefte van de individuele patiënt. Het wordt aanbevolen om de glykemische regulatie te optimaliseren via dosisaanpassing gebaseerd op nuchtere plasmaglucose.

Aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn wanneer patiënten zich fysiek meer inspannen, hun gebruikelijke dieet wijzigen of in geval van een bijkomende ziekte.

Patiënten die een dosis vergeten wordt geadviseerd deze toe te dienen wanneer zij dit beseffen en vervolgens hun gebruikelijke eenmaaldaagse doseerschema te volgen. Er moet altijd minstens 8 uur tussen injecties zitten. Dit geldt ook als toediening op hetzelfde tijdstip van de dag niet mogelijk is.

Xultophy wordt toegediend in dosiseenheden. Eén dosiseenheid bevat 1 eenheid insuline degludec en 0,036 mg liraglutide. De voorgevulde pen kan 1 tot maximaal 50 dosiseenheden per injectie afgeven, in stappen van 1 dosiseenheid. De maximale dagelijkse dosis Xultophy is 50 dosiseenheden (50 eenheden insuline degludec en 1,8 mg liraglutide). Het dosisafleesvenster op de pen toont het aantal dosiseenheden.

Add-on therapie bij orale glucoseverlagende geneesmiddelen

De aanbevolen startdosis Xultophy is 10 dosiseenheden (10 eenheden insuline degludec en 0,36 mg liraglutide).

Xultophy kan worden toegevoegd aan een bestaande behandeling met orale glucoseverlagende geneesmiddelen. Als Xultophy wordt toegevoegd aan een behandeling met een sulfonyleureumderivaat, moet een verlaging van de dosis sulfonyleureumderivaat worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Overschakelen van GLP-1-receptoragonisten

Behandeling met GLP-1-receptoragonisten moet worden gestaakt voorafgaand aan de start met Xultophy. Als er overgeschakeld wordt van een GLP-1-receptoragonist is de aanbevolen startdosis van Xultophy 16 dosiseenheden (16 eenheden insuline degludec en 0,6 mg liraglutide) (zie rubriek 5.1). De aanbevolen startdosis mag niet overschreden worden. Als er overgeschakeld wordt van een langwerkende GLP-1-receptoragonist (die bijvoorbeeld eenmaal per week wordt toegediend), moet er rekening worden gehouden met de verlengde werking. Behandeling met Xultophy moet worden gestart op het moment dat de volgende dosis van de langwerkende GLP-1-receptoragonist zou worden gebruikt. Nauwgezette glucosecontrole wordt aanbevolen tijdens de overschakeling en de daaropvolgende weken.

Overschakelen van elk insuline-regime waarvan basale insuline een component is

Behandeling met andere insuline-regimes moet worden gestaakt voordat behandeling met Xultophy wordt gestart. Bij het overschakelen van elk ander insuline-regime waarvan basale insuline een component is, is de aanbevolen startdosis Xultophy 16 dosiseenheden (16 eenheden insuline degludec en 0,6 mg liraglutide) (zie de rubrieken 4.4 en 5.1). De aanbevolen startdosis mag niet worden overschreden, maar mag worden gereduceerd om hypoglykemie in bepaalde gevallen te voorkomen. Een nauwgezette controle van de bloedglucosespiegel verdient aanbeveling tijdens de overschakeling en gedurende de daarop volgende weken.

Specifieke doelgroepen

Ouderen (≥ 65 jaar)

Xultophy kan bij oudere patiënten worden gebruikt. De glucosespiegel moet vaker worden gecontroleerd en de dosis moet individueel worden aangepast.

Nierinsufficiëntie

Als Xultophy wordt gebruikt bij patiënten met lichte, matig ernstige of ernstige nierinsufficiëntie, moet de glucosespiegel vaker worden gecontroleerd en moet de dosis individueel worden aangepast. Xultophy kan niet worden aanbevolen voor gebruik bij patiënten met 'end-stage' nierziekte (ESRD) (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Xultophy kan worden gebruikt bij patiënten met lichte of matig ernstige leverinsufficiëntie. De glucosespiegels moeten vaker worden gecontroleerd en de dosis moet individueel worden aangepast.

Door de liraglutide-component wordt Xultophy niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Xultophy bij pediatriese patiënten.

Wijze van toediening

Xultophy is uitsluitend bestemd voor subcutaan gebruik. Xultophy mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Xultophy wordt subcutaan toegediend door middel van een injectie in de dij, bovenarm of buik. De injectieplaatsen dienen altijd te worden afgewisseld binnen eenzelfde gebied om de kans op lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken (zie rubriek 4.4 en 4.8). Zie rubriek 6.6 voor verdere instructies voor de toediening.

Xultophy mag niet in een injectiespuit worden opgetrokken vanuit de patroon van de voorgevulde pen (zie rubriek 4.4).

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd om altijd een nieuwe naald te gebruiken. Het hergebruik van insulinepennaalden vergroot het risico op verstopte naalden, wat kan leiden tot onder- of overdosering. In het geval van een verstopte naald moet de patiënt de instructies volgen die beschreven staan in de rubriek 'instructies voor het gebruik' van de bijsluiters (zie rubriek 6.6).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor een of beide werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Xultophy mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

Hypoglykemie

Hypoglykemie kan optreden wanneer de dosis Xultophy hoger is dan de behoefte. Het overslaan van een maaltijd of onverwachte, zware fysieke inspanning kan leiden tot hypoglykemie. Bij combinatie met sulfonylureumderivaten, kan het risico op hypoglykemie worden verlaagd door de dosis sulfonylureumderivaat te verlagen. Bijkomende aandoeningen van de nieren of lever of aandoeningen die de werking van de bijnieren, de hypofyse of de schildklier beïnvloeden, kunnen wijzigingen in de dosis Xultophy noodzakelijk maken. Patiënten bij wie de bloedglucoseregulatie sterk is verbeterd (bijv. door een intensievere therapie), kunnen veranderingen in de voor hen gebruikelijke waarschuwingssymptomen van hypoglykemie ervaren. Zij dienen hierover geïnformeerd te worden. De gebruikelijke waarschuwingssymptomen (zie rubriek 4.8) van hypoglykemie kunnen bij patiënten die langdurig diabetes hebben, verdwijnen. De langer aanhoudende werking van Xultophy kan het herstel van hypoglykemie vertragen.

Hyperglykemie

Een verkeerde dosering en/of het afbreken van de behandeling met antidiabetica kan leiden tot hyperglykemie en mogelijk tot hyperosmolair coma. In het geval dat Xultophy wordt gestaakt, draag er dan zorg voor dat de instructie voor het starten met alternatieve antidiabetesbehandeling wordt opgevolgd. Bovendien kunnen bijkomende ziekten, vooral infecties, leiden tot hyperglykemie en daardoor een verhoogde behoefte aan behandeling met antidiabetica veroorzaken. Gewoonlijk ontwikkelen de eerste symptomen van hyperglykemie zich geleidelijk over een periode van uren tot dagen. Deze symptomen kunnen zijn: dorst, frequentere mictie, misselijkheid, braken, sufheid, een rode droge huid, een droge mond en gebrek aan eetlust, ook kan de adem naar aceton ruiken.

In gevallen van ernstige hyperglykemie moet toediening van snelwerkende insuline worden overwogen. Onbehandelde hyperglykemie leidt uiteindelijk tot hyperosmolair coma/diabetische ketoacidose. Dit kan de dood tot gevolg hebben.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de injectieplaats telkens af te wisselen om het risico op het ontstaan van lipodystrofie en cutane amyloidose te beperken. Er bestaat een potentieel risico op vertraagde insuline-absorptie en verslechterde glykemische regulatie na insuline-injecties op plaatsen waar deze reacties optreden. Er is gemeld dat een plotselinge verandering van injectieplaats naar een niet-aangedaan gebied resulteerde in hypoglykemie. Controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen na de verandering van injectieplaats van een aangedaan naar een niet-aangedaan gebied, en dosisaanpassing van antidiabetica kan worden overwogen.

Combinatie van pioglitazon en insulines

Er zijn gevallen van hartfalen gemeld wanneer pioglitazon werd gebruikt in combinatie met insulines, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van hartfalen. Hiermee dient rekening gehouden te worden als een behandeling met de combinatie van pioglitazon en Xultophy wordt overwogen. Als de combinatie wordt gebruikt, dienen patiënten gevolgd te worden op klachten en symptomen van hartfalen, gewichtstoename en oedeem. De behandeling met pioglitazon dient gestaakt te worden als er een verslechtering van cardiovasculaire symptomen optreedt.

Oogaandoening

Intensivering van de behandeling met insuline, een component van Xultophy, met een abrupte verbetering in de glykemische regulatie kan gepaard gaan met tijdelijke verergering van diabetische retinopathie, terwijl een langdurig verbeterde glykemische regulatie het risico op progressie van diabetische retinopathie vermindert.

