

Suliqua

MR EF

Sanofi AB

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 100 enheter/ml+50 mikrogram/ml (Tillhandahålls ej) (klar, färglös)

Diabetesläkemedel, insuliner och analoger för injektion, långverkande

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Insulin, glargin

Lixisenatid

ATC-kod:

A10AE54

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Suliqua injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 100 enheter/ml+33 mikrogram/ml och 100 enheter/ml+50 mikrogram/ml

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

Texten är baserad på produktresumé: 2023-05-04.

Indikationer

Suliqua är avsett för behandling av vuxna med otillräckligt kontrollerad diabetes typ 2 för att förbättra den glykemiska kontrollen som ett komplement till kost och motion tillsammans med metformin med eller utan natrium-glukos-kotransportör 2 (SGLT-2) hämmare. (För studieresultat avseende effekten på glykemisk kontroll och de studerade populationerna, se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Kontraindikationer

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

Dosering

Suliqua finns tillgänglig i två olika förfyllda pennor som ger olika doseringsmöjligheter; Suliqua-penna 10-40 respektive Suliqua-penna 30-60. Skillnaden mellan de två pennornas styrkor består i pennans dosintervall.

- Suliqua 100 enheter/ml + 50 mikrogram/ml förfylld injektionspenna administreras i dossteg och innehåller **10-40 enheter** insulin glargin i kombination med **5-20 µg** lixisenatid. (Suliqua-penna 10-40).
- Suliqua 100 enheter/ml + 33 mikrogram/ml förfylld injektionspenna administreras i dossteg och innehåller **30-60 enheter** insulin glargin i kombination med **10-20 µg** lixisenatid. (Suliqua-penna 30-60).

För att undvika medicineringsfel måste förskrivaren förvissa sig om att rätt Suliqua-styrka och antal dossteg anges i receptet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Suliquadosen ska doseras och titreras enligt den enskilda patientens insulinbehov. Lixisenatiddosen ökas eller minskas parallellt med insulin glargin-dosen och den beror även på vilken av pennorna som används.

Startdos

Behandling med basinsulin, glukagonliknande peptid-1 (GLP-1) receptoragonister eller perorala glukossänkande läkemedel förutom metformin och SGLT-2 hämmare ska avslutas innan Suliqua-behandling påbörjas.

Startdosen Suliqua väljs baserat på tidigare diabetesbehandling, och för att inte överskrida den rekommenderade startdosen för lixisenatid om 10 µg.

		Tidigare behandling	
		Insulin-naiva patienter (peroral antidiabetes-behandling eller GLP-1 receptoragonister)	Insulin glargin (100 enheter/ml)** ≥20 till <30 dossteg Insulin glargin (100 enheter/ml)** ≥30 till ≤60 dossteg
Startdos och penna	Suliqua (10-40) penna	10 dossteg (10 enheter/5 µg)*	20 dossteg (20 enheter/10 µg)*
	Suliqua (30-60) penna		30 dossteg (30 enheter/10 µg)*

* Enheter insulin glargin (100 enheter/ml)/µg lixisenatid

Patienter som tar mindre än 20 enheter insulin glargin kan anses likvärdiga med insulin-naiva patienter.

**** Övergång från annat basinsulin:**

- För basinsulin doserat 2 gånger dagligen eller insulin glargin (300 enheter/ml), ska den tidigare totala dygnsdosen reduceras med 20 % när man väljer startdos av Suliqua.
- För alla andra basinsuliner ska samma regel som för insulin glargin (100 enheter/ml) tillämpas

Maximal dygnsdos är 60 enheter insulin glargin och 20 µg lixisenatid, motsvarande 60 dossteg.

Suliqua injiceras en gång dagligen inom en timme före valfri måltid. När den lämpligaste måltiden valts ut tas Suliqua-injektionen med fördel före samma måltid varje dag.

Dostitrering

Suliqua ska doseras i enlighet med den enskilda patientens insulinbehov. Det rekommenderas att optimera den glykemiska kontrollen genom dosjustering baserat på fasteplasmaglukosvärden (se avsnitt Farmakodynamik).

Täta kontroller av glukosvärdet rekommenderas under övergången och de följande veckorna.

- Om patienten börjar med Suliqua-penna 10-40, kan dosen titreras upp till 40 dossteg med denna penna.
- För doser >40 dossteg/dag måste titreringen fortsättas med Suliqua-penna 30-60.
- Om patienten börjar med Suliqua-penna 30-60, kan dosen titreras upp till 60 dossteg med denna penna.
- För dagliga doser >60 dossteg/dag, ska Suliqua ej användas.

Patienter som justerar dosering eller tidpunkt ska endast göra detta i samverkan med sjukvårdspersonal och med lämplig glukosmätning.

Utebliven dos

Om en dos av Suliqua har missats ska den injiceras en timme före nästa måltid.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Suliqua kan användas av äldre patienter. Dosen ska anpassas individuellt, baserat på glukosmonitorering. Hos äldre kan en tilltagande försämring av njurfunktionen leda till ett successivt minskat behov av insulin. För lixisenatid behövs ingen dosjustering utifrån ålder. Den kliniska erfarenheten av Suliqua hos patienter ≥ 75 år är begränsad.

Nedsatt njurfunktion

Suliqua rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och njursjukdom i slutstadiet då det inte finns tillräcklig klinisk erfarenhet av användning av lixisenatid.

Ingen dosjustering av lixisenatid behövs hos patienter med milt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan insulinbehovet vara minskat på grund av en minskad insulinmetabolism. Hos patienter med milt till måttligt nedsatt njurfunktion som använder Suliqua kan tätare glukosmonitorering och dosjustering behövas.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av lixisenatid behövs hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik). Hos patienter med nedsatt leverfunktion kan insulinbehovet vara nedsatt till följd av minskad glukoneogenes och minskad insulinmetabolism. Tätare glukosmonitorering och dosjustering av Suliqua kan behövas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Det finns inget relevant behov av användning av Suliqua hos den pediatrika populationen.

Administreringssätt

Suliqua administreras genom subkutan injektion i buken, överarmen eller låret.

Injektionsställena ska roteras inom området (buk, överarm eller lår) från en injektion till nästa för att minska risken för lipodystrofi och kutan amyloidos (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Instruera patienterna att alltid använda en ny nål. Återanvändning av nålar ökar risken för igentäppta nålar, vilket kan orsaka under- eller överdosering av Suliqua. I händelse av igentäppt nål, ska patienterna följa instruktionerna i bruksanvisningen som medföljer bipacksedeln (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

En spruta får ej användas för att dra upp Suliqua ur cylinderampullen i en SoloStar förfylld penna. Detta för att undvika medicineringsfel och potentiell överdosering (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Diabetes mellitus typ 1

Suliqua ska inte användas hos patienter med diabetes mellitus typ 1 eller vid behandling av diabetesketoacidosis.

Rotation av injektionsstället

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

Hypoglykemi

Hypoglykemi var den vanligaste observerade och rapporterade biverkan vid behandling med Suliqua (se avsnitt Biverkningar). Hypoglykemi kan uppstå om Suliqua-dosen är högre än vad som behövs.

Faktorer som ökar benägenheten för hypoglykemi kräver särskilt nära monitorering och kan göra dosjustering nödvändig. Dessa faktorer innefattar:

- byte av injektionsområde
- förbättrad insulinkänslighet (t.ex. genom eliminering av stressfaktorer)
- ovana vid, ökad eller långvarig fysisk aktivitet,
- tillstötande sjukdomar (t.ex. kräkningar, diarré),
- otillräckligt födointag,
- uteblivna måltider,
- alkoholkonsumtion,
- vissa ej kompenserade endokrina störningar (t.ex. hypotyroidism och främre hypofys- eller binjurebarksinsufficiens).
- samtidig behandling med vissa andra läkemedel (se avsnitt Interaktioner).

- lixisenatid och/eller insulin i kombination med en sulfonureid kan ge en ökad risk för hypoglykemi. Suliqua ska därför inte användas i kombination med en sulfonureid.

Suliqua ska doseras och titreras enligt den enskilda patientens insulinbehov (se avsnitt Dosering).

Akut pankreatit

Användning av GLP-1 receptoragonister har associerats med risk för att utveckla akut pankreatit. Ett fåtal fall av akut pankreatit med lixisenatid har rapporterats även om ett orsakssamband inte har fastställts. Ett fåtal fall av akut pankreatit med lixisenatid har rapporterats även om ett orsakssamband inte har fastställts. Patienter bör informeras om de karaktäristiska symtomen på akut pankreatit såsom ihållande, svår magsmärta. Vid misstanke om pankreatit ska behandling med Suliqua avbrytas. Om diagnosen akut pankreatit bekräftas ska behandling med lixisenatid inte återupptas. Försiktighet ska iakttas hos patienter med anamnes på tidigare pankreatit.

