

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xultophy 100 vienetų/3,6 mg/ml injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml tirpalo yra 100 vienetų insulino degludeko (*insulinum degludecum*)* ir 3,6 mg liragliutido (*liraglutidum*)*.

*Pagaminta *Saccharomyces cerevisiae* ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Viename užpildytame švirkštiklyje esančiuose 3 ml yra 300 vienetų insulino degludeko ir 10,8 mg liragliutido.

Vieną dozės dalį sudaro 1 vienetas insulino degludeko ir 0,036 mg liragliutido.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis izotoninis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Xultophy skirtas nepakankamai kontroliuojamu 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems gydyti siekiant pagerinti gliukozės kiekio kraujyje kontrolę, derinant su dieta ir fiziniu aktyvumu, vartojant kartu su kitais geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto. Vaistinių preparatų derinių tyrimo rezultatai, duomenys apie poveikį glikemijos kontrolei bei tirtas populiacijas pateikti 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Xultophy turi būti leidžiamas po oda kartą per parą. Xultophy galima suleisti bet kuriuo, geriausia kasdien tuo pačiu, paros metu.

Xultophy turi būti dozuojamas pagal individualius paciento poreikius. Yra rekomenduojama optimizuoti gliukozės kiekio kraujyje kontroliavimą koreguojant dozę pagal gliukozės kiekį plazmoje nevalgius.

Koreguoti dozę gali prireikti, jeigu padidėja paciento fizinis aktyvumas, jis pakeičia savo įprastą mitybą arba suserga gretutine liga.

Pamiršus praleistą dozę pacientams patariama pavartoti iškart apie tai prisiminus, o tada grįžti prie įprasto (vienos dozės per parą) grafiko. Tarp injekcijų turi praėti ne mažiau kaip 8 valandos. Tai taip pat taikoma, jei vartojimas kasdien tuo pačiu metu yra neįmanomas.

Xultophy dozė leidžiama dozės dalimis. Vieną dozės dalį sudaro 1 vienetas insulino degludeko ir 0,036 mg liragliutido. Užpildytu švirkštikliu per vieną injekciją galima suleisti 1–50 dozės dalių; dozė

turi būti didinama po vieną dozės dalį. Xultophy didžiausią paros dozę sudaro 50 dozės dalių (50 vienetų insulino degludeko ir 1,8 mg liragliutido). Švirkštiklio dozės skaitiklis rodo tikslų dozės dalių skaičių.

Papildoma gydomoji priemonė vartojant geriamuosius gliukozės kiekį kraujyje mažinančius vaistinius preparatus

Rekomenduojama pradinė Xultophy dozė yra 10 dozės dalių (10 vienetų insulino degludeko ir 0,36 mg liragliutido).

Xultophy galima papildyti jau taikomą gydymą geriamaisiais vaistiniais preparatais nuo diabeto. Jeigu Xultophy papildomas gydymas sulfonilkarbamidu, turi būti apgalvotas sulfonilkarbamido dozės mažinimas (žr. 4.4 skyrių).

Perėjimas nuo gydymo GLP-1 receptoriaus agonistu

Prieš pradėdant vartoti Xultophy, gydymą GLP-1 receptorių agonistais reikia nutraukti. Perėjus nuo GLP-1 receptoriaus agonisto, rekomenduojama Xultophy pradinė dozė yra 16 dozės dalių (16 vienetų insulino degludeko ir 0,6 mg liragliutido) (žr. 5.1 skyrių). Negalima vartoti didesnės nei rekomenduojama pradinės dozės. Jeigu pereinama nuo ilgo poveikio GLP-1 receptoriaus agonisto (pvz. vartojamo vieną kartą per savaitę), reikia turėti omenyje ilgai trunkantį vaisto veikimą. Gydymas Xultophy turi būti pradėtas tuo momentu, kai turėtų būti vartojama artimiausia ilgai veikiančio GLP-1 receptoriaus agonisto dozė. Perėjimo laikotarpiu ir kelias savaites po to rekomenduojama atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje.

Perėjimas nuo bet kurio insulino režimo, kurio sudėtyje yra bazės komponentas

Prieš skiriant Xultophy reikia nutraukti gydymą kitu insulinu. Pereinant nuo gydymo bet kuriuo insulinu, kurio sudėtyje yra bazės komponentas, rekomenduojama 16 dalių pradinė Xultophy dozė (16 vienetų insulino degludeko ir 0,6 mg liragliutido) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Draudžiama viršyti rekomenduojamą pradinę dozę, tačiau, kai kuriais atvejais ją galima mažinti hipoglikemijos išvengimui. Pereinant nuo gydymo baziniu insulinu, taip pat ateinančiomis savaitėmis rekomenduojama atidžiai stebėti gliukozės kiekį kraujyje.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai (65 m. amžiaus ar vyresni)

Xultophy gali būti skiriamas senyvo amžiaus pacientams. Jiems turi būti dažniau tiriamas gliukozės kiekis kraujyje ir kiekvienam individualiai koreguojama dozė.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Jeigu Xultophy skiriamas pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, turi būti dažniau tiriamas gliukozės kiekis kraujyje ir individualiai koreguojama dozė. Nerekomenduojama Xultophy skirti pacientams, kuriems yra paskutinės stadijos inkstų liga (žr. 5.1 ir 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Xultophy gali būti skiriamas pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas. Jiems turi būti dažniau tiriamas gliukozės kiekis kraujyje ir kiekvienam individualiai koreguojama dozė.

Dėl sudedamosios dalies liragliutido Xultophy nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikų populiacijoje aktualių Xultophy indikacijų nėra.

Vartojimo metodas

Xultophy skirtas tik leisti po oda. Negalima Xultophy leisti į veną arba į raumenis.

Xultophy turi būti leidžiamas po oda šlaunies, žasto arba pilvo srityje. Vaistinį preparatą visada reikia leisti vis kitoje tos kūno srities, kurioje vaistinis preparatas leidžiamas, vietoje, siekiant sumažinti lipodistrofijos ir odos amiloidozės riziką (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Išsamesni vartojimo nurodymai pateikiami 6.6 skyriuje.

Xultophy negalima ištraukti iš užpildyto švirkštiklio užtaiso į švirkštą (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams reikia patarti kaskart naudoti naują adatą. Pakartotinai naudojant insulino švirkštiklio adatas, padidėja adatų užsikimšimo rizika. Dėl to atsiranda tikimybė suleisti vaistinio preparato per mažai arba per daug. Užsikimšus adatai, pacientai turi vadovautis naudojimo instrukcijomis, esančiomis pakuotės lapelyje (žr. 6.6 skyriuje).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas vienai ar abiem veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Xultophy neturi būti skiriamas 1 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams arba diabetinei ketoacidozei gydyti.

Hipoglikemija

Hipoglikemija gali pasireikšti skiriant didesnę Xultophy dozę nei būtina. Taip pat ji gali pasireikšti nepavalgius arba neplanuotai patyrus sunkų fizinį krūvį. Jeigu skiriant Xultophy kartu gydoma sulfonilkarbamidu, hipoglikemijos atsiradimo pavojų galima sumažinti, sumažinus sulfonilkarbamido dozę. Gali prireikti pakeisti Xultophy dozę, jei pacientas serga gretutine inkstų, kepenų liga ar liga, veikiančia antinksčių, hipofizės ar skydliaukės funkciją. Pacientams, kurių gliukozės kiekio kraujyje kontrolė stipriai pagerėja (pvz., taikant intensyvesnį gydymą), gali pasikeisti įspėjamieji hipoglikemijos požymiai, todėl pacientai apie tai turi būti informuoti. Įprasti įspėjamieji hipoglikemijos požymiai (žr. 4.8 skyrių) gali išnykti ilgai cukriniu diabetu sergantiems pacientams. Dėl prailginto Xultophy poveikio gali užsitęsti atsigavimas iš hipoglikemijos.

Hiperglikemija

Skiriant nepakankamą dozę ir (arba) nutraukus cukrinio diabeto gydymą gali išsivystyti hiperglikemija ir ištikti hiperosmoliarinė koma. Jeigu gydymas Xultophy nutraukiamas, reikia pasirūpinti, kad būtų pradėta laikytis alternatyvaus diabeto gydymo instrukcijų. Be to, hiperglikemija gali atsirasti pasireiškus gretutinėms ligoms, ypač infekcijoms, ir tokiu būdu padidėja antidiabetinio gydymo poreikis. Paprastai pirmieji hiperglikemijos požymiai pasireiškia pamažu, per kelias valandas ar dienas. Tai gali būti troškulys, padažnėjęs šlapinimasis, pykinimas, vėmimas, mieguistumas, paraudusi sausa oda, burnos džiuvinimas, ir apetito netekimas, taip pat iš burnos sklindantis acetono kvapas. Sunkios hiperglikemijos atveju turi būti apsvarstytas greito veikimo insulino vartojimas. Negydant hiperglikemijos gali išsivystyti hiperosmoliarinė koma / diabetinė ketoacidozė, kuri gali tapti mirties priežastimi.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Pacientams būtina nurodyti, kad vaistinį preparatą reikia leisti vis kitoje vietoje, siekiant sumažinti lipodistrofijos ir odos amiloidozės išsivystymo riziką. Insuliną leidžiant tose vietose, kuriose pasireiškė tokios reakcijos, gali sulėtėti insulino absorbcija ir pablogėti glikemijos kontrolė. Gauta pranešimų apie atvejus, kai insuliną staiga pradėjus leisti kitoje vietoje, kurioje tokios reakcijos nepasireiškė, pacientams išsivystė hipoglikemija. Pakeitus injekcijos vietą, kurioje yra pakitimų į tokią, kur oda nepakitusi, rekomenduojama stebėti gliukozės kiekį kraujyje, ir galima apsvarstyti galimybę pakoreguoti vaistinių preparatų nuo diabeto dozę.

Pioglitazono vartojimas su insulino vaistiniais preparatais

Gauta pranešimų apie širdies nepakankamumo atvejus vartojant pioglitazoną kartu su insulino vaistiniais preparatais. Dažniausiai jie pasireiškė pacientams, kuriems buvo širdies nepakankamumo išsivystymo rizikos veiksnių. Į tai būtina atsižvelgti skiriant Xultophy kartu su pioglitazonu. Jeigu vartojama minėto derinio, reikia stebėti, ar pacientui nepasireiškia širdies nepakankamumo požymių, ar nedidėja svoris ir neatsiranda edema. Pastebėjus bet kokių širdies funkcijos sutrikimų, reikia nutraukti gydymą pioglitazonu.