Vorming van antilichamen

Toediening van Xultophy kan de vorming van antilichamen tegen insuline degludec en/of liraglutide veroorzaken. In zeldzame gevallen kan de aanwezigheid van dergelijke antilichamen een aanpassing in de dosis Xultophy noodzakelijk maken om zo een neiging tot hyper- of hypoglykemie te corrigeren. Slechts enkele patiënten ontwikkelden na behandeling met Xultophy insuline degludec-specifieke antilichamen die een kruisreactie veroorzaken met humane insuline of antilichamen tegen liraglutide. De vorming van antilichamen is niet in verband gebracht met een verminderde werkzaamheid van Xultophy.

Acute pancreatitis

Acute pancreatitis is waargenomen bij het gebruik van GLP-1-receptoragonisten, waaronder liraglutide. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis. Als er een vermoeden van pancreatitis is, moet toediening van Xultophy worden gestaakt. Als acute pancreatitis wordt bevestigd, mag Xultophy niet meer opnieuw worden toegediend.

Schildklierbijwerkingen

Schildklierbijwerkingen, zoals struma, werden gemeld in klinische studies met GLP-1-receptoragonisten, waaronder liraglutide, en in het bijzonder bij patiënten met een al bestaande schildklier-aandoening. Xultophy dient daarom met de nodige voorzichtigheid gebruikt te worden bij deze patiënten.

Inflammatoire darmziekte en diabetische gastroparese

Er is geen ervaring met Xultophy bij patiënten met inflammatoire darmziekte (IBD), en diabetische gastroparese. Xultophy wordt daarom bij deze patiënten niet aanbevolen.

Dehydratie

Klachten en verschijnselen van dehydratie, inclusief nierinsufficiëntie en acuut nierfalen, werden gemeld in klinische studies met GLP-1-receptoragonisten, inclusief liraglutide, een component in Xultophy. Patiënten die behandeld worden met Xultophy dienen geïnformeerd te worden over het potentiële risico op dehydratie met betrekking tot gastro-intestinale bijwerkingen en dienen voorzorgsmaatregelen te nemen om een vochttekort te voorkomen.

Vermijden van medicatiefouten

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om altijd het etiket op de pen te controleren vóór elke injectie om onbedoelde verwisselingen van Xultophy met andere injecteerbare middelen voor diabetes te vermijden.

Patiënten moeten het aantal ingestelde eenheden op het dosisafleesvenster van de pen visueel controleren. Daarom is het een vereiste voor patiënten die zichzelf injecteren, dat ze het dosisafleesvenster op de pen kunnen lezen. Blinden of slechtzienden moeten worden geïnstrueerd om altijd hulp/ondersteuning te vragen van een andere persoon met een goed gezichtsvermogen en die geoefend is in het gebruik van het insulinetoedieningssysteem.

Om doseerfouten en mogelijke overdosering te voorkomen mogen patiënten en zorgverleners nooit een injectiespuit gebruiken om het geneesmiddel op te trekken uit de patroon van de gevulde pen.

In het geval van een verstopte naald moet de patiënt de instructies volgen die beschreven staan in de rubriek 'instructies voor het gebruik' van de bijsluiter (zie rubriek 6.6).

Aspiratie in verband met algemene anesthesie of diepe sedatie

Er zijn gevallen van pulmonale aspiratie gemeld bij patiënten die GLP-1-receptoragonisten toegediend kregen tijdens algehele anesthesie of diepe sedatie. Daarom moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op residuale maaginhoud als gevolg van vertraagde maaglediging (zie rubriek 4.8) alvorens over te gaan tot procedures met algemene anesthesie of diepe sedatie.

Niet onderzochte populaties

De overschakeling naar Xultophy van doses < 20 en > 50 eenheden basale insuline is niet onderzocht.

Er is geen therapeutische ervaring bij patiënten met congestief hartfalen *New York Heart Association* (NYHA) klasse IV en Xultophy wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Er is geen onderzoek naar interacties met Xultophy uitgevoerd.

Een aantal stoffen beïnvloedt het glucosemetabolisme en om die reden is mogelijk een dosisaanpassing van Xultophy vereist.

De volgende stoffen kunnen de behoefte aan Xultophy van de patiënt verlagen:

Antidiabetica, monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), bètablokkers, angiotensine-converterend enzymremmers (ACE-remmers), salicylaten, anabole steroïden en sulfonamiden.

De volgende stoffen kunnen de behoefte aan Xultophy van de patiënt verhogen:

Orale anticonceptiva, thiaziden, glucocorticoïden, schildklierhormonen, sympathicomimetica, groeihormonen en danazol.

Bètablokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie maskeren.

Octreotide/lanreotide kan de behoefte aan Xultophy verhogen of verlagen.

Alcohol kan het hypoglykemisch effect van Xultophy versterken of verminderen.

Farmacokinetische interacties

In vitro gegevens suggereren een laag potentieel voor farmacokinetische geneesmiddelinteracties gerelateerd aan CYP-interactie en plasma-eiwitbinding is laag voor zowel liraglutide als insuline degludec.

Het licht vertragende effect van liraglutide op de maaglediging kan de absorptie van tegelijkertijd oraal toegediende geneesmiddelen beïnvloeden. Interactiestudies hebben geen klinisch relevante absorptievertraging getoond.

Warfarine en andere coumarinederivaten

Er is geen interactiestudie uitgevoerd. Een klinisch relevante interactie met werkzame stoffen met een lage oplosbaarheid of smalle therapeutische index, zoals warfarine, kan niet worden uitgesloten. Bij het instellen van de behandeling met Xultophy bij patiënten die warfarine of andere coumarinederivaten gebruiken, wordt frequentere controle van de INR (internationale genormaliseerde ratio) aanbevolen.

Paracetamol

Liraglutide veranderde de blootstelling aan paracetamol niet na een enkelvoudige dosis van 1.000 mg. De C_{max} van paracetamol daalde met 31% en de mediaanwaarde van de t_{max} werd vertraagd met maximaal 15 min. Er is geen dosisaanpassing voor gebruik van paracetamol vereist.

Atorvastatine

Liraglutide veranderde de totale blootstelling aan atorvastatine niet in een klinisch relevante mate na toediening van een enkelvoudige dosis atorvastatine 40 mg. Er is daarom geen dosisaanpassing voor atorvastatine vereist wanneer dit samen met liraglutide wordt gegeven. De C_{max} van atorvastatine daalde met 38% en de mediaanwaarde van de t_{max} werd met liraglutide van 1 uur tot 3 uur vertraagd.

Griseofulvine

Liraglutide veranderde de totale blootstelling aan griseofulvine niet na toediening van een enkelvoudige dosis griseofulvine 500 mg. De C_{max} van griseofulvine steeg met 37% terwijl de mediaanwaarde van de t_{max} ongewijzigd bleef. Er is geen dosisaanpassing vereist voor griseofulvine en andere verbindingen met een lage oplosbaarheid en een hoge permeabiliteit.

Digoxine

De toediening van een enkelvoudige dosis digoxine 1 mg met liraglutide resulteerde in een daling van de AUC van digoxine met 16%; de C_{max} daalde met 31%. De mediane tijd van digoxine tot de maximale concentratie (t_{max}) werd van 1 uur tot 1,5 uur vertraagd. Op basis van deze resultaten is er geen dosisaanpassing vereist voor digoxine.

Lisinopril

De toediening van een enkelvoudige dosis lisinopril 20 mg met liraglutide resulteerde in een daling van de AUC van lisinopril met 15%; de C_{max} daalde met 27%. De mediaanwaarde van de t_{max} van lisinopril werd van 6 uur tot 8 uur vertraagd met liraglutide. Op basis van deze resultaten is er geen dosisaanpassing vereist voor lisinopril.

Orale anticonceptiva

Liraglutide verlaagde de C_{max} van ethinylestradiol en levonorgestrel met respectievelijk 12% en 13% na toediening van een enkelvoudige dosis van een oraal anticonceptivum. De t_{max} werd met liraglutide met 1,5 uur vertraagd voor beide verbindingen. Er was geen klinisch relevant effect op de blootstelling van ethinylestradiol of levonorgestrel. De anticonceptieve werking wordt daarom naar verwachting niet beïnvloed bij toediening met liraglutide.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van Xultophy, insuline degludec of liraglutide bij zwangere vrouwen. Indien een patiënte zwanger wenst te worden of indien zwangerschap optreedt, dient de behandeling met Xultophy te worden gestaakt.