Svår gastrointestinal sjukdom

Användning av GLP-1-receptoragonister kan vara associerat med gastrointestinala biverkningar (se avsnitt Biverkningar). Behandling med Suliqua har inte studerats hos patienter med svår gastrointestinal sjukdom, inklusive svår gastropares och Suliqua rekommenderas därför inte till dessa patienter.

Gravt nedsatt njurfunktion

Det finns ingen klinisk erfarenhet hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kretininclearance mindre än 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet. Behandling med Suliqua rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Samtidig användning av andra läkemedel

Fördröjningen av magsäckstömningen vid lixisenatidbehandling kan minska absorptionshastigheten av peroralt administrerade läkemedel. Suliqua ska ges med försiktighet hos patienter som får peroralt administrerade läkemedel som kräver snabb gastrointestinal absorption, noggrann klinisk övervakning eller som har ett snävt terapeutiskt intervall. Särskilda rekommendationer angående sådana läkemedel ges under avsnitt Interaktioner.

Dehydrering

Patienter som behandlas med Suliqua ska informeras om den potentiella risken för dehydrering i samband med gastrointestinala biverkningar och vidta åtgärder för att undvika vätskebrist.

Antikroppsbildning

Administrering av Suliqua kan leda till att antikroppar mot insulin glargin och/eller lixisenatid bildas. I sällsynta fall kan förekomsten av sådana antikroppar kräva justering av dosen för att korrigera en tendens till hyper- eller hypoglykemi.

Undvikande av felmedicinering

Patienterna måste instrueras att alltid kontrollera etiketten på injektionspennan före varje injektion för att undvika förväxling mellan de två olika styrkorna av Suliqua eller med andra injektionsläkemedel vid diabetes.

För att undvika doseringsfel och potentiell överdosering så ska varken patienter eller sjukvårdspersonal använda en spruta för att dra upp läkemedel från cylinderampullen i injektionspennan.

Diabetesläkemedel som inte studerats i kombination med Suliqua

Suliqua i kombination med dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4) hämmare, sulfonureider, glinider och pioglitazon har inte studerats.

Resa

För att undvika doseringsfel och potentiell överdosering vid byte mellan olika tidszoner bör patienten rådfråga läkaren innan resa.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs är nästintill "natriumfritt". Detta läkemedel innehåller metakresol vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med Suliqua. Informationen nedan baseras på studier av de enskilda substanserna.

Farmakodynamiska interaktioner

Det finns ett antal substanser som påverkar glukosmetabolismen så att dosen av Suliqua kan behöva justeras.

Substanser som kan öka den blodsockersänkande effekten och öka benägenheten för hypoglykemi inkluderar läkemedel för behandling av hyperglykemi, ACE-hämmare (angiotensin converting enzyme), disopyramid, fibrater, fluoxetin, monoaminoxidas (MAO)-hämmare, pentoxifyllin, propoxifen, salicylater och sulfonamidantibiotika.

Substanser som kan minska den blodsockersänkande effekten inkluderar kortikosteroider, danazol, diazoxid, diuretika, glukagon, isoniazid, östrogener och progestogener, fentiazinderivat, somatropin, sympatomimetika (t.ex. epinefrin [adrenalin], salbutamol, terbutalin), tyroideahormoner, atypiska antipsykotiska läkemedel (t.ex. klozapin och olanzapin) och proteashämmare.

Betablockerare, klonidin, litiumsalter eller alkohol kan antingen förstärka eller försvaga insulinets blodsockersänkande effekt. Pentamidin kan förorsaka hypoglykemi som ibland kan följas av hyperglykemi.

Under påverkan av sympatikolytiska läkemedel såsom betablockerare, klonidin, guanetidin och reserpin kan dessutom tecknen på adrenerg respons försvagas eller utebli.

Farmakokinetiska interaktioner

Lixisenatid är en peptid och metaboliseras inte av cytokrom P450. I *in vitro*-studier påverkade inte lixisenatid aktiviteten hos cytokrom P450-enzymen eller humana transportproteiner som testades. Inga farmakokinetiska interaktioner är kända för insulin glargin.

Effekten av magsäckstömning på peroralt administrerade läkemedel

Fördröjningen av magsäckstömningen vid lixisenatidbehandling kan minska absorptionshastigheten av peroralt administrerade läkemedel. Patienter som får läkemedel med antingen snävt terapeutiskt intervall eller läkemedel som kräver noggrann klinisk monitorering ska följas noggrant, särskilt vid initiering av behandling med lixisenatid. Dessa läkemedel ska tas på ett standardiserat sätt i förhållande till lixisenatid. Om sådana läkemedel ska tas tillsammans med mat, ska patienterna rådask att om möjligt ta dem till en måltid som lixisenatid inte tas inför.

För perorala läkemedel som är särskilt beroende av tröskelkoncentrationer för effekt, såsom antibiotika, ska patienter rådas att ta dessa läkemedel minst 1 timme före eller 4 timmar efter lixisenatidinjektionen.

Magsaftsresistenta beredningar som innehåller substanser som är känsliga för nedbrytning i magen ska tas 1 timme före eller 4 timmar efter lixisenatidinjektion.

Paracetamol

Paracetamol användes som ett modellläkemedel för att utvärdera lixisenatids effekt på magsäckstömning. Efter administrering av en singeldos om 1000 mg paracetamol var AUC och $t_{1/2}$ för paracetamol oförändrade oavsett tidpunkt för administrering (före eller efter lixisenatidinjektion). Vid administrering 1 eller 4 timmar efter injektion med 10 mikrogram lixisenatid, minskades C_{max} för paracetamol med 29 % respektive 31% och medianvärdet för t_{max} fördröjdes med 2,0 respektive 1,75 timmar. En ytterligare fördröjning av t_{max} och minskning av C_{max} för paracetamol predikteras med underhållsdosen på 20 mikrogram.

Ingen påverkan på C_{max} och t_{max} för paracetamol observerades då paracetamol administrerades 1 timme före lixisenatid.

Baserat på dessa resultat krävs ingen dosjustering av paracetamol. Den observerade fördröjningen av t_{max} när paracetamol administreras 1-4 timmar efter lixisenatid ska dock beaktas när snabbt insättande effekt av paracetamol krävs.

Perorala preventivmedel

Efter administrering av en singeldos av ett peroralt preventivmedel (etinylestradiol 0,03 mg/levonorgestrel 0,15 mg) 1 timme före eller 11 timmar efter 10 µg lixisenatid, var C_{max} , AUC, $t_{1/2}$ och t_{max} för etinylestradiol och levonorgestrel oförändrade.

Vid administrering av det perorala preventivmedlet 1 timme före eller 4 timmar efter lixisenatid påverkades inte AUC och $t_{1/2}$ för etinylestradiol och levonorgestrel. Däremot minskade C_{max} för etinylestradiol med 52 % respektive 39 % och C_{max} för levonorgestrel minskade med 46 % respektive 20 % samtidigt som medianvärdet för t_{max} fördröjdes med 1 till 3 timmar.

Minskningen av C_{max} har begränsad klinisk relevans och ingen dosjustering av perorala preventivmedel krävs.

Atorvastatin

När lixisenatid 20 µg och atorvastatin 40 mg administrerades samtidigt på morgonen i 6 dagar, påverkades inte exponeringen för atorvastatin, medan C_{max} minskade med 31 % och t_{max} fördröjdes med 3,25 timmar.

Ingen sådan ökning av t_{max} observerades när atorvastatin administrerades på kvällen och lixisenatid på morgonen men AUC och C_{max} för atorvastatin ökade med 27 % respektive 66 %.

Dessa förändringar är inte kliniskt relevanta och därför krävs ingen dosjustering av atorvastatin vid samtidig administrering med lixisenatid.

Warfarin och andra kumarinderivat

Efter samtidig administrering av warfarin 25 mg med upprepad dosering av lixisenatid 20 µg, påverkades inte AUC eller INR (International Normalised Ratio) medan C_{max} reducerades med 19 % och t_{max} fördröjdes med 7 timmar.

Baserat på dessa resultat krävs ingen dosjustering av warfarin vid samtidig administrering med lixisenatid. Det rekommenderas dock att INR följs noggrant hos patienter som får warfarin och/eller kumarinderivat, vid initiering eller avslutande av behandling med lixisenatid.

Digoxin

Efter samtidig administrering av lixisenatid 20 µg och digoxin 0,25 mg vid jämviktskoncentration, påverkades inte AUC för digoxin. T_{max} för digoxin fördröjdes med 1,5 timmar och C_{max} reducerades med 26 %.

Baserat på dessa resultat krävs ingen dosjustering av digoxin vid samtidig administrering med lixisenatid.

Ramipril

Efter samtidig administrering av lixisenatid 20 mikrogram och ramipril 5 mg under 6 dagar ökade AUC för ramipril med 21 % medan C_{max} minskade med 63 %. AUC och C_{max} för den aktiva metaboliten (ramiprilat) påverkades inte. T_{max} för ramipril och ramiprilat fördröjdes med ca 2,5 timmar.