Akių sutrikimas

Staigus gliukozės kiekio kraujyje suregulavimas taikant intensyvesnį gydymą insulinu, kuris yra Xultophy sudedamoji dalis, gali būti siejamas su laikinu diabetinės retinopatijos suintensyvėjimu, nors ilgalaikis gliukozės kiekio kraujyje kontrolės pagerėjimas diabetinės retinopatijos progresavimo pavojų sumažina.

Antikūnų susidarymas

Vartojant Xultophy gali susidaryti insulino degluduko ir (arba) liragliutido antikūnų. Retais atvejais, atsiradus tokių antikūnų, gali prireikti Xultophy dozę pakoreguoti, kad būtų neutralizuotas polinkis atsirasti hiperglikemijai arba hipoglikemijai. Po gydymo Xultophy specifinių insulino degluduko antikūnų, kryžminių būdu su žmogaus insulinu reaguojančių antikūnų arba liragliutido antikūnų susidarė labai nedideliu skaičiumi pacientų. Antikūnų susidarymas nesiejamas su Xultophy veiksmingumo sumažėjimu.

Ūminis pankreatitas

Vartojant GLP-1 receptorių agonistus, įskaitant liragliutidą, pastebėta ūminio pankreatito atvejų. Pacientai turi būti informuoti apie įprastus ūminio pankreatito požymius. Įtarus pankreatitą, Xultophy vartojimas turi būti nutrauktas; jeigu patvirtinamas ūminis pankreatitas, Xultophy vartojimas turi būti neatnaujintas.

Skydliaukės nepageidaujami reiškiniai

Vykdam GLP-1 receptorių agonistų, įskaitant liragliutidą, klinikinius tyrimus buvo pranešta apie tokius skydliaukės nepageidaujamus reiškinius, kaip gūžys, kurie dažniau pasitaikė pacientams, jau sirgusiems kokia nors skydliaukės liga, tad skiriant Xultophy šiems pacientams reikia vartoti atsargiai.

Uždegiminės žarnų ligos ir diabetinė gastroparezė

Patirties skiriant Xultophy pacientams, sergantiems uždegimine žarnų liga ar diabetine gastropareze, nėra. Todėl jiems nepatariama vartoti Xultophy.

Dehidracija

Vykdam GLP-1 receptorių agonistų, įskaitant liragliutidą, kuris yra Xultophy sudedamoji dalis, klinikinius tyrimus gauta pranešimų apie dehidratacijos požymius ir simptomus, įskaitant inkstų funkcijos sutrikimą bei ūminį inkstų nepakankamumą. Xultophy gydomi pacientai turi būti informuoti apie galimą dehidratacijos, atsirandančios dėl Xultophy nepageidaujamo poveikio virškinimo traktui, pavojų ir imtis priemonių, kad išvengtų skysčio netekimo.

Kaip išvengti gydymo vaistais klaidų

Pacientus reikia informuoti, kad visada prieš kiekvieną injekciją patikrintų švirkštiklio etiketę, kad netyčia nesupainiotų Xultophy su kitais leidžiamaisiais vaistiniais preparatais, skirtais cukriniam diabetui gydyti.

Pacientai turi vizualiai patikrinti surinktą dozės vienetų skaičių švirkštiklio dozės langelyje. Todėl pacientai, kurie patys leidžiasi vaistinio preparato, turi įžiūrėti švirkštiklio dozės langelio parodymus. Neregiai ar prastai matantys pacientai turi būti informuoti, kad visada pasitelktų kito, gerai matančio ir išmokyto, kaip naudoti insulino prietaisą, asmens pagalbą.

Siekdami išvengti dozavimo klaidų ar galimo perdozavimo, pacientai ir sveikatos priežiūros specialistai niekada neturėtų švirkštu ištraukti vaistinio preparato iš užpildyto švirkštiklio užtaiso.

Užsikimšus adatai, pacientai turi vadovautis naudojimo nurodymais, esančiais pakuotės lapelyje (žr. 6.6 skyriuje).

Aspiracija, susijusi su bendrąja nejautra arba gilia sedacija

Gauta pranešimų apie plaučių aspiracijos atvejus pacientams, vartojantiems GLP-1 receptorių agonistus, kuriems taikoma bendroji nejautra arba gili sedacija. Todėl, prieš atliekant procedūras taikant bendrąją nejautrą arba gilią sedaciją reikia atsižvelgti į padidėjusią likutinio skrandžio turinio riziką dėl sulėtėjusio skrandžio ištuštinimo (žr. 4.8 skyrių).

Netirtos populiacijos

Perėjimas prie Xultophy nuo mažesnių kaip 20 vienetų ir didesnių kaip 50 vienetų bazinio insulino dozių netirtas.

Patirties gydant pacientus, sergančius IV funkcinės klasės staziniu širdies nepakankamumu pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją, nesukaupta, todėl jiems vartoti Xultophy nerekomenduojama.

Pagalbinės medžiagos

Vienoje Xultophy dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakodinaminė sąveika

Xultophy sąveikos tyrimų neatlikta.

Gliukozės metabolizmui įtakos turi daugelis medžiagų, todėl gali prireikti pakoreguoti Xultophy dozę.

Šios medžiagos gali mažinti Xultophy poreikį:

vaistiniai preparatai cukriniam diabetui gydyti, monoaminooksidazės inhibitoriai (MAOI), beta blokatoriai, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai, salicilatai, anaboliniai steroidai ir sulfamidai.

Šios medžiagos gali didinti Xultophy poreikį:

geriamieji kontraceptikai, tiazidai, gliukokortikoidai, skydliaukės hormonai, simpatomimetikai, augimo hormonai ir danazolas.

Beta blokatoriai gali maskuoti hipoglikemijos simptomus.

Oktreotidas / lanreotidas gali ir padidinti, ir sumažinti Xultophy poreikį.

Alkoholis gali stiprinti arba silpninti gliukozės kiekį kraujyje mažinantį Xultophy poveikį.

Farmakokinetinė sąveika

Vykdam *in vitro* tyrimus nustatyta maža farmakokinetinės sąveikos, susijusios su CYP sąveika ir baltymų jungimusi, tikimybė ir liragliutidui, ir insulinui degludekui.

Tai, kad vartojant liragliutido šiek tiek sulėtėja skrandžio išsituštinimas, gali turėti įtakos tuo pat metu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų įsisavinimo trukmei. Sąveikos tyrimų rezultatai neparodė jokio kliniškai reikšmingo absorbcijos vilkinimo.

Varfarinas ir kiti kumarino dariniai

Sąveikos tyrimų neatlikta. Negalima atmesti kliniškai reikšmingos sąveikos su veikliosiomis medžiagomis, kurių blogas tirpumas arba mažas terapinis indeksas, pavyzdžiui, varfarinu. Jeigu pacientai, vartojantys varfariną arba kitus kumarino darinius, buvo pradėti gydyti Xultophy, rekomenduojama dažniau stebėti tarptautinį normalizuotą santykį (TNS).

Paracetamolis

Liragliutido vartojimas nepakeitė bendrosios paracetamolio ekspozicijos, pavartojus vienkartinę 1 000 mg dozę. Didžiausia paracetamolio koncentracija ($C_{\max}$) sumažėjo 31 % ir laiko, per kurį kraujo plazmoje atsiranda didžiausia koncentracija ($t_{\max}$), mediana pailgėjo 15 min. Kartu skiriamo paracetamolio dozės koreguoti nereikia.

Atorvastatinas

Liragliutido vartojimas nepakeitė bendrosios atorvastatino ekspozicijos iki kliniškai reikšmingo laipsnio, pavartojus vienkartinę 40 mg dozę. Kartu su liragliutidu skiriamo atorvastatino dozės koreguoti nereikia. Kartu vartojant liragliutidą, didžiausia atorvastatino koncentracija ($C_{\max}$) sumažėjo 38 % ir laiko, per kurį kraujo plazmoje atsiranda didžiausia koncentracija ($t_{\max}$), mediana pailgėjo nuo 1 valandos iki 3 valandų.

Grizeofulvinas

Liragliutido vartojimas nepakeitė bendrosios grizeofulvino ekspozicijos, pavartojus vienkartinę 500 mg dozę. Didžiausia grizeofulvino koncentracija ($C_{\max}$) padidėjo 37 % ir laiko, per kurį kraujo plazmoje atsiranda didžiausia koncentracija ($t_{\max}$), mediana išliko nepakitusi. Grizeofulvino ir kitų blogai tirpstančių ir didelės skvarbos junginių dozės koreguoti nereikia.

Digoksinas

Kartu su liragliutidu paskyrus vienkartinę 1 mg digoksino dozę, digoksino AUC sumažėjo 16 %, o didžiausia koncentracija ($C_{\max}$) sumažėjo 31 %. Laiko, per kurį kraujo plazmoje atsiranda didžiausia koncentracija ($t_{\max}$), mediana pailgėjo nuo 1 valandos iki 1,5 valandos. Pagal šiuos rezultatus digoksino dozės koreguoti nereikia.

Lizinoprilis

Kartu su liragliutidu paskyrus vienkartinę 20 mg lizinoprilio dozę, lizinoprilio AUC sumažėjo 15 %, didžiausia koncentracija ($C_{\max}$) sumažėjo 27 %. Kartu vartojant liragliutidą, laiko, per kurį kraujo plazmoje atsiranda didžiausia koncentracija ($t_{\max}$), mediana pailgėjo nuo 6 valandų iki 8 valandų. Pagal šiuos rezultatus lizinoprilio dozės koreguoti nereikia.

Geriamieji kontraceptikai

Paskyrus vienkartinę geriamjo kontraceptinio preparato dozę, dėl liragliutido didžiausia etinilestradiolio ir levonorgestrelio koncentracija ($C_{\max}$) sumažėjo atitinkamai 12 % ir 13 %. Kartu vartojant liragliutido, laiko, per kurį kraujo plazmoje atsiranda didžiausia abiejų darinių koncentracija ($t_{\max}$), mediana pailgėjo 1,5 valandos. Kliniškai reikšmingos liragliutido įtakos bendrajai etinilestradiolio ir levonorgestrelio ekspozicijai nenustatyta. Todėl manoma, kad kontraceptikų, vartojamų kartu su liragliutidu, poveikis išlieka nepakitęs.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinės patirties skiriant Xultophy, insuliną degludęką ar liragliutidą nėštumo metu nėra. Jeigu pacientė ketina pastoti arba pastoja, Xultophy vartojimą reikia nutraukti.