Voortplantingsonderzoek bij dieren met insuline degludec duidt niet op verschillen tussen insuline degludec en humane insuline met betrekking tot embryotoxiciteit en teratogeniciteit. Uit dieronderzoek met liraglutide is reproductietoxiciteit gebleken, zie rubriek 5.3. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Borstvoeding

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van Xultophy bij vrouwen die borstvoeding geven. Het is niet bekend of insuline degludec of liraglutide in de moedermelk worden uitgescheiden. Wegens gebrek aan ervaring mag Xultophy niet worden gebruikt wanneer borstvoeding wordt gegeven. Bij ratten werd insuline degludec uitgescheiden in de melk; de concentratie in melk was lager dan in plasma. Uit dieronderzoek is gebleken dat de overgang van liraglutide en metabolieten met een nauwe structurele verwantschap in de melk laag was. Niet-klinisch onderzoek met liraglutide heeft een aan de behandeling gerelateerde vermindering van de neonatale groei bij zogende jonge ratten aangetoond (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Er is geen klinische ervaring met Xultophy met betrekking tot de vruchtbaarheid. Voortplantingsonderzoek met insuline degludec bij dieren duidt niet op negatieve effecten op de vruchtbaarheid. Afgezien van een lichte afname in het aantal levensvatbare innestelingen, zijn in dierstudies met liraglutide geen aanwijzingen gebleken voor schadelijke effecten met betrekking tot vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het concentratie- en reactievermogen van patiënten kan zijn verminderd als gevolg van hypoglykemie. Dit kan gevaar opleveren in die omstandigheden waar deze vermogens van groot belang zijn (bijvoorbeeld het besturen van voertuigen of bedienen van machines).

Aan patiënten dient geadviseerd te worden om maatregelen te nemen om hypoglykemie te vermijden tijdens het besturen van voertuigen. Dit is vooral belangrijk voor patiënten met verminderde of afwezige herkenning van de waarschuwingssymptomen van hypoglykemie of voor patiënten die frequente episoden van hypoglykemie hebben. Onder dergelijke omstandigheden dient overwogen te worden of het raadzaam is een voertuig te besturen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het klinische onderzoeksprogramma voor Xultophy omvatte ongeveer 1.900 patiënten die werden behandeld met Xultophy.

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met Xultophy waren hypoglykemie en gastro-intestinale bijwerkingen (zie rubriek 'Beschrijving van bepaalde bijwerkingen' hieronder).

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen van Xultophy zijn onderverdeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen gemeld in gecontroleerde fase 3 studies

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Urticaria
	Soms	Overgevoeligheid
	Niet bekend	Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hypoglykemie
	Vaak	Verminderde eetlust
	Soms	Dehydratie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Dysgeusie
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid, diarree, braken, obstipatie, dyspepsie, gastritis, abdominale pijn, gastro-oesofageale refluxziekte, abdominale distensie
	Soms	Oprisping, flatulentie
	Niet bekend	Pancreatitis (inclusief necrotiserende pancreatitis) Vertraagde maaglediging† Ingewandenobstructie†
Lever- en galaandoeningen	Soms	Cholelithiase
	Soms	Cholecystitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Rash
	Soms	Pruritus
	Soms	Verworven lipodystrofie
	Niet bekend	Cutane amyloidose†
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Reactie op de injectieplaats
	Niet bekend	Perifeer oedeem
Onderzoeken	Vaak	Verhoogde lipase
	Vaak	Verhoogde amylase
	Soms	Verhoogde hartslag

† ADR (*Adverse Drug Reaction*) afkomstig van postmarketing bronnen.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Hypoglykemie

Hypoglykemie kan optreden wanneer de dosis Xultophy hoger is dan de behoefte. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot verlies van het bewustzijn en/of insulten en kan een tijdelijke of permanente beschadiging van de hersenfunctie of zelfs de dood tot gevolg hebben. De symptomen van hypoglykemie treden meestal plotseling op. Deze symptomen kunnen zijn: koud zweet, een koude bleke huid, vermoeidheid, zenuwachtigheid of tremor, angstgevoelens, ongewone vermoeidheid of zwakte, verwardheid, concentratiestoornissen, sufheid, overmatig hongergevoel, visusstoornissen, hoofdpijn, misselijkheid en hartkloppingen. Voor frequenties van hypoglykemie, zie rubriek 5.1.

Allergische reacties

Allergische reacties (zich uitend in verschijnselen en symptomen als urticaria (0,3% van de patiënten behandeld met Xultophy), rash (0,7%), pruritus (0,5%) en/of zwelling van het gezicht (0,2%)) zijn gemeld voor Xultophy. Een aantal gevallen van anafylactische reacties met bijkomende symptomen zoals hypotensie, palpitaties, dyspneu en oedeem zijn gemeld na het in de handel brengen van liraglutide. Anafylactische reacties zijn potentieel levensbedreigend.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen kunnen aan het begin van de behandeling met Xultophy vaker voorkomen en nemen bij het voortzetten van de

behandeling meestal binnen enkele dagen of weken af. Misselijkheid is gemeld bij 7,8% van de patiënten en was bij de meeste patiënten van voorbijgaande aard. Het aandeel van de patiënten dat op een willekeurig punt in de behandeling per week misselijkheid heeft gemeld was lager dan 4%. Diarree en braken zijn gemeld bij respectievelijk 7,5% en 3,9% van de patiënten. De frequentie van misselijkheid en diarree was 'vaak' voor Xultophy en 'zeer vaak' voor liraglutide. Daarnaast zijn obstipatie, dyspepsie, gastritis, abdominale pijn, gastro-oesofageale refluxziekte, abdominale distensie, oprisping, flatulentie en verminderde eetlust gemeld bij maximaal 3,6% van de patiënten die werden behandeld met Xultophy.

Reacties op de injectieplaats

Reacties op de injectieplaats (waaronder hematoom, pijn, bloeding, erytheem, knobbeltjes, zwelling, verkleuring, pruritus, warm gevoel en verdikking op de injectieplaats) zijn gemeld bij 2,6% van de patiënten die werden behandeld met Xultophy. Deze reacties waren meestal mild en voorbijgaand van aard en verdwenen normaliter tijdens het voortzetten van de behandeling.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Lipodystrofie (waaronder lipohypertrofie, lipoatrofie) en cutane amyloïdose kunnen optreden op de injectieplaats en kunnen de plaatselijke insuline-absorptie vertragen. Het continue afwisselen van de injectieplaatsen binnen eenzelfde gebied kan helpen deze reacties te verminderen of te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Verhoogde hartfrequentie

Een gemiddelde stijging in hartfrequentie ten opzichte van de uitgangswaarde met 2 tot 3 slagen per minuut is waargenomen in klinische studies met Xultophy. In de LEADER studie werd er geen klinische langetermijnpact gezien van verhoogde hartfrequentie op het risico op cardiovasculaire events bij liraglutide (een component van Xultophy) (zie rubriek 5.1).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering van Xultophy.

Hypoglykemie kan ontstaan als meer Xultophy wordt toegediend dan de patiënt nodig heeft:

- Episoden van milde hypoglykemie kunnen worden behandeld door orale toediening van glucose of andere suikerhoudende producten. Het wordt daarom aanbevolen dat de patiënt altijd suikerhoudende producten bij zich heeft.
- Episoden van ernstige hypoglykemie, waarbij de patiënt niet in staat is zichzelf te behandelen, kunnen worden behandeld met glucagon, dat intramusculair, subcutaan of intranasaal wordt toegediend door iemand die daarin geoefend is, of door intraveneuze toediening van glucose door medisch personeel. Glucose moet intraveneus worden toegediend wanneer de patiënt niet binnen 10 tot 15 minuten reageert op glucagon. Om een recidief te voorkomen, wordt het aanbevolen de patiënt oraal koolhydraten toe te dienen wanneer deze weer bij bewustzijn is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diabetesmiddelen. Insulines en analogen voor injectie, langwerkend. ATC-code: A10AE56.

Werkingsmechanisme

Xultophy is een combinatieproduct dat bestaat uit insuline degludec en liraglutide met complementaire werkingsmechanismen voor verbetering van de glykemische controle.

Insuline degludec is een basale insuline die na subcutane injectie oplosbare multihexameren vormt, dit resulteert in een depot waaruit insuline degludec continu en langzaam in de circulatie wordt geabsorbeerd. Dit leidt tot een vlak en stabiel glucoseverlagend effect van insuline degludec met een lage dag-tot-dag variabiliteit in de insulinewerking.

Insuline degludec bindt specifiek aan de humane insulinerceptor, wat resulteert in dezelfde farmacologische effecten als humane insuline.

Het bloedglucoseverlagende effect van insuline degludec is het gevolg van een verbeterde opname van glucose na binding van insuline aan de receptoren op spier- en vetcellen en de gelijktijdige remming van de glucoseafgifte vanuit de lever.

Liraglutide is een GLP-1-analoog (Glucagon-Like Peptide-1) met 97% sequentiehomologie met humaan GLP-1 dat zich bindt aan de GLP-1-receptor (GLP-1R) en deze activeert. Na subcutane toediening is de verlengde werking gebaseerd op drie mechanismen: zelfassociatie, wat resulteert in trage absorptie, binding aan albumine en hogere enzymatische stabiliteit ten opzichte van dipeptidyl peptidase-IV-enzymen (DPP-IV) en neutrale endopeptidase-enzymen (NEP), wat resulteert in een lange plasmahalfwaardetijd.

