

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xultophy 100 единици/ml + 3,6 mg/ml инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа 100 единици инсулин деглудек* (insulin degludec) и 3,6 mg лираглутид* (liraglutide).

*Получен в *Saccharomyces cerevisiae* по рекомбинантна ДНК технология.

Една предварително напълнена писалка съдържа 3 ml, еквивалентни на 300 единици инсулин деглудек и 10,8 mg лираглутид.

Една дозова стъпка съдържа 1 единица инсулин деглудек и 0,036 mg лираглутид.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен, изотоничен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Xultophy е показан за лечение на възрастни с незадоволително контролиран захарен диабет тип 2 за подобряване на гликемичния контрол като допълнение към диета и физически упражнения в комбинация с други перорални лекарствени продукти за лечение на диабет. За резултатите от изпитвания по отношение на комбинации, ефекти върху гликемичния контрол, както и за изследваните популации, вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Xultophy се прилага веднъж дневно чрез подкожно приложение. Xultophy може да се прилага по всяко време на деня, за предпочитане по едно и също време всеки ден.

Xultophy трябва да се дозира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента. Препоръчва се гликемичният контрол да се оптимизира чрез коригиране на дозата въз основа на плазмената глюкоза на гладно.

Може да е необходимо коригиране на дозата, ако пациентите повишат физическата си активност, променят обичайната си диета или при съпътстващо заболяване.

Пациентите, забравили доза се съветват да я приложат при установяване на пропуски и след това да възстановят обичайната си схема на прилагане веднъж дневно. Винаги трябва да се осигуряват минимум 8 часа между инжекциите. Това се отнася и за случаите, когато не е възможно прилагане по едно и също време на деня.

Xultophy се прилага на дозови стъпки. Една дозова стъпка съдържа 1 единица инсулин деглудек и 0,036 mg лираглутид. Предварително напълнената писалка може да осигури от 1 до 50 дозови стъпки за една инжекция, на дозови стъпки по една. Максималната дневна доза на Xultophy е 50 дозови стъпки (50 единици инсулин деглудек и 1,8 mg лираглутид). Дозовият брояч на писалката показва броя на дозовите стъпки.

Добавяне към перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти

Препоръчителната начална доза Xultophy е 10 дозови стъпки (10 единици инсулин деглудек и 0,36 mg лираглутид).

Xultophy може да се добавя към настоящо перорално антидиабетно лечение. Когато Xultophy се добави към терапия със сулфонилурейни производни, трябва да се има предвид намаляване на дозата на сулфонилурейното производно (вж. точка 4.4).

Преминаване от GLP-1 рецепторен агонист

Терапията с GLP-1 рецепторни агонисти трябва да бъде преустановена, преди започване на лечението с Xultophy. При преминаване от лечение с GLP-1 рецепторен агонист, препоръчителната начална доза Xultophy е 16 дозови стъпки (16 единици инсулин деглудек и 0,6 mg лираглутид) (вж. точка 5.1). Препоръчителната начална доза не трябва да се надвишава. Ако се преминава от дългодействащ GLP-1 рецепторен агонист (напр. прилаган веднъж седмично), трябва да се има предвид удълженото действие. Лечението с Xultophy трябва да се започне в момента, когато е трябвало да бъде приложена следващата доза дългодействащ GLP-1 рецепторен агонист. Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата по време на преминаването и през следващите седмици.

Преминаване от всякакъв друг вид инсулинов режим, който включва компонент базален инсулин

Терапията, при която се използва друг вид инсулинов режим трябва да бъде преустановена, преди започване на лечението с Xultophy. При преминаване от всякакъв друг вид инсулинова терапия, която включва компонент базален инсулин, препоръчителната начална доза на Xultophy е 16 дозови стъпки (16 единици инсулин деглудек и 0,6 mg лираглутид) (вж. точки 4.4 и 5.1). Препоръчителната начална доза не трябва да се надвишава, но може да бъде намалена, в определени случаи, за да се избегне хипогликемия. Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата по време на преминаването и през следващите седмици.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Xultophy може да се използва при пациенти в старческа възраст. Проследяването на глюкозата трябва да се засили и дозата да се коригира индивидуално.

Бъбречно увреждане

При използване на Xultophy при пациенти с бъбречно увреждане в лека, умерена или тежка степен проследяването на глюкозата трябва да се засили и дозата да се коригира индивидуално. Xultophy не се препоръчва за употреба при пациенти с терминално бъбречно заболяване (вж. точки 5.1 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Xultophy може да се използва при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане. Проследяването на глюкозата трябва да се засили и дозата да се коригира индивидуално. Поради компонента лираглутид Xultophy не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Xultophy в педиатричната популация.

Начин на приложение

Xultophy е само за подкожно приложение. Xultophy не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно.

Xultophy се прилага подкожно чрез инжектиране в бедрото, мишницата или корема. Местата на инжектиране трябва винаги да се редуват в рамките на една и съща област, за да се намали рискът от липодистрофия и кожна амилоидоза (вж. точки 4.4 и 4.8). За допълнителни указания относно приложението, вижте точка 6.6.

Xultophy не трябва да се изтегля от патрона на предварително напълнената писалка в спринцовка (вж. точка 4.4).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани винаги да използват нова игла. Повторната употреба на иглите за инсулинови писалки повишава риска от запушване на иглата, което може да доведе до субдозироване или предозироване. В случай на запушени игли пациентите трябва да следват указанията, описани в инструкцията за употреба към листовката (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към едното или към двете активни вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Xultophy не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Хипогликемия

Хипогликемия може да възникне, ако дозата Xultophy е по-висока от необходимата. Пропускане на хранене или непланирана усилена физическа активност могат да доведат до хипогликемия. В комбинация със сулфонилурейни производни, рискът от хипогликемия може да се намали чрез намаляване на дозата на сулфонилурейното производно. Съпътстващи заболявания на бъбреците, черния дроб или заболявания, засягащи надбъбречните жлези, хипофизната или щитовидната жлеза, могат да наложат промени на дозата на Xultophy. Пациенти, чийто гликемичен контрол е съществено подобрен (напр. в резултат на интензифицирана инсулинова терапия), могат да почувстват промяна в своите обичайни предупредителни симптоми на хипогликемия и трябва да бъдат съответно уведомени. Обичайните предупредителни симптоми (вж. точка 4.8) на хипогликемията могат да изчезнат при пациенти с дългогодишен диабет. Удълженият ефект на Xultophy може да забави възстановяването от хипогликемията.

Хипергликемия

Неподходящата доза и/или преустановяване на антидиабетното лечение могат да доведат до хипергликемия и потенциално до хиперосмоларна кома. В случай на преустановяване на лечението с Xultophy, осигурете спазване на инструкцията за започване на алтернативно лечение. Освен това съпътстващо заболяване, особено инфекции, може да доведе до хипергликемия и по този начин да повиши нуждите от антидиабетно лечение. Обикновено първите симптоми на хипергликемия се появяват постепенно за няколко часа или дни. Те включват жажда, често уриниране, гадене, повръщане, сънливост, зачервена суха кожа, сухота в устата и загуба на апетит, както и дъх с мирис на ацетон.

В случаи на тежка хипергликемия трябва да се обмисли прилагане на бързодействащ инсулин. Нелекуваните хипергликемични епизоди евентуално могат да доведат до хиперосмоларна кома/диабетна кетоацидоза, която е потенциално животозастрашаващо състояние.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Пациентите трябва да бъдат инструктирани непрекъснато да редуват мястото на инжектиране, за да се намали рискът от развитие на липодистрофия и кожна амилоидоза. Има потенциален риск от забавена абсорбция на инсулин и влошен гликемичен контрол след инжектиране на инсулин на места с тези реакции. Има съобщения, че внезапната промяна на мястото на инжектиране в незасегната зона води до хипогликемия. Препоръчва се проследяване на кръвната захар след промяна на мястото на инжектиране от засегната към незасегната зона, и може да се обмисли коригиране на дозата на антидиабетните лекарства.

Комбинация на пиоглитазон и инсулинови лекарствени продукти

Докладвани са случаи на сърдечна недостатъчност при употреба на пиоглитазон в комбинация с инсулинови лекарствени продукти, особено при пациенти с рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност. Това трябва да се има предвид, ако се обмисля лечение с комбинация от пиоглитазон и Xultophy. При използване на тази комбинация, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, повишаване на теглото и оток. Лечението с пиоглитазон трябва да се прекрати, ако настъпи някакво влошаване на сърдечните симптоми.

Нарушение на очите

Интензифицирането на терапията с инсулин, компонент на Xultophy, с рязко подобрение в гликемичния контрол може да се свърже с временно влошаване на диабетната ретинопатия, докато дългосрочно подобреният гликемичен контрол намалява риска от прогресиране на диабетната ретинопатия.

Образуване на антитела

Прилагането на Xultophy може да предизвика образуване на антитела срещу инсулин деглудек и/или лираглутид. В редки случаи наличието на такива антитела може да наложи промяна на дозата Xultophy, за да се коригира склонността към хипер- или хипогликемия. След лечение с Xultophy много малко пациенти развиват специфични за инсулин деглудек антитела, антитела, които реагират кръстосано с човешки инсулин, или антитела срещу лираглутид. Образуването на антитела не е свързано с намаляване на ефикасността на Xultophy.

Остър панкреатит

Остър панкреатит е наблюдаван при употребата на GLP-1 рецепторни агонисти, включително лираглутид. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на острия панкреатит. При съмнение за панкреатит употребата на Xultophy трябва да бъде преустановена; ако острият панкреатит бъде потвърден, лечението с Xultophy не трябва да се подновява.

Нежелани събития от страна на щитовидната жлеза

Нежелани събития от страна на щитовидната жлеза, като гуша, са съобщени при клинични изпитвания с GLP-1 рецепторни агонисти, включително лираглутид, и особено при пациенти със съществуващо заболяване на щитовидната жлеза. Затова Xultophy трябва да се използва внимателно при тези пациенти.

Възпалителни чревни заболявания и диабетна гастропареза

Липсва опит с Xultophy при пациенти с възпалителни чревни заболявания и диабетна гастропареза. Поради това Xultophy не се препоръчва при тези пациенти.

Дехидратация

Признаци и симптоми на дехидратация, включително бъбречно увреждане и остра бъбречна недостатъчност, се съобщават при клиничните изпитвания с GLP-1 рецепторни агонисти, включително лираглутид, който е компонент на Xultophy. Пациентите, лекувани с Xultophy, трябва да бъдат посъветвани относно потенциалния риск от дехидратация във връзка със стомашно-чревни нежелани събития и да вземат предпазни мерки за избягване на загуба на течности.

Избягване на лекарствени грешки

Пациентите трябва да бъдат инструктирани винаги да проверяват етикета на писалката преди всяка инжекция, за да се избегне случайно объркване между Xultophy и други инжекционни антидиабетни лекарствени продукти.

Пациентите трябва визуално да проверяват набраните единици върху дозовия брояч на писалката. Ето защо, изискването за пациенти, които се инжектират самостоятелно, е да могат да разчитат дозовия брояч на писалката. Пациенти, които са слепи или имат увредено зрение, трябва да бъдат инструктирани винаги да получават помощ/съдействие от друг човек, който има добро зрение и е обучен да използва устройството за инсулин.

За да се избегнат грешки при дозирането и потенциално предозиране, пациентите и медицинските специалисти никога не трябва да използват спринцовка за изтегляне на лекарствения продукт от патрона в предварително напълнената писалка.

В случай на запушена игла пациентите трябва да следват указанията, описани в инструкцията за употреба към листовката (вж. точка 6.6).

Аспирация във връзка с обща анестезия или дълбока седация

Съобщени са случаи на белодробна аспирация при пациенти, получаващи GLP-1 рецепторни агонисти, които са подложени на обща анестезия или дълбока седация. Поради това преди извършването на процедури с обща анестезия или дълбока седация трябва да се има предвид повишеният риск от наличие на остатъчно стомашно съдържимо поради забавено изпразване на стомаха (вж. точка 4.8).

Непроучвани популации

Преминаването към Xultophy от дози базален инсулин < 20 и > 50 единици не е проучвано.

Xultophy не е проучван в комбинация с инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4), глиниди или прандиален инсулин.

Липсва терапевтичен опит при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клас IV по Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA) и затова Xultophy не се препоръчва за употреба при тези пациенти.

Помощни вещества

Xultophy съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакодинамични взаимодействия

Не са провеждани изпитвания за взаимодействията с Xultophy.

Някои вещества влияят върху метаболизма на глюкозата и може да се наложи корекция на дозата на Xultophy.

Следните вещества могат да намалят нуждите от Xultophy:

Антидиабетни лекарствени продукти, инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори), бета-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати, анаболни стероиди и сулфонамиди.

Следните вещества могат да увеличат нуждите от Xultophy:

Перорални контрацептиви, тиазиди, глюкокортикоиди, тиреоидни хормони, симпатикомиметици, растежни хормони и даназол.

Бета-блокерите могат да маскират симптомите на хипогликемия.

Октреотид/ланреотид могат да повишат или да понижат нуждите от Xultophy.

Алкохолът може да усили или намали хипогликемичното действие на Xultophy.