Atliekant gyvūnų reprodukcijos tyrimus, skiriant insuliną degludęką, nepastebėta jokio skirtumo tarp embriotoksinio ir teratogeninio insulino degludęko ir žmogaus insulino poveikio. Su gyvūnais atliktų tyrimų, skiriant liragliutidą, rezultatai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Žindymas

Klinikinės patirties skiriant Xultophy žindymo laikotarpiu nėra. Nėra žinoma, ar insulinas degludękas arba liragliutidas išsiskiria į motinos pieną. Dėl patirties stokos Xultophy žindymo laikotarpiu turi būti nevartojamas.

Žiurkėms insulinas degludękas išsiskyrė į pieną. Koncentracija piene buvo mažesnė nei plazmoje. Su gyvūnais atliktų tyrimų rezultatai parodė nežymią liragliutido ir labai panašios struktūros metabolitų pernašą į pieną. Ikiklinikinių tyrimų, skiriant liragliutido, rezultatai parodė su vartojimu susijusį žindomų žiurkės naujagimių jauniklių augimo sulėtėjimą (žr. 5.3 skyrių).

Vaisingumas

Klinikinės patirties apie Xultophy poveikį susijusį su vaisingumu nėra.

Su gyvūnais atliktų tyrimų, skiriant insuliną degludęką, rezultatai jokio nepalankaus poveikio vaisingumui neparodė. Išskyrus nedidelį gyvų implantų skaičiaus sumažėjimą, su gyvūnais atliktų tyrimų, skiriant liragliutido, rezultatai neparodė žalingo poveikio vaisingumui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dėl hipoglikemijos gali susilpnėti paciento gebėjimas susikaupti ir reaguoti. Tai gali būti rizikinga situacijose, kai šie gebėjimai ypač svarbūs (pvz., vairuojant automobilį ar valdant mechanizmus).

Pacientai turi būti informuoti, kad reikia imtis atsargumo priemonių hipoglikemijos išvengimui vairuojant. Tai ypač svarbu tiems pacientams, kuriems pasireiškia silpnesni įspėjamieji hipoglikemijos požymiai, jų visai nėra arba kuriems dažnai pasireiškia hipoglikemija. Esant tokioms aplinkybėms, reikėtų pagalvoti, ar vairuoti.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Xultophy klinikinės plėtros programoje dalyvavo apie 1 900 pacientų, gydomų Xultophy.

Dažniausios iš pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų gydant vaistiniu preparatu Xultophy buvo hipoglikemija ir virškinimo trakto sutrikimai (žr. tolesnį skyrių „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, kurias gali sukelti Xultophy, lentelėje išvardytos pagal dažnumą ir organų sistemų klasę. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios per 3 fazės kontroliuojamus tyrimus

MedRA organų sistemų klasė	Dažnumas	Nepageidaujama reakcija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Dilgėlinė
	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas
	Dažnis nežinomas	Anafilaksinė reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Hipoglikemija
	Dažnas	Sumažėjęs apetitas
	Nedažnas	Dehidratacija
Nervų sistemos sutrikimai	Dažnas	Svaigulys
	Nedažnas	Disgeuzija
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pykinimas, viduriavimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, dispepsija, gastritas, skausmas pilvo srityje, gastroezofaginio reflukso liga, vidurių pūtimas
	Nedažnas	Riaugėjimas, dujų kaupimasis
	Dažnis nežinomas	Pankreatitas (įskaitant nekrotizuojantį pankreatitą) Sulėtėjęs skrandžio ištuštėjimas† Žarnyno nepraeinamumas†
Kepenų ir tulžies sistemos sutrikimai	Nedažnas	Tulžies pūslės akmenligė
	Nedažnas	Cholecistitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažnas	Išbėrimas
	Nedažnas	Niežulys
	Nedažnas	Įgyta lipodistrofija
	Dažnis nežinomas	Odos amiloidozė†
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Injekcijos vietos reakcija
	Dažnis nežinomas	Periferinė edema
Tyrimai	Dažnas	Lipazės aktyvumo padidėjimas
	Dažnas	Amilazės aktyvumo padidėjimas
	Nedažnas	Padažnėjęs širdies ritmas

† nepageidaujamos reakcijos į vaistą surinktos pateikus vaistą į rinką

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipoglikemija

Hipoglikemija gali pasireikšti skiriant didesnę Xultophy dozę nei būtina. Sunki hipoglikemija gali sukelti sąmonės praradimą ir (arba) traukulius, taip pat laikiną ar nuolatinį smegenų pažeidimą ar net mirtį. Paprastai hipoglikemijos požymiai pasireiškia staiga. Tai gali būti šaltas prakaitas, šalta išblyškusi oda, nuovargis, nervingumas arba drebulys, nerimastingumas, neįprastas nuovargis arba silpnumas, sumišimas, pasunkėjęs gebėjimas susikaupti, mieguistumas, itin didelis alkis, regėjimo sutrikimai, galvos skausmas, pykinimas ir juntamas dažnas širdies plakimas. Kaip dažnai pasireiškia hipoglikemija, nurodyta 5.1 skyriuje.

Alerginės reakcijos

Vartojant Xultophy gauta pranešimų apie alergines reakcijas, pasireiškusias tokiais požymiais ir simptomais, kaip dilgėlinė (0,3 % pacientų, gydomų Xultophy), išbėrimas (0,7 %), niežulys (0,5 %) ir (arba) veido patinimas (0,2 %). Išleidus liragliutidą į rinką, pranešta apie keletą anafilaksinės reakcijos atvejų su papildomais simptomais, tokiais, kaip sumažėjęs kraujospūdis, dažnas širdies plakimas, dusulys ir edema. Anafilaksinės reakcijos gali būti pavojingos gyvybei.

Virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos

Gydymo Xultophy pradžioje virškinimo trakto nepageidaujamos reakcijos gali pasireikšti dažniau. Tačiau tęsiant gydymą per kelias dienas ar savaites jos paprastai išnyksta. Pykinimas pasireiškė 7,8 % pacientų, bet daugumai jis praėjo. Mažiau kaip 4 % iš šių pacientų vykstant gydymui pykinimą juto kartą per savaitę. Viduriavimas ir vėmimas pasireiškė atitinkamai 7,5 % ir 3,9 % pacientų. Pykinimas

ir viduriavimas vartojant Xultophy pasireiškė dažnai, o vartojant liragliutidą – labai dažnai. Be to, iki 3,6 % pacientų, gydomų Xultophy, pasireiškė vidurių užkietėjimas, dispepsija, gastritas, skausmas pilvo srityje, gastroezofaginio reflukso liga, vidurių pūtimas, riaugėjimas, dujų kaupimasis ir sumažėjęs apetitas.

Injekcijos vietos reakcijos

Injekcijos vietos reakcijų (įskaitant hematoma, skausmą, eritemą, mazgelius, patinimą, pakitusią spalvą, niežulį, šilumą ir gumbus) pasitaikė 2,6 % Xultophy gydomų pacientų. Paprastai šios reakcijos būdavo silpnos, laikinos ir tęsiant gydymą išnykdavo.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Injekcijos vietoje gali išsivystyti lipodistrofija (įskaitant lipohipertrofiją, lipoatrofiją) ir odos amiloidozė, dėl to gali sulėtėti vietinė insulino absorbcija. Vaistinių preparatų leidžiant vis kitoje tam tikros kūno srities, kurioje vaistinis preparatas leidžiamas, vietoje, pacientui gali pavykti sumažinti arba išvengti šių reakcijų (žr. 4.4 skyrių).

Padažnėjęs širdies ritmas

Vykdamas klinikinius tyrimus skiriant Xultophy pastebėta, kad širdies ritmas nuo atskaitos momento vidutiniškai padažnėjo nuo 2 iki 3 dūžių per minutę. LEADER tyrime vartojant liragliutidą (Xultophy komponentą) ilgalaikis klinikinis padažnėjusio širdies ritmo poveikis širdies ir kraujagyslių reiškinių rizikai nepastebėtas (žr. 5.1 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie Xultophy perdozavimą yra nedaug.

Skiriant pacientui didesnę nei būtina Xultophy dozę, gali pasireikšti hipoglikemija:

- lengvi hipoglikemijos epizodai gali būti gydomi skiriant geriamosios gliukozės arba kitų produktų, kurių sudėtyje yra cukraus. Todėl pacientui patariama visuomet su savimi nešiotis maisto produktų, kurių sudėtyje yra cukraus;
- sunkūs hipoglikemijos epizodai, kai pacientas nepajėgia savimi pasirūpinti, gali būti gydomi gliukagonu, kurio turi suleisti į raumenis, po oda, arba į nosį to išmokytas asmuo, arba gliukoze, kurios turi suleisti į veną sveikatos priežiūros specialistas. Jeigu gliukagonas per 10-15 min. nepadeda, reikia leisti gliukozę į veną. Pacientui atgavus sąmonę, rekomenduojama duoti angliavandenių, kad priepuolis nepasikartotų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: Vaistai diabetui gydyti. Injekciniai insulino ir analogai, ilgai veikiantys. ATC kodas: A10AE56

Veikimo mechanizmas

Xultophy – tai jungtinis insulino degludeko ir liragliutido preparatas, pasižymintis papildančiais vienas kitą veikimo mechanizmais kontroliuojant gliukozės kiekį kraujyje.

Insulinas degludekas – tai bazinis insulinas, kuris, suleistas po oda, suformuoja tirpius multiheksamerus, sudarančius sandauginą. Iš šios sandauginos insulinas degludekas yra lėtai ir be pertrūkio absorbuojamas į kraujotaką, taip užtikrinant pastovų ir tolygų gliukozės kiekį mažinantį poveikį, kurį turi insulinas degludekas. Insulino poveikis kasdien kinta nežymiai.

Insulinas degludekas specifiskai prisijungia prie žmogaus insulino receptorių ir turi tokį patį farmakologinį poveikį, kaip ir žmogaus insulinas.

Insulino degludeko gliukozės kiekio kraujyje mažinimo poveikis yra siejamas su tuo, kad insulinui prisijungus prie raumenų ir riebalinių ląstelių receptorių gliukozė pasisavinama lengviau ir tuo pačiu metu slopinamas gliukozės atidavimas iš kepenų.

Liragliutidas – tai į gliukagoną panašaus peptido (GLP-1) analogas, savo sekos homologija 97 % atitinkantis žmogaus GLP-1, kuris jungiasi prie GLP-1 receptorių (GLP-1R) ir juos aktyvuoja. Suleidus vaistinio preparato po oda, ilgesnį jo veikimą lemia trys mechanizmai: nuosavi ryšiai, dėl kurios absorbcija vyksta lėtai, jungimasis prie albumino ir didesnis fermentinis stabilumas dipeptidilpeptidazės-IV (DPP-IV) bei neutralios endopeptidazės (NEP) fermentų atžvilgiu, dėl kurio yra ilgas pusinės eliminacijos iš plazmos periodas.