Baserat på dessa resultat krävs ingen dosjustering av ramipril när det administreras samtidigt med lixisenatid.

Graviditet

Fertila kvinnor

Suliqua rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Graviditet

Det finns inga data från kliniska studier av användning av Suliqua, insulin glargin eller lixisenatid hos gravida kvinnor.

En stor mängd data på gravida kvinnor (över 1000 fullbordade graviditeter) med insulin glargin tyder inte på missbildningar eller fetal/neonatal toxicitet orsakad av insulin glargin. Djurstudier tyder inte på någon reproduktionstoxicitet för insulin glargin.

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av lixisenatid hos gravida kvinnor. Djurstudier med lixisenatid har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Suliqua rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt huruvida insulin glargin eller lixisenatid utsöndras i bröstmjolk hos människa. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Suliqua.

Fertilitet

Djurstudier med lixisenatid eller insulin glargin tyder inte på direkt skadliga effekter med avseende på fertilitet.

Trafik

Suliqua har ingen eller försumbar påverkan på förmågan att köra eller använda maskiner. Patientens koncentrations- och reaktionsförmåga kan försämrats till följd av hypoglykemi eller hyperglykemi eller exempelvis till följd av nedsatt synförmåga. Detta kan innebära en risk i situationer där denna förmåga är särskilt viktig (t.ex. när man kör bil eller använder maskiner).

Patienterna bör uppmanas att försöka undvika hypoglykemi under bilkörning och maskinanvändning. Detta gäller särskilt för patienter som har försvagade varningssignaler för hypoglykemi eller saknar varningssignaler, och för dem som ofta har episoder med hypoglykemi. Under dessa omständigheter bör man överväga om det är lämpligt att köra bil eller använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats vid behandling med Suliqua var hypoglykemi och gastrointestinala biverkningar (se avsnittet "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan).

Lista med biverkningar i tabellform

Följande associerade biverkningar från kliniska studier, klassificerade efter organsystem och i minskande frekvensordning, listas nedan (mycket vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; sällsynt $\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$; mycket sällsynt; $< 1/10\,000$, ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom respektive frekvensgrupp redovisas biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Rapporterade biverkningar

Klassificering av organsystem	Frekvens				
	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Nasofaryngit Övre luftvägsinfektion		
Immunsystemet			Urtikaria		
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi				
Centrala och perifera nervsystemet		Yrsel	Huvudvärk		
Magtarmkanalen		Illamående Diarré Kräkningar	Dyspepsi Buksmärta	Fördröjd magsäckstömning	
Lever och gallvägar			Kolelitis Kolecystit		
Hud och subkutan vävnad					Kutan amyloidos Lipodystrofi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Reaktioner vid injektionsstället	Trötthet		

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypoglykemi

Tabellen nedan beskriver frekvensen av dokumenterad symtomatisk hypoglykemi ($\leq 3,9$ mmol/l) och svår hypoglykemi för både Suliqua och jämförelseläkemedlet***.

Tabell 2: Dokumenterade symtomatiska eller svåra hypoglykemiska biverkningar

		Insulin-naiva patienter			Byte från basinsulin		Byte från GLP-1 receptoragonist***	
		Suliqua	Insulin glargin	Lixisenatid	Suliqua	Insulin glargin	Suliqua	GLP-1 receptoragonist***
N		469	467	233	365	365	255	256
Dokumenterad symtomatisk hypoglykemi*								
	Patienter med händelse, n (%)	120 (25,6%)	110 (23,6%)	15 (6,4%)	146 (40,0%)	155 (42,5%)	71 (27,8%)	6 (2,3%)
	Händelser per patient år, n	1,44	1,22	0,34	3,03	4,22	1,54	0,08
Svår hypoglykemi**								
	Händelser per patient år, n	0	<0,01	0	0,02	<0,01	<0,01	0
* Dokumenterad symtomatisk hypoglykemi var en händelse vid vilken typiska symtom på hypoglykemi åtföljdes av uppmätt plasmaglukoskoncentration på ≤ 3.9 mmol/l.								
** Svår symtomatisk hypoglykemi var en händelse som krävde aktiv hjälp från en annan person för att ge kolhydrater, glukagon eller andra återupplivande åtgärder.								
*** Liraglutid, exenatid BID (två gånger dagligen) eller långsam frisläppning, dulaglutid eller albiglutid								

Gastrointestinala besvär

Gastrointestinala biverkningar (illamående, kräkningar och diarré) var frekvent rapporterade biverkningar under behandlingsperioden. Hos patienter som behandlades med Suliqua var förekomsten av illamående, kräkningar och diarré relaterat till behandling 8,4%, 2,2% respektive 2,2%. Gastrointestinala biverkningar var huvudsakligen lindriga och av övergående art.

Immunsystemet

Allergiska reaktioner (urtikaria) som möjligen är associerade med Suliqua har rapporterats hos 0,3 % av patienterna. Fall av generaliserad allergisk reaktion inklusive anafylaktisk reaktion och angioödem har rapporterats under tiden som insulin glargin respektive lixisenatid marknadsförts.

Immunogenicitet

Administrering av Suliqua kan orsaka bildning av antikroppar mot insulin glargin och/eller lixisenatid.

Förekomsten av antikroppsbildning mot insulin glargin var 21% respektive 26,2%. Hos ca 93% av patienterna uppvisade antikroppar mot insulin glargin korsreaktivitet med humaninsulin. Förekomsten av antikroppsbildning mot lixisenatid var ca 43%. Varken antikroppsstatus mot insulin glargin eller lixisenatid hade någon kliniskt relevant inverkan på säkerhet eller effekt.

Hud och subkutan vävnad

Lipodystrofi och kutan amyloidos kan uppträda i injektionsområdet och fördröja den lokala insulinabsorptionen. Kontinuerlig växling av injektionsställe inom det angivna injektionsområdet kan bidra till att minska eller förhindra dessa reaktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Reaktioner vid injektionsstället

Vissa patienter (1,7%) som använder insulininnehållande behandling, inklusive Suliqua, har upplevt erytem, lokalt ödem och klåda vid injektionsstället.

Hjärtfrekvens

Ökning av hjärtfrekvens har rapporterats vid användning av GLP1-receptoragonister och en övergående ökning sågs även i vissa studier med lixisenatid. Ingen ökning av den genomsnittliga hjärtfrekvensen sågs i någon av alla fas 3-studier med Suliqua.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Hypoglykemi och gastrointestinala biverkningar kan utvecklas om patienten får en högre dos av Suliqua än vad som behövs.

Lindrig hypoglykemi kan vanligen åtgärdas genom intag av kolhydrater. Justering av dosering, måltidsmönster eller fysisk aktivitet kan bli nödvändigt. Allvarigare hypoglykemiska episoder med koma, kramper eller neurologiska störningar kan behandlas med glukagon eller koncentrerad intravenös glukos. Fortsatt kolhydratintag och observation rekommenderas för att förhindra återfall.

I fall av gastrointestinala biverkningar ska lämplig understödjande behandling initieras enligt patientens kliniska tecken och symtom.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Suliqua är en kombinationsprodukt av två aktiva substanser med komplementära verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen: insulin glargin, en basinsulinanalog (med huvudsaklig effekt på fasteplasmaglukos), och lixisenatid, en GLP-1-receptoragonist (med huvudsaklig effekt på postprandiell plasmaglukos).

Insulin glargin

Den primära effekten av insulin, inklusive insulin glargin, är reglering av glukosmetabolismen. Insulin och dess analoger sänker blodsockernivåerna genom att stimulera ett perifert glukosupptag, särskilt i skelettmuskulatur och fettväv, samt genom att hämma glukosproduktionen i levern. Insulin hämmar lipolys i fettceller, hämmar proteolys och ökar proteinsyntesen.

Lixisenatid

Lixisenatid är en GLP-1 receptoragonist. GLP-1-receptorn är målet för nativt GLP-1, ett endogent inkretinhormon som förstärker den glukosberoende insulininsöndringen från betacellerna i pankreas och undertrycker glukagonsekretionen från alfaceller i pankreas.

Lixisenatid stimulerar insulininsöndring vid förhöjt blodglukos men inte vid normoglykemi, vilket begränsar riskerna för hypoglykemi. Parallellt undertrycks glukagonsekretion. I fall av hypoglykemi bevaras glukagons räddningsmekanism.

En injektion lixisenatid före måltid fördröjer magsäckstömningen och minskar därmed hastigheten med vilken glukos från intagen måltid kommer ut i cirkulationen.

Farmakodynamisk effekt

Suliqua

Kombinationen av insulin glargin och lixisenatid har ingen påverkan på insulin glargins farmakokinetik. Kombinationen insulin glargin+lixisenatids påverkan på lixisenatids farmakokinetik har inte studerats i fas 1-studier.

Insulin glargin som ges ensamt har en relativt konstant tid-koncentrationsprofil utan någon uttalad topp över 24 timmar. I linje med detta sågs en liknande profil avseende glukosutnyttjande per tidsenhet då kombinationen insulin glargin och lixisenatid gavs.