Фармакокинетични взаимодействия

Данните от изпитвания *in vitro* показват нисък потенциал за фармакокинетични лекарствени взаимодействия, отнасящи се до взаимодействия с СYP и свързване с плазмените протеини, както при лираглутид, така и при инсулин деглудек.

Краткото забавяне на изпразването на стомашното съдържимо при прилагане на лираглутид може да повлияе върху абсорбцията на едновременно приеманите перорални лекарствени продукти. Изпитванията за взаимодействията не показват клинично значимо забавяне на абсорбцията.

Варфарин и други кумаринови производни

Не е провеждано изпитване на взаимодействието. Не могат да бъдат изключени клинично значими взаимодействия с активни вещества с ниска разтворимост или с тесен терапевтичен индекс, какъвто е варфарин. При започване на терапия с Xultophy при пациенти на варфарин или други кумаринови производни, се препоръчва по-често проследяване на стойностите на INR (международно нормализирано отношение).

Парацетамол

Лираглутид не променя общата експозиция на парацетамол след еднократна доза от 1 000 mg. C_{max} на парацетамол се понижава с 31%, а средното t_{max} се удължава с до 15 min. Не е необходимо адаптиране на дозата при съпътстваща употреба на парацетамол.

Аторвастатин

Лираглутид не променя общата експозиция на аторвастатин до клинично значима степен, след прилагане на единична доза аторвастатин от 40 mg. Ето защо не е необходимо адаптиране на дозата аторвастатин, когато се прилага с лираглутид. C_{max} на аторвастатин се понижава с 38%, а средното t_{max} се удължава от 1 на 3 часа при прилагане на лираглутид.

Гризеофулвин

Лираглутид не променя общата експозиция на гризеофулвин след прилагане на единична доза гризеофулвин 500 mg. C_{max} на гризеофулвин се повишава с 37%, а средното t_{max} не се променя. Не е необходимо адаптиране на дозата на гризеофулвина и другите съединения с ниска разтворимост и висок пермеабилитет.

Дигоксин

Прилагането на единична доза дигоксин 1 mg с лираглутид води до намаляване на AUC на дигоксин с 16%; $C_{\max}$ се понижава с 31%. Средното време за достигане на максимална концентрация ($t_{\max}$) на дигоксин се удължава от 1 на 1,5 часа. Не е необходимо адаптиране на дозата на дигоксин въз основа на тези резултати.

Лизиноприл

Прилагането на единична доза лизиноприл 20 mg с лираглутид води до намаляване на AUC на лизиноприл с 15%; $C_{\max}$ се понижава с 27%. Средното $t_{\max}$ на лизиноприл се удължава от 6 часа на 8 часа при прилагане на лираглутид. Не е необходимо адаптиране на дозата на лизиноприл въз основа на тези резултати.

Перорални контрацептиви

Лираглутид понижава $C_{\max}$ на етинилестрадиол и на левоноргестрел съответно с 12 и 13% след прилагане на единична доза перорално контрацептивно средство. За двете съединения $t_{\max}$ се удължава с 1,5 часа при прилагане на лираглутид. Няма клинично значим ефект върху общата експозиция нито на етинилестрадиол, нито на левоноргестрел. Следователно, не се очаква контрацептивният ефект да бъде повлиян при едновременно прилагане на лираглутид.

4.6 Фертилитет, бременности кърмене

Бременност

Няма клиничен опит с употребата на Xultophy, инсулин деглудек или лираглутид при бременни жени. Ако пациентка желае да забременее или настъпи бременност, терапията с Xultophy трябва да се преустанови.

Проучванията с инсулин деглудек по отношение на репродукцията при животни не показват разлики между инсулин деглудек и човешкия инсулин относно ембриотоксичност и тератогенност. Изпитванията с лираглутид при животни показват репродуктивна токсичност, вж. точка 5.3. Потенциалният риск при хора не е известен.

Кърмене

Няма клиничен опит с употребата на Xultophy по време на кърмене. Не е известно дали инсулин деглудек или лираглутид се екскретират в кърмата. Поради липсата на опит Xultophy не трябва да се използва по време на кърмене.

При плъхове инсулин деглудек се екскретира в млякото; концентрацията в млякото е по-ниска отколкото в плазмата. Изпитванията при животни показват, че преминаването на лираглутид и метаболити с близко структурно сходство в млякото е ниско. Неклинични изпитвания с лираглутид показват свързано с терапията намаляване на растежа при плъхове сукалчета (вж. точка 5.3).

Фертилитет

Няма клиничен опит с употребата на Xultophy по отношение на фертилитета.

Проучванията по отношение на репродукцията при животни, проведени с инсулин деглудек, не показват неблагоприятни ефекти върху фертилитета. Освен слабото намаление на броя на живи ембриони, изпитванията с лираглутид при животни не показват вредни ефекти по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В резултат на хипогликемия способността на пациента да се концентрира и реагира може да се влоши. Това може да представлява риск в ситуации, при които тези способности са от съществено значение (напр. шофиране или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат намален или липсващ усет за предупредителните признаци на хипогликемия или имат чести епизоди на хипогликемия. При такива случаи трябва внимателно да се прецени доколко е уместно шофирането.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Програмата за клинично разработване на Xultophy включва приблизително 1 900 пациенти, лекувани с Xultophy.

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с Xultophy са хипогликемия и стомашно-чревни нежелани реакции (вж. точка „Описание на избрани нежелани реакции“ по-долу).

Табличен списък на нежеланите реакции

Свързаните с Xultophy нежелани реакции са представени по-долу, групирани по системно-органни класове и честота. Категориите по честота се определят като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при контролирани изпитвания фаза 3

Системо-органен клас по MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Нечести	Уртикария
	Нечести	Свръхчувствителност
	С неизвестна честота	Анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Хипогликемия
	Чести	Намален апетит
	Нечести	Дехидратация
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване
	Нечести	Дисгеузия
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене, диария, повръщане, констипация, диспепсия, гастрит, абдоминална болка, гастроезофагеална рефлуксна болест, абдоминална дистензия
	Нечести	Оригване, флатуленция
	С неизвестна честота	Панкреатит (включително некротизиращ панкреатит) Забавено изпразване на стомаха [†] Чревна непроходимост [†]
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Холелитиаза
	Нечести	Холецистит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив
	Нечести	Сърбеж
	Нечести	Придобита липодистрофия
	С неизвестна честота	Кожна амилоидоза [†]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Реакция на мястото на инжектиране
	С неизвестна честота	Периферен оток
Изследвания	Чести	Повишена липаза
	Чести	Повишена амилаза
	Нечести	Повишена сърдечна честота

[†] НЛР от постмаркетингови източници.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипогликемия

Хипогликемия може да настъпи, ако дозата на Xultophy е по-висока от необходимата. Тежката хипогликемия може да доведе до загуба на съзнание и/или гърчове и може да причини преходно или трайно нарушение на мозъчната функция или дори смърт. Симптомите на хипогликемия обикновено възникват внезапно. Те могат да включват студена пот, хладна бледа кожа, отпадналост, нервност или тремор, безпокойство, необичайна уморемост или слабост, обърканост, трудно концентриране, сънливост, прекомерен глад, промени в зрението, главоболие, гадене и сърцебиене. Относно честотата на хипогликемия, моля, вижте точка 5.1.

Алергични реакции

Алергични реакции (които се проявяват с признаци и симптоми като уртикария (0,3% от лекуваните с Xultophy пациенти), обрив (0,7%), сърбеж (0,5%) и/или оток на лицето (0,2%)) са съобщени при употреба на Xultophy. Няколко случая на анафилактични реакции с допълнителни симптоми като хипотония, сърцебиене, диспнея и едем са съобщени при употреба на лираглутид след пускането на пазара. Анафилактичните реакции могат да бъдат потенциално животозастрашаващи.

Стомашно-чревни нежелани реакции

Стомашно-чревните нежелани реакции могат да настъпят по-често в началото на лечението с Xultophy и обикновено намаляват за няколко дни или седмици в хода на лечението. Гадене се съобщава при 7,8% от пациентите и в повечето случаи е с преходен характер. Делът на пациентите, които съобщават за гадене на седмица по което и да е време от лечението, е по-малък от 4%. Диария и повръщане се съобщават съответно при 7,5% и 3,9% от пациентите. Честотата на гаденето и диарията е в категорията „чести“ при лечение с Xultophy и „много чести“ при лираглутид. Освен това при пациентите, лекувани с Xultophy, се съобщава за констипация, диспепсия, гастрит, абдоминална болка, гастроезофагеална рефлуксна болест, абдоминална дистензия, оригване, флатуленция и намален апетит в до 3,6% от случаите.

Реакции на мястото на инжектиране

При 2,6% от пациентите, лекувани с Xultophy, се съобщават реакции на мястото на инжектиране (включващи хематом на мястото на инжектиране, болка, кървене, еритема, възли, подуване, промяна на цвета, сърбеж, топлина и бучки на мястото на инжектиране). Тези реакции обикновено са леки и преходни и изчезват в хода на лечението.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Липодистрофия (включително липохипертрофия, липоатрофия) и кожна амилоидоза могат да възникнат на мястото на инжектиране и да забавят локалната абсорбция на инсулин. Непрекъснатото редуване на мястото на инжектиране в дадена област на инжектиране може да помогне за намаляване или предотвратяване на тези реакции (вж. точка 4.4).

Повишена сърдечна честота

Повишението на сърдечната честота спрямо изходната средно с 2 до 3 удара в минута е наблюдавано при клиничните изпитвания с Xultophy. В изпитването LEADER не е наблюдавано дългосрочно клинично влияние на повишената сърдечна честота върху риска от сърдечносъдови събития при лираглутид (който е компонент на Xultophy) (вж. точка 5.1).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

Налични са ограничени данни относно предозиране с Xultophy.

Може да се развие хипогликемия, ако на пациента се приложи много повече Xultophy от необходимото:

- Леките хипогликемични епизоди могат да бъдат лекувани с перорален прием на глюкоза или други продукти, съдържащи захар. Ето защо се препоръчва пациентът винаги да носи със себе си продукти, съдържащи захар
- Тежките хипогликемични епизоди, при които пациентът не е в състояние сам да се лекува, могат да бъдат лекувани с глюкагон, приложен интрамускулно, подкожно или интраназално от обучено лице, или интравенозно да се приложи глюкоза от медицински специалист. Интравенозното приложение на глюкоза е необходимо, ако в рамките на 10 до 15 минути пациентът не реагира на глюкагон. След като пациентът се върне в съзнание, се препоръчва да му се дадат въглехидрати през устата, за да се предотврати повторна хипогликемия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет. Инсулини и аналози за инжекционно приложение, дългодействащи. АТС код: A10AE56.

Механизъм на действие

Xultophy е комбиниран продукт, състоящ се от инсулин деглудек и лираглутид, които имат допълващ се механизъм на действие за подобряване на гликемичния контрол.

Инсулин деглудек е базален инсулин, който образува разтворими мултихексамери при подкожно инжектиране, образуващи депо, от което инсулин деглудек непрекъснато и бавно се абсорбира в кръвообращението и води до равномерен и стабилен понижаващ нивото на глюкозата ефект на инсулин деглудек с ниска ден за ден вариабилност в действието на инсулина.

Инсулин деглудек се свързва специфично с рецептора за човешки инсулин и води до същите фармакологични ефекти, както човешкият инсулин.

Понижаващото кръвната захар действие на инсулин деглудек се дължи на улесненото навлизане на глюкозата в мускулните и мастните клетки след свързването на инсулина с рецепторите на тези клетки и едновременно потискане на освобождаването на глюкоза от черния дроб.

Лираглутид е аналог на глюкагон-подобния пептид-1 (GLP-1) с 97% степен на хомоложност спрямо човешкия GLP-1, който се свързва с GLP-1 рецептора и го активира. При подкожно приложение профилът на удължено действие се основава на три механизма: самоасоцииране, водещо до забавена абсорбция; свързване с албумин; по-голяма ензимна стабилност спрямо ензимите дипептидил пептидаза-IV (DPP-IV) и неутралната ендопептидаза (NEP), което води до дълъг плазмен полуживот.

Действието на лираглутид се постига чрез специфично взаимодействие с GLP-1 рецепторите и подобрява гликемичния контрол чрез намаляване на глюкозата в кръвта на гладно и след хранене. Лираглутид стимулира секрецията на инсулин и понижава прекалено високата секреция на глюкагон в зависимост от нивото на глюкозата. Така, когато нивото на глюкозата е високо, секрецията на инсулин се стимулира, а секрецията на глюкагон се инхибира. И обратно,

при хипогликемия лираглутид намалява секрецията на инсулин и не нарушава секрецията на глюкагон. Механизмът на понижаване на глюкозата в кръвта включва и леко забавяне на изпразването на стомашното съдържимо. Лираглутид намалява телесното тегло и телесните мазнини чрез механизми, включващи намален апетит и съответно намален енергиен прием.

GLP-1 е физиологичен регулатор на апетита и приема на храна, но точният механизъм на действие не е съвсем ясен. При изпитвания при животни, периферното приложение на лираглутид води до усвояване в специфични области на мозъка, участващи в регулацията на апетита, където чрез специфична активация на GLP-1R, лираглутид повишава основните сигнали за засищане и намалява основните сигнали за глад, като по-този начин води до намаляване на телесното тегло.