Liragliutidas veikia specifiskai sąveikaudamas su GLP-1 receptoriais ir pagerina glikeminę kontrolę, sumažindamas gliukozės kiekį kraujyje nevalgius ir po valgio. Liragliutidas stimuliuoja insulino sekreciją ir sumažina per didelę gliukagono sekreciją nuo gliukozės priklausomą būdą. Kai gliukozės kiekis kraujyje didelis, insulino išsiskyrimas yra skatinamas, o gliukagono – slopinamas. Hipoglikemijos atveju – priešingai, liragliutidas slopina insulino išsiskyrimą ir neveikia gliukagono išsiskyrimo. Gliukozės kiekio kraujyje mažinime dalyvauja šiek tiek lėtesnis skrandžio išsistūtinimas.

Dėl liragliutido veikimo mechanizmų mažėja alkis ir suvartojama mažiau energijos, todėl krenta svoris ir mažėja kūno riebalų masė.

GLP yra fiziologinis apetito ir maisto kiekio suvalgymo reguliatorius, tačiau, tikslus jo veikimo mechanizmas nėra visiškai aiškus. Tyrimuose su gyvūnais periferinis liragliutido skyrimas paskatino smegenų centrų, dalyvaujančių apetito reguliavime, įsisavinimą, kur liragliutidas, per specifinį GLP-1R aktyvumą, padidino pagrindinį sotumo ir sumažino pargindinį alkio signalus, dėl ko sumažėjo kūno svoris.

GLP-1 receptoriai taip pat išreikšti tam tikrose širdies, kraujagyslių, imuninės sistemos ir inkstų vietose. Ateroskleroze sergančioms pelėms liragliutidas sustabdė aortos plokštelių kaupimąsi ir sumažino plokštelių uždegimą. Be to, liragliutidas padarė teigiamą poveikį plazmos lipidams. Liragliutidas nesumažino jau susikaupusių plokštelių dydžio.

Farmakodinaminis poveikis

Xultophy pasižymi pastoviomis farmakodinaminėmis savybėmis. Jo veikimo trukmė bendrai atitinka insulino degludeko ir liragliutido veikimo profilį, todėl Xultophy galima vartoti kartą per parą, bet kuriuo metu, valgio metu arba nevalgius. Xultophy pagerina gliukozės kiekio plazmoje kontrolę dėka nepertraukiamo gliukozės kiekio plazmoje mažinimo tiek nevalgius, tiek po valgio.

Atlikus papildomą standartizuotą 4 valandų tyrimą, siekiant nustatyti vaistinio preparato poveikį po valgio pacientams, kuriems nepakankama kontrolė gydant vien metforminu arba metforminu ir pioglitazonu kartu, patvirtinta, kad gliukozės kiekis po valgio buvo mažesnis. Vartojant Xultophy, gliukozės kiekis plazmoje sumažėjo (vidutiniškai per 4 valandas) reikšmingai labiau, negu vartojant insuliną degludeką. Vartojant Xultophy ir liragliutidą, rezultatai buvo panašūs.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Xultophy saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas septyniuose atsitiktinių imčių kontroliuojamuose lygiagrečių grupių 3 fazės tyrimuose, kuriuose dalyvavo skirtingos 2 tipo diabetu

sergančių tiriamųjų populiacijos, apibūdintos pagal ankstesnį gydymą nuo diabeto. Kaip palyginamieji vaistiniai preparatai buvo naudojami bazinis insulinas, GLP-1 RA gydymas, placebas ir bazės-boliuso režimas. Tyrimai tęsėsi 26 savaites, atsitiktiniu būdu nuo 199 iki 833 pacientų buvo skirta vartoti Xultophy. Vienas tyrimas buvo pratęstas iki 52 savaičių. Visuose tyrimuose buvo skiriama ženklinimą atitinkanti pradinė Xultophy dozė, ji buvo didinama du kartus per savaitę (žr. 2 lentelę). Toks pats dozės didinimo algoritmas buvo taikomas bazinio insulino palyginamiesiems vaistiniams preparatams. Šešiuose tyrimuose, lyginant su palyginamaisiais vaistiniais preparatais, Xultophy kliniškai ir statistiškai reikšmingai pagerino glikemijos kontrolę, vertinamą pagal gliukotą hemoglobiną A_{1c} (HbA_{1c}), o viename tyrime HbA_{1c} sumažėjo panašiai abiejose vartojimo grupėse.

2 lentelė. Xultophy dozės didinimas

Gliukozės kiekis plazmoje prieš pusryčius*		Dozės koregavimas (du kartus per savaitę) Xultophy (dozės dalys)
mmol/l	mg/dl	
< 4,0	< 72	-2
4,0-5,0	72-90	0
> 5,0	> 90	+2

*Paties tiriamojo išmatuotas gliukozės kiekis plazmoje. Tyrime, kuriame Xultophy buvo vartojamas kaip papildas prie sulfonilkarbamido, siekiamas kiekis buvo 4,0-6,0 mmol/l.

- Glikemijos kontrolė

Papildomas gydymas vartojant geriamuosius gliukozės kiekį kraujyje mažinančius vaistinius preparatus

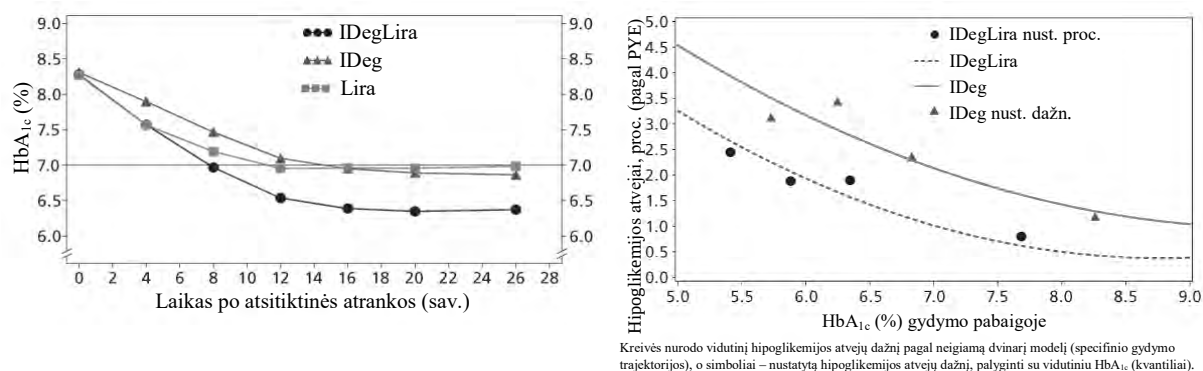
26 savaičių trukmės atsitiktinių imčių kontroliuojamame atvira tyrime pridėjus Xultophy prie vieno metformino arba vartojamo kartu su pioglitazonu, po 26 savaites trukusio gydymo Xultophy tikslinis HbA_{1c} rodiklis (< 7 %) buvo pasiektas 60,4 % pacientų, jiems nepatyrus patvirtintų hipoglikemijos epizodų. Ši dalis buvo gerokai didesnė, nei insulino degludeką vartojusių pacientų grupėje (40,9 %, galimybių santykis 2,28, $p < 0,0001$), ir panaši, kaip liragliutidą vartojusių pacientų grupėje (57,7 %, galimybių santykis 1,13, $p=0,3184$). Pagrindiniai tyrimo rezultatai pateikti 1 paveikslėlyje ir 3 lentelėje.

Neatsižvelgiant į gliukozės kiekio kraujyje kontrolę, patvirtintų hipoglikemijos atvejų dažnis vartojant Xultophy buvo mažesnis, negu vartojant insulino degludeką (žr. 1 pav.).

Sunkios hipoglikemijos atvejų, kuriais laikomi epizodai, kai pacientui būtina kito asmens pagalba, dažnis pagal paciento ekspozicijos metų skaičių (pacientų procentinė dalis) buvo 0,01 (pasitaikė 2 pacientams iš 825) vartojant Xultophy, 0,01 (pasitaikė 2 pacientams iš 412) vartojant insulino degludeko ir 0,00 (pasitaikė 0 pacientų iš 412) vartojant liragliutido. Naktinės hipoglikemijos atvejų dažnis buvo panašus gydant tiek Xultophy, tiek insulino degludeku.

Apskritai Xultophy gydytiems pacientams nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui pasireiškė rečiau negu liragliutidu gydytiems pacientams. Taip galėjo būti todėl, kad gydymo pradžioje liragliutido, kaip sudedamosios Xultophy dalies, dozė buvo didinama lėčiau, palyginti su vieno liragliutido vartojimu.

Xultophy išliko veiksmingas ir saugus vartoti iki 52 savaičių trukusio gydymo laikotarpiu. HbA_{1c} rodiklis per 52 savaites nuo atskaitos momento sumažėjo 1,84 % vartojant Xultophy; apytikris skirtumas palyginti su gydymu skiriant liragliutido buvo -0,65 % ($p < 0,0001$) ir -0,46 % palyginti su gydymu skiriant insulino degludeko ($p < 0,0001$). Kūno svoris sumažėjo 0,4 kg (apytikris skirtumas gydant Xultophy arba insulino degludeku buvo -2,80 kg ($p < 0,0001$)). Patvirtintų hipoglikemijos atvejų dažnis išliko 1,8 įvykių per paciento ekspozicijos metus, išliekant reikšmingam bendrojo patvirtintos hipoglikemijos pavojaus sumažėjimui, palyginti su insulino degludeku.

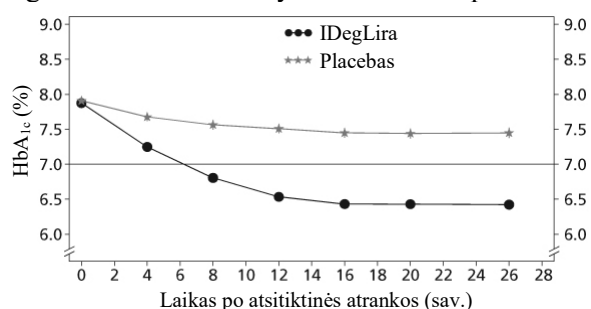


IDegLira = Xultophy, IDeg = insulinas degludekas, Lira = liragliutidas, nust. dažn. = nustatytas dažnis, PYE (Patient Year of Exposure) = paciento ekspozicijos metų skaičius

1 pav. Vidutinis HbA_{1c} rodiklis (%) pagal gydymo savaitių skaičių (kairėje) ir patvirtintų hipoglikemijos atvejų skaičius pagal paciento ekspozicijos metų skaičių, palyginti su vidutiniu HbA_{1c} rodikliu (%) (dešinėje), nustatytu 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems gydymas tik metforminu arba metforminu ir pioglitazonu gliukozės kiekį kraujyje kontroliuoja nepakankamai

Xultophy, kaip papildoma gydomoji priemonė, juo papildžius gydymą tik sulfonilkarbamidu arba sulfonilkarbamidu kartu su metforminu, ištirtas atlikus 26 savaitių trukmės dvigubai aklą placebo kontroliuojamą atsitiktinių imčių klinikinį tyrimą.