De werking van liraglutide wordt mogelijk gemaakt via een specifieke interactie met GLP-1-receptoren en verbetert de glykemische controle door middel van verlaging van de nuchtere en postprandiale bloedglucoseconcentraties. Liraglutide stimuleert de insulinesecretie en verlaagt een ongewenst hoge glucagonsecretie op een glucoseafhankelijke manier. Bij hoge bloedglucoseconcentraties wordt zo de insulinesecretie gestimuleerd en de glucagonsecretie geremd. Omgekeerd vermindert liraglutide tijdens hypoglykemie de insulinesecretie terwijl de glucagonsecretie niet wordt belemmerd. Het mechanisme voor het verlagen van de bloedglucoseconcentratie zorgt ook voor een lichte vertraging van de maaglediging.

Liraglutide verlaagt het lichaamsgewicht en de lichaamsvetmassa via mechanismen die betrekking hebben op een verminderd hongergevoel en een verlaagde energie-inname.

GLP-1 is een fysiologische regulator van de eetlust en voedselinname maar het exacte werkingsmechanisme is niet volledig duidelijk. In dierstudies leidde de perifere toediening van liraglutide tot opname in specifieke delen van de hersenen die betrokken zijn bij de regulatie van de eetlust, waar liraglutide de belangrijkste verzadigingssignalen verhoogde en de belangrijkste hongersignalen verminderde via specifieke activatie van de GLP-1R hetgeen leidt tot een lager lichaamsgewicht.

GLP-1-receptoren komen ook tot uitdrukking op specifieke locaties in het hart, vaatstelsel, immuunsysteem en in de nieren. In muismodellen voor atherosclerose voorkwam liraglutide progressie van aortaplaque en verminderde ontsteking in de plaque. Daarbij had liraglutide een gunstig effect op plasmalipides. Liraglutide verminderde niet de grootte van reeds vastgestelde plaques.

Farmacodynamische effecten

Xultophy heeft een stabiel farmacodynamisch profiel met een werkingsduur die de combinatie reflecteert van de individuele werkingsprofielen van insuline degludec en liraglutide waardoor toediening van Xultophy eenmaal daags op een willekeurig tijdstip van de dag, met of zonder maaltijd, mogelijk is. Xultophy verbetert de glykemische controle door de duurzame verlaging van nuchtere plasmaglucoconcentraties en postprandiale glucoseconcentraties na alle maaltijden.

De postprandiale glucoseverlaging is bevestigd in een 4 uur durend deelonderzoek bij patiënten met onvoldoende glykemische controle met metformine alleen of in combinatie met pioglitazon en die een gestandaardiseerde maaltijd kregen. Xultophy verlaagde de postprandiale plasmaglucoconcentraties (gemiddeld over 4 uur) significant meer dan insuline degludec. De resultaten waren vergelijkbaar voor Xultophy en liraglutide.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van Xultophy werden geëvalueerd in zeven gerandomiseerde, gecontroleerde, fase 3-studies met parallelle groepen in verschillende populaties patiënten met diabetes mellitus type 2 gedefinieerd door voorgaande antidiabetesbehandeling. De comparatorbehandelingen bestonden uit basale insuline, therapie met een GLP-1-receptoragonist, placebo en een basaal- bolusregime. De studies duurden 26 weken en er werden tussen 199 en 833 patiënten naar Xultophy gerandomiseerd. Eén studie werd verlengd naar 52 weken. In alle studies werd de startdosering bepaald in lijn met de voorschrijfinformatie en er was een regime voor Xultophy met titratie tweemaal per week (zie tabel 2). Hetzelfde titratiealgoritme werd gebruikt voor de basale insuline comparators. In zes studies toonde Xultophy een klinisch en statistisch significante verbetering van de glykemische controle ten opzichte van de comparators gemeten aan de hand van geglyceerd hemoglobine A_{1c} (HbA_{1c}). Eén studie toonde een vergelijkbare verlaging van HbA_{1c} in beide behandelarmen.

Tabel 2. Titratie van Xultophy

Plasmaglucoconcentratie vóór ontbijt*		Dosisaanpassing (tweemaal per week)
mmol/l	mg/dl	Xultophy (dosiseenheden)
< 4,0	< 72	-2
4,0-5,0	72-90	0
> 5,0	> 90	+2

*Zelfgemeten plasmaglucoconcentratie. In de studie waarbij Xultophy werd onderzocht als toevoeging aan sulfonylureumderivaat was het doel 4,0-6,0 mmol/l

- Glykemische controle

Add-on therapie bij orale glucoseverlagende geneesmiddelen

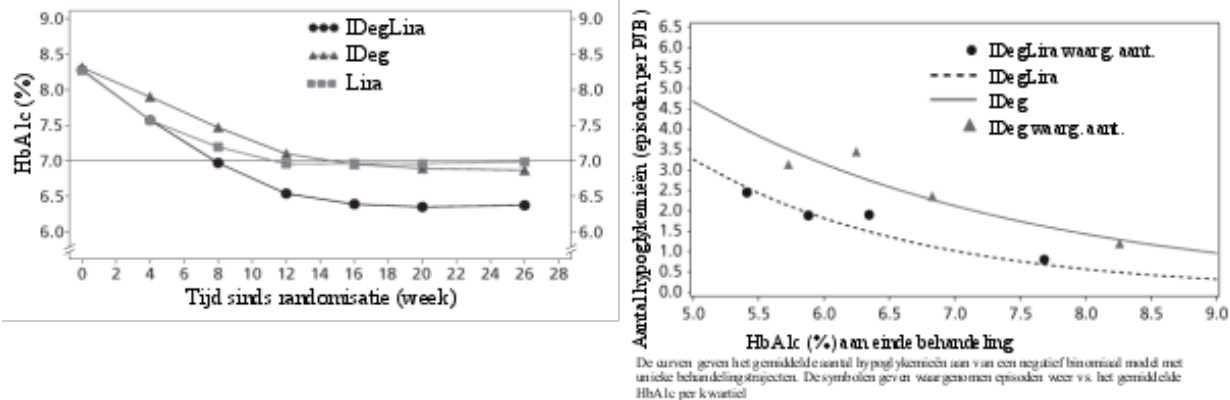
In een 26 weken durende gerandomiseerde, gecontroleerde, open-label studie waarbij Xultophy werd toegevoegd aan metformine alleen of in combinatie met pioglitazon, bereikte 60,4% van de patiënten behandeld met Xultophy een HbA_{1c}-streefwaarde van < 7% zonder bevestigde hypoglykemieën na 26 weken behandeling. Dit percentage was significant hoger dan waargenomen met insuline degludec (40,9%, odds ratio 2,28, p < 0,0001) en was vergelijkbaar met het percentage dat werd waargenomen met liraglutide (57,7%, odds ratio 1,13, p=0,3184). De belangrijkste resultaten van de studie zijn vermeld in afbeelding 1 en tabel 3.

Het aantal bevestigde hypoglykemieën was lager met Xultophy dan met insuline degludec, ongeacht de glykemische controle, zie afbeelding 1. Het

aantal ernstige hypoglykemieën per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten), gedefinieerd als een episode waarbij de patiënt hulp van derden nodig had, was 0,01 (2 patiënten op een totaal van 825 patiënten) voor Xultophy, 0,01 (2 patiënten op een totaal van 412 patiënten) voor insuline degludec en 0,00 (0 patiënten op een totaal van 412 patiënten) voor liraglutide. Het aantal nachtelijke hypoglykemieën was vergelijkbaar voor Xultophy en behandeling met insuline degludec.

Patiënten die werden behandeld met Xultophy ondervonden in het algemeen minder gastro-intestinale klachten dan patiënten die werden behandeld met liraglutide. Dit kan te wijten zijn aan de langzamere verhoging van de dosis van de liraglutide-component tijdens het instellen van de behandeling met Xultophy in vergelijking met gebruik van alleen liraglutide.

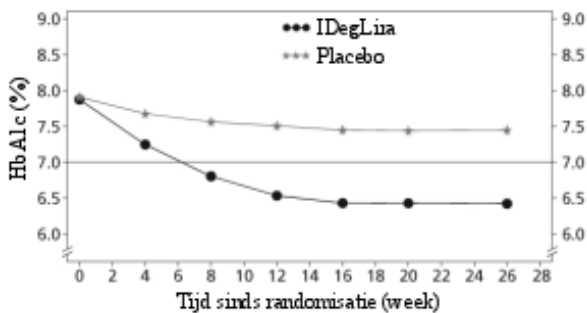
De werkzaamheid en veiligheid van Xultophy bleven gehandhaafd tot en met 52 weken behandeling. De verlaging in HbA_{1c} vanaf de start van de studie tot 52 weken was met Xultophy 1,84%, met een geschat behandelingsverschil van -0,65% ten opzichte van liraglutide (p < 0,0001) en -0,46% ten opzichte van insuline degludec (p < 0,0001). Het lichaamsgewicht daalde met 0,4 kg met een geschat behandelingsverschil tussen Xultophy en insuline degludec van -2,80 kg (p < 0,0001). Het aantal bevestigde hypoglykemieën bleef gelijk met 1,8 hypoglykemieën per patiëntjaar blootstelling. De significante verlaging van het totale risico op bevestigde hypoglykemieën ten opzichte van insuline degludec bleef gelijk.