GLP-1 рецептори са експресирани също и в специфични участъци на сърцето, съдовете, имунната система и бъбреците. В миши модели на атеросклероза лираглутид предотвратява прогресията на аортна плака и намалява възпалението в плаката. В допълнение лираглутид има благоприятен ефект върху плазмените липиди. Лираглутид не намалява размера на плаката при вече образувани плаки.

Фармакодинамични ефекти

Xultophy има стабилен фармакодинамичен профил с продължителност на действието, в резултат на комбинацията от индивидуалните профили на действие на инсулин деглудек и лираглутид, което позволява прилагане на Xultophy веднъж дневно, по всяко време на деня, със или без хранене. Xultophy подобрява гликемичния контрол чрез трайно понижаване на нивата на плазмената глюкоза на гладно и на постпрандиалните нива на глюкозата след всяко хранене.

Намаляването на постпрандиалната глюкоза е потвърдено в подизпитване с 4-часов тест със стандартизирано хранене при пациенти, при които не е постигнат контрол с метформин, прилаган самостоятелно или в комбинация с пиоглитазон. Xultophy намалява постпрандиалните отклонения в плазмената глюкоза (средно за 4 часа), значително повече от инсулин деглудек. Резултатите са подобни при Xultophy и лираглутид.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Xultophy са оценени в седем рандомизирани, контролирани, паралелногрупови изпитвания фаза 3 в различни популации от участници с диабет тип 2, определени по предходно антидиабетно лечение. Лечението с компаратор включва базален инсулин, терапия с GLP-1 рецепторен агонист, плацебо и базално-болусна схема. Изпитванията са с продължителност от 26 седмици, с рандомизирани между 199 и 833 пациенти на Xultophy. Едно изпитване е удължено на 52 седмици. Във всички изпитвания началната доза е прилагана съгласно КХП и е използвана схема на титриране два пъти седмично за Xultophy (вж. Таблица 2). Същият алгоритъм за титриране е приложен за базалните инсулинови компаратори. В шест изпитвания Xultophy показва клинично и статистически значимо подобрене на гликемичния контрол спрямо компараторите, измерено чрез гликиран хемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}), докато едно изпитване показва сходно намаляване на HbA_{1c} при двете терапевтични рамена.

Таблица 2 Титриране на Xultophy

Плазмена глюкоза преди закуска*		Корекция на дозата (два пъти седмично) Xultophy (дозови стъпки)
mmol/l	mg/dl	
< 4,0	< 72	-2
4,0-5,0	72-90	0
> 5,0	> 90	+2

*Плазмена глюкоза, измерена от пациента. В изпитването, изследващо Xultophy, добавен към сулфонилурейно производно целта е 4,0-6,0 mmol/l

Гликемичен контрол

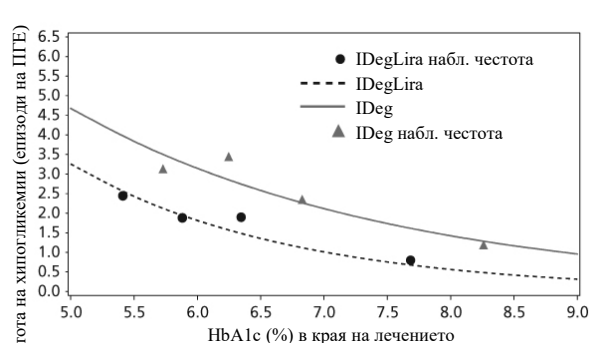
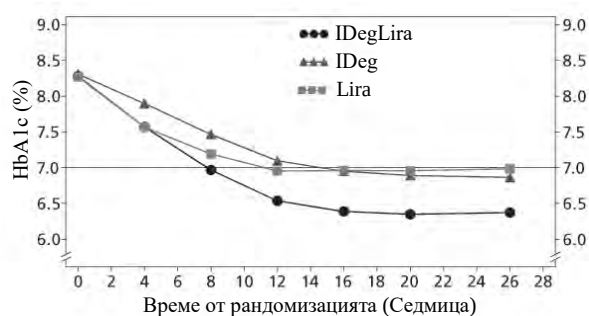
Добавяне към перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти

Добавянето на Xultophy към метформин, прилаган самостоятелно или в комбинация с пиоглитазон в 26-седмично рандомизирано, контролирано, открито изпитване води до постигане при 60,4% от пациентите, лекувани с Xultophy на целевия $HbA_{1c} < 7\%$ без потвърдени хипогликемични епизоди след 26-седмично лечение. Делът им е значително по-голям от наблюдавания при инсулин деглудек (40,9%, съотношение на шансовете 2,28, $p < 0,0001$) и подобен на наблюдавания при лираглутид (57,7%, съотношение на шансовете 1,13, $p = 0,3184$). Основните резултати от изпитването са представени на фигура 1 и таблица 3.

Честотата на потвърдените хипогликемии е по-ниска при Xultophy, отколкото при инсулин деглудек, независимо от гликемичния контрол, вижте фигура 1. Честотата на тежка хипогликемия за пациентогодина експозиция (процент от пациентите), определена като епизод, налагащ помощ от друго лице, е 0,01 (2 от 825 пациенти) при Xultophy, 0,01 (2 от 412 пациенти) при инсулин деглудек и 0,00 (0 от 412 пациенти) при лираглутид. Честотата на нощните хипогликемични епизоди е подобна при лечение с Xultophy и инсулин деглудек.

Като цяло пациентите, лекувани с Xultophy, получават по-малко нежелани стомашно-чревни реакции, отколкото пациентите, лекувани с лираглутид. Това може да се дължи на по-бавното повишаване на дозата на лираглутидния компонент при започване на лечението с Xultophy в сравнение със самостоятелната употреба на лираглутид.

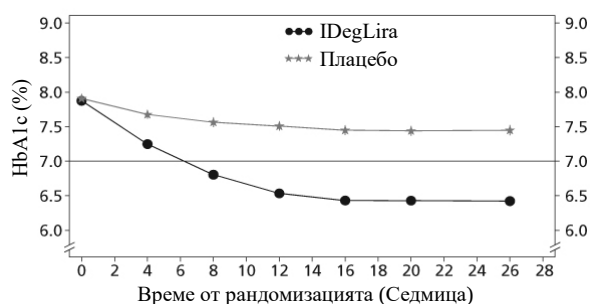
Ефикасността и безопасността на Xultophy се запазват в продължение на 52-седмично лечение. Понижението на HbA_{1c} спрямо изходното ниво до 52-рата седмица е 1,84% при Xultophy, като изчислената разлика при лечението е -0,65% в сравнение с лираглутид ($p < 0,0001$) и -0,46% в сравнение с инсулин деглудек ($p < 0,0001$). Телесното тегло спада с 0,4 kg с изчислена разлика в лечението между Xultophy и инсулин деглудек от -2,80 kg ($p < 0,0001$), а честотата на потвърдена хипогликемия остава 1,8 събития на пациентогодина експозиция, като се поддържа значително намаляване на общия риск от потвърдена хипогликемия в сравнение с инсулин деглудек.



IDegLira=Xultophy, IDeg=инсулин деглудек, Lira=лираглутид, набл. честота=наблюдавана честота, ПГЕ=пациентогодини експозиция

Фигура 1 Средна стойност на HbA_{1c} (%) по седмици на лечение (вляво) и по честота на потвърдена хипогликемия за пациентогодини експозиция спрямо средната стойност на HbA_{1c} (%) (вдясно) при пациенти със захарен диабет тип 2, неадекватно контролиран с метформин, прилаган самостоятелно или в комбинация с пиоглитазон

Xultorphy, добавен към сулфонилурейно производно, прилагано самостоятелно или в комбинация с метформин, са проучени в 26-седмично рандомизирано, плацебо-контролирано, двойнослепо изпитване. Основните резултати от изпитването са представени на фигура 2 и таблица 3.



IDegLira=Xultorphy

Фигура 2 Средна стойност на HbA_{1c} (%) по седмица на лечение при пациенти със захарен диабет тип 2, неадекватно контролиран със сулфонилурейни производни, прилагани самостоятелно или в комбинация с метформин

Честотата за пациентогодина експозиция (процент от пациентите) на тежка хипогликемия е 0,02 (2 от 288 пациенти) при Xultorphy и 0,00 (0 от 146 пациенти) при плацебо.

Таблица 3 Резултати на 26-та седмица – Добавяне към перорални глюкозопонижаващи лекарствени продукти

	Добавяне към метформин±пиоглитазон			Добавяне към сулфонилурейно производно±метформин	
	Xultorphy	Инсулин деглудек	Лираглутид	Xultorphy	Плацебо
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%) Изходно ниво→Край на изпитването Средна промяна <i>Изчислена разлика</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]
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} < 7% Всички пациенти <i>Изчислено съотношение на шансовете</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]
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} ≤ 6,5% Всички пациенти <i>Изчислено съотношение на шансовете</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]
Честота на потвърдена хипогликемия* на пациентогодина експозиция (процент от пациентите) <i>Изчислено съотношение</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]

	Добавяне към метформин±пиоглитазон			Добавяне към сулфонилурейно производно±метформин	
	Xultophy	Инсулин деглудек	Лираглутид	Xultophy	Плацебо
Телесно тегло (kg) Изходно ниво → Край на изпитването Средна промяна <i>Изчислена разлика</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]
КЗГ (mmol/l) Изходно ниво → Край на изпитването Средна промяна <i>Изчислена разлика</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]
Доза в края на изпитването Инсулин деглудек (единици) Лираглутид (mg) <i>Изчислена разлика, доза инсулин деглудек</i>	38 1,4	53 - -14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]	- 1,8	28 1,0	- - -

Наблюдавани са стойностите на изходното ниво, в края на изпитването и при промяната Последно наблюдение, придвижено напред. 95% доверителен интервал е посочен в „[]“

*Потвърдена хипогликемия, определена като тежка хипогликемия (епизод, налагащ помощ от друго лице) и/или лека хипогликемия (плазмена глюкоза < 3,1 mmol/l независимо от симптомите)

^A Крайни точки с потвърдено превъзходство на Xultophy спрямо компаратора

^B p < 0,0001

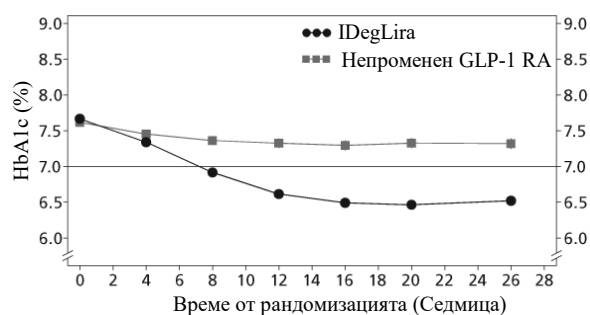
^C p < 0,05

В открито изпитване, сравняващо ефикасността и безопасността на Xultophy и инсулин гларжин 100 единици/ml, и двата продукта като допълнение към SGLT2i ± OAD, Xultophy показва превъзходство спрямо инсулин гларжин по отношение на намаляване на средния HbA_{1c} след 26 седмици лечение с 1,9% (от 8,2% на 6,3%) спрямо 1,7% (от 8,4% на 6,7%) с изчислена разлика в лечението -0,36% [-0,50; -0,21]. В сравнение с изходното ниво Xultophy води до непроменено средно телесно тегло спрямо средно увеличение от 2,0 kg при пациенти, лекувани с инсулин гларжин (изчислена разлика в лечението -1,92 kg [95% CI: -2,64; -1,19]). Дялът пациенти, получили тежка или потвърдена с измерване на кръвната захар симптоматична хипогликемия е 12,9% в групата на Xultophy и 19,5% в групата на инсулин гларжин (изчислено съотношение на лечението 0,42 [95% CI: 0,23; 0,75]). Средната дневна инсулинова доза в края на изпитването е 36 единици при пациентите, лекувани с Xultophy, и 54 единици при пациентите, лекувани с инсулин гларжин.

Преминаване от лечение с GLP-1 рецепторен агонист

Преминаването от лечение с GLP-1 рецепторен агонист към Xultophy в сравнение с терапия с непроменен GLP-1 рецепторен агонист (прилаган съгласно КХП) са проучени в 26-седмично, рандомизирано, открито изпитване при лечение до постигане на целите при пациенти със захарен диабет тип 2, неадекватно контролиран само с GLP-1 рецепторен агонист и метформин (74,2%) или в комбинация с пиоглитазон (2,5%), сулфонилурейно производно (21,2%), или и двете (2,1%).

Основните резултати от изпитването са описани във фигура 3 и таблица 4.



IDegLira=Xultophy, GLP-1 RA=GLP-1 рецепторен агонист

Фигура 3 Средна стойност на HbA_{1c} (%) по седмица на лечение при пациенти със захарен диабет тип 2, неадекватно контролиран с GLP-1 рецепторни агонисти

Честотата на тежка хипогликемия за пациентогодина експозиция (процент от пациентите) е 0,01 (1 от 291 пациенти) при Xultophy и 0,00 (0 от 199 пациенти) при GLP-1 рецепторните агонисти.