Pagrindiniai klinikinio tyrimo rezultatai pateikiami 2 paveikslėlyje ir 3 lentelėje.



IDegLira = Xultophy

2 pav. Vidutinis HbA_{1c} rodiklis (%) pagal gydymo savaitių skaičių, nustatytas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems taikomas gydymas tik sulfonilkarbamidu arba sulfonilkarbamidu su metforminu gliukozės kiekį kraujyje kontroliuoja nepakankamai

Sunkios hipoglikemijos atvejų dažnis pagal paciento ekspozicijos metų skaičių (pacientų procentinė dalis) buvo 0,02 (pasitaikė 2 pacientams iš 288) vartojant Xultophy ir 0,00 (pasitaikė 0 pacientų iš 146) vartojant placebo.

3 lentelė. Rezultatai po 26 savaitių. Geriamųjų gliukozės kiekį mažinančių vaistinių preparatų papildymas

	Metformino ir (arba) pioglitazono papildymas			Sulfonilkarbamido ir (arba) metformino papildymas	
	Xultophy	Insulinas degludekas	Liragliutidas	Xultophy	Placebas
N	833	413	414	289	146
HbA _{1c} (%)					
Atskaitos momentas→tyrimo pabaiga	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7,0	7,9→6,4	7,9→7,4
Vid. pokytis	-1,91	-1,44	-1,28	-1,45	-0,46
Apskaičiuotas skirtumas		-0,47 ^{AB} [-0,58; -0,36]	-0,64 ^{AB} [-0,75 -0,53]		-1,02 ^{AB} [-1,18; -0,87]

	Metformino ir (arba) pioglitazono papildymas			Sulfonilkarbamido ir (arba) metformino papildymas	
	Xultophy	Insulinas degludekas	Liragliutidas	Xultophy	Placebas
Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c} < 7\%$ Visi pacientai <i>Apskaičiuotas galimybių santykis</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]
Pacientai (%), pasiekę $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ Visi pacientai <i>Apskaičiuotas galimybių santykis</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]
Patvirtintų hipoglikemijos atvejų* dažnis pacientui per metus (pacientų procentinė dalis) <i>Apskaičiuotas santykis</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]
Kūno svoris (kg) Atskaitos momentas→tyrimo pabaiga Vidutinis pokytis <i>Apskaičiuotas skirtumas</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]
Gliukozės kiekis plazmoje nevalgius (mmol/l) Atskaitos momentas→tyrimo pabaiga Vid. pokytis <i>Apskaičiuotas skirtumas</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]
Dozė tyrimo pabaigoje Insulinas degludekas (vienetai) Liragliutidas (mg) <i>Apskaičiuotas skirtumas, insulino degludeko dozė</i>	38 1,4	53 - -14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]	- 1,8	28 1,0	- - -

Atskaitos momentas, tyrimo pabaiga ir pokyčio vertės buvo nustatytos. Paskutinis nustatymas atidėtas. 95 % patikimumo intervalas nurodytas laužtiniuose skliaustuose ([]).

*Patvirtintais hipoglikemijos atvejais laikomi sunkios hipoglikemijos epizodai (kai reikalinga kito asmens pagalba) ir (arba) lengvos hipoglikemijos epizodai (gliukozės kiekis plazmoje yra $< 3,1$ mmol/l, neatsižvelgiant į požymius).

^A Galutinis rezultatas, patvirtinantis Xultophy pranašumą, palyginti su palyginamuoju vaistu.

^B $p < 0,0001$

^C $p < 0,05$

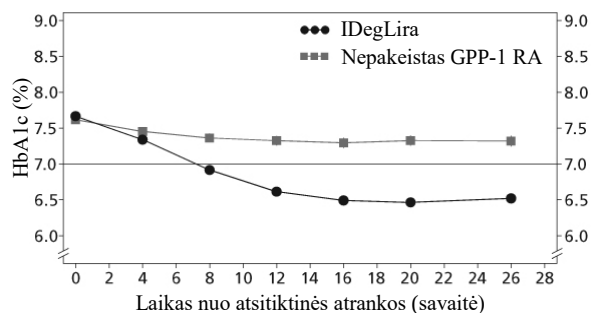
Atvirame tyrime buvo lyginamas Xultophy ir insulino glargino 100 vienetų/ml veiksmingumas ir saugumas, abu papildomai pridėti prie SGLT2i ± OAD (geriamųjų vaistų nuo diabeto). Po 26 savaičių Xultophy labiau sumažino vidutinį HbA_{1c} nei insulinas glarginas, t.y. 1,9 % (nuo 8,2 % iki 6,3 %) palyginus su 1,7 % (nuo 8,4 % iki 6,7 %), gydymo skirtumas yra -0,36 % [-0,50; -0,21]. Palyginus su pradiniu lygiu, vartojant Xultophy kūno svorio vidurkis nepakito, o gydytiems insulinu glarginu svorio vidurkis padidėjo 2,0 kg (apskaičiuotasis gydymo skirtumas -1,92 kg [95 % PI: -2,64; -1,19]). Pacientų, kuriems pasireiškė sunki arba gliukozės koncentracija kraujyje patvirtinta, simptominė hipoglikemija, Xultophy grupėje buvo 12,9 %, o insulino glargino grupėje buvo 19,5 % (apskaičiuotasis gydymo koeficientas 0,42 [95 % PI: 0,23; 0,75]). Vidutinė paros insulino dozė tyrimo

pabaigoje buvo 36 vienetai pacientams, gydytiems Xultophy, ir 54 vienetai pacientams, gydytiems insulinu glarginu.

Perėjimas nuo gydymo GLP-1 receptoriaus agonistu

Perėjimas nuo gydymo GLP-1 receptoriaus agonistu prie Xultophy, lyginant su gydymu nepakeistu GLP-1 receptoriaus agonistu (skirtos patvirtintos dozės), ištirtas 26 savaičių trukmės atsitiktinių imčių, atvirame tyrime, kuriame dalyvavusiems 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams šios ligos kontrolė GLP-1 receptoriaus agonistu ir vien metforminu (74,2 %) arba derinyje su pioglitazonu (2,5 %), sulfonilkarbamidu (21,2 %) arba abiem (2,1 %), buvo nepakankama.

Pagrindiniai tyrimo rezultatai pateikti 3 paveikslėlyje ir 4 lentelėje.



IDegLira=Xultophy, GLP-1 RA=GLP-1 receptoriaus agonistas

3 pav. Vidutinė HbA_{1c} reikšmė (%) kiekvieną gydymo savaitę 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems GLP-1 receptorių agonistais šios ligos kontrolė buvo nepakankama

Sunkios hipoglikemijos atvejų dažnis per paciento ekspozicijos metus (pacientų procentinė dalis) buvo 0,01 (pasitaikė 1 pacientui iš 291) vartojant Xultophy ir 0,00 (pasitaikė 0 pacientų iš 199) vartojant GLP-1 receptorių agonistus.

4 lentelė. 26 savaičių rezultatai. Perėjimas nuo gydymo GLP-1 receptorių agonistais

	Perėjimas nuo GLP-1 receptoriaus agonisto	
	Xultophy	GLP-1 receptoriaus agonistas
N	292	146
HbA_{1c} (%)		
Atskaitos momentas→tyrimo pabaiga	7,8→6,4	7,7→7,4
Vid. pokytis	-1,3	-0,3
Apskaičiuotas skirtumas		-0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Pacientai (%) pasiekę HbA_{1c} < 7%		
Visi pacientai	75,3	35,6
Apskaičiuotas galimybių santykis		6,84 ^B [4,28; 10,94]
Pacientai (%) pasiekę HbA_{1c} ≤ 6,5%		
Visi pacientai	63,0	22,6
Apskaičiuotas galimybių santykis		7,53 ^B [4,58; 12,38]
Patvirtintų hipoglikemijos atvejų* dažnis pacientui per metus (pacientų procentinė dalis)		
Apskaičiuotas santykis	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%)
		25,36 ^B [10,63; 60,51]
Kūno svoris (kg)		
Atskaitos momentas→tyrimo pabaiga	95,6→97,5	95,5→94,7
Vid. pokytis	2,0	-0,8
Apskaičiuotas skirtumas		2,89 ^B [2,17; 3,62]
Gliukozės kiekis plazmoje nevalgius (mmol/l)		
Atskaitos momentas→tyrimo pabaiga	9,0→6,0	9,4→8,8
Vid. pokytis	-2,98	-0,60
Apskaičiuotas skirtumas		-2,64 ^B [-3,03; -2,25]

	Perėjimas nuo GLP-1 receptoriaus agonisto	
	Xultophy	GLP-1 receptoriaus agonistas
Dozė tyrimo pabaigoje Insulinas degludekas (vienetai) Liraglutidas (mg) Apskaičiuotas skirtumas, insulino degludeko dozė	43 1,6	<i>GPP-1 receptoriaus agonisto dozė išliko tokia pati nuo ataskaitos momento</i>

Ataskaitos momentas, tyrimo pabaiga ir pokyčio vertės buvo nustatytos. Paskutinis nustatymas atidėtas. 95 % patikimumo intervalas nurodytas laužtiniuose skliaustuose ([]).

*Patvirtintais hipoglikemijos atvejais laikomi sunkios hipoglikemijos epizodai (kai reikalinga kito asmens pagalba) ir (arba) lengvos hipoglikemijos epizodai (gliukozės kiekis plazmoje yra < 3,1 mmol/l, neatsižvelgiant į požymius).

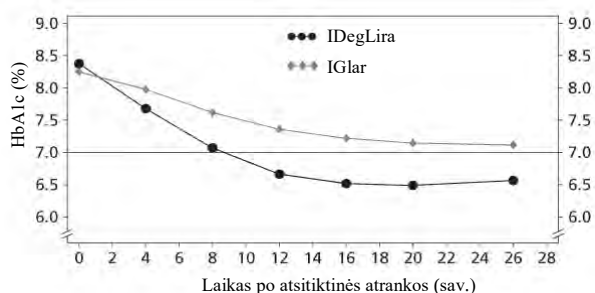
^A Galutinis rezultatas, patvirtinantis Xultophy pranašumą, palyginti su palyginamuoju vaistu.