Anslagstiden för alla insuliner, inklusive Suliqua, kan variera mellan och inom individer.

Insulin glargin

I kliniska studier med insulin glargin (100 enheter/ml) var den glukossänkande effekten av intravenöst administrerat insulin glargin ungefär lika stor vid samma dos som för humant insulin.

Lixisenatid

I en 28 dagars placebokontrollerad studie på patienter med diabetes typ 2 minskade 5-20 µg lixisenatid de postprandiella blodglukosvärdena statistiskt signifikant, efter frukost, lunch och kvällsmat.

Magsäckstömning

Efter en standardiserad och märkt testmåltid, i ovan refererad studie, bekräftades att lixisenatid förlångsamar magsäckstömningen och därigenom minskar den postprandiella glukosabsorptionen. Effekten på magsäckstömningen kvarstod vid studieslut.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av Suliqua på glykemisk kontroll utvärderades i tre randomiserade kliniska studier på patienter med diabetes typ 2:

- Som tillägg till metformin [insulinnaiva]
- Byte från basinsulin
- Byte från GLP-1 receptoragonist

I båda de kliniska studierna med aktiva kontroller gav Suliqua kliniskt och statistiskt signifikanta förbättringar av hemoglobin A1c (HbA1c).

Att nå lägre HbA1c-nivåer och större HbA1c-minskning ökade inte hypoglykemifrekvensen hos kombinationsbehandling gentemot insulin glargin ensamt (se avsnitt Biverkningar).

I den kliniska studien av Suliqua som tillägg till metformin påbörjades behandlingen vid 10 dossteg (10 enheter insulin glargin och 5 µg lixisenatid). I den kliniska studien där byte gjordes från basinsulin var startdosen 20 dossteg (20 enheter insulin glargin och 10 µg lixisenatid) eller 30 dossteg (30 enheter insulin glargin och 10 µg lixisenatid), se avsnitt Dosering, beroende på tidigare insulindos.

I båda studierna titrerades dosen en gång per vecka, baserat på egenuppmätta fasteplasmaglukosvärden.

Tillägsbehandling i kombination med metformin [insulinnaiva]

Klinisk studie på patienter med diabetes typ 2, otillräckligt kontrollerade med peroral glukossänkande behandling (OAD)

Totalt 1170 patienter med diabetes mellitus typ 2 randomiserades i en öppen 30-veckors studie med aktiva kontroller för att utvärdera Suliquas effekt och säkerhet jämfört med de individuella substanserna, insulin glargin (100 enheter/ml) och lixisenatid (20 µg).

Patienter med diabetes mellitus typ 2, behandlade med endast metformin eller metformin med tillägg av ett andra peroralt glukossänkande läkemedel såsom sulfonureid eller glinid eller en SGLT-2-hämmare eller en dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare och som tidigare varit otillräckligt behandlade (HbA1c-intervall 7,5-10% för patienter som tidigare fått metformin enbart och 7-9% för patienter som tidigare fått metformin och ett andra peroralt glukossänkande läkemedel) gick in i en 4-veckors initieringsfas. Under denna fas optimerades metforminbehandlingen och eventuell behandling med andra OAD avbröts. I slutet av initieringsfasen randomiserades de patienter som fortfarande var otillräckligt kontrollerade (HbA1c 7-10%) till antingen Suliqua, insulin glargin eller lixisenatid. Av de 1479 patienter som startade initieringsfasen randomiserades 1170. Huvudskälet till att inte randomiseras var att patienten hade ett fasteplasmaglukosvärde >13,9 mmol/l och HbA1c <7% eller >10% vid slutet av initieringsfasen.

Den randomiserade populationen med diabetes typ 2 hade följande karaktäristika: medelåldern var 58,4 år, majoriteten (57,1 %) var mellan 50 och 64 år, och 50,6 % var män. Det genomsnittliga utgångsvärdet för BMI var 31,7 kg/m², där 63,4 % av patienterna hade ett BMI ≥30 kg/m². Patienterna hade i medeltal haft diabetes i cirka 9 år. Metformin var en obligatorisk bakgrundsbehandling och 58 % av patienterna erhöll ett andra peroralt glukossänkande läkemedel vid screening, som för 54% av patienterna var en sulfonureid.

Vid vecka 30 visade Suliqua statistiskt signifikanta förbättringar av HbA1c (p-värde <0,0001) jämfört med de enskilda substanserna. I en fördefinierad analys av detta primära effektmått var de observerade skillnaderna i linje med hänsyn till utgångsvärdet för HbA1c (<8 % eller ≥8 %) eller OAD-användning vid utgångsläget (metformin enbart eller metformin samt ett andra OAD.)

Se tabell och figur nedan för studiens övriga effektmått.

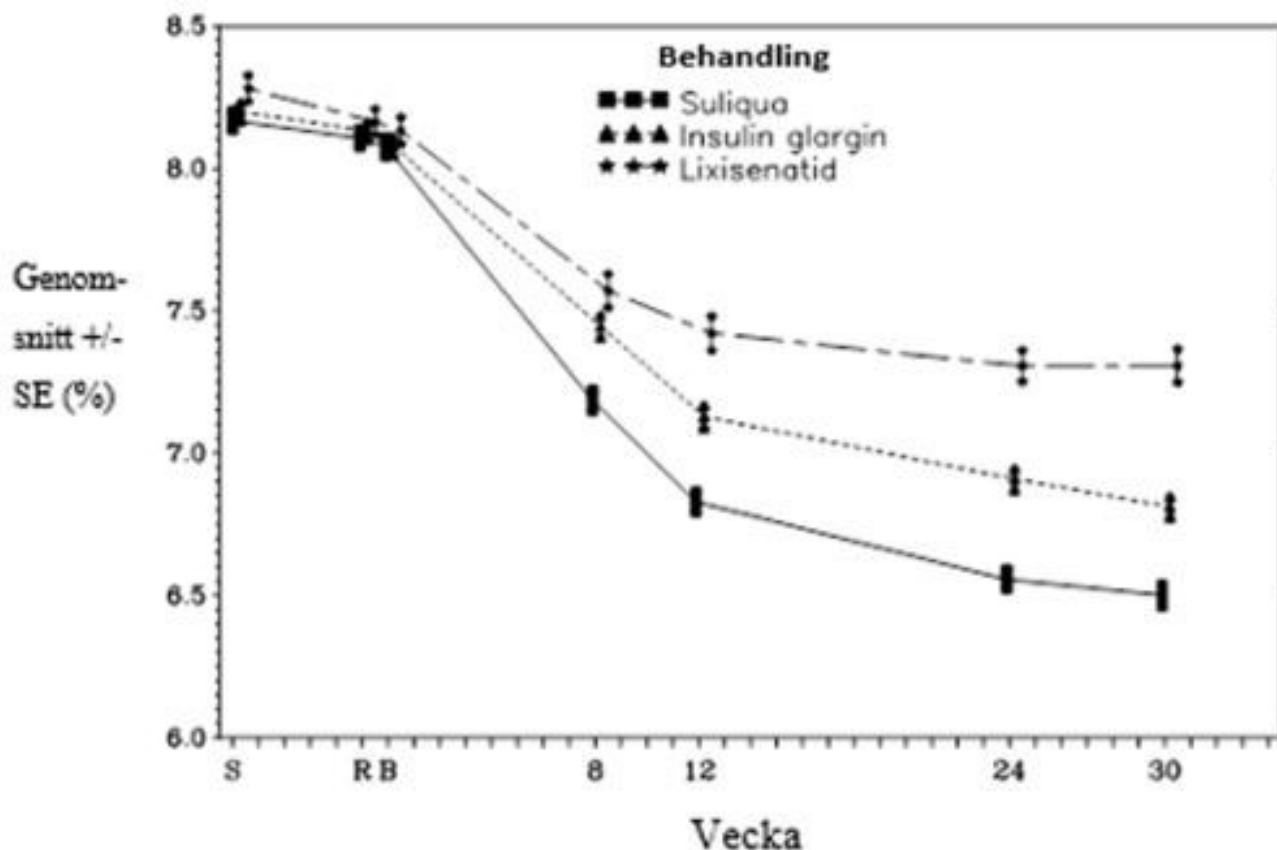
Tabell 3: Resultat vid vecka 30 – Tillägsbehandling till metformin (mITT-population; Modified Intention-To-Treat: modifierad avsikt att behandla)

	Suliqua	Insulin glargin	Lixisenatid
Antal försökspersoner (mITT)	468	466	233
HbA1c (%)			
Utgångsvärde (genomsnitt efter initieringsfas)	8,1	8,1	8,1