Таблица 4 Резултати на 26-та седмица - Преминаване от GLP-1 рецепторен агонист

	Преминаване от GLP-1 рецепторен агонист	
	Xultophy	GLP-1 рецепторен агонист
N	292	146
HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво→Край на изпитването	7,8→6,4	7,7→7,4
Средна промяна	-1,3	-0,3
<i>Изчислена разлика</i>		-0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} < 7%		
Всички пациенти	75,3	35,6
<i>Изчислено съотношение на шансовете</i>		6,84 ^B [4,28; 10,94]
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} ≤ 6,5%		
Всички пациенти	63,0	22,6
<i>Изчислено съотношение на шансовете</i>		7,53 ^B [4,58; 12,38]
Честота на потвърдена хипогликемия* на пациентогодина експозиция (процент от пациентите)		
<i>Изчислено съотношение</i>	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%)
		25,36 ^B [10,63; 60,51]
Телесно тегло (kg)		
Изходно ниво →Край на изпитването	95,6→97,5	95,5→94,7
Средна промяна	2,0	-0,8
<i>Изчислена разлика</i>		2,89 ^B [2,17; 3,62]
КЗГ (mmol/l)		
Изходно ниво →Край на изпитването	9,0→6,0	9,4→8,8
Средна промяна	-2,98	-0,60
<i>Изчислена разлика</i>		-2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Доза в края на изпитването		
Инсулин деглудек (единици)	43	Дозата на GLP-1 рецепторния агонист трябва да остане непроменена спрямо изходното ниво
Лираглутид (mg)	1,6	
<i>Изчислена разлика, доза инсулин деглудек</i>		

Наблюдавани са стойностите на изходното ниво, в края на изпитването и при промяната Последно наблюдение, придвижено напред. 95% доверителен интервал е посочен в „[]“

*Потвърдена хипогликемия, определена като тежка хипогликемия (епизод, налагащ помощ от друго лице) и/или лека хипогликемия (плазмена глюкоза < 3,1 mmol/l независимо от симптомите)

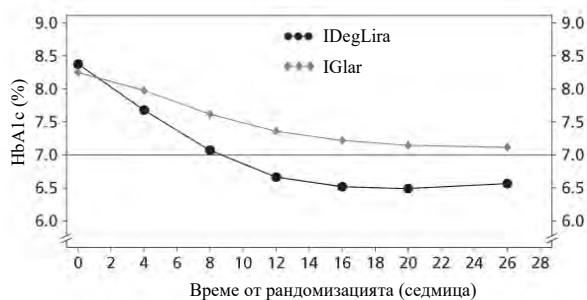
^A Крайни точки с потвърдено превъзходство на Xultophy спрямо компаратора

^B p < 0,0001

Преминаване от лечение с базален инсулин

Преминаването на пациенти от инсулин гларжин (100 единици/ml) към Xultophy или интензифицирането на инсулин гларжин при пациенти, неадекватно контролирани с инсулин гларжин (20-50 единици) и метформин са проучени в 26-седмично изпитване. Максималната допустима доза в изпитването е 50 дозови стъпки за Xultophy, докато за инсулин гларжин няма максимална доза. 54,3% от пациентите, лекувани с Xultophy постигат целевия HbA_{1c} < 7% без потвърдени хипогликемични епизоди в сравнение с 29,4% от пациентите, лекувани с инсулин гларжин (съотношение на шансовете 3,24, p < 0,001).

Основните резултати от изпитването са представени на фигура 4 и таблица 5.



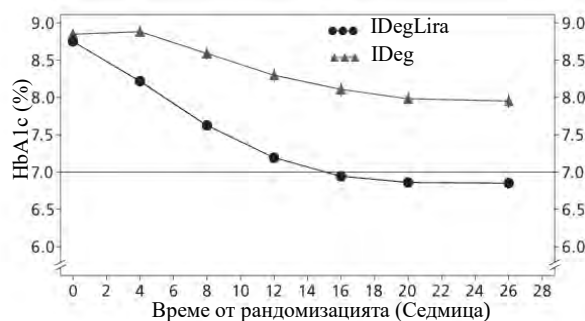
IDegLira=Xultophy, IGlar=инсулин гларжин

Фигура 4 Средна стойност на HbA_{1c} (%) по седмица на лечение при пациенти със захарен диабет тип 2, неадекватно контролиран с инсулин гларжин

Честотата за пациентогодина експозиция (процент от пациентите) на тежка хипогликемия е 0,00 (0 от 278 пациенти) при Xultophy и 0,01 (1 от 279 пациенти) при инсулин гларжин. Честотата на нощните хипогликемични епизоди е значително по-ниска при Xultophy в сравнение с инсулин гларжин (изчислено съотношение на лечението 0,17, $p < 0,001$).

Във второ изпитване, преминаването от базален инсулин към Xultophy или инсулин деглудек е проучено в 26-седмично рандомизирано, двойносляпо изпитване при пациенти, неадекватно контролирани с базален инсулин (20-40 единици) и метформин, прилаган самостоятелно или в комбинация със сулфонилурейни производни/глиниди. Базалният инсулин и сулфонилурейните производни/глинидите са преустановени при рандомизирането. Максималната допустима доза е 50 дозови стъпки за Xultophy и 50 единици за инсулин деглудек. 48,7% от пациентите постигат целевия HbA_{1c} < 7% без потвърдени хипогликемични епизоди, което е значително по-голям дял от наблюденията при инсулин деглудек (15,6%, съотношение на шансовете 5,57, $p < 0,0001$).

Основните резултати от изпитването са представени на фигура 5 и таблица 5.



IDegLira=Xultophy, IDeg=инсулин деглудек

Фигура 5 Средна стойност на HbA_{1c} (%) по седмица на лечение при пациенти със захарен диабет тип 2, неадекватно контролиран с базален инсулин

Честотата на тежка хипогликемия за пациентогодина експозиция (процент от пациентите) е 0,01 (1 от 199 пациенти) при Xultophy и 0,00 (0 от 199 пациенти) при инсулин деглудек. Честотата на нощните хипогликемични епизоди е подобна при лечението с Xultophy и инсулин деглудек.

Таблица 5 Резултати на 26-та седмица – Преминаване от базален инсулин

	Преминаване от инсулин гларжин (100 единици/ml)		Преминаване от базален инсулин (NPH, инсулин детемир, инсулин гларжин)	
	Xultophy	Инсулин гларжин, без ограничение на дозата	Xultophy	Инсулин деглудек, максимална доза 50 единици
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%)				
Изходно ниво → Край на изпитването	8,4→6,6	8,2→7,1	8,7→6,9	8,8→8,0
Средна промяна	-1,81	-1,13	-1,90	-0,89
Изчислена разлика		-0,59 ^{AB} [-0,74; -0,45]		-1,05 ^{AB} [-1,25; -0,84]
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} < 7%				
Всички пациенти	71,6	47,0	60,3	23,1
Изчислено съотношение на шансовете		3,45 ^B [2,36; 5,05]		5,44 ^B [3,42; 8,66]
Пациенти (%), постигнали HbA_{1c} ≤ 6,5%				
Всички пациенти	55,4	30,8	45,2	13,1
Изчислено съотношение на шансовете		3,29 ^B [2,27; 4,75]		5,66 ^B [3,37; 9,51]
Честота на потвърдена хипогликемия* на пациентогодина експозиция (процент от пациентите)				
Изчислено съотношение	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%)	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%)
		0,43 ^{AB} [0,30; 0,61]		0,66 [0,39; 1,13]
Телесно тегло (kg)				
Изходно ниво → Край на изпитването	88,3→86,9	87,3→89,1	95,4→92,7	93,5→93,5
Средна промяна	-1,4	1,8	-2,7	0,0
Изчислена разлика		-3,20 ^{AB} [-3,77; -2,64]		-2,51 ^B [-3,21; -1,82]
KЗГ (mmol/l)				
Изходно ниво → Край на изпитването	8,9→6,1	8,9→6,1	9,7→6,2	9,6→7,0
Средна промяна	-2,83	-2,77	-3,46	-2,58
Изчислена разлика		-0,01 [-0,35; 0,33]		-0,73 ^C [-1,19; -0,27]
Доза в края на изпитването				
Инсулин (единици)	41	66 ^D	45	45
Лираглутид (mg)	1,5	-	1,7	-
Изчислена разлика, доза базален инсулин		-25,47 ^B [-28,90; -22,05]		-0,02 [-1,88; 1,84]

Наблюдавани са стойностите на изходното ниво, в края на изпитването и при промяната Последно наблюдение, придвижено напред. 95% доверителен интервал е посочен в „[]“

*Потвърдена хипогликемия, определена като тежка хипогликемия (епизод, налагащ помощ от друго лице) и/или лека хипогликемия (плазмена глюкоза < 3,1 mmol/l независимо от симптомите)

^A Крайни точки с потвърдено превъзходство на Xultophy спрямо компаратора

^B p < 0,0001

^C p < 0,05

^D Средната доза на инсулин гларжин от преди изпитването е 32 единици

Лечение с Xultophy в сравнение с базално-болусен инсулинов режим, състоящ се от базален инсулин (инсулин гларжин 100 единици/ml) в комбинация с болусен инсулин (инсулин аспарт), проучвано в 26-седмично изпитване при пациенти със захарен диабет тип 2, неадекватно контролиран с инсулин гларжин и метформин, показва сходно намаляване на HbA_{1c} в двете групи (средна стойност от 8,2% до 6,7% в двете групи). В двете групи 66%-67% постигат HbA_{1c}

< 7%. В сравнение с изходното ниво, при Xultophy има средно намаление на телесното тегло с 0,9 kg и средно повишение с 2,6 kg при пациенти на лечение с базално-болусен режим, и изчислената разлика между лечението е -3,57 kg [95% CI: -4,19; -2,95]. Делът от пациентите получили тежка или потвърдена с изследване на кръвната глюкоза симптоматична хипогликемия е 19,8% в групата на Xultophy и 52,6% в групата на базално-болусния инсулин, а изчисленото съотношение на честотата е 0,11 [95% CI: 0,08; -0,17]. Общата дневна инсулинова доза в края на изпитването е 40 единици при пациенти, лекувани с Xultophy и 84 единици (52 единици базален инсулин и 32 единици болусен инсулин) при пациенти на базално-болусен инсулинов режим.

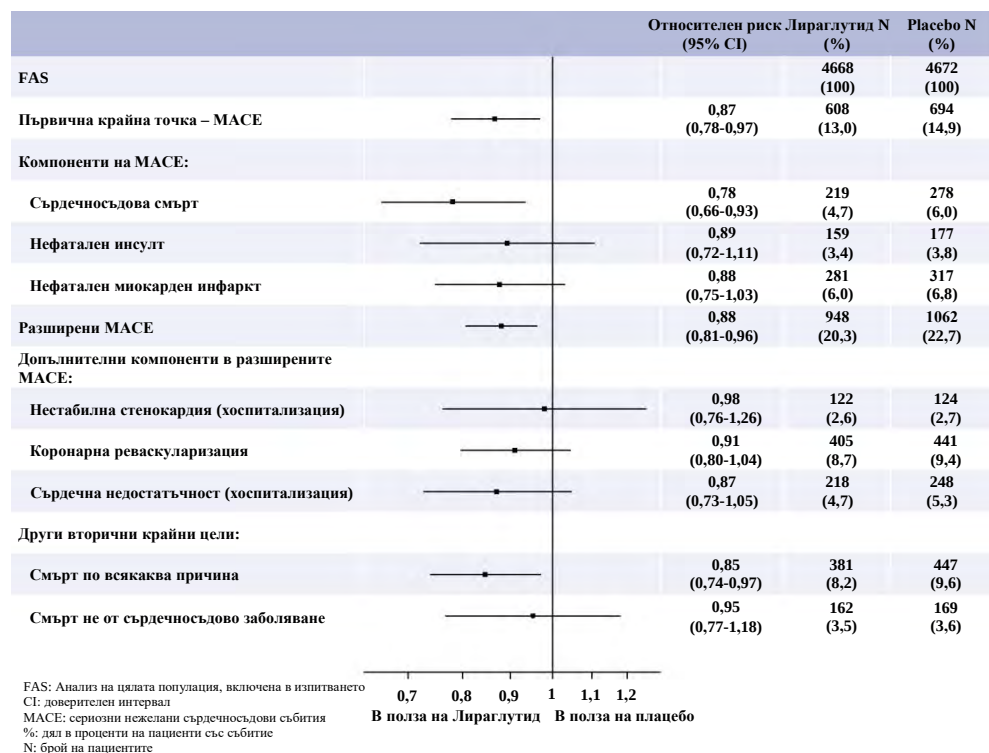
- Сърдечносъдова безопасност

Не са провеждани изпитвания за оценка на сърдечносъдови резултати с Xultophy.

Лираглутид (Victoza)

Изпитването Ефект и действие на лираглутид при диабет - Оценка на сърдечносъдови резултати (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results; LEADER) е многоцентрово, плацебо-контролирано, двойносляпо клинично изпитване. 9 340 пациенти са рандомизирани на случаен принцип на лираглутид (4 668) или плацебо (4 672), и в двата случая в допълнение към стандартна терапия за HbA_{1c} и сърдечносъдови (СС) рискови фактори. Първичен резултат или витален статус в края на изпитването е наличен за 99,7% и 99,6% от участниците, рандомизирани съответно на лираглутид и плацебо. Продължителността на наблюдение е минимум 3,5 години до максимум 5 години. Проучваната популация включва пациенти ≥ 65 години (n=4 329) и ≥ 75 години (n=836), както и пациенти с леко (n=3 907), умерено (n=1 934) или тежко (n=224) бъбречно увреждане. Средната възраст на включените пациенти е 64 години и средният ИТМ е 32,5 kg/m². Средната продължителност на диабета е 12,8 години.