^B $p < 0,0001$

Perėjimas nuo gydymo baziniu insulinu

26 savaitių trukmės tyrime buvo tirtas perėjimas nuo gydymo insulinu glarginu (100 vienetai/ml) prie Xultophy arba sustiprinto gydymo insulinu glarginu pacientams, kurie nepakankamai kontroliavo ligą insulinu glarginu (20-50 vienetai) ir metforminu. Didžiausia tyrime leidžiama dozė buvo Xultophy 50 dozės dalių, o insulino glargino dozė nebuvo ribojama. 54,3 % pacientų, gydytų Xultophy ir 29,4 % pacientų, gydytų insulinu glarginu, pasiekė tikslinę $HbA_{1c} < 7\%$ be patvirtintų hipoglikemijos epizodų (galimybių santykis 3,24, $p < 0,001$).

Pagrindiniai tyrimo rezultatai pateikti 4 paveikslėlyje ir 5 lentelėje.

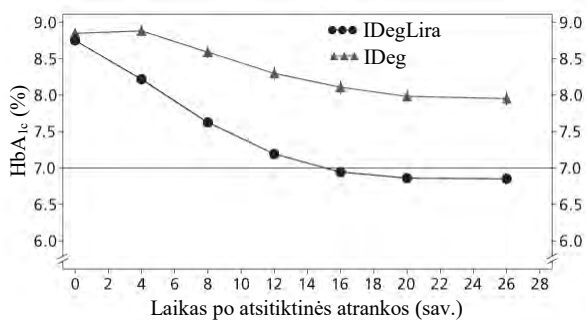


IDegLira=Xultophy, IGlar=insulinas glarginas

4 pav. Vidutinė HbA_{1c} reikšmė (%) kiekvieną gydymo savaitę 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems insulinu glarginu šios ligos kontrolė buvo nepakankama

Sunkios hipoglikemijos atvejų dažnis pagal paciento ekspozicijos metų skaičių (pacientų procentinė dalis) buvo 0,0 (pasitaikė 0 pacientų iš 278) vartojant Xultophy ir 0,01 (pasitaikė 1 pacientui iš 279) vartojant insuliną glarginą. Naktinės hipoglikemijos atvejų reikšmė buvo žymiai mažesnė Xultophy gydytų pacientų grupėje, nei insulinu glarginu gydytų pacientų grupėje (apskaičiuotas gydymo santykis 0,17, $p < 0,001$).

Antrame tyrime, kuris buvo 26 savaitių trukmės atsitiktinių imčių dvigubai koduotas pacientų, nepakankamai kontroliuojančių ligą vien baziniu insulinu (20-40 vienetai) ir metforminu arba kartu su sulfonilkarbamidais / glinidais, tyrimas, buvo tiriamas perėjimas nuo bazinio insulino prie Xultophy arba insulino degludeko. Bazinio insulino ir sulfonilkarbamidų / glinidų vartojimas buvo nutrauktas atsitiktinės atrankos būdu. Didžiausia leidžiama Xultophy dozė buvo 50 dozės dalių, o insulino degludeko – 50 vienetai. Tikslinis HbA_{1c} rodiklis ($< 7\%$) buvo pasiektas 48,7 % pacientų, gydytų Xultophy, jiems nepatyrus patvirtintų hipoglikemijos epizodų. Tai yra reikšmingai didesnė dalis nei gydant insulinu degludeku (15,6 %, galimybių santykis 5,57, $p < 0,0001$). Pagrindiniai tyrimo rezultatai pateikti 5 paveikslėlyje ir 5 lentelėje.



IDegLira = Xultophy, IDeg = insulinas degludekas

5 pav. Vidutinis HbA_{1c} rodiklis (%) pagal gydymo savaitę skaičių, nustatytas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems taikomas gydymas baziniu insulinu gliukozės kiekį kraujyje kontroliuoja nepakankamai

Sunkios hipoglikemijos atvejų dažnis pagal paciento ekspozicijos metų skaičių (pacientų procentinė dalis) buvo 0,01 (pasitaikė 1 pacientui iš 199) vartojant Xultophy ir 0,00 (pasitaikė 0 pacientų iš 199) vartojant insuliną degludeką. Naktinės hipoglikemijos atvejų dažnis buvo panašus gydant tiek Xultophy, tiek insulinu degludeku.

5 lentelė. Rezultatai po 26 savaitę. Perėjimas nuo bazinio insulino

	Perėjimas nuo insulino glargino (100 vienetų/ml)		Perėjimas nuo bazinio insulino (NPH, insulino detemiro, insulino glargino)	
	Xultophy	Insulinas glarginas, dozės ribos nebuvo nustatytos	Xultophy	Insulinas degludekas Didžiausia galima 50 vienetų dozė
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%) Atskaitos momentas→tyrimo pabaiga Vid. pokytis <i>Apskaičiuotas skirtumas</i>	8,4→6,6 -1,81	8,2→7,1 -1,13 -0,59 ^{AB} [0,74; -0,45]	8,7→6,9 -1,90	8,8→8,0 -0,89 -1,05 ^{AB} [-1,25; -0,84]
Pacientai (%), pasiekę HbA_{1c} < 7 % Visi pacientai <i>Apskaičiuotas galimybių santykis</i>	71,6	47,0 3,45 ^B [2,36; 5,05]	60,3	23,1 5,44 ^B [3,42; 8,66]
Pacientai (%), pasiekę HbA_{1c} ≤ 6,5 % Visi pacientai <i>Apskaičiuotas galimybių santykis</i>	55,4	30,8 32,29 ^B [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66 ^B [3,37; 9,51]
Patvirtintų hipoglikemijos atvejų* dažnis pacientui per metus (pacientų procentinė dalis) <i>Apskaičiuotas santykis</i>	2,23 (28,4 %)	5,05 (49,1 %) 0,43 ^{AB} [0,30; 0,61]	1,53 (24,1 %)	2,63 (24,6 %) 0,66 [0,39; 1,13]
Kūno svoris (kg) Atskaitos momentas→tyrimo pabaiga Vidutinis pokytis <i>Apskaičiuotas skirtumas</i>	88,3→86,9 -1,4	87,3→89,1 1,8 -3,20 ^{AB} [-3,77; -2,64]	95,4→92,7 -2,7	93,5→93,5 0,0 -2,51 ^B [-3,21; -1,82]

Glikozės kiekis plazmoje nevalgius (mmol/l)				
Atskaitos momentas→tyrimo pabaiga	8,9→6,1	8,9→6,1	9,7→6,2	9,6→7,0
Vid. pokytis	-2,83	-2,77	-3,46	-2,58
Apskaičiuotas skirtumas		-0,01 [-0,35; 0,33]		-0,73 ^C [-1,19; -0,27]
Dozė tyrimo pabaigoje				
Insulinas degludė (vienetai)	41	66 ^D	45	45
Liragliutidas (mg)	1,5	-	1,7	-
Apskaičiuotas skirtumas, insulino degludės dozė		-25,47 ^B [-28,90; -22,05]		-0,02 [-1,88; 1,84]

Atskaitos momentas, tyrimo pabaiga ir pokyčio vertės buvo nustatytos. Paskutinis nustatymas atidėtas. 95 % patikimumo intervalas nurodytas laužtiniuose skliaustuose ([]).

*Patvirtintais hipoglikemijos atvejais laikomi sunkios hipoglikemijos epizodai (kai reikalinga kito asmens pagalba) ir (arba) lengvos hipoglikemijos epizodai (gliukozės kiekis plazmoje yra < 3,1 mmol/l, neatsižvelgiant į simptomus).

^A Galutinis rezultatas, patvirtinantis Xultophy pranašumą, palyginti su palyginamuoju vaistu.

^B p < 0,0001

^C p < 0,05

^D Vidutinė insulino glargino dozė prieš tyrimą buvo 32 vienetai.

26 savaičių trukmės tyrimo, kuriame dalyvavusiems pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, šios ligos kontrolė insulinu glarginu ir metforminu buvo nepakankama, metu buvo palygintas gydymas Xultophy su gydymu bazinio – greitai veikiančio (boliuso) insulino režimu, vartojant bazinio insulino (insulino glargino 100 vienetų/ml) ir greitai veikiančio (boliuso) insulino (insulino asparto) derinį. Parodyta, kad abiejose grupėse HbA_{1c} sumažėjimas buvo panašus (vidutinė reikšmė sumažėjo nuo 8,2 % iki 6,7 % abiejose grupėse). Abiejose grupėse 66 %-67 % tiriamųjų HbA_{1c} tapo < 7 %. Tiriamųjų svoris vidutiniškai sumažėjo 0,9 kg Xultophy grupėje ir vidutiniškai padidėjo 2,6 kg gydymo baziniu – greitai veikiančiu (boliusu) insulinu grupėje ir apskaičiuotas skirtumas, palyginus su pradiniu lygiu, buvo -3,57 kg [95% PI: -4,19; -2,95]. 19,8 % pacientų patyrė sunkių hipoglikemijų ar kraujo tyrimu patvirtintų hipoglikemijos simptomų Xultophy grupėje ir 52,6 % gydymo baziniu – greitai veikiančiu (boliusu) insulinu grupėje, apskaičiuotas skirtumas buvo 0,11 [95% PI: 0,08-0,17]. Bendra paros insulino dozė tyrimo pabaigoje buvo 40 vienetų Xultophy grupėje, ir 84 vienetai (52 vienetai bazinio insulino ir 32 vienetų greitai veikiančio [boliuso] insulino).