IDegLira = Xultophy, IDeg = insuline degludec, Lira = liraglutide, waarg. aant. = waargenomen aantal, PJB=patiëntjaren blootstelling

Afbeelding 1. Gemiddelde HbA_{1c} (%) per behandelingsweek (links) en het aantal bevestigde hypoglykemieën per patiëntjaar blootstelling vs. het gemiddelde HbA_{1c} (%) (rechts) bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met onvoldoende glykemische controle met metformine alleen of in combinatie met pioglitazon

Xultophy als toevoeging aan sulfonyleureumderivaat alleen of in combinatie met metformine is onderzocht in een gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie van 26 weken. De belangrijkste resultaten van de studie zijn vermeld in afbeelding 2 en tabel 3.



IDegLira = Xultophy

Afbeelding 2. Gemiddelde HbA_{1c} (%) per behandelingsweek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met onvoldoende glykemische controle met sulfonyleureumderivaat alleen of in combinatie met metformine

Het aantal ernstige hypoglykemieën per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten) was 0,02 (2 patiënten op een totaal van 288 patiënten) voor Xultophy en 0,00 (0 patiënten op een totaal van 146 patiënten) voor placebo.

Tabel 3. Resultaten op week 26 – Add-on therapie bij orale glucoseverlagende geneesmiddelen

	Add-on bij metformine ± pioglitazon			Add-on bij sulfonyleureumderivaat ± metformine	
	Xultophy	Insuline degludec	Liraglutide	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%) Uitgangswaarde→Einde studie Gemiddelde verandering <i>Geschat verschil</i>	8,3→6,4 -1,91	8,3→6,9 -1,44 -0,47 ^{AB} [-0,58; -0,36]	8,3→7,0 -1,28 -0,64 ^{AB} [-0,75; -0,53]	7,9→6,4 -1,45	7,9→7,4 -0,46 -1,02 ^{AB} [-1,18; -0,87]
Patiënten (%) die HbA_{1c} < 7% bereikten Alle patiënten <i>Geschatte odds ratio</i>	80,6	65,1 2,38 ^B [1,78; 3,18]	60,4 3,26 ^B [2,45; 4,33]	79,2	28,8 11,95 ^B [7,22; 19,77]
Patiënten (%) die HbA_{1c} ≤ 6,5% bereikten Alle patiënten <i>Geschatte odds ratio</i>	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]
Aantal bevestigde hypoglykemieën* per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten) <i>Geschatte ratio</i>	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]
Lichaamsgewicht (kg) Uitgangswaarde→Einde studie Gemiddelde verandering <i>Geschat verschil</i>	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]
FPG (mmol/l) Uitgangswaarde→Einde studie Gemiddelde verandering <i>Geschat verschil</i>	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 einde studie Insuline degludec (eenheden) Liraglutide (mg) <i>Geschat verschil, insuline degludec-dosis</i>	38 1,4	53 - -14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]	- 1,8	28 1,0	- - -

Uitgangswaarde, einde studiewaarden en veranderingswaarden werden verkregen met de 'Last observation carried forward' analysemethode. Het betrouwbaarheidsinterval van 95% is opgenomen tussen '[]'

*Bevestigde hypoglykemie is gedefinieerd als ernstige hypoglykemie (episode waarbij de patiënt hulp van derden nodig had) en/of lichte hypoglykemie (plasmagluucose < 3,1 mmol/l ongeacht symptomen)

A Eindpunten met bevestigde superioriteit van Xultophy vs. comparator

B p < 0,0001

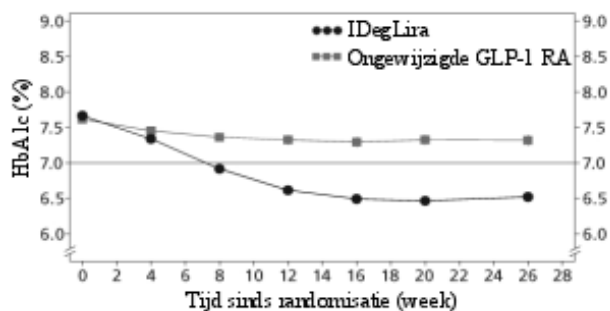
C p < 0,05

In een open-label studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van Xultophy en insuline glargine 100 eenheden/ml werden vergeleken, beide als toevoeging aan SGLT2i ± OAD, was Xultophy na 26 weken superieur aan insuline glargine in het verlagen van het gemiddelde HbA_{1c} met 1,9% (van 8,2% tot 6,3%) versus 1,7% (van 8,4% tot 6,7%) met een geschat behandelingsverschil van -0,36% [-0,50; -0,21]. Vergeleken met de uitgangswaarde resulteerde Xultophy in een ongewijzigd gemiddeld lichaamsgewicht in vergelijking met een gemiddelde gewichtstoename van 2,0 kg voor patiënten die werden behandeld met insuline glargine (geschat behandelingsverschil -1,92 kg [95% BI: -2,64 -1,19]). Het percentage patiënten met ernstige of bloedglucose bevestigde symptomatische hypoglykemie was 12,9% in de Xultophy-groep en 19,5% in de insuline glargine-groep (geschatte behandelingsratio 0,42 [95% BI: 0,23; 0,75]). De gemiddelde dagelijkse insulinedosis aan het einde van de studie was 36 eenheden voor patiënten behandeld met Xultophy en 54 eenheden voor patiënten behandeld met insuline glargine.

Overschakelen van behandeling met GLP-1-receptoragonisten

Overschakelen van behandeling met GLP-1-receptoragonisten naar Xultophy vergeleken met ongewijzigde behandeling met een GLP-1-receptoragonist (gedoseerd in overstemming met de voorschrijfinformatie) is onderzocht in een 26 weken durende gerandomiseerde, open-label studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende gereguleerd waren met een GLP-1-receptoragonist en metformine alleen (74,2%) of in combinatie met pioglitazon (2,5%), sulfonyleureumderivaten (21,2%) of beide (2,1%).

De belangrijkste resultaten van de studie zijn vermeld in afbeelding 3 en tabel 4.



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

Afbeelding 3. Gemiddelde HbA_{1c} (%) per behandelingsweek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met onvoldoende glykemische controle met GLP-1-receptoragonisten

Het aantal ernstige hypoglykemieën per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten) was 0,01 (1 patiënt op een totaal van 291 patiënten) voor Xultophy en 0,00 (0 patiënten op een totaal van 199 patiënten) voor GLP-1-receptoragonisten.

Tabel 4. Resultaten op week 26 – overschakeling van GLP-1-receptoragonisten

	Overschakeling van GLP-1-receptoragonisten	
	Xultophy	GLP-1-receptoragonist
N	292	146
HbA_{1c} (%) Uitgangswaarde→Einde studie Gemiddelde verandering <i>Geschat verschil</i>	7,8→6,4 -1,3	7,7→7,4 -0,3 -0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Patiënten (%) die HbA_{1c} < 7% bereikten Alle patiënten <i>Geschatte odds ratio</i>	75,3	35,6 6,84 ^B [4,28; 10,94]
Patiënten (%) die HbA_{1c} ≤ 6,5% bereikten Alle patiënten <i>Geschatte odds ratio</i>	63,0	22,6 7,53 ^B [4,58; 12,38]
Aantal bevestigde hypoglykemieën* per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten) <i>Geschatte ratio</i>	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%) 25,36 ^B [10,63; 60,51]
Lichaamsgewicht (kg) Uitgangswaarde→Einde studie Gemiddelde verandering <i>Geschat verschil</i>	95,6→97,5 2,0	95,5→94,7 -0,8 2,89 ^B [2,17; 3,62]
FPG (mmol/l) Uitgangswaarde→Einde studie Gemiddelde verandering <i>Geschat verschil</i>	9,0→6,0 -2,98	9,4→8,8 -0,60 -2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Dosis einde studie Insuline degludec (eenheden) Liraglutide (mg) <i>Geschat verschil, insuline degludec-dosis</i>	43 1,6	<i>GLP-1-receptoragonist dosis werd ongewijzigd voorgezet t.o.v. de uitgangssituatie.</i>

Uitgangswaarde, einde studiewaarden en veranderingswaarden werden verkregen met de 'Last observation carried forward' analysemethode. Het betrouwbaarheidsinterval van 95% is opgenomen tussen '[]'

*Bevestigde hypoglykemie is gedefinieerd als ernstige hypoglykemie (episode waarbij de patiënt hulp van derden nodig had) en/of lichte hypoglykemie (plasmaglucose < 3,1 mmol/l ongeacht symptomen)