Първичната крайна точка е времето от рандомизирането до първата поява на сериозно нежелано сърдечносъдово събитие (major adverse cardiovascular events, MACE): СС смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт. Лираглутид показва превъзходство в предотвратяване на MACE в сравнение с плацебо (фигура 6).



Фигура 6: Forest plot за анализи на отделните видове сърдечносъдови събития - анализ на цялата популация, включена в изпитването (FAS)

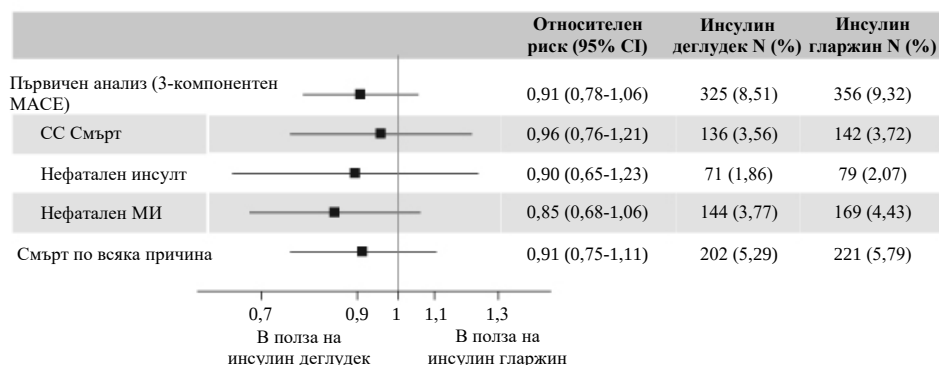
Наблюдава се значимо и трайно понижение на HbA_{1c} от изходното ниво до месец 36 с лираглутид в сравнение с плацебо в допълнение към стандартна терапия (-1,16% спрямо -0,77%; изчислена разлика в лечението [ETD] -0,40% [-0,45; -0,34]).

Инсулин деглудек (Tresiba)

DEVOTE е рандомизирано, двойнослепо и оценяващо възникнали събития клинично изпитване със средна продължителност 2 години, сравняващо сърдечносъдовата безопасност на инсулин деглудек спрямо инсулин гларжин (100 единици/ml) при 7 637 пациенти със захарен диабет тип 2 и повишен риск от сърдечносъдови събития.

Първичната крайна точка е времето от рандомизирането до първата поява на 3-компонентно сериозно нежелано сърдечносъдово събитие (MACE), дефинирано като сърдечносъдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт. Изпитването е заложено като изпитване за не по-малка ефикасност, за да се изключи предварително определена граница на относителния риск (HR) от MACE от 1,3, сравняващо инсулин деглудек с инсулин гларжин. Сърдечносъдовата безопасност на инсулин деглудек в сравнение с инсулин гларжин е потвърдена (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Фигура 7).

В изходното ниво HbA_{1c} е 8,4% в двете групи на лечение, а след 2 години HbA_{1c} е 7,5% при инсулин деглудек и инсулин гларжин.



N: Брой участници с първо потвърдено от КОС събитие по време на изпитването. %: Процент участници с първо потвърдено от КОС събитие спрямо броя рандомизирани участници. КОС: Комисия, оценяваща събитията. СС: Сърдечносъдов. МИ: Миокарден инфаркт. CI: 95% доверителен интервал.

Фигура 7: Forest plot на анализите на комбинираното 3-компонентно MACE и индивидуалните сърдечносъдови крайни точки в DEVOTE

- **Инсулинова секреция/бета-клетъчна функция**

Xultorphy подобрява бета-клетъчната функция в сравнение с инсулин деглудек, измерено чрез хомеостазния модел за оценка на бета-клетъчната функция (НОМА-β). Подобрената инсулинова секреция в сравнение с инсулин деглудек, в отговор на тест със стандартизирано хранене, е показана при 260 пациенти с диабет тип 2 след 52-седмично лечение. Липсват данни за лечение с продължителност над 52 седмици.

- **Кръвно налягане**

При пациенти с неадекватно контролиране с метформин, прилаган самостоятелно или в комбинация с пиоглитазон, Xultorphy намалява средното систолично кръвно налягане с 1,8 mmHg в сравнение с намаление от 0,7 mmHg при инсулин деглудек и 2,7 mmHg при лираглутид. При пациенти с неадекватно контролиране със сулфониурейно производно, прилагано самостоятелно или в комбинация с метформин, намалението е 3,5 mmHg при Xultorphy и 3,2 mmHg при плацебо. Разликите не са статистически значими. В три изпитвания при пациенти с неадекватно контролиране с базален инсулин, систоличното кръвно налягане е намалено с 5,4 mmHg при Xultorphy и 1,7 mmHg при инсулин деглудек, с изчислена статистически значима разлика между двете лечения от -3,71 mmHg (p=0,0028), намалено с 3,7 mmHg при Xultorphy спрямо 0,2 mmHg при инсулин гларжин, с изчислена статистически

значима разлика между двете лечения от -3,57 mmHg ($p < 0,001$) и намалено с 4,5 mmHg при Xultophy спрямо 1,16 mmHg при инсулин гларжин 100U плюс инсулин аспарт, с изчислена статистически значима разлика между леченията -3,70 mmHg ($p = 0,0003$).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от изпитвания с Xultophy във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация за педиатрична употреба).

5.2 Фармакокинетични свойства

Като цяло фармакокинетиката на инсулин деглудек и тази на лираглутид не се повлияват по клинично значим начин, когато се прилагат като Xultophy в сравнение с прилагането като отделни инжекции инсулин деглудек и лираглутид.

Следният текст се отнася за фармакокинетичните свойства на Xultophy, освен ако не е посочено, че представените данни са от самостоятелното прилагане на инсулин деглудек или лираглутид.

Абсорбция

Общата експозиция на инсулин деглудек е еквивалентна след прилагане на Xultophy спрямо тази при самостоятелно прилагане на инсулин деглудек, докато C_{max} е с 12% по-висока. Общата експозиция на лираглутид е еквивалентна след прилагане на Xultophy спрямо тази при самостоятелно прилагане на лираглутид, докато C_{max} е с 23% по-ниска. Счита се, че тези разлики са без клинично значение, тъй като прилагането на Xultophy започва и се титрира съгласно индивидуалните цели за кръвната глюкоза на пациента.

Експозицията на инсулин деглудек и лираглутид нараства пропорционално на дозата на Xultophy за целия дозов обхват според данните от популационния фармакокинетичен анализ.

Фармакокинетичният профил на Xultophy съответства на дозиране веднъж дневно, а стационарната концентрация на инсулин деглудек и на лираглутид се постига след 2-3 дни ежедневно прилагане.

Разпределение

Инсулин деглудек и лираглутид се свързват във висока степен с плазмените протеини (съответно $> 99\%$ и $> 98\%$).

Биотрансформация

Инсулин деглудек

Разграждането на инсулин деглудек е сходно с това на човешкия инсулин; всички образувани метаболити са неактивни.

Лираглутид

24 часа след прилагането на единична доза маркиран с радиоактивен изотоп [^3H]-лираглутид при здрави участници основният компонент в плазмата е неразграден лираглутид. Открити са два второстепенни плазмени метаболита ($\leq 9\%$ и $\leq 5\%$ от общата плазмена експозиция на радиоактивното вещество). Лираглутид се метаболизира по начин, сходен с начина на метаболизиране на големите белтъчни молекули, и няма определен орган, който да се определя като основен път за елиминирането му.

Елиминиране

Полуживотът на инсулин деглудек е приблизително 25 часа, а полуживотът на лираглутид е приблизително 13 часа.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, включващ възрастни пациенти до 83-годишна възраст, лекувани с Xultophy, е установено, че възрастта не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на Xultophy.

Пол

Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ е установено, че полът не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на Xultophy.

Етнически произход

Въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ, включващ бели, чернокожи и хора от индиански, азиатски и латиноамерикански произход е установено, че етническият произход не оказва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на Xultophy.

Бъбречно увреждане

Инсулин деглудек

Няма разлика във фармакокинетиката на инсулин деглудек между здрави участници и пациенти с бъбречно увреждане.

Лираглутид

В сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция, експозицията на лираглутид при пациенти с бъбречно увреждане, е намалена. Експозицията на лираглутид при пациенти с лека (креатининов клирънс, CrCl 50-80 ml/min), умерена (CrCl 30-50 ml/min) и тежка (CrCl < 30 ml/min) степен на бъбречно увреждане и терминално бъбречно заболяване, изискващо диализа, е намалена съответно с 33%, 14%, 27% и 26%.

Също така, в 26-седмично клинично изпитване, пациенти с диабет тип 2 и умерено бъбречно увреждане (CrCl 30-59 ml/min) имат 26% по-ниска експозиция на лираглутид в сравнение с друго изпитване, включващо пациенти с диабет тип 2 с нормална бъбречна функция или леко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Инсулин деглудек

Няма разлика във фармакокинетиката на инсулин деглудек между здрави участници и пациенти с чернодробно увреждане.

Лираглутид

Фармакокинетиката на лираглутид при пациенти с различна степен на чернодробно увреждане е оценена при изпитване с единична доза. В сравнение със здравите участници експозицията на лираглутид при пациенти с лека до умерена степен на чернодробно увреждане е намалена с 13-23%. Експозицията при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (скор по Child Pugh > 9) е значимо по-ниска (44%).

Педиатрична популация

Не са провеждани изпитвания на Xultophy при деца и юноши на възраст под 18 години.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Програмата за неклинично разработване на инсулин деглудек/лираглутид включва основните проучвания за токсичност на комбинацията с продължителност до 90 дни върху един вид

подходящи животни (плъхове Wistar), в подкрепа на програмата за клинично разработване. Локалната поносимост е оценена при зайци и свине.

Неклиничните данни за безопасност не показват особен риск за хора на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане.

Локалните тъканни реакции при двете проучвания съответно върху зайци и свине, са ограничени до леки възпалителни реакции.

Не са провеждани проучвания с комбинацията инсулин деглудек/лираглутид за оценка на карциногенен, мутагенен потенциал и нарушенията на фертилитета. Следните данни се основават на проучвания поотделно с инсулин деглудек и лираглутид.

Инсулин деглудек

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

Съотношението на митогенната и метаболитната активност на инсулин деглудек е непроменено в сравнение с това на човешкия инсулин.

Лираглутид

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане или генотоксичност. Наблюдавани са нелетални тиреоидни С-клетъчни тумори при двугодишно изпитване за карциногенност при плъхове и мишки. При плъхове не е установено ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL). Такива тумори не са наблюдавани при маймуни, третирани в продължение на 20 месеца. Тези находки при гризачите се причиняват по специфичен, негенотоксичен, GLP-1 рецепторен механизъм, към който гризачите са особено чувствителни. Значимостта при хора вероятно е малка, но не може да се изключи напълно. Не са открити други тумори, свързани с терапията.

Проучвания при животни не показват преки вредни ефекти по отношение на фертилитета, освен слабо повишена ранна смъртност на ембрионите при най-високата доза. Прилагането на лираглутид по средата на бременността причинява намаляване на майчино то тегло и забавяне на ембрионалния растеж с неустановен ефект върху ребрата при плъховете и върху измененията в скелета при зайците. Неонаталният растеж при плъховете е забавен при експозиция на лираглутид, като тенденцията се запазва и в периода след отбиване при групата с висока доза. Не е известно дали забавеният растеж на малките е причинен от намаления прием на мляко вследствие на прекия ефект на GLP-1 или от намаляване на производството на майчино мляко поради намален калориен прием.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Глицерол
Фенол
Цинков ацетат
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Вещества, добавени към Xultophy, могат да предизвикат разграждане на активните вещества.

Xultophy не трябва да се добавя към инфузионни течности.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

След първо отваряне лекарственият продукт може да се съхранява за 21 дни при максимална температура от 30 °C. Лекарственият продукт трябва да се изхвърли 21 дни след първото отваряне.

6.4 Специални условия на съхранение

Преди първо отваряне: Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да се съхранява далеч от замразяващия елемент. Да не се замразява. Съхранявайте предварително напълнената писалка с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

След първо отваряне: Да се съхранява при максимум 30 °C или да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. Съхранявайте предварително напълнената писалка с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първото отваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

3 ml разтвор в патрон (стъкло тип 1) с бутало (халобутил) и запушалка (халобутил/полиизопренова) в предварително напълнена многодозова писалка за еднократна употреба, направена от полипропилен, поликарбонат и акрилонитрил бутадиен стирен.

Опаковки от 1, 3, 5 и групово опаковка, съдържаща 10 (2 опаковки по 5) предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената писалка е предназначена за употреба с инжекционни игли NovoTwist или NovoFine с дължина до 8 mm и дебелина най-малко 32G.

Предварително напълнената писалка е предназначена за употреба само от един човек.