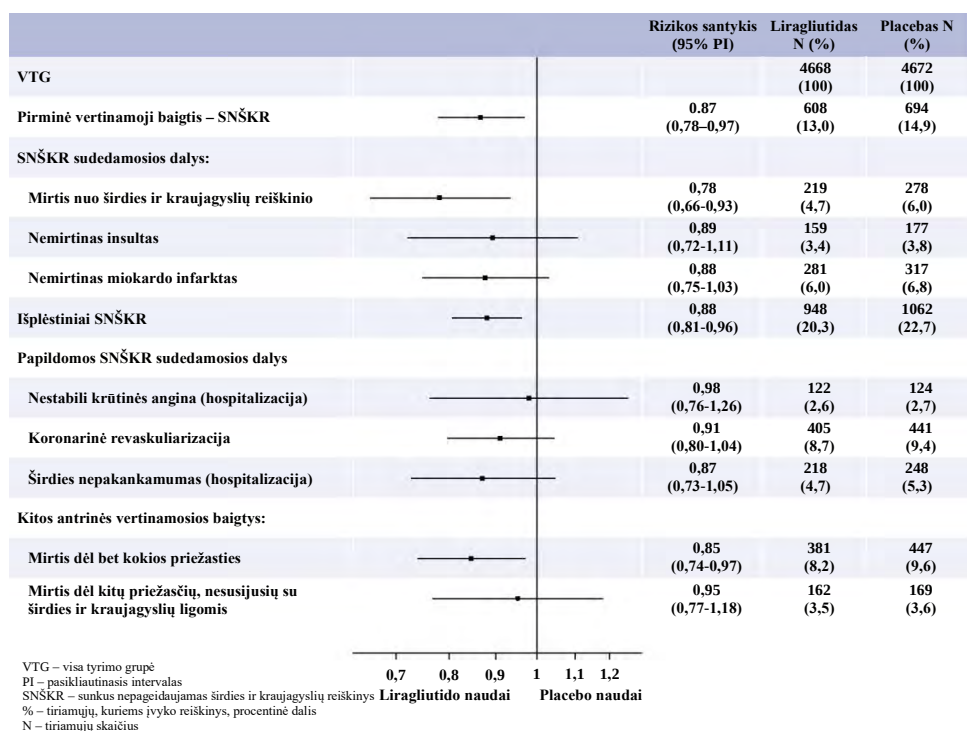
- Saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai

Xultophy poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai vertinimo tyrimų neatlikta.

Liragliutidas (Victoza)

Liragliutido poveikio ir veikimo vertinant širdies ir kraujagyslių reiškinį rezultatus sergant diabetu (LEADER) tyrimas buvo daugiacentris placebo kontroliuojamas dvigubai koduotas kliniškas tyrimas. 9 340 pacientų buvo atsitiktinai paskirta vartoti liragliutidą (4 668) arba placebo (4 672) kartu su standartine HbA_{1c} ir širdies bei kraujagyslių (ŠK) reiškinį rizikos veiksnių priežiūra. Tyrimo pabaigoje pagrindinį rezultatą arba gyvybinę būklę pasiekė 99,7 % liragliutidą vartojusių ir 99,6 % placebo vartojusių dalyvių. Trumpiausia stebėjimo trukmė buvo 3,5 metų, o ilgiausia – 5 metai. Tyrimo populiaciją sudarė 65 metų ir vyresni pacientai (n=4 329) ir 75 metų ir vyresni pacientai (n=836) bei pacientai, kuriems būdingas lengvas (n=3 907), vidutinis (n=1 934) arba sunkus (n=224) inkstų sutrikimas. Vidutinis amžius buvo 64 metai, vidutinis KMI buvo 32,5 kg/m². Diabetu buvo sergama vidutiniškai 12,8 metų.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas nuo atsitiktinės atrankos iki pirmo sunkaus nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių reiškinio (SNŠKR): mirties nuo ŠKL, nemirtino miokardo infarkto arba nemirtino insulto. Liragliutidas geriau nei placebo užkirto kelią SNŠKR (6 pav.).



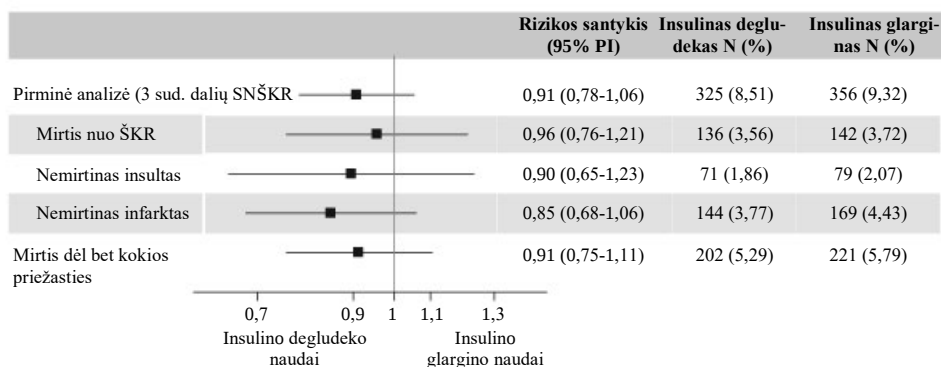
6 pav. Individualių širdies ir kraujagyslių reiškinų tipų analizė. VTG populiacija

Palyginti su placebo, vartojant liragliutidą pastebėtas didesnis HbA_{1c} sumažėjimas nuo atskaitos momento iki 36-ojo mėnesio, kartu taikant standartinę priežiūrą (-1,16 %, palyginti su -0,77 %; apskaičiuotas gydymo skirtumas [AGS] -0,40 % [-0,45; -0,34]).

Insulinas degludekas (Tresiba)

DEVOTE buvo atsitiktinių imčių dvigubai koduotas įvykiais pagrįstas klinikinis tyrimas, kurio vidutinė trukmė 2 metai, kuriame insulino degludeko saugumas širdies ir kraujagyslių reiškinų atžvilgiu buvo lyginamas su insulinu glarginu (100 vienetų/ml). Jame dalyvavo 7 637 pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu, kuriems būdinga didelė širdies ir kraujagyslių reiškinų rizika. Atliekant pirminę analizę buvo analizuojamas laikas nuo atsitiktinės atrankos iki pirmo sunkaus iš 3 sudedamųjų dalių sudaryto nepageidaujamo širdies ir kraujagyslių reiškinio (SNŠKR): mirties nuo širdies ir kraujagyslių reiškinio, nemirtino miokardo infarkto arba nemirtino insulto. Tyrimo paskirtis buvo įrodyti, kad insulinas degludekas yra ne prastesnis už insuliną glarginą, siekiant atmesti iš anksto nustatytą SNŠKR 1,3 rizikos ribą. Buvo patvirtintas insulino degludeko saugumas širdies ir kraujagyslių reiškinų atžvilgiu, palyginti su insulinu glarginu (RS 0,91 [0,78; 1,06]) (7 pav.).

Atskaitos momentu HbA_{1c} buvo 8,4 % abiejose gydymo grupėse, po 2 metų HbA_{1c} buvo 7,5 % vartojant tiek insuliną degludeką, tiek insuliną glarginą.



N – tiriamųjų, kuriems tyrimo metu RSK patvirtino pirmą reiškinį, skaičius; % – tiriamųjų, kuriems RSK patvirtino pirmą reiškinį,

7 pav. Iš 3 sudedamųjų dalių sudarytų SNŠKR ir širdies ir kraujagyslių individualių vertinamųjų baigčių DEVOTE tyrime analizės diagrama

- Insulino išskyrimas / beta ląstelių funkcija

Pagal homeostazės modelio beta ląstelių funkcijos įvertinimą (HOMA-β) vartojant Xultophy, kitaip nei vartojant insuliną degludeką, pagerėja beta ląstelių funkcija. Po 52 savaičių gydymo Xultophy, lyginant su gydymu insulinu degludeku, atlikus standartizuotą tyrimą po valgio, nustatyta, kad insulino išskyrimas pagerėjo 260 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų. Duomenų toliau 52 gydymo savaičių nėra.

- Kraujospūdis

Pacientams, kuriems taikomas gydymas vien metforminu arba derinyje su pioglitazonu nepakankamas, Xultophy grupėje sistolinis kraujo spaudimas sumažėjo 1,8 mmHg, insulino degludeko grupėje sumažėjo 0,7 mmHg, ir liragliutido grupėje sumažėjo 2,7 mmHg. Pacientams, kuriems taikomas gydymas vien sulfonilkarbamidu arba derinyje su metforminu, Xultophy grupėje sumažėjo 3,5 mmHg ir 3,2 mmHg placebo grupėje. Skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Trijuose tyrimuose su pacientais, kuriems taikomas gydymas baziniu insulinu yra nepakankamas, sistolinis kraujo spaudimas sumažėjo 5,4 mmHg Xultophy grupėje ir 1,7 mmHg insulino degludeko grupėje (apskaičiuotas statistiškai reikšmingas gydymo skirtumas yra -3,71 mmHg ($p=0,0028$)) ir Xultophy grupėje sumažėjo 3,7 mmHg ir 0,2 mmHg insulino glargino grupėje (apskaičiuotas statistiškai reikšmingas gydymo skirtumas yra -3,57 mmHg ($p < 0,001$)) ir sumažėjo 4,5 mmHg Xultophy grupėje ir 1,16 mmHg insulino glargino 100 vienetų derinyje su insulinu aspartu grupėje, apskaičiuotas statistiškai reikšmingas gydymo skirtumas yra -3,70 mmHg ($p=0,0003$).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Xultophy 2 tipo cukriniam diabetui gydyti tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Apskritai insulino degludeko ir liragliutido farmakokinetinės savybės kliniškai nepakito skiriant juos kaip Xultophy, palyginti su atskiromis insulino degludeko ar liragliutido injekcijomis.

Toliau pateikiamos Xultophy farmakokinetinės savybės (jeigu nenurodyta, kad pateikti duomenys gauti skiriant tik insuliną degludeką arba liragliutidą).

Absorbcija

Suleidus Xultophy bendras insulino degludeko poveikis išliko toks pat kaip ir vieno insulino degludeko, tačiau didžiausia koncentracija (C_{max}) padidėjo 12 %. Suleidus Xultophy bendras liragliutido poveikis išliko toks pat, kaip ir vieno liragliutido, tačiau didžiausia koncentracija (C_{max}) sumažėjo 23 %. Skirtumai nelaikomi kliniškai reikšmingais, nes Xultophy pradedamas ir vėliau titruojamas pagal tikslinius kiekvieno paciento gliukozės kiekio kraujyje rodiklius.

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, insulino degludeko ir liragliutido ekspozicija proporcingai didėjo didinant Xultophy dozę visame dozių intervale.

Farmakokinetinės Xultophy savybės išlieka vartojant vieną dozę per parą. Pastovi insulino degludeko ir liragliutido koncentracija vartojant kasdien pasiekama po 2-3 dienų.

Pasiskirstymas

Insulinas degludekas ir liragliutidas ekstensyviai jungiasi su plazmos baltymais (atitinkamai, > 99 % ir > 98 %).

Biotransformacija

Insulinas degludekas

Insulinas degludekas skyla panašiai kaip žmogaus insulinas; visi susidarę metabolitai yra neaktyvūs.

Liragliutidas

Suleidus vieną radioaktyviai žymėto [³H] liragliutido dozę sveikiems tiriamiesiems, pagrindinis komponentas plazmoje per 24 valandų laikotarpį buvo nepakitęs liragliutidas. Plazmoje buvo aptikti du nedideli metabolitai ($\leq 9\%$ ir $\leq 5\%$ bendro plazmos radioaktyvumo ekspozicijos). Liragliutidas metabolizuojamas panašiu būdu, kaip didelės molekulinės masės baltymai, be konkretaus organo, tapatinamo su pagrindiniu šalinimo keliu.