Studieslut (genomsnitt)	6,5	6,8	7,3
Genomsnittlig skillnad från utgångsvärdet beräknat med minsta kvadratmetoden	-1,6	-1,3	-0,9
Skillnad mot insulin glargin [95% konfidensintervall] (p-värde)		-0,3 [-0,4, -0,2] (<0,0001)	
Skillnad mot lixisenatid [95% konfidensintervall] (p-värde)			-0,8 [-0,9, -0,7] (<0,0001)
Antal patienter (%) som når HbA1c <7% vid vecka 30*	345 (74%)	277 (59%)	77 (33%)
Fasteplasmaglukos (mmol/l)			
Utgångsvärde (genomsnitt)	9,88	9,75	9,79
Studieslut (genomsnitt)	6,32	6,53	8,27
Genomsnittlig skillnad från utgångsvärdet beräknat med minsta kvadratmetoden	-3,46	-3,27	-1,50
Genomsnittlig skillnad mot glargin beräknat med minsta kvadratmetoden [95% konfidensintervall] (p-värde)		-0,19 [-0,420 till 0,038] (0,1017)	
Genomsnittlig skillnad mot lixisenatid beräknat med minsta kvadratmetoden [95% konfidensintervall] (p-värde)			-1,96 [-2,246 till -1,682] (<0,0001)
2-timmars postprandiellt glukos (mmol/l)**			
Genomsnittligt utgångsvärde	15,19	14,61	14,72
Studieslut (genomsnitt)	9,15	11,35	9,99
Skillnad från utgångsvärdet beräknat med minsta kvadratmetoden	-5,68	-3,31	-4,58
Genomsnittlig skillnad mot glargin beräknat med minsta kvadratmetoden [95% konfidensintervall]		-2,38 (-2,79 till -1,96)	
Genomsnittlig skillnad mot lixisenatid beräknat			-1,10 (-1,63 till -0,57)

med minsta kvadratmetoden [95% konfidensintervall]			
Genomsnittlig kroppsvikt (kg)			
Genomsnittligt utgångsvärde	89,4	89,8	90,8
Genomsnittlig skillnad från utgångsvärdet beräknat med minsta kvadratmetoden	-0,3	1,1	-2,3
Jämförelse mot insulin glargin [95% konfidensintervall] (p-värde)		-1,4 [-1,9 till -0,9] ($<0,0001$)	
Jämförelse mot lixisenatid [95% konfidensintervall]*			2,01 [1,4 till 2,6]
Antal (%) patienter som når HbA1c <7% utan ökning i kroppsvikt vid vecka 30	202 (43,2%)	117 (25,1%)	65 (27,9%)
Proportionell skillnad mot insulin glargin [95% konfidensintervall] (p-värde)		18,1 [12,2 till 24,0] ($<0,0001$)	
Proportionell skillnad mot lixisenatid [95% konfidensintervall]*			15,2 [8,1 till 22,4]
Insulin glargin daglig dos			
Genomsnittlig insulin-dos vid vecka 30 enl minsta kvadratmetoden	39,8	40,5	NA
*Ej inkluderade i den fördefinierade testproceduren för nedtrappning. **Postprandiellt plasmaglukos efter 2 timmar minus glukosvärdet före måltid			

Figur 1: Genomsnittligt HbA1c (%) vid besök under 30-veckors randomiserad behandlingsperiod - MITT population



Patienter i Suliqua-gruppen rapporterade en statistiskt signifikant ytterligare minskning i medelprofilen vid 7-punktsmätning av självmonitorerad plasmaglukos (SMPG) från utgångsvärde till vecka 30 (-3,35 mmol/l), jämfört med patienter i insulin glargin-gruppen (-2,66 mmol/l; skillnad -0,69 mmol/l) och patienter i lixisenatid-gruppen (-1,95 mmol/l; skillnad -1,40 mmol/l) ($p < 0,0001$ för båda jämförelserna). Vid alla tidpunkter var medelplasmaglukosvärden vid tidpunkten 30 veckor lägre i Suliqua-gruppen än i både insulin glargin-gruppen och lixisenatid-gruppen. Det enda undantaget var värdet före frukost, som var liknande mellan Suliqua-gruppen och insulin glargin-gruppen.

Byte från basinsulin

Klinisk studie på patienter med diabetes typ 2, otillräckligt kontrollerade med basinsulin

Totalt 736 patienter med diabetes typ 2 deltog i en randomiserad 30 veckor lång öppen, tvåarmad multicenterstudie med aktiva kontroller och parallella grupper. Studien utvärderade Suliquas effekt och säkerhet jämfört med insulin glargin (100 enheter/ml).

Patienter hade vid screening diabetes typ 2, hade behandlats med basinsulin i minst 6 månader med en stabil daglig dos mellan 15 och 40 IE enbart eller kombinerat med ett eller två OAD (metformin eller en sulfonureid eller en glinid, SGLT-2 hämmare eller en DPP-4-hämmare), hade ett HbA1c mellan 7,5 % och 10 % (genomsnittligt HbA1c 8,5 % vid screening) och ett fasteplasmaglukos mindre än eller lika med 10,0 mmol/l eller 11,1 mmol/l beroende på tidigare diabetesbehandling.

Efter screening påbörjade behöriga patienter ($n=1018$) en 6 veckors initieringsperiod där de kvarstod på, alternativt bytte till behandling med, insulin glargin, i det fall de tidigare stod på ett annat basinsulin. Deras insulindos titrerades/stabiliserades och de som tidigare stått på metformin fortsatte med detta. Eventuella andra OAD sattes ut.

Patienter som vid slutet av initieringsperioden hade ett HbA1c mellan 7 och 10% , fasteplasmaglukos $\leq 7,77$ mmol/l och en daglig dos insulin glargin om 20 till 50 enheter randomiserades till antingen Suliqua ($n=367$) eller insulin glargin ($n=369$).

Denna population med diabetes typ 2 hade följande karaktäristika: medelåldern var 60,0 år, där majoriteten (56,3 %) var mellan 50 och 64 år, och 53,3 % var kvinnor. Genomsnittligt utgångsvärde för BMI var 31,1 kg/m², där 57,3 % av patienterna hade ett BMI ≥ 30 kg/m². Patienterna hade i medeltal haft diabetes i cirka 12 år och den genomsnittliga tiden för tidigare basinsulinbehandling var ca 3 år. Vid screening fick 64,4 % av patienterna insulin glargin som basinsulin och 95% erhöll samtidigt minst ett andra peroralt glukossänkande läkemedel.

Vid vecka 30 visade Suliqua statistiskt signifikant förbättring av HbA1c (p-värde <0,0001) jämfört med insulin glargin.

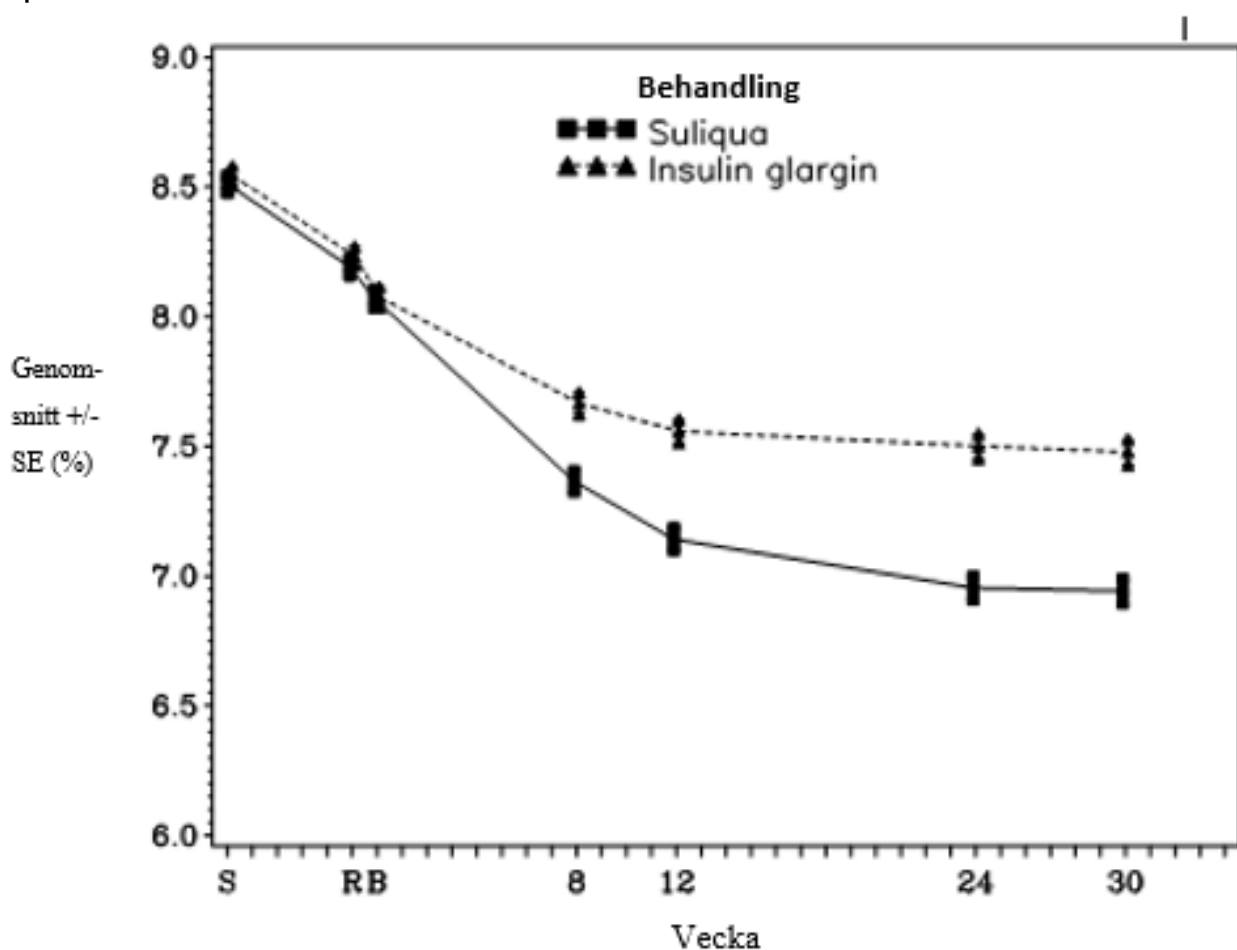
Se tabell och figur nedan för studiens övriga effektmått.