Xultophy не трябва да се използва, ако разтворът не изглежда бистър и безцветен.

Xultophy, който е бил замразяван, не трябва да се използва.

Преди всяка употреба трябва винаги да се поставя нова игла. Иглите не трябва да се използват повторно. Пациентът трябва да изхвърля иглата след всяка инжекция.

В случай на запушени игли пациентите трябва да следват указанията, описани в инструкцията за употреба към листовката.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

За подробни инструкции за употреба вижте листовката в опаковката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 септември 2014 г.
Дата на последно подновяване: 08 юли 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активните вещества

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

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) преди пускането на пазара ще осигури обучителни материали на всички лекари и медицински сестри, за които се очаква, че ще бъдат включени в лечението и работата с пациенти с диабет, както и на всички фармацевти, за които се очаква, че ще отпускат Xultophy.

ПРУ трябва да съгласува крайното съдържание и начина на разпространение на обучителните материали, заедно с план за разпространение на информация, с националните компетентни власти във всяка държава членка, преди разпространението на обучителните материали в държавата членка.

Обучителните материали са насочени към повишаване на информираността относно факта, че Xultophy съдържа фиксирана комбинация от инсулин деглудек и лираглутид (GLP1-базиран продукт) и към свеждане на риска от лекарствени грешки с Xultophy до минимум.

ПРУ трябва да гарантира, че медицинските специалисти са информирани, че всички пациенти, на които е предписан Xultophy, трябва да бъдат обучени за правилната употреба на предварително напълнената писалка, преди да предписват или отпускат Xultophy.

Обучителните материали трябва да съдържат:

- Кратка характеристика на продукта и листовка за пациента;
- Брошура за медицинските специалисти, която трябва да съдържа следните основни елементи:
 - този продукт съдържа фиксирана комбинация от инсулин деглудек и лираглутид (GLP1-базиран продукт), която представлява нов терапевтичен метод в лечението на пациенти с диабет тип 2. В този контекст трябва да се наблегне на съответните предпазни мерки, както са отразени в КХП.
 - ясно обяснение на дозировката на продукта и на значението на „дозови стъпки“ – с описание на дозата на всеки компонент за всяка дозова стъпка.
 - напомняне на необходимостта за съобщаване на всички лекарствени грешки, независимо от това дали са довели или не до нежелано събитие.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xultophy 100 единици/ml + 3,6 mg/ml инжекционен разтвор
инсулин деглудек + лираглутид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Една предварително напълнена писалка съдържа 300 единици инсулин деглудек и 10,8 mg лираглутид в 3 ml разтвор.
1 ml разтвор съдържа 100 единици инсулин деглудек и 3,6 mg лираглутид.
Една дозова стъпка съдържа 1 единица инсулин деглудек и 0,036 mg лираглутид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Глицерол, фенол, цинков ацетат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид (за корекция на pH) и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1x3 ml
3x3 ml
5x3 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Препоръчва се да се използва с игли за еднократна употреба NovoTwist или NovoFine.
Игли не са включени.
Преди употреба прочетете листовката.
За подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Използвайте само бистър, безцветен разтвор.
Предназначен само за индивидуална употреба.
Не изтегляйте разтвор от писалката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до/

След първо отваряне: да се използва в рамките на 21 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

След първо отваряне: да се съхранява при максимум 30 °C или да се съхранява в хладилник.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте иглата след всяка инжекция.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Дания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/947/001 1 предварително напълнена писалка

EU/1/14/947/002 3 предварително напълнени писалки

EU/1/14/947/003 5 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ксултофай

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Xultophy 100 единици/ml + 3,6 mg/ml инжекционен разтвор
инсулин деглудек + лираглутид
s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до/

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (с blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xultophy 100 единици/ml + 3,6 mg/ml инжекционен разтвор
инсулин деглудек + лираглутид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Една предварително напълнена писалка съдържа 300 единици инсулин деглудек и 10,8 mg лираглутид в 3 ml разтвор.
1 ml разтвор съдържа 100 единици инсулин деглудек и 3,6 mg лираглутид.
Една дозова стъпка съдържа 1 единица инсулин деглудек и 0,036 mg лираглутид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Глицерол, фенол, цинков ацетат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид (за корекция на pH) и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

Групова опаковка: 10 (2 опаковки по 5) предварително напълнени писалки от 3 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Препоръчва се да се използва с игли за еднократна употреба NovoTwist или NovoFine.
Игли не са включени.
Преди употреба прочетете листовката.
За подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Използвайте само бистър, безцветен разтвор.
Предназначен само за индивидуална употреба.
Не изтегляйте разтвор от писалката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до/

След първо отваряне: да се използва в рамките на 21 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

След първо отваряне: да се съхранява при максимум 30 °C или да се съхранява в хладилник.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте иглата след всяка инжекция.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Дания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/947/004 10 (2x5) предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ксултофай

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (без blue box)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Xultophy 100 единици/ml + 3,6 mg/ml инжекционен разтвор
инсулин деглудек + лираглутид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Една предварително напълнена писалка съдържа 300 единици инсулин деглудек и 10,8 mg лираглутид в 3 ml разтвор.
1 ml разтвор съдържа 100 единици инсулин деглудек и 3,6 mg лираглутид.
Една дозова стъпка съдържа 1 единица инсулин деглудек и 0,036 mg лираглутид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Глицерол, фенол, цинков ацетат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид (за корекция на pH) и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

5 предварително напълнени писалки от 3 ml. Съставна част на групова опаковка, не може да се продава отделно

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Препоръчва се да се използва с игли за еднократна употреба NovoTwist или NovoFine.
Игли не са включени.
Преди употреба прочетете листовката.
За подкожно приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Използвайте само бистър, безцветен разтвор.
Предназначен само за индивидуална употреба.
Не изтегляйте разтвор от писалката.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до/

След първо отваряне: да се използва в рамките на 21 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

След първо отваряне: да се съхранява при максимум 30 °C или да се съхранява в хладилник.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърляйте иглата след всяка инжекция.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Дания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/947/004 10 (2x5) предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ксултофай

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Xultophy 100 единици/ml + 3,6 mg/ml инжекционен разтвор инсулин деглудек + лираглутид (insulin degludec + liraglutide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Xultophy и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Xultophy
3. Как да използвате Xultophy
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Xultophy
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Xultophy и за какво се използва

За какво се използва Xultophy

Xultophy се използва за подобряване на нивата на кръвната глюкоза (захар) при възрастни пациенти със захарен диабет тип 2. Имате диабет, тъй като Вашият организъм:

- не произвежда достатъчно инсулин, за да контролира нивото на кръвната захар, или
- не може да използва правилно инсулина.

Как действа Xultophy

Xultophy съдържа две активни вещества, които помагат на организма да контролира кръвната захар:

- инсулин деглудек - дългодействащ базален инсулин, който понижава нивата на кръвната захар
- лираглутид - „аналог на GLP-1“, който помага на организма да произвежда повече инсулин по време на хранене и понижава количеството на произведените от организма захари.

Xultophy и перорални лекарства за диабет

Xultophy се използва с перорални лекарства за диабет (като метформин, пиоглитазон и сулфонилурейни лекарства). Предписва се, когато тези лекарства (използвани самостоятелно или заедно с лечение с GLP-1 или с базален инсулин) не са достатъчни да контролират нивата на кръвната Ви захар.

Ако се лекувате с GLP-1

Преди да започнете да прилагате Xultophy, трябва да спрете лечението с GLP-1.

Ако използвате инсулин

Преди да започнете да прилагате Xultophy, трябва да спрете лечението с инсулин.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Xultophy

Не използвайте Xultophy

- ако сте алергични към инсулин деглудек или лираглутид, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Обърнете се към Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Xultophy.

- Ако приемате също сулфонилурейни производни (като например глимепирид или глибенкламид), Вашият лекар може да Ви каже да намалите дозата на сулфонилурейните производни в зависимост от нивата на кръвната захар.
- Не използвайте Xultophy, ако имате захарен диабет тип 1 или ако имате „кетацидоза“ (състояние, при което се натрупват киселини в кръвта).
- Не се препоръчва използване на Xultophy от пациенти с възпалителни чревни заболявания или със забавено изпразване на стомаха (диабетна гастропареза).
- Ако знаете, че Ви предстои операция, при която ще бъдете под анестезия (в спящо състояние), трябва да кажете на Вашия лекар, че сте на лечение с Xultophy.

При употреба на Xultophy особено внимавайте за следното:

- ниска кръвна захар (хипогликемия) – ако кръвната Ви захар е ниска, следвайте съветите за ниска кръвна захар в точка 4 „Ниска кръвна захар (хипогликемия)“.
- висока кръвна захар (хипергликемия) – ако кръвната Ви захар е висока, следвайте съветите за висока кръвна захар в точка 4 „Висока кръвна захар (хипергликемия)“.
- да се уверите, че използвате правилното лекарство – винаги проверявайте етикета на писалката преди всяко инжектиране, за да избегнете случайно объркване на Xultophy с други продукти.

Важни неща, които трябва да знаете, преди да използвате това лекарство:

Говорете с Вашия лекар, ако:

- имате проблеми с очите. Бързото подобряване на контрола на кръвната захар може за кратко да влоши диабетните проблеми с очите. Дългосрочното подобряване на контрола на кръвната захар може да облекчи проблемите с очите.
- имате или сте имали болест на щитовидната жлеза.

Важни неща, които трябва да знаете, докато използвате това лекарство:

- ако имате силни стомашни болки, които не минават, кажете на Вашия лекар – това може да е признак на възпаление на панкреаса (остър панкреатит).
- може да получите дехидратация (загуба на течности от тялото), ако Ви прилошее (гадене или повръщане) или имате диария - важно е да приемате много течности, за да спрете дехидратацията.

Промени на кожата на мястото на инжектиране

Мястото на инжектиране трябва да се редува, за да се спомогне за предотвратяване появата на промени в мастната тъкан под кожата, като удебеляване на кожата, свиване на кожата или поява на бучки под кожата. Инсулинът може да не действа добре, ако го инжектирате в област с бучки, на места където кожата е свита или удебелена (вижте точка 3 „Как да използвате Xultophy“). Кажете на Вашия лекар, ако забележите някакви промени на кожата на мястото на инжектиране. Ако към настоящия момент инжектирате в такива засегнати области, кажете на Вашия лекар, преди да започнете да инжектирате в друга област. Вашият лекар може да Ви посъветва да проверявате по-често кръвната си захар и да коригирате дозата на инсулина или на други антидиабетни лекарства, които получавате.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца или юноши. Липсва опит с Xultophy при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Xultophy

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемете други лекарства. Някои лекарства оказват влияние върху нивото на кръвната Ви захар - това може да означава, че дозата на Xultophy трябва да се промени.

По-долу са изброени лекарствата, които най-често могат да повлияят на лечението Ви с Xultophy.

Нивото на кръвната Ви захар може да се понижи, ако приемате:

- други лекарства за диабет (таблетки или инжекции)
- сулфонамиди - за инфекции
- анаболни стероиди - като тестостерон
- бета-блокери - за високо кръвно налягане. Те могат да затруднят разпознаването на предупредителните признаци за ниска кръвна захар (вижте точка 4 „Предупредителни признаци за ниска кръвна захар - могат да са появят внезапно“)
- ацетилсалицилова киселина (и други лекарства, наричани „салицилати“) - за болка и леко повишена температура
- инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори) - за депресия
- инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори) - за някои сърдечни заболявания или високо кръвно налягане.

Нивото на кръвната Ви захар може да се повиши, ако приемате:

- даназол - лекарство, което влияе на овулацията
- перорални контрацептиви - противозачатъчни таблетки
- хормони на щитовидната жлеза - за болест на щитовидната жлеза
- растежен хормон - за ниски нива на растежен хормон
- лекарства, наречени „глюкокортикоиди“, като кортизон - за възпаление
- лекарства, наречени „симпатикомиметици“, като епинефрин (адреналин), салбутамол или тербуталин - за астма
- таблетки за отводняване, наречени „тиазиди“ - за високо кръвно налягане или прекомерно задържане на течности в тялото (задържане на вода).

Октреотид и ланреотид - използвани за лечение на акромегалия (рядко срещано заболяване с прекалено високо ниво на растежен хормон). Те могат да повишат или да понижат нивото на кръвната Ви захар.

Пиоглитазон - таблетки, използвани за лечението на захарен диабет тип 2. Някои пациенти с дългогодишен захарен диабет тип 2 и сърдечно заболяване или прекаран инсулт, лекувани с пиоглитазон и инсулин, развиват сърдечна недостатъчност. Информирайте Вашия лекар незабавно, ако усетите признаци на сърдечна недостатъчност, като необичаен задух или бързо повишаване на телото, или локализирано подуване (оток).

Варфарин и други лекарства за разреждане на кръвта - лекарства, които се използват за предотвратяване на съсирването на кръвта. Информирайте Вашия лекар, ако приемате варфарин или други лекарства за разреждане на кръвта, тъй като може да имате нужда от по-чести изследвания на кръвта за измерване на гъстотата на кръвта Ви (наречено „международно нормализирано отношение“ или изследване на INR).