^A Eindpunten met bevestigde superioriteit van Xultophy vs. comparator

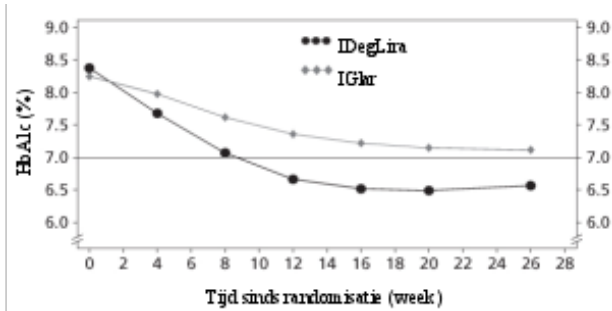
^B p < 0,001

Overschakelen van behandeling met basale insuline

Overschakelen van behandeling met insuline glargine (100 eenheden/ml) naar Xultophy of verdere intensivering van insuline glargine bij patiënten met onvoldoende controle op insuline glargine (20-50 eenheden) en metformine werd onderzocht in een 26 weken durende studie. In de studie was

de maximaal toegestane dosis 50 dosiseenheden voor Xultophy, terwijl er geen maximum dosis was voor insuline glargine. 54,3% van de patiënten behandeld met Xultophy bereikte de HbA_{1c}-streefwaarde van < 7% zonder bevestigde hypoglykemieën vergeleken met 29,4% van de patiënten behandeld met insuline glargine (odds ratio 3,24, p < 0,001).

De belangrijkste resultaten van de studie zijn vermeld in afbeelding 4 en tabel 5.

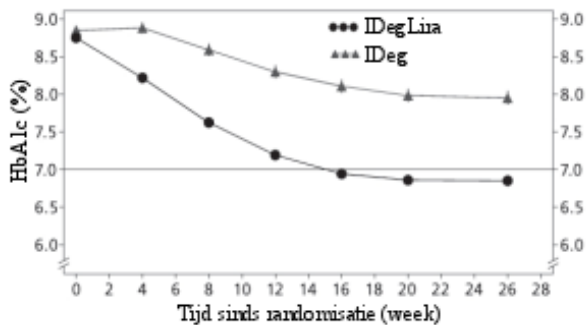


IDegLira=Xultophy, IGlar=insuline glargine

Afbeelding 4. Gemiddelde HbA_{1c} (%) per behandlungsweek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met onvoldoende glykemische controle met insuline glargine

Het aantal ernstige hypoglykemieën per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten) was 0,00 (0 patiënten op een totaal van 278 patiënten) voor Xultophy en 0,01 (1 patiënt op een totaal van 279 patiënten) voor insuline glargine. Het aantal nachtelijke hypoglykemieën was significant lager met Xultophy vergeleken met insuline glargine (geschatte behandelingsratio 0,17, p < 0,001).

In een tweede studie werd de overschakeling van basale insuline naar Xultophy of insuline degludec onderzocht. Dit was een 26 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij patiënten met onvoldoende controle op basale insuline (20-40 eenheden) en metformine alleen of in combinatie met sulfonyleureumderivaten/gliniden. Het gebruik van basale insuline en sulfonyleureumderivaten/gliniden werd bij randomisatie stopgezet. De maximaal toegestane dosis was 50 dosiseenheden Xultophy en 50 eenheden insuline degludec. 48,7% van de patiënten behandeld met Xultophy bereikte de HbA_{1c}-streefwaarde van < 7% zonder bevestigde hypoglykemieën. Dit was een significant groter percentage dan waargenomen bij insuline degludec (15,6%, odds ratio 5,57, p < 0,0001). De belangrijkste resultaten van de studie zijn vermeld in afbeelding 5 en tabel 5.



IDegLira = Xultophy, IDeg = insuline degludec

Afbeelding 5. Gemiddelde HbA_{1c} (%) per behandlungsweek bij patiënten met diabetes mellitus type 2 met onvoldoende glykemische controle met basale insuline

Het aantal ernstige hypoglykemieën per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten) was 0,01 (1 patiënt op een totaal van 199 patiënten) voor Xultophy en 0,00 (0 patiënten op een totaal van 199 patiënten) voor insuline degludec. Het aantal nachtelijke hypoglykemieën was vergelijkbaar tussen behandeling met Xultophy en behandeling met insuline degludec.

Tabel 5. Resultaten op week 26 – Overschakeling van basale insuline

	Overschakeling van insuline glargine (100 eenheden/ml)		Overschakeling van basale insuline (NPH, insuline detemir, insuline glargine)	
	Xultophy	Insuline glargine, geen gemaximeerde dosis	Xultophy	Insuline degludec, maximaal 50 eenheden toegestaan
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%) Uitgangswaarde→Einde studie Gemiddelde verandering <i>Geschat verschil</i>	8,4→6,6 -1,81	8,2→7,1 -1,13 -0,59 ^{AB} [-0,74; -0,45]	8,7→6,9 -1,90	8,8→8,0 -0,89 -1,05 ^{AB} [-1,25; -0,84]
Patiënten (%) die HbA_{1c} < 7% bereikten Alle patiënten <i>Geschatte odds ratio</i>	71,6	47,0 3,45 ^B [2,36; 5,05]	60,3	23,1 5,44 ^B [3,42; 8,66]
Patiënten (%) die HbA_{1c} ≤ 6,5% bereikten Alle patiënten <i>Geschatte odds ratio</i>	55,4	30,8 3,29 ^B [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66 ^B [3,37; 9,51]
Aantal bevestigde hypoglykemieën* per patiëntjaar blootstelling (percentage patiënten) <i>Geschatte ratio</i>	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%) 0,43 ^{AB} [0,30; 0,61]	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%) 0,66 [0,39; 1,13]
Lichaamsgewicht (kg) Uitgangswaarde→Einde studie Gemiddelde verandering <i>Geschat verschil</i>	88,3→86,9 -1,4	87,3→89,1 1,8 -3,20 ^{AB} [-3,77; -2,64]	95,4→92,7 -2,7	93,5→93,5 0,0 -2,51 ^B [-3,21; -1,82]
FPG (mmol/l) Uitgangswaarde→Einde studie Gemiddelde verandering <i>Geschat verschil</i>	8,9→6,1 -2,83	8,9→6,1 -2,77 -0,01 [-0,35; 0,33]	9,7→6,2 -3,46	9,6→7,0 -2,58 -0,73 ^C [-1,19; -0,27]
Dosis einde studie Insuline (eenheden) Liraglutide (mg) <i>Geschat verschil, basale insulinedosis</i>	41 1,5	66 ^D - -25,47 ^B [-28,90; -22,05]	45 1,7	45 - -0,02 [-1,88; 1,84]

Uitgangswaarde, einde studiewaarden en veranderingswaarden werden verkregen met de 'Last observation carried forward' analysemethode. Het betrouwbaarheidsinterval van 95% is opgenomen tussen '[]'

*Bevestigde hypoglykemie is gedefinieerd als ernstige hypoglykemie (episode waarbij de patiënt hulp van derden nodig had) en/of lichte hypoglykemie (plasmagluucose < 3,1 mmol/l ongeacht symptomen)

A Eindpunten met bevestigde superioriteit van Xultophy vs. Comparator

B p < 0,0001

C p < 0,05

D De gemiddelde dosis insuline glargine voorafgaand aan de studie was 32 eenheden

Behandeling met Xultophy vergeleken met een basaal-bolus insulinerégime bestaande uit basale insuline (insuline glargine 100 eenheden/ml) in combinatie met bolusinsuline (insuline aspart) onderzocht in een 26 weken durende studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende regulatie bereikten met insuline glargine en metformine toonde een vergelijkbare verlaging van het HbA_{1c} in de twee groepen (gemiddelde waarde van 8,2% tot 6,7% in beide groepen). In beide groepen behaalde 66%-67% een HbA_{1c} < 7%. Vergeleken met de uitgangswaarde was er een gemiddelde afname van het lichaamsgewicht van 0,9 kg met Xultophy en een gemiddelde toename van 2,6 kg bij patiënten die werden behandeld met een basaal-bolus régime en het geschatte behandelingsverschil was -3,57 kg [95% BI: -4,19; -2,95]. Het percentage patiënten dat ernstige of bloedglucose-bevestigde symptomatische hypoglykemie ervaarde was 19,8% in de Xultophy-groep en 52,6% in de basaal-bolus insulinerégime-groep. De geschatte rate ratio was 0,11 [95% BI: 0,08 -0,17]. De totale dagelijkse insulinedosis aan het einde van de studie was 40 eenheden bij patiënten behandeld met Xultophy en 84 eenheden (52 eenheden basale insuline en 32 eenheden bolusinsuline) bij patiënten behandeld met een basaal-bolus insulinerégime.