Tabell 4: Resultat vid vecka 30 - Studiepopulation: Patienter med diabetes typ 2, otillräckligt kontrollerade med basinsulin (mITT: modified intention-to-treat)

	Suliqua	Insulin glargin
Antal försökspersoner (mITT)	366	365
HbA1c (%)		
Utgångsvärde (genomsnitt; efter initieringsfas)	8.1	8.1
Studieslut (genomsnitt)	6.9	7.5
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet beräknat med minsta kvadratmetoden	-1.1	-0.6
Skillnad mot insulin glargin [95% konfidensintervall] (p-värde)	-0.5 [-0.6, -0.4] (<0.0001)	
Patienter [n (%)] som når HbA1c < 7% vid vecka 30*	201 (54,9%)	108 (29,6%)
Fasteplasmaglukos (mmol/l)		
Utgångsvärde (genomsnitt)	7,33	7,32
Studieslut (genomsnitt)	6,78	6,69
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet beräknat med minsta kvadratmetoden	-0,35	-0,46
Skillnad mot insulin glargin [95% konfidensintervall]	0,11 (-0,21 till 0,43)	
2 timmars PPG (mmol/L)**		
Utgångsvärde (genomsnitt)	14,85	14,97
Studieslut (genomsnitt)	9,91	13,41
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet beräknat med minsta kvadratmetoden	-4,72	-1,39
Genomsnittlig skillnad mot glargin beräknat med minsta kvadratmetoden [95% konfidensintervall]	-3,33 (-3,89 till -2,77)	
Genomsnittlig kroppsvikt (kg)		
Utgångsvärde (genomsnitt)	87,8	87,1

Genomsnittlig förändring från utgångsvärde beräknat med minsta kvadratmetoden	-0,7	0,7
Jämförelse mot insulin glargin [95% konfidensintervall] (p-värde)	-1,4 [-1,8 till -0,9] ($<0,0001$)	
Antal (%) patienter som når HbA1c < 7% utan ökad kroppsvikt vid vecka 30	125 (34,2%)	49 (13,4%)
Proportionell skillnad mot insulin glargin [95% konfidensintervall] (p-värde)	20,8 [15,0 till 26,7] ($<0,0001$)	
Dygnsdos insulin glargin		
Utgångsvärde (genomsnitt)	35,0	35,2
Effektmått (genomsnitt)	46,7	46,7
Genomsnittlig förändring av insulindos vid vecka 30 beräknat med minsta kvadratmetoden	10,6	10,9
*Ej inkluderade i den fördefinierade testproceduren för nedtrappning.		
**Postprandiellt plasmaglukos efter 2 timmar minus glukosvärdet före måltid		

Figur 2: Genomsnittligt HbA1c (%) vid besök under 30-veckors randomiserad behandlingsperiod - MITT population



Byte från GLP-1 receptoraagonist

Klinisk studie i patienter med diabetes typ 2, otillräckligt kontrollerade med GLP-1 receptagonist

Effekten och säkerheten för Suliqua jämfört med inför studien oförändrad GLP-1 receptagonistbehandling studerades i en 26-veckors, randomiserad, öppen studie. Studien inkluderade 514 patienter med otillräckligt kontrollerad typ 2 diabetes mellitus (HbA1c-värde på 7% till 9% båda inkluderande) som behandlats i minst 4 månader med liraglutid eller exenatid eller i minst 6 månader med dulaglutid, albiglutid eller långtidsverkande exenatid, alla vid maximal tolererad dos, och metformin ensamt eller i kombination med pioglitazon, en SGLT-2 hämmare eller både och. Lämpliga patienter randomiserades till att få antingen Suliqua eller till att fortsätta sin tidigare behandling med GLP-1 receptagonist, bägge i kombination med sina tidigare perorala anti-diabetesbehandlingar.

Vid screening behandlades 59,7% av försökspersonerna med en eller två gånger dagligen GLP-1 receptagonist, och 40,3% fick GLP-1 receptagonist en gång per vecka. Vid screening behandlades 6,6% av försökspersonerna med pioglitazon och 10,1% en SGLT-2 hämmare i kombination med metformin. Studiepopulationen hade följande egenskaper: medelåldern var 59,6 år, 52,5% av försökspersonerna var män. Genomsnittlig diabetesduration var 11 år, genomsnittlig duration av tidigare GLP-1 receptagonistbehandling var 1,9 år, genomsnittligt BMI var ca. 32,9 kg/m², genomsnittligt eGFR var 87,3 ml/min/1,73 m² och 90,7% av patienterna hade ett eGFR-värde ≥60 ml/min.

Vid vecka 26 visade Suliqua statistiskt signifikant förbättring av HbA1c (p <0,0001). En förutbestämd analys uppdelad på subtyp av GLP-1 receptagonist (en/två gånger dagligen eller veckovis dosering) som användes vid screening visade att förändringen av HbA1c i vecka 26 var liknande för varje subgrupp och i linje med den primära analysen för den övergripande populationen. Den dagliga genomsnittliga dosen Suliqua vid vecka 26 var 43,5 dossteg.

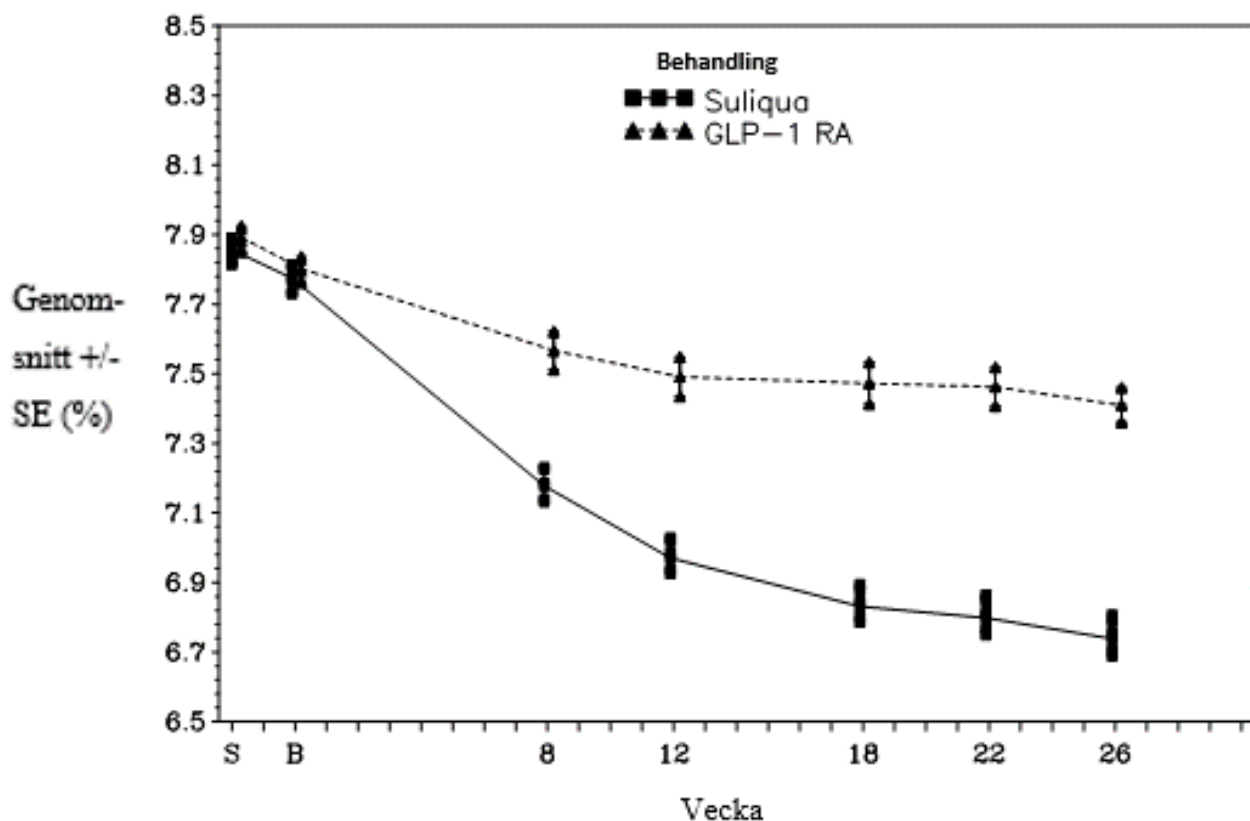
Se tabell och figur nedan för studiens övriga effektmått.