Xultophy с алкохол

Ако консумирате алкохол, нуждата Ви от Xultophy може да се промени. Нивото на кръвната Ви захар може да се повиши или понижи. Следователно трябва да наблюдавате нивото на кръвната си захар по-често от обикновено.

Бременност и кърмене

Не използвайте Xultophy, ако сте бременна или планирате бременност. Информирайте Вашия лекар, ако сте бременна, мислите че може да сте бременна или планирате да забременеете. Не е известно дали Xultophy оказва влияние върху бебето.

Не използвайте Xultophy, ако кърмите. Не е известно дали Xultophy преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Ниската или високата кръвна захар могат да повлияят на Вашата способност да шофирате или да използвате инструменти или машини. Ако кръвната Ви захар е ниска или висока, концентрацията и способността Ви да реагирате могат да бъдат засегнати. Така може да изложите себе си или други хора на опасност. Моля, попитайте Вашия лекар дали може да шофирате, ако:

- често получавате ниска кръвна захар
- трудно разпознавате ниската кръвна захар.

Важна информация относно някои от съставките на Xultophy

Xultophy съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Xultophy

Винаги прилагайте това лекарство, точно както Ви е предписал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте слеп/а или имате слабо зрение и не можете да прочетете дозовия брояч на писалката, не използвайте тази писалка без помощ. Потърсете помощ от човек с добро зрение, който е обучен да използва предварително напълнената писалка Xultophy.

Вашият лекар ще Ви каже:

- колко Xultophy ще Ви е нужен всеки ден
- кога да проверявате нивото на кръвната си захар
- как да коригирате дозата.

Вашата доза Xultophy се прилага в „дозови стъпки“. Дозовият брояч на писалката показва броя на дозовите стъпки.

Време на прилагане

- Използвайте Xultophy веднъж всеки ден, за предпочитане по едно и също време на деня. Изберете това време от деня, което Ви е най-удобно.
- Ако е невъзможно да използвате Xultophy по едно и също време на деня, може да го използвате в различно време от деня. Осигурявайте минимум 8 часа между дозите.
- Не е необходимо да прилагате Xultophy по време на хранене.
- Винаги спазвайте съвета на Вашия лекар за дозата и корекцията на дозата.
- Ако искате да промените обичайната си диета, първо попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, тъй като промяна в диетата може да доведе до промяна в нуждата Ви от Xultophy.

Как да работите с Xultophy

Xultophy е предварително напълнена писалка с възможност за набиране на дозата.

- Xultophy се прилага в „дозови стъпки“. Дозовият брояч на писалката показва броя на дозовите стъпки.
- Една дозова стъпка съдържа 1 единица инсулин деглудек и 0,036 mg лираглутид.
- Максималната дневна доза Xultophy е 50 дозови стъпки (50 единици инсулин деглудек и 1,8 mg лираглутид).

Прочетете внимателно „Инструкции за употреба“ на другата страница на тази листовка и използвайте писалката така, както е описано.

Винаги проверявайте етикета на писалката, преди да инжектирате лекарството, за да се уверите, че използвате правилната писалка.

Как да инжектирате

Преди да използвате Xultophy за първи път, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да инжектирате.

- Xultophy се инжектира под кожата (подкожно). Не го инжектирайте във вена или мускул.
- Най-подходящите места за инжектиране са: предната част на бедрата, мишниците или предната част на талията (корема).
- Променяйте мястото на инжектиране в определената област от кожата всеки ден, за да се намали рискът от образуване на бучки и вдлъбнатини на кожата (вижте точка 4).
- Винаги използвайте нова игла за всяка инжекция. Повторното използване на игли може да повиши риска от запушване на иглата, водещо да неточно дозиране. Изхвърляйте иглата безопасно след всяка инжекция.
- Не използвайте спринцовка за изтегляне на разтвора от писалката, за да избегнете грешки в дозирането и потенциално предозиране.

Подробни инструкции за употреба са дадени на другата страна на тази листовка.

Не използвайте Xultophy:

- Ако писалката е повредена или не е съхранявана правилно (вижте точка 5).
- Ако течността, която виждате през прозорчето на писалката, не изглежда бистра и безцветна.

Употреба при пациенти в старческа възраст (на възраст 65 или повече години)

Xultophy може да се използва при пациенти в старческа възраст, но ако сте в старческа възраст, може да се наложи да проверявате нивото на кръвната си захар по-често. Говорете с Вашия лекар за промени в дозата Ви.

Ако имате бъбречни или чернодробни проблеми

Ако имате бъбречни или чернодробни проблеми, може да се наложи да проверявате нивото на кръвната си захар по-често. Говорете с Вашия лекар за промени в дозата Ви.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Xultophy

Ако сте използвали повече от необходимата доза Xultophy, нивото на кръвната Ви захар може да се понижи (хипогликемия) или може да Ви прилошее (гадене или повръщане). Ако нивото на кръвната Ви захар е ниско, вижте съветите в точка 4 „Ниска кръвна захар (хипогликемия)“.

Ако сте пропуснали да използвате Xultophy

Ако пропуснете доза, инжектирайте пропуснатата доза, когато откриете грешката си, като се уверите, че между дозите има минимум 8 часа. Ако установите, че сте пропуснали предишната си доза, когато е време да приемете следващата редовна доза по график, не приемайте двойна доза.

Ако сте спрели употребата на Xultophy

Не спирайте да използвате Xultophy, без да говорите с Вашия лекар. Ако спрете употребата на Xultophy, това може да доведе до много високо ниво на кръвна захар, вижте съветите в точка 4 „Висока кръвна захар (хипергликемия)“.

Ако имате някакви допълнителни въпроси за употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Това лекарство може да доведе до следните сериозни нежелани реакции:

- Ниска кръвна захар (много честа: може да засегне повече от 1 на 10 души).
Ако кръвната Ви захар се понижи, може да припаднете (да изпаднете в безсъзнание).
Тежката хипогликемия може да причини мозъчно увреждане и може да бъде животозастрашаваща. Ако получите признаци на ниска кръвна захар, незабавно вземете мерки за повишаване на кръвната си захар. Вижте съветите в „Ниска кръвна захар (хипогликемия)“ по-долу в тази точка.
- Сериозна алергична реакция (анафилактична реакция) (с неизвестна честота: честотата не може да се определи от наличните данни).
Ако получите сериозна алергична реакция към някоя от съставките на Xultophy, спрете употребата на Xultophy и отидете на лекар незабавно. Признаците на сериозна алергична реакция са:
 - местните реакции се разпростират към други части на тялото
 - внезапно се почувствате зле и се потите
 - имате затруднено дишане
 - получите ускорено биене на сърцето или замайване.

Промени на кожата на мястото на инжектиране: Ако инжектирате инсулин на едно и също място, мастната тъкан може или да се свие (липоатрофия), или да се удебели (липохипертрофия) (може да засегнат по-малко от 1 на 100 души). Бучките под кожата могат също да се дължат на натрупване на белтък, наречен амилоид (кожна амилоидоза; не е известно колко често се случва това). Инсулинът може да не действа добре, ако инжектирате в област с бучки, където кожата е свита или удебелена. Променяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция, за да спомогнете за предотвратяване на тези кожни промени.

Други нежелани реакции включват:

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Замайване.
- Намален апетит, гадене или повръщане, разстройство, запек, нарушено храносмилане (диспепсия), възпалена лигавица на стомаха (гастрит), болки в стомаха, газове (флатуленция), киселини или подуване на стомаха - те обикновено отзвучават след няколко дни или седмици.
- Реакции на мястото на инжектиране. Признаците може да включват посиняване, кръвене, болка, зачервяване, уртикария, подуване или сърбеж - те обикновено отзвучават до няколко дни. Консултирайте се с Вашия лекар, ако не изчезнат след няколко седмици. Спрете употребата на Xultophy и се консултирайте с лекар, ако реакциите станат сериозни.
- Повишение на панкреатични ензими, като липаза и амилаза.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Уртикария (червени подутини по кожата, които понякога сърбят).
- Алергични реакции (свръхчувствителност), като обрив, сърбеж и подуване на лицето.
- Дехидратация (загуба на течности от организма) - важно е да приемате много течности, за да спрете дехидратацията.
- Оригване и газове (флатуленция).
- Обрив.
- Сърбеж.
- Повишена сърдечна честота.
- Камъни в жлъчката.
- Възпален жлъчен мехур.
- Промяна във вкуса.

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни)

- Възпаление на панкреаса (панкреатит).
- Забавяне в изпразването на стомаха.
- Подуване на ръцете или краката (периферни отоци) - когато започнете да използвате лекарството за първи път, организмът Ви може да задържа повече вода, отколкото е нормално. Това причинява подуване около глезените и други стави. Обикновено то е краткотрайно.
- Запушване на червата, тежка форма на запек с допълнителни симптоми като стомашна болка, подуване на корема, повръщане и т.н.

Общи последици от лечението на диабета

► Ниска кръвна захар (хипогликемия)

Ниска кръвна захар може да получите, ако:

- консумирате алкохол
- извършвате повече физическа дейност от обикновено
- храните се твърде малко или пропуснете хранене
- използвате твърде много Xultophy.

Предупредителни признаци за ниска кръвна захар - могат да се появят внезапно

Главоболите, неясен говор, ускорено биене на сърцето, студена пот, хладна бледа кожа, гадене, чувство на силен глад, треперене, чувство на нервност или безпокойство, необичайна умора, слабост и сънливост, обърканост, трудно съсредоточаване, краткотрайни промени в зрението.

Какво да правите, ако получите ниска кръвна захар:

- Приемете глюкоза на таблетки или друга закуска с високо съдържание на захар - като сладки, бисквити или плодов сок (винаги носете със себе си глюкоза на таблетки или закуска с високо съдържание на захар за всеки случай).
- Измерете кръвната си захар, ако е възможно, и си починете. Може да се наложи да измерите кръвната си захар повече от веднъж. Причината за това е, че подобрението на кръвната Ви захар може да не настъпи веднага.
- Изчакайте, докато симптомите на ниска кръвна захар изчезнат или когато нивото на кръвната захар се стабилизира. След това продължете лечението с лекарството както обикновено.

Какво трябва да направят другите хора, ако припаднете:

Кажете на всички хора около Вас, че имате диабет. Кажете им какво би могло да се случи, включително и за риска от загуба на съзнание, когато кръвната Ви захар стане ниска.

Уведомете ги, че ако припаднете, те трябва:

- да Ви обърнат настрани
- веднага да потърсят медицинска помощ
- да **не** Ви дават нищо за ядене или пиене - поради риск от задушаване.

Може да дойдете в съзнание по-бързо, ако получите глюкагон. Той може да се постави само от лице, което знае как да го използва.

- Ако Ви е инжектиран глюкагон, веднага след идването Ви в съзнание ще имате нужда от захар или закуска, съдържаща захар.
- Ако лечението с глюкагон не Ви подейства, трябва да се лекувате в болница.
- Ако много ниската кръвна захар не се лекува с времето, може да предизвика мозъчно увреждане. То може да е краткотрайно или дълготрайно. Може да доведе дори до смърт.

Говорете с Вашия лекар, ако:

- кръвната Ви захар е паднала толкова много, че сте изгубили съзнание
- сте използвали глюкагон

- няколко пъти наскоро сте имали ниска кръвна захар.
- Може да се наложи да бъдат променени количеството на инжектирания Xultophy, храната или физическото натоварване.

► **Висока кръвна захар (хипергликемия)**

Висока кръвна захар може да получите, ако:

- консумирате алкохол
- извършвате по-малко физически упражнения от обикновено
- приемате повече храна от обикновено
- имате инфекция или треска
- не сте използвали достатъчно Xultophy, продължавате да използвате по-малко Xultophy, отколкото Ви трябва, забравяте да използвате Xultophy или спрете да го използвате, без да говорите с лекаря си.

Предупредителни признаци за висока кръвна захар – те обикновено се появяват постепенно

Зачервена, суха кожа, сънливост или умора, сухота в устата, дъх с мирис на плодове (ацетон), по-често уриниране, жажда, загуба на апетит, гадене или повръщане.

Това може да са признаци на много сериозно състояние, наречено „кетацидоза“. Това е натрупване на киселина в кръвта, защото организмът започва да разгражда мазнините вместо захарта. Ако не се лекува, това би могло да доведе до диабетна кома и евентуално до смърт.

Какво да правите, ако имате висока кръвна захар:

- Проверете нивото на кръвната си захар.
- Проверете кръвта или урината си за кетони.
- Веднага потърсете медицинска помощ.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Xultophy

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на писалката и картонената кутия след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Преди отваряне

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C). Да се съхранява далече от замразяващия елемент. Да не се замразява.

По време на употреба

Да не се замразява. Може да носите Xultophy със себе си и да го съхранявате на стайна температура (не по-висока от 30 °C) или в хладилник (2 °C - 8 °C) до 21 дни. Продуктът трябва да се изхвърли 21 дни след първото отваряне.

Винаги съхранявайте предварително напълнената писалка с поставена капачка, когато не я използвате, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Xultophy

- Активните вещества са инсулин деглудек и лираглутид. Всеки ml разтвор съдържа 100 единици инсулин деглудек и 3,6 mg лираглутид. Всяка предварително напълнена писалка (3 ml) съдържа 300 единици инсулин деглудек и 10,8 mg лираглутид.
- Другите съставки са глицерол, фенол, цинков ацетат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид (за корекция на pH), и вода за инжекции. Вижте също точка 2 „Важна информация относно някои от съставките на Xultophy“ за повече информация относно натрия.