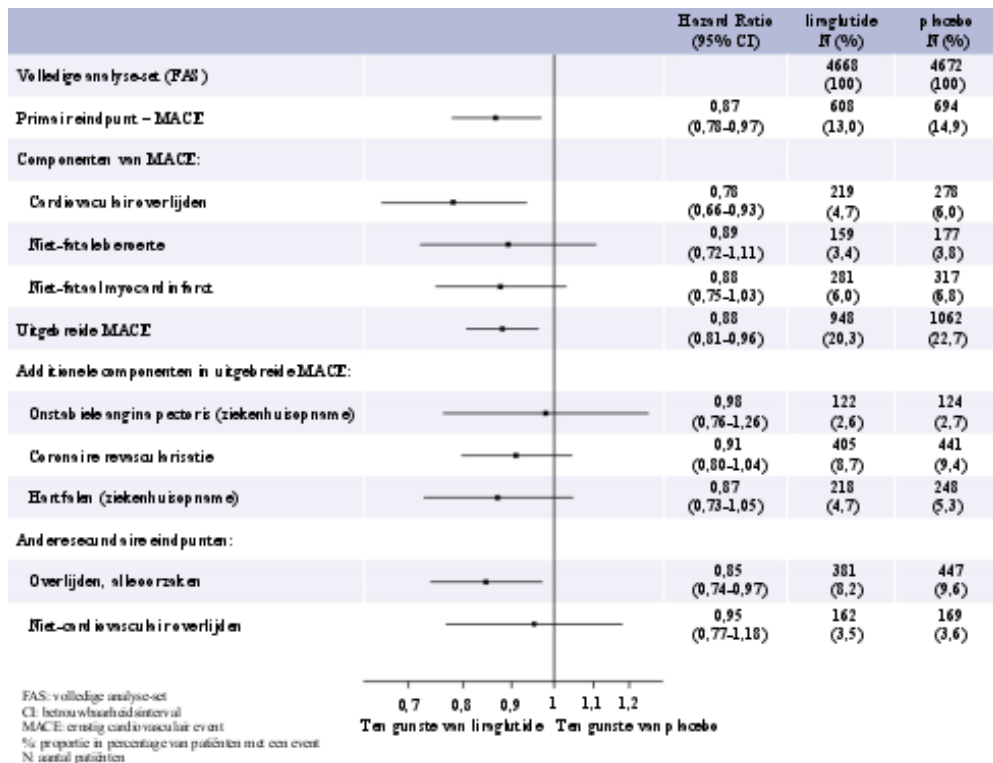
- Cardiovasculaire veiligheid

Er zijn geen cardiovasculaire uitkomstenstudies uitgevoerd met Xultophy.

Liraglutide (Victoza)

De *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)*-studie was een multicenter, placebogecontroleerde, dubbelblinde klinische studie. 9.340 patiënten werden willekeurig toegewezen aan ofwel liraglutide (4.668) of placebo (4.672), beide als toevoeging aan de standaardbehandeling voor HbA_{1c} en cardiovasculaire (CV) risicofactoren. De primaire uitkomst of vitale status aan het einde van de studie was beschikbaar voor 99,7% en 99,6% van de deelnemers gerandomiseerd naar respectievelijk liraglutide en placebo. De duur van de observatie was minimaal 3,5 jaar en maximaal 5 jaar. De studiepopulatie bestond uit patiënten ≥ 65 jaar (n=4.329) en ≥ 75 jaar (n=836) en patiënten met lichte (n=3.907), matig ernstige (n=1.934) of ernstige (n=224) nierinsufficiëntie. De gemiddelde leeftijd was 64 jaar en de gemiddelde BMI was 32,5 kg/m². De gemiddelde duur van diabetes was 12,8 jaar.

Het primaire eindpunt was de tijd sinds randomisering tot het eerste optreden van een ernstig cardiovasculair event (*major adverse cardiovascular events - MACE*): cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. Liraglutide was superieur in het voorkomen van MACE versus placebo (afbeelding 6).



Afbeelding 6 Forestplot van analyses van de individuele cardiovasculaire event types – FAS- populatie

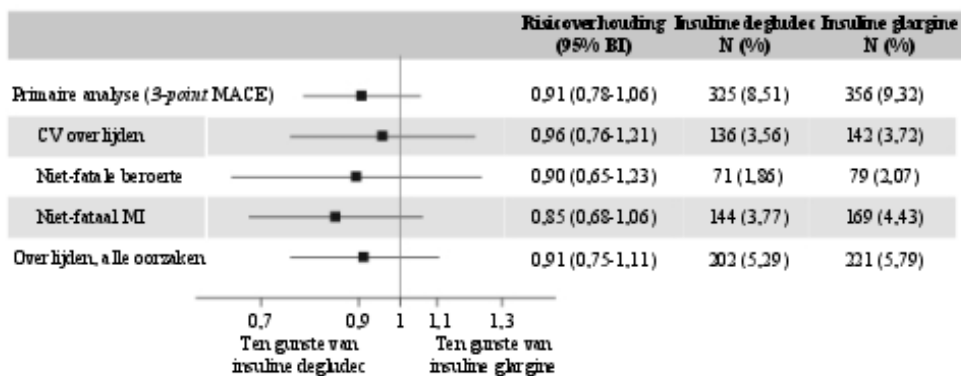
Er werd een verlaging van het HbA_{1c} geobserveerd vanaf de start van de studie tot maand 36 bij liraglutide versus placebo, als aanvulling op de standaardbehandeling (-1,16% versus -0,77%; geschat behandelingsverschil [*estimated treatment difference; ETD*] -0,40% [-0,45; -0,34]).

Insuline degludec (Tresiba)

DEVOTE was een gerandomiseerde, dubbelblinde en *event-driven* klinische studie met een mediane duur van 2 jaar waarbij de cardiovasculaire veiligheid van insuline degludec vergeleken werd met insuline glargine (100 eenheden/ml) bij 7.637 patiënten met diabetes mellitus type 2 en een hoog cardiovasculair risico.

De primaire analyse was de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van één van drie ernstige cardiovasculaire events (*major adverse cardiovascular events – MACE*), gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. De studie was ontworpen als een non-inferioriteitsstudie, waarbij insuline degludec werd vergeleken met insuline glargine, om de vooraf gespecificeerde marge van 1,3 voor de risicoverhouding (*hazard-ratio – HR*) van MACE uit te sluiten. De cardiovasculaire veiligheid van insuline degludec in vergelijking tot insuline glargine werd bevestigd (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (afbeelding 7).

Bij de start van de studie was in beide behandelingsgroepen het HbA_{1c} 8,4% en na 2 jaar was deze 7,5% bij zowel insuline degludec als insuline glargine.



N: Aantal personen met een eerste EAC bevestigde gebeurtenis gedurende de studie. %: Percentage van personen met een eerste EAC bevestigde gebeurtenis ten opzichte van het aantal gerandomiseerde personen. EAC: onafhankelijke beoordelingscommissie. CV: cardiovasculair. MI: myocardinfarct. BI: 95% betrouwbaarheidsinterval.

Afbeelding 7 Forestplot van analyse van de samengestelde 3-point MACE en individuele cardiovasculaire eindpunten in DEVOTE

- Insuline secretie/bètacelfunctie

Xultophy verbetert de bètacelfunctie in vergelijking met insuline degludec zoals gemeten met het homeostasemodel voor de bètacelfunctie (HOMA-β). Verbeterde insulinesecretie vergeleken met insuline degludec als reactie op een gestandaardiseerde maaltijdtest is aangetoond bij 260 patiënten met diabetes type 2 na 52 weken behandeling. Voor de periode na de 52 behandelweken zijn geen gegevens beschikbaar.

- Bloeddruk

Bij patiënten met onvoldoende glykemische controle met metformine alleen of in combinatie met pioglitazon verlaagde Xultophy de gemiddelde systolische bloeddruk met 1,8 mmHg vergeleken met een verlaging van 0,7 mmHg met insuline degludec en 2,7 mmHg met liraglutide. Bij patiënten met onvoldoende glykemische controle met sulfonyleureumderivaten alleen of in combinatie met metformine was de verlaging 3,5 mmHg met Xultophy en 3,2 mmHg met placebo. De verschillen waren niet statistisch significant. In drie studies bij patiënten met onvoldoende glykemische controle met basale insuline werd de systolische bloeddruk: verlaagd met 5,4 mmHg met Xultophy en 1,7 mmHg met insuline degludec, met een statistisch significant geschat behandelingsverschil van -3,71 mmHg ($p = 0,0028$); verlaagd met 3,7 mmHg met Xultophy vs. 0,2 mmHg met insuline glargine, met een statistisch significant geschat behandelingsverschil van -3,57 mmHg ($p < 0,001$); verlaagd met 4,5 mmHg met Xultophy vs. 1,16 mmHg met insuline glargine 100 eenheden/ml plus insuline aspart, met een statistisch significant geschat behandelingsverschil van -3,70 mmHg ($p = 0,0003$).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Xultophy in alle subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van insuline degludec en liraglutide werden in het algemeen niet op een klinisch relevante manier beïnvloed wanneer toegediend in de vorm van Xultophy vergeleken met afzonderlijke injecties met insuline degludec en liraglutide.