Tabell 5: Resultat vid 26 veckor – Studie diabetes typ 2, okontrollerad med GLP-1 receptagonist mITT population

	Suliqua	GLP-1 receptagonist*
Antal försökspersoner (mITT)	252	253
HbA1c (%)		
Utgångsvärde (genomsnitt; efter initieringsfas)	7,8	7,8
Studieslut (genomsnitt)	6,7	7,4
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet beräknat med minsta kvadratmetoden	-1,0	-0,4
Skillnad mot GLP-1 receptagonist [95% konfidensintervall] (p-värde)	-0,6 [-0,8, -0,5] (<0,0001)	
Patienter [n (%)] som når HbA1c < 7% vid vecka 26	156 (61,9%)	65 (25,7%)
Proportionell skillnad (95% konfidensintervall) mot GLP-1 receptagonist	36,1% (28,1% till 44%)	

p-värde	<0,0001	
Fasteplasmaglukos (mmol/L)		
Utgångsvärde (genomsnitt)	9,06	9,45
Studieslut (genomsnitt)	6,86	8,66
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet beräknat med minsta kvadratmetoden	-2,28	-0,60
Skillnad mot GLP-1 receptoragonist [95% konfidensintervall] (p-värde)	-1,67 (-2,00 till -1,34) (<0,0001)	
2 timmars PPG (mmol/L)**		
Utgångsvärde (genomsnitt)	13,60	13,78
Studieslut (genomsnitt)	9,68	12,59
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet beräknat med minsta kvadratmetoden	-4,0	-1,11
Skillnad från utgångsvärdet beräknat med minsta kvadratmetoden mot GLP-1 recept oragonist (genomsnitt) [95% konfidensintervall] (p-värde)	-2,9 (-3,42 till -2,28) (<0,0001)	
Genomsnittlig kroppsvikt (kg)		
Utgångsvärde (genomsnitt)	93,01	95,49
Genomsnittlig förändring från utgångsvärdet beräknat med minsta kvadratmetoden	1,89	-1,14
Jämförelse mot GLP-1 receptoragon ist [95% konfidensintervall] (p-värde)	-3,03 (2,417 till 3,643) (<0,0001)	
* Liraglutid, exenatid BID (två gånger dagligen) eller långsam frisläppning, dulaglutid eller albiglutid		
**2 timmars PPG minus glukosvärdet innan måltid		

Figur 3: Genomsnittligt HbA1c (%) vid besök under 26-veckors randomiserad behandlingsperiod – MITT population



Samtidig användning av Suliqua med SGLT-2 hämmare (SGLT2i)

Samtidig användning av Suliqua med SGLT2i stöds av subgruppsanalyser från tre fas 3-randomiserade kliniska studier (119 patienter med kombinationen insulin glargin/lixisenatid med fast doseringsförhållande [fixed ratio combination, FRC] som också fick SGLT2i).

En studie som utfördes i Europa och Nordamerika inkluderade data från 26 patienter (10,1%) som samtidigt fick insulin glargin/lixisenatid FRC, metformin och en SGLT2i. Ytterligare två fas 3-studier från det dedikerade japanska kliniska utvecklingsprogrammet som utfördes i patienter som inte nådde tillräcklig glykemisk kontroll med OADs bidrog med data för 59 patienter (22,7%) respektive 34 patienter (21,1%), som samtidigt fick SGLT2i och insulin glargin/lixisenatid FRC.

Data från dessa tre studier visar att insättning av Suliqua till patienter som är otillräckligt kontrollerade med behandling inkluderat SGLT2i leder till förbättrad förändring i HbA1c jämfört med kontrollerna (insulin glargin, lixisenatid, liraglutid, exenatid BID (två gånger dagligen) eller långsam frisläppning, dulaglutid eller albiglutid). Det fanns ingen ökad risk för hypoglykemi och inga relevanta skillnader i den övergripande säkerhetsprofilen hos SGLT2i-användare jämfört med icke-användare.

Studier för att utvärdera kardiovaskulära långtidseffekter

Insulin glargins och lixisenatids kardiovaskulära säkerhet har fastställts i ORIGIN- respektive ELIXA-studierna. Ingen studie för att specifikt utvärdera kardiovaskulära effekter av Suliqua har genomförts.

Insulin glargin

ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargin INtervention) var en öppen, randomiserad studie 12 537 patienter som jämförde insulin glargin 100 enheter mot standardbehandling vid tid till första inträffandet av allvarlig kardiovaskulär händelse, definierat som det sammansatta måttet av kardiovaskulär (KV) död, icke-dödlig hjärtinfarkt samt icke-dödlig stroke. Medianlängden för studieuppföljning var 6,2 år. Incidensen var liknande mellan insulin glargin 100 enheter och standardbehandling i ORIGIN [riskratio (95% KI) för allvarlig kardiovaskulär händelse; 1,02 (0,94; 1,11)].

Lixisenatid

ELIXA var en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad, multinationell studie som utvärderade KV händelser under behandling med lixisenatid hos patienter (n=6068) med diabetes mellitus typ 2 efter ett nyligt akut koronart syndrom. Det primära sammansatta effektmåttet var tid till inträffande av någon av följande händelser: KV död, icke-dödlig hjärtinfarkt, icke-dödlig stroke samt sjukhusinläggning på grund av instabil angina. Medianlängden för uppföljning var 25,8 månader i lixisenatidgruppen respektive 25,7 månader i placebogruppen.

Incidensen av det primära effektmåttet var jämförbar i lixisenatid (13,4%) och placebogrupporna (13,2%): riskratio (HR) för lixisenatid gentemot placebo var 1,017, med ett associerat 2-sidigt 95% konfidensintervall (KI) på 0,886 till 1,168.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Suliqua vid diabetes typ 2 för alla grupper av den pediatrika populationen (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Mängdförhållandet insulin glargin/lixisenatid har ingen relevant inverkan på farmakokinetiken av insulin glargin och lixisenatid i Suliqua.

Efter subkutan administrering av insulin glargin/lixisenatid kombinationer till patienter med diabetes typ 1, visade insulin glargin ingen uttalad topp. Exponering för insulin glargin efter administrering av kombinationen insulin glargin/lixisenatid var 86-88 % jämfört med administrering av separata simultana injektioner av insulin glargin och lixisenatid. Denna skillnad anses inte ha någon klinisk relevans.

Efter subkutan administrering av insulin glargin/lixisenatid-kombinationer till patienter med diabetes typ 1, var medianvärdet för lixisenatids $t_{\max}$ mellan 2,5 och 3,0 timmar. AUC var jämförbar, en liten minskning av lixisenatids $C_{\max}$ på 22-34 % förelåg dock jämfört med administrering av separata simultana injektioner av insulin glargin och lixisenatid. Denna skillnad sannolikt inte något kliniskt värde.

Det finns inga kliniskt relevanta skillnader i absorptionshastighet när lixisenatid som monoterapi administreras subkutan i buk, överarm eller lår.

Distribution

Insulin glarginns skenbara distributionsvolym (V_z/F) efter subkutan administrering av kombinationer av insulin glargin/lixisenatid är cirka 1700 l.

Lixisenatid har en låg bindning till humana proteiner (55 %). Lixisenatids skenbara distributionsvolym (V_z/F) efter subkutan administrering av kombinationer av insulin glargin/lixisenatid är cirka 100 l.

Metabolism

En metabolismstudie på diabetespatienter som fick insulin glargin enbart tyder på att insulin glargin metaboliseras snabbt vid betakedjans terminala karboxylgrupp och bildar de aktiva metaboliterna M1 (21A-Gly-insulin) och M2 (21A-Gly-des-30B-Thr-insulin). I plasma cirkulerar huvudsakligen metaboliten M1. De farmakokinetiska och farmakodynamiska fynden tyder på att effekten av den subkutana injektionen med insulin glargin huvudsakligen baseras på exponeringen för M1.

Lixisenatid, som är en peptid, elimineras genom glomerulär filtration, åtföljt av tubulär reabsorption och efterföljande metabolisk nedbrytning, vilket resulterar i mindre peptider och aminosyror som återinförs i proteinmetabolismen.