Как изглежда Xultophy и какво съдържа опаковката

Xultophy е бистър и безцветен разтвор.

Опаковки от 1, 3, 5 и групова опаковка, съдържаща 10 (2 опаковки по 5) писалки от 3 ml. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Дания

Сега обърнете листовката за информация как да използвате Вашата предварително напълнена писалка.

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Инструкции за употреба на Xultophy 100 единици/ml + 3,6 mg/ml инжекционен разтвор

Моля, прочетете внимателно тези инструкции, преди да използвате своята предварително напълнена писалка Xultophy.

Не използвайте писалката без съответното обучение от страна на Вашия лекар или медицинска сестра.

Започнете с проверка на писалката, **за да сте сигурни, че тя съдържа Xultophy**

100 единици/ml + 3,6 mg/ml, след това погледнете илюстрациите по-долу, за да се запознаете с различните части на Вашата писалка и игла.

Ако сте слеп(а) или имате лошо зрение и не можете да разчетете дозовия брояч върху писалката, не използвайте тази писалка без чужда помощ. Потърсете помощ от лице с добро зрение, което е обучено да използва предварително напълнената писалка Xultophy.

Xultophy е лекарство, което съдържа инсулин деглудек и лираглутид. Xultophy се прилага в „дозови стъпки“. Една дозова стъпка съдържа 1 единица инсулин деглудек + 0,036 mg лираглутид.

Вашата писалка е предварително напълнена писалка с възможност за набиране на дозата.

Съдържа 3 ml разтвор Xultophy. Тя освобождава дози от:

- 1 дозова стъпка
- до **максимум 50 дозови стъпки** (50 единици инсулин деглудек + 1,8 mg лираглутид)

Вашата писалка доставя дози на дозови стъпки по 1.

Не преобразувайте дозата си по никакъв начин. Набраните дозови стъпки са равни на числото, изписано на дозовия брояч.

Вашата писалка е предназначена за употреба с игли за еднократна употреба NovoTwist или NovoFine с дължина до 8 mm и дебелина най-малко 32G. Игли не са включени в опаковката.

Важна информация

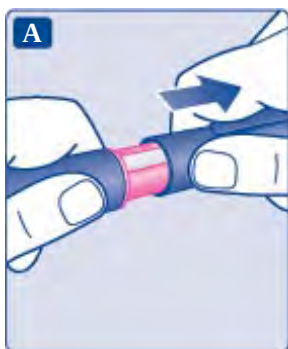
Обърнете специално внимание на тези забележки, тъй като са важни за безопасното използване на писалката.

**Xultophy предварително
напълнена писалка и игла
(пример)**



1 Подгответе Вашата писалка с нова игла

- **Проверете името и цветния етикет** на Вашата писалка, за да се уверите, че тя съдържа Xultophy.
Това е изключително важно, ако получавате повече от един вид инжекционно лекарство. Прилагането на погрешно лекарство може да е опасно за Вашето здраве.
- **Свалете капачката на писалката.**



- **Проверете дали разтворът в писалката е бистър и безцветен.** Погледнете през прозорчето на писалката. Ако разтворът изглежда мътен, не използвайте писалката.



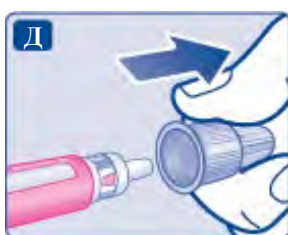
- **Вземете нова игла и откъснете хартиения етикет.**



- **Натиснете иглата право върху писалката. Завийте, докато се захване здраво.**



- **Свалете външната капачка на иглата и я запазете за по-късно.** Тя ще Ви трябва след инжектирането за безопасното отстраняване на иглата от писалката



- **Свалете вътрешната капачка на иглата и я изхвърлете.** Ако се опитате да я поставите отново, може неволно да се убодете с иглата.
На върха на иглата може да се появи капка от разтвора. Това е нормално, но вие все пак трябва да проверите изтичането.

Не поставяйте нова игла на Вашата писалка, докато не сте готови да си поставите инжекцията.



Винаги използвайте нова игла за всяка инжекция.

Това може да предотврати запушване на иглите, замърсяване, инфекция и неточно дозиране.



Никога не използвайте изкривена или повредена игла.



2 Проверете изтичането

- Завъртете селектора на дозата, за да **наберете 2 дозови стъпки**. Уверете се, че дозовият брояч показва 2.
- Дозовият брояч и показалецът за дозата показват колко дозови стъпки от Xultophy сте набрали.



- Дръжте писалката с иглата насочена нагоре.

Почукайте леко върха на писалката няколко пъти, така че всички мехурчета въздух да се съберат на върха.



- **Натиснете и задръжте дозовия бутон**, докато дозовият брояч се върне на 0. Цифрата 0 трябва да се изравни с показалеца за дозата. На върха на иглата трябва да се появи капка разтвор.

На върха на иглата може да остане малка капка, но тя няма да се инжектира.

Ако не се появи капка, повторете стъпки **2А** до **2В** до 6 пъти. Ако все още няма капка, сменете иглата и повторете стъпки **2А** до **2В** още веднъж.

Ако все още не се е появявала капка от разтвора, изхвърлете писалката и използвайте нова.



Винаги се уверявайте, че се появява капка на върха на иглата, преди да инжектирате. С това се гарантира, че разтворът тече.

Ако не се появи капка, **няма** да си инжектирате никакво количество от лекарството, въпреки че дозовият брояч може да помръдне. **Това може да означава, че иглата е запушена или повредена.**



Важно е винаги да проверявате изтичането, преди да инжектирате. Ако не проверявате изтичането, е възможно да инжектирате твърде малко или да не инжектирате лекарство. Това може да доведе до високи нива на кръвната захар.



3 Набиране на дозата

- Завъртете селектора на дозата, за да наберете дозата, от която се нуждаете. Дозовият брояч показва дозата в дозови стъпки. Ако наберете грешна доза, можете да въртите селектора на дозата напред или назад до достигане на правилната доза. Писалката може да набере максимум 50 дозови стъпки. Селекторът на дозата променя броя на дозовите стъпки. Само дозовият брояч и показалецът за дозата ще покажат колко дозови стъпки набирате на доза. Можете да наберете до 50 дозови стъпки на доза. Когато писалката Ви съдържа по-малко от 50 дозови стъпки, дозовият брояч спира на броя останали дозови стъпки. Селекторът на дозата прищраква различно, когато се завърти напред, назад или при надвишаване на броя останали дозови стъпки. Не бройте прищракванията на писалката.



Винаги използвайте дозовия брояч и показалеца за дозата, за да видите колко дозови стъпки сте набрали, преди да инжектирате лекарството.

Не бройте прищракванията на писалката. Ако наберете и инжектирате неправилна доза, нивото на Вашата кръвна захар може да стане високо или ниско.

Не използвайте скалата на писалката, тя показва само приблизително колко разтвор е останал в писалката Ви.



Колко разтвор е останал?

- **Скалата на писалката** показва **приблизително** колко разтвор е останал във Вашата писалка.



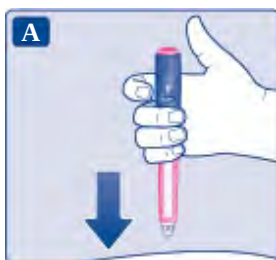
- **За да видите точно колко разтвор е останал**, използвайте дозовия брояч: Завъртете селектора на дозата, докато **дозовият брояч спре**. Ако той показва 50, във Вашата писалка са останали **поне 50** дозови стъпки. Ако показва **по-малко от 50**, показаното число е броят останали дозови стъпки във Вашата писалка.
- Ако се нуждаете от повече лекарство, отколкото е останало в писалката, можете да разделите дозата между две писалки.

- ⚠ Внимавайте много за правилното изчисляване при разделяне на Вашата доза.** Ако имате съмнения, приемоте пълната доза с нова писалка. Ако разделите неправилно дозата, ще си инжектирате твърде малко или много лекарство. При това нивата на кръвната Ви захар могат да станат високи или ниски.



4 Инжектиране на дозата

- **Вкарайте иглата подкожно**, както Ви е показал Вашият лекар или медицинска сестра.
- **Уверете се, че може да виждате дозовия брояч.** Не го закривайте с пръстите си. Това може да прекъсне инжектирането.



- **Натиснете и задръжте дозовия бутон, докато дозовият брояч покаже 0.** Цифрата 0 трябва да се изравни с показалеца за дозата. Тогава можете да чуete или усетите прищракване.



- **Задръжте иглата в кожата си, след като дозовият брояч се върне на 0 и пребройте бавно до 6.**
- Ако извадите иглата по-рано, може да видите как от върха на иглата изтича струйка от разтвора. В такъв случай няма да бъде приложена пълната доза и ще трябва да измервате нивата на кръвната захар по-често.



- **Извадете иглата от кожата си.** Ако на мястото на инжектиране се появи кръв, притиснете леко. Не търкайте мястото.

На върха на иглата може да видите капка разтвор след инжектирането. Това е нормално и не оказва влияние върху дозата Ви.



Винаги гледайте дозовия брояч, за да знаете колко дозови стъпки си инжектирате. Задръжте дозовия бутон, докато дозовият брояч покаже 0. Ако дозовият брояч не се върне на 0, не е била инжектирана цялата доза, което може да доведе до високи нива на кръвната захар.

Как да разпознаете запушена или повредена игла?

- Ако дозовият брояч не покаже 0 след продължително натискане на дозовия бутон, възможно е да сте използвали запушена или повредена игла.
- В такъв случай не сте си инжектирали никакво лекарство, въпреки, че дозовият брояч се е преместил от числото на първоначалната доза, която сте задали.

Какво да правите със запушена игла?

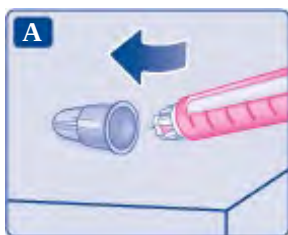
Сменете иглата, както е описано в точка 5, и повторете всички стъпки, като започнете от точка 1: Подгответе Вашата писалка с нова игла. Уверете се, че сте набрали цялата доза, която Ви е необходима.

Никога не докосвайте дозовия брояч, докато инжектирате. Това може да прекъсне инжектирането.



5 След инжекцията

- **Вкарайте върха на иглата във външната капачка на иглата** върху равна повърхност, без да докосвате иглата или външната капачка.



- Когато иглата е покрита, **внимателно натиснете външната капачка на иглата докрай.**
- **Развийте иглата** и внимателно я изхвърлете, както са Ви инструктирали Вашият лекар или медицинска сестра.



- **Поставяйте отново капачката** на писалката след всяко използване, за да предпазите разтвора от светлината.

Винаги изхвърляйте иглата след всяка инжекция, за да осигурите използване на остра игла и да избегнете запушване на иглите. Ако иглата е запушена, **няма** да си инжектирате никакво лекарство.

Когато писалката се изпразни, изхвърлете я, **без** върху нея да има игла, както Ви е инструктирал Вашият лекар, медицинска сестра, фармацевт или местните власти.

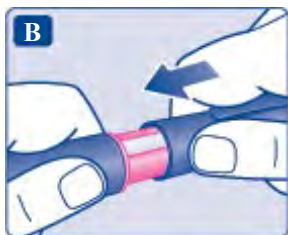


Никога не се опитвайте да поставите обратно вътрешната капачка върху иглата. Може да се убодете с иглата.



След всяка инжекция винаги отстранявайте иглата от писалката.

Това може да предотврати запушване на иглите, замърсяване, инфекция, изтичане на разтвор и неточно дозиране.



Допълнителна важна информация

- **Винаги носете резервна писалка и нови игли със себе си**, в случай че загубите или повредите своята.
- Винаги съхранявайте писалката и иглите **на място, недостъпно за други хора**, особено за деца.
- **Никога не споделяйте Вашата писалка** с други хора. Вашето лекарство може да увреди здравето им.
- **Никога не споделяйте Вашите игли** с други хора. Това може да доведе до кръстосана инфекция.
- Обгрижващите лица трябва да **бъдат много внимателни при работа с използвани игли** - за да се избегне нараняване с игли и пренасяне на инфекция.

Грижа за Вашата писалка

- **Не оставяйте писалката в кола** или на друго място, където може да стане прекалено горещо или прекалено студено.
- **Не съхранявайте Вашата писалка при температури над 30 °C.**
- **Не излагайте Вашата писалка на прах, мръсотия или на въздействието на течност.**
- **Не мийте, не накусвайте и не смазвайте Вашата писалка.** Ако е необходимо, почистете я с мек препарат върху навлажнена кърпа.
- **Не изпускайте Вашата писалка** и не я удряйте в твърди повърхности. Ако я изпуснете или подозирате, че нещо не е наред с нея, поставете нова игла и проверете изтичането на разтвор, преди да инжектирате.
- **Не се опитвайте да напълните повторно Вашата писалка.** След като веднъж се изпразни, тя трябва да се изхвърли.
- **Не се опитвайте да поправяте Вашата писалка** или да я разглобявате.