Het volgende overzicht bevat farmacokinetische eigenschappen van Xultophy, tenzij is aangegeven dat de gegevens betrekking hebben op toediening van insuline degludec of liraglutide alleen.

Absorptie

De totale blootstelling aan insuline degludec bleef na toediening van Xultophy of insuline degludec alleen gelijk, terwijl de C_{max} steeg met 12%. De totale blootstelling aan liraglutide bleef na toediening van Xultophy of liraglutide alleen gelijk, terwijl de C_{max} daalde met 23%. De verschillen worden niet klinisch relevant geacht omdat Xultophy wordt ingesteld en getitreerd overeenkomstig de streefwaarden voor bloedglucose van de individuele patiënt.

Blootstelling aan insuline degludec en liraglutide nam proportioneel toe met de Xultophy-dosis binnen het volledige dosisbereik op basis van een farmacokinetische populatieanalyse.

Het farmacokinetisch profiel van Xultophy is consistent met een eenmaaldaagse dosis en een steady state concentratie van insuline degludec en liraglutide wordt na 2-3 dagen dagelijkse toediening bereikt.

Distributie

Insuline degludec en liraglutide worden in sterke mate gebonden aan plasma-eiwitten (respectievelijk > 99% en > 98%).

Biotransformatie

Insuline degludec

De afbraak van insuline degludec is vergelijkbaar met die van humane insuline. Geen van de gevormde metabolieten is actief.

Liraglutide

Gedurende 24 uur na toediening van een enkelvoudige dosis van radioactief gemerkte [³H]-liraglutide aan gezonde personen, was de meest voorkomende component in plasma het intacte liraglutide. Er werden in geringere mate twee metabolieten in plasma aangetroffen ($\leq 9\%$ en $\leq 5\%$ van de totale blootstelling aan plasmaradioactiviteit). Liraglutide wordt op vergelijkbare wijze als grote eiwitten gemetaboliseerd, zonder dat een specifiek orgaan is geïdentificeerd als belangrijkste eliminatieweg.

Eliminatie

De halfwaardetijd van insuline degludec is ongeveer 25 uur en de halfwaardetijd van liraglutide is ongeveer 13 uur.

Specifieke doelgroepen

Ouderen

Op basis van de resultaten van farmacokinetische populatiegegevensanalyse bij volwassen patiënten tot een leeftijd van 83 jaar die werden behandeld met Xultophy, had leeftijd geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van Xultophy.

Geslacht

Op basis van de resultaten van farmacokinetische populatiegegevensanalyse, had geslacht geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van Xultophy.

Ras

Op basis van de resultaten van farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten uit blanke, zwarte, Indiase, Aziatische en Latijns-Amerikaanse

groepen, had ras geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van Xultophy.

Nierinsufficiëntie

Insuline degludec

Er zijn wat betreft farmacokinetische eigenschappen van insuline degludec geen verschillen waargenomen tussen gezonde personen en patiënten met nierinsufficiëntie.

Liraglutide

De blootstelling aan liraglutide was verminderd bij patiënten met nierinsufficiëntie in vergelijking met personen met een normale nierfunctie. Blootstelling aan liraglutide werd verlaagd met respectievelijk 33%, 14%, 27% en 26% bij patiënten met lichte (creatinineklaring, CrCl 50-80 ml/min), matige (CrCl 30-50 ml/min) en ernstige (CrCl < 30 ml/min) nierinsufficiëntie en bij personen met *End stage*-nierziekte (ESRD) die werden gedialyseerd. Evenzo hadden patiënten met diabetes type 2 en matig ernstige nierinsufficiëntie (CrCl 30-59 ml/min) in een 26 weken durende klinische studie een 26% lagere blootstelling aan liraglutide in vergelijking met patiënten met diabetes type 2 met een normale nierfunctie of lichte nierinsufficiëntie in een aparte studie.

Leverinsufficiëntie

Insuline degludec

Er zijn wat betreft farmacokinetische eigenschappen van insuline degludec geen verschillen waargenomen tussen gezonde personen en patiënten met leverinsufficiëntie.

Liraglutide

De farmacokinetiek van liraglutide werd geëvalueerd bij patiënten met een verschillende mate van leverinsufficiëntie in een onderzoek met een enkelvoudige dosis. Blootstelling aan liraglutide was 13-23% lager bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie in vergelijking met gezonde personen. De blootstelling was significant lager (44%) bij patiënten met een ernstig afgenomen leverfunctie (Child Pugh-score > 9).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met Xultophy bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het niet-klinische onderzoeksprogramma voor insuline degludec/liraglutide bestond uit centrale onderzoeken naar combinatietoxiciteit van maximaal 90 dagen bij een enkele relevante diersoort (Wistar-ratten) ter ondersteuning van het klinische onderzoeksprogramma. Lokale tolerantie werd beoordeeld bij konijnen en varkens.

Niet-klinische veiligheidsgegevens duiden niet op een veiligheidsrisico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering.

Lokale weefselreacties in de twee onderzoeken bij respectievelijk konijnen en varkens, bleven beperkt tot lichte ontstekingsreacties.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met de combinatie van insuline degludec/liraglutide naar carcinogenese, mutagenese of verminderde vruchtbaarheid. De volgende gegevens zijn gebaseerd op onderzoeken met insuline degludec en liraglutide afzonderlijk.

Insuline degludec

Niet-klinische gegevens duiden niet op een veiligheidsrisico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

De verhouding tussen de mitogene en metabole potentie van insuline degludec is ongewijzigd ten opzichte van humane insuline.

Liraglutide

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, of genotoxiciteit. Bij 2 jaar durende carcinogeniciteitsstudies bij ratten en muizen werden niet-letale C-celtumoren in de schildklier waargenomen. Bij ratten kon geen NOAEL ('no observed adverse effect level') waargenomen. Deze tumoren werden niet waargenomen bij apen die 20 maanden werden behandeld. Deze resultaten bij knaagdieren worden veroorzaakt door een niet-genotoxisch, specifiek GLP-1-receptorgemedieerd mechanisme waarvoor knaagdieren bijzonder gevoelig zijn. De relevantie voor de mens is waarschijnlijk klein maar kan niet volledig uitgesloten worden. Er zijn geen andere behandelingsgerelateerde tumoren waargenomen.

Onderzoeken bij dieren duiden niet op direct schadelijke effecten ten aanzien van vruchtbaarheid maar wel op een licht verhoogde, vroege embryosterfte bij de hoogste dosis. Toediening van liraglutide halverwege de zwangerschap verminderde het gewicht van de moeder en de foetusgroei, met gelijksoortige effecten op de ribben bij ratten en skeletverandering bij konijnen. Neonatale groei verminderde bij ratten die werden blootgesteld aan liraglutide. Dit duurde voort in de periode na het spenen in de groep die de hoogste dosis kreeg. Het is onbekend of de verminderde groei van de jongen wordt veroorzaakt door een lagere melkinname door een direct GLP-1-effect of door een verminderde melkproductie bij de moeder door een verminderde calorie-inname.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol
Fenol
Zinkacetaat
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Stoffen die aan Xultophy worden toegevoegd, kunnen leiden tot afbraak van de werkzame stoffen.

Xultophy mag niet worden toegevoegd aan infusievloeistoffen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na ingebruikname kan het geneesmiddel gedurende 21 dagen worden bewaard bij een maximumtemperatuur van 30°C. Het geneesmiddel moet 21 dagen na ingebruikname worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor ingebruikname: bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Uit de buurt houden van het vrieselement. Niet in de vriezer bewaren. Houd de dop op de voorgevulde pen ter bescherming tegen licht.

Na ingebruikname: bewaren beneden 30°C of bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Houd de dop op de voorgevulde pen ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ingebruikname, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

3 ml oplossing in een patroon (type 1 glas) met een zuiger (halobutyl) en een stop (halobutyl/poly-isopreen) in een voorgevulde wegwerppen voor meervoudig gebruik gemaakt van polypropyleen, polycarbonaat en acrylonitril-butadien-styreen.

Verpakkingsgrootten van 1, 3, 5 en een multiverpakking met 10 (2 verpakkingen van 5) voorgevulde pennen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De voorgevulde pen is ontworpen voor gebruik met NovoTwist of NovoFine injectienaalden met een maximale lengte van 8 mm en een minimale dikte van 32G.

De voorgevulde pen mag maar door één persoon worden gebruikt.

Xultophy mag niet worden gebruikt indien de oplossing niet helder en kleurloos is.

Xultophy dat bevroren is geweest, mag niet worden gebruikt.

Voor elk gebruik moet altijd een nieuwe naald worden bevestigd. Naalden mogen niet worden hergebruikt. De patiënt moet na elke injectie de naald weggooien.

In het geval van een verstopte naald moet de patiënt de instructies volgen die beschreven staan in de rubriek 'instructies voor het gebruik' van de bijsluiter.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor gedetailleerde gebruiksaanwijzing, zie de bijsluiter.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 september 2014
Datum van laatste verlenging: 8 juli 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.