Eliminering

Efter subkutan administrering av en kombination insulin glargin och lixisenatid som en singeldos, var genomsnittlig skenbart clearance (CL/F) för insulin glargin ca 120 l/tim.

Efter subkutan administrering av multipla doser Lixisenatid hos patienter med diabetes typ 2, var genomsnittlig terminal halveringstid ca 3 timmar och genomsnittlig skenbart clearance (CL/F) ca 35 l/tim.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Hos försökspersoner med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance, beräknat med Cockcroft-Gaults formel, 60-90 ml/min), måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-60 ml/min) och gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-30 ml/min) ökades AUC för lixisenatid med 46 %, 51 % respektive 87 %. Insulin glargin har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Insulinbehovet kan emellertid vara minskat hos patienter med nedsatt njurfunktion på grund av minskad insulinmetabolism.

Nedsatt leverfunktion

Eftersom lixisenatid huvudsakligen utsöndras genom njurarna har ingen farmakokinetisk studie hos patienter med akut eller kroniskt nedsatt leverfunktion utförts. Leverdysfunktion förväntas inte påverka lixisenatids farmakokinetik.

Insulin glargin har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Insulinbehovet kan emellertid vara minskat hos patienter med nedsatt leverfunktion på grund av minskad kapacitet för glukoneogenes och minskad insulinmetabolism.

Ålder, etnicitet, kön och kroppsvikt

Insulin glargin

Effekten av ålder, etnicitet, kön och kroppsvikt på insulin glargin farmakokinetik har inte utvärderats. I kontrollerade kliniska studier på vuxna med insulin glargin (100 enheter/ml) visade subgruppsanalyser utifrån ålder, etnicitet, kön inte på några skillnader i säkerhet och effekt.

Lixisenatid

Ålder har ingen kliniskt relevant inverkan på lixisenatids farmakokinetik. I en farmakokinetisk studie hos äldre icke-diabetiska försökspersoner, resulterade administrering av 20 mikrogram lixisenatid i en

genomsnittlig ökning av AUC för lixisenatid med 29 % hos den äldre populationen (11 försökspersoner i åldern 65-74 år och 7 försökspersoner ≥ 75 år) jämfört med 18 försökspersoner i åldern 18-45 år, vilket sannolikt var relaterat till minskad njurfunktion i gruppen med äldre.

Etniskt ursprung hade ingen kliniskt relevant inverkan på lixisenatids farmakokinetik baserat på farmakokinetiska studier på kaukasiska, japanska och kinesiska försökspersoner.

Kön har ingen kliniskt relevant inverkan på lixisenatids farmakokinetik.

Kroppsvikt har ingen kliniskt relevant inverkan på AUC för lixisenatid.

Immunogenicitet

I närvaro av antikroppar mot lixisenatid ökar lixisenatid-exponeringen och variabiliteten i exponeringen oansett dosnivå.

Pediatrisk population

Inga studier på barn och ungdomar under 18 år har gjorts med Suliqua.

Prekliniska uppgifter

Inga djurstudier för att utvärdera allmäntoxicitet, karcinogenicitet, gentoxicitet eller reproduktionseffekter har utförts med kombinationen insulin glargin och lixisenatid.

Insulin glargin

Säkerhetsdata från gängse studier visar inte någon säkerhetsrisk för människa baserat på studier av insulin glargin avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogen potential och reproduktionseffekter.

Lixisenatid

I 2-årsstudier på subkutan karcinogenicitet sågs icke-dödliga C-cellstyroidtumörer hos råttor och möss och anses orsakas av en icke-genotoxisk GLP-1-receptormedierad mekanism för vilken gnagare är särskilt känsliga. C-cellshyperplasi och adenom observerades vid alla dosnivåer hos råttor och NOAEL (no observed adverse effect level) kunde inte fastställas. Hos möss inträffade dessa nivåer vid ett över 9,3 faldigt exponeringsförhållande jämfört med exponering för människa vid terapeutisk dos. Icke-C-cellskarcinom observerades hos möss och C-cellskarcinom observerades hos råttor med ett ca 900-faldigt exponeringsförhållande jämfört med exponering för människa vid terapeutisk dos.

I 2-årsstudier på subkutan karcinogenicitet hos möss, observerades 3 fall av adenokarcinom i endometriet i medeldosgruppen med en statistiskt signifikant ökning, motsvarande ett 97-faldigt exponeringsförhållande. Ingen behandlingsrelaterad effekt observerades.

Djurstudier tydde inte på direkt skadliga effekter med hänsyn till manlig och kvinnlig fertilitet hos råttor. Reversibla testikulära och epidermala lesioner observerades hos hundar behandlade med lixisenatid. Inga relaterade effekter på spermiebildning observerades hos friska män. I embryo-fetala utvecklingsstudier observerades missbildningar, tillväxthämning, hämning av benbildning och effekter på skelettet hos råttor vid alla doser lixisenatid (5-faldigt exponeringsförhållande jämfört med exponering för människa) och hos kaniner vid höga doser lixisenatid (32-faldigt exponeringsförhållande jämfört med exponering för människa). Hos båda arterna observerades viss maternell toxicitet bestående av lågt födointag och

minskad kroppsvikt. Neonatal tillväxt minskade hos råttor av hankön som exponerades för höga doser lixisenatid under sen gestation och digivning. En lätt ökning av mortalitet hos ungarna observerades.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Suliqua 100 enheter/ml + 50 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

1 förfylld injektionspenna innehåller 300 enheter insulin glargin* och 150 mikrogram lixisenatid i 3 ml lösning.

1 ml innehåller 100 enheter insulin glargin och 50 mikrogram lixisenatid.

1 dossteg innehåller 1 enhet insulin glargin och 0,5 mikrogram lixisenatid

Suliqua 100 enheter/ml + 33 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

1 förfylld injektionspenna innehåller 300 enheter insulin glargin och 100 mikrogram lixisenatid i 3 ml lösning.

1 ml innehåller 100 enheter insulin glargin och 33 mikrogram lixisenatid.

1 dossteg innehåller 1 enhet insulin glargin och 0,33 mikrogram lixisenatid.

*Insulin glargin tillverkas genom rekombinant DNA-teknik i *Escherichia coli*.

Injektionspennans doseringsfönster visar antalet dossteg av Suliqua som ska injiceras.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml innehåller 2,7 milligram metakresol.

Förteckning över hjälpämnen

glycerol (85%), metionin, metakresol, zinkklorid, koncentrerad saltsyra (för pH justering), natriumhydroxid (för pH justering), vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Insulin, glargin

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

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules are exempted from environmental risk classification it should be remembered that these molecules may be biologically active.

Lixisenatid

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

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Even though biomolecules are exempted from environmental risk classification it should be remembered that these molecules may be biologically active.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Före första användning:

3 år.

Efter första användning: 28 dagar.

Efter första användning:

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i skydd mot kyla.

Får ej frysas.

Förvara ej med nål fastsatt.

Förvara pennan i skydd mot direkt värme eller direkt ljus. Skyddslocket måste sättas tillbaka på pennan efter varje injektion. Ljuskänsligt.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas eller förvaras i direktkontakt med frysack eller kylklamp.

Förvara den förfyllda injektionspennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnande, se avsnitt Hållbarhet.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Innan injektionspennan används första gången, måste den tas ut ur kylskåp och förvaras, vid högst 25 °C, i 1 till 2 timmar.

Cylinderampullen ska inspekteras före användning. Endast klar, färglös lösning, utan synliga fasta partiklar och med vattenlik konsistens får användas.

Suliqua får inte blandas med andra insuliner eller spädas. Blandning eller spädning kan förändra tid/verknings-profilen och blandning kan förorsaka fällning.

En ny steril nål måste sättas fast före varje injektion. Nålar får ej återanvändas. Nålar måste kasseras omedelbart efter varje injektion. Injektionsnålar ingår ej i förpackningen.

I händelse av en igentäppt nål, måste patienterna följa instruktionerna som beskrivs i bruksanvisningen som medföljer bipacksedeln.

Tomma pennor får aldrig återanvändas och måste kasseras enligt gällande rutiner.

För att förhindra eventuell överföring av sjukdom, ska injektionspennan aldrig användas av mer än en patient.

Insulinetiketten måste alltid kontrolleras före varje injektion för att undvika felmedicinering av Suliqua och andra injektionsläkemedel vid diabetes, inklusive de 2 olika Suliqua-pennorna (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Innan Suliqua används, måste bruksanvisningen som finns i bipacksedeln läsas noggrant.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (SoloStar)

Klar, färglös lösning.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 100 enheter/ml+33 mikrogram/ml (klar, färglös)

5 x 3 milliliter förfylld injektionspenna Solostar, 1057:76, (F)

förfylld injektionspenna Solostar (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 100 enheter/ml+50 mikrogram/ml (klar, färglös)

förfylld injektionspenna Solostar (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

förfylld injektionspenna Solostar (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 100 enheter/ml+33 mikrogram/ml