Eliminacija

Insulino degludeko pusinės eliminacijos laikas trunka apie 25 valandas, o liragliutido – apie 13 valandų.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės, atliktos įtraukiant Xultophy gydomus suaugusius pacientus iki 83 metų amžiaus, rezultatais, amžius neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio Xultophy farmakokinetikai.

Lytis

Remiantis populiacinės farmakokinetikos analizės rezultatais, lytis neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio Xultophy farmakokinetikai.

Etninė kilmė

Remiantis baltaodžių, juodaodžių, indų, azijiečių ir Lotynų Amerikos kilmės pacientų grupių populiacinės farmakokinetikos analizės rezultatais, etninė kilmė neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio Xultophy farmakokinetikai.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Insulinas degludekas

Nėra pastebėta jokių insulino degludeko farmakokinetikos skirtumų tarp sveikų tiriamųjų ir pacientų, kuriems sutrikusi inkstų funkcija.

Liragliutidas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, liragliutido ekspozicija buvo mažesnė nei tiems, kurių inkstų funkcija normali. Pacientams, kuriems buvo lengvas (kreatinino klirensas [KK]=50-80 ml/min.), vidutinio sunkumo (KK=30-50 ml/min.) arba sunkus (KK < 30 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas ir paskutinės stadijos inkstų liga, kuriai gydyti reikalinga dializė, liragliutido ekspozicija buvo sumažėjusi atitinkamai 33 %, 14 %, 27 % ir 26 %.

Panašiai, 26 savaičių trukmės klinikiniame tyrime dalyvavusiems pacienams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (KK 30-59 ml/min.), liragliutido ekspozicija buvo 26 % mažesnė nei atskirame tyrime dalyvavusiems 2 tipo cukriniu diabentu sergantiems pacientams, kurių inkstų funkcija normali arba lengvai sutrikusi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Insulinas degludekas

Nėra pastebėta jokių insulino degludeko farmakokinetikos skirtumų tarp sveikų tiriamųjų ir pacientų, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas.

Liragliutidas

Farmakokinetinės liragliutido savybės buvo įvertintos atlikus vienos dozės, skirtos pacientams, kuriems nustatytas skirtingo laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas, tyrimą. Pacientams, kurių kepenų funkcija buvo sutrikusi nežymiai ir vidutiniškai, liragliutido ekspozicija buvo 13-23 % mažesnė, palyginti su sveikais tiriamaisiais. Pacientams, kurių kepenų funkcija buvo sutrikusi labai (> 9 balai pagal *Child Pugh*), liragliutido ekspozicija buvo reikšmingai mažesnė (44 %).

Vaikų populiacija

Xultophy tyrimų su vaikais ir paaugliais iki 18 metų neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Insulino degludeko ir liragliutido derinio ikiklinikinės plėtros programos metu atliktas iki 90 dienų trukmės pagrindžiamasis derinio toksiškumo tyrimas su viena tinkama rūšimi (*Wistar žiurkėms*) klinikinės plėtros programai patvirtinti. Vietinis toleravimas įvertintas atlikus tyrimus su triušiais ir kiaulėmis.

Kartotinių dozių toksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys jokio galimo pavojaus žmogui nerodo.

Atliekant du tyrimus su triušiais ir kiaulėmis pasireiškė tik nežymios vietinės uždegiminės audinių reakcijos.

Degludeko ir liragliutido derinio kancerogeninio, mutageninio poveikio ar vaisingumo pakenkimo įvertinimo tyrimų neatlikta. Toliau pateikti duomenys yra pagrįsti atskirais insulino degludeko ir liragliutido tyrimų duomenimis.

Insulinas degludekas

Farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Insulino degludeko mitogeninio ir metabolinio aktyvumo santykis išliko toks pat, kaip žmogaus insulino.

Liragliutidas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Atliekant 2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis buvo nustatyti nemirtini skydliaukės C ląstelių navikai. Žiurkėms lygis, iki kurio nepasireiškia nepageidaujamas poveikis (angl *NOAEL*), nenustatytas. Beždžionėms, gydytoms 20 mėnesių, šių navikų nenustatyta. Šie pokyčiai graužikams pasireiškė dėl negenotoksinio, specifinio, susijusio su GLP-1 receptoriais, veikimo mechanizmo, kuriam graužikai ypač jautrūs. Manoma, kad aktualumas žmonėms yra labai mažas, bet negalima jo visiškai atmesti. Kitų su gydymu susijusių navikų neaptikta.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio kenksmingo poveikio reprodukcijai neparodė, tačiau skiriant didesnes dozes šiek tiek padažnėjo ankstyvos embrionų žūtys. Skyrus liragliutido vakingumo viduryje, sumažėjo patelių svoris ir sulėtėjo vaisiaus augimas, poveikis žiurkių šonkauliams ir triušių griaučių pokyčiams buvo abejotinas. Kol žiurkėms buvo skiriamas liragliutidas, jų atsivesti jaunikliai augo lėčiau; toje žiurkių grupėje, kuriai buvo skiriama didelė dozė liragliutido, augimas išliko sulėtėjęs ir laikotarpiu po atjunkymo. Nežinoma, ar jauniklių augimas sulėtėja dėl to, kad dėl tiesioginio GLP-1 poveikio jie suvartoja mažiau pieno, ar dėl to, kad dėl mažesnio suvartojamų kalorijų kiekio patelėms gaminasi mažiau pieno.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Glicerolis
Fenolis
Cinko acetatas
Vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuoti)
Natrio hidroksidas (pH sureguliuoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Medžiagos, pridėtos į Xultophy, gali sukelti veikliųjų medžiagų degradaciją.

Xultophy negalima maišyti su infuziniais skysčiais.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Po pirmo atidarymo: vaistinį preparatą galima laikyti 21 dieną ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Praėjus 21 dienai nuo pirmo atidarymo, šį vaistinį preparatą reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Prieš atidarant pirmą kartą: laikyti šaldytuve (2 °C– 8 °C). Laikyti toliau nuo šaldymo elemento. Negalima užšaldyti. Laikyti uždėjus užpildyto švirkštiklio dangtelį, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Po pirmo atidarymo: laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje arba šaldytuve (2 °C– 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti uždėjus užpildyto švirkštiklio dangtelį, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

3 ml tirpalo užtaise (I tipo stiklas) su stūmokliu (halobutilo) ir kamščiu (halobutilo / poliizopreno), įdėtame į užpildytą vienkartinį daugiadozį švirkštiklį, pagamintą iš polipropileno, polikarbonato ir akrilnitrilo butadieno stireno.

Galimos 1, 3 ar 5 užpildytų švirkštiklių pakuotės arba sudėtinės 10 užpildytų švirkštiklių pakuotės (2 pakuotės po 5 užpildytus švirkštiklius).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Užpildytas švirkštiklis skirtas naudoti su ne ilgesnėmis kaip 8 mm ir ne storesnėmis kaip 32G NovoTwist arba NovoFine injekcinėmis adatomis.

Užpildytas švirkštiklis skirtas naudoti tik vienam asmeniui.

Jeigu tirpalas nėra skaidrus ir bespalvis, Xultophy vartoti draudžiama.

Draudžiama vartoti Xultophy, jeigu jis buvo užšaldytas.

Kiekvienai injekcijai visada turi būti naudojama nauja adata. Adatų negalima naudoti pakartotinai. Po kiekvienos injekcijos pacientas turi išmesti panaudotą adatą.

Užsikimšus adatai pacientai turi vadovautis naudojimo nurodymais, esančiais pakuotės lapelyje.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Išsamūs vartojimo nurodymai pateikiami pakuotės lapelyje.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2014 metų rugsėjo 18 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2019 metų liepos 29 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINIŲ VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ GAMINTOJAI IR
GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINIŲ VEIKLIŲJŲ MEDŽIAGŲ GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinių veikliųjų medžiagų gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė) ir vėlesniuose atnaujinimuose, paskelbimuose Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Prieš pateikdamas vaistą į rinką registruotojas įsipareigoja suteikti mokomąją medžiagą visiems gydytojams ir slaugytojams, kurie gali dalyvauti diabetu sergančių pacientų gydyme ir priežiūroje, bei visiems vaistininkams, kurie gali parduoti (išduoti) Xultophy.

Prieš pradėdamas dalinti mokomąją medžiagą šalyje narėje registruotojas turi suderinti su šalies kompetetinga institucija mokomosios medžiagos galutinį tekstą, platinimo būdą, bei komunikavimo planą.

Mokomoji medžiaga skirta suteikti žinių apie Xultophy sudėtį – insulino degludėko ir liragliutido (GLP-1 produkto) nekintamą santykį ir sumažinti gydymo Xultophy klaidų tikimybę.

Prieš pradėdant Xultophy pardavimą (išdavimą) registruotojas turi užtikrinti, kad sveikatos priežiūros specialistai būtų informuoti, jog jie privalo apmokyti, visus pacientus, kuriems bus paskirtas Xultophy, teisingo naudojimosi pripildytu švirkstikliu.

Mokomosios medžiagos rinkinyje turi būti:

- Preparato charakteristikų santrauka ir pakuotės lapelis;
- Sveikatos priežiūros specialisto brošiūra, kurioje būtų ši esminė informacija:
 - šiame preparate yra nekintamas insulino degludėko ir liragliutido (GLP-1 produkto) santykis – tai nauja 2 tipo diabetu sergančiųjų pacientų gydyme. Tai pacientams turi būti pabrėžta, kaip nurodyta „Preparato charakteristikų santraukoje“.
 - aiškus vaisto dozavimo išaiškinimas ir ką reiškia „dozės dalis“, nurodant, kiekvienos veikliosios medžiagos kiekį kiekvienoje dozės dalyje.
 - priminimas, kad reikia pranešti apie visas gydymo klaidas, nepriklausomai, ar įvyko nepageidaujama reakcija, ar ne.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xultophy 100 vienetų/3,6 mg/ml injekcinis tirpalas
insulinum degludecum, liraglutidum

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Viename užpildytame švirkštiklyje yra 3 ml tirpalo, kuriame yra 300 vienetų insulino degludeko ir 10,8 mg liragliutido
1 ml tirpalo yra 100 vienetų insulino degludeko ir 3,6 mg liragliutido
Vieną dozės dalį sudaro 1 vienetas insulino degludeko ir 0,036 mg liragliutido

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicerolis, fenolis, cinko acetatas, vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuoti), natrio hidroksidas (pH sureguliuoti), injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

1x3 ml

3x3 ml

5x3 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Rekomenduojama naudoti su NovoTwist ar NovoFine vienkartinėmis adatomis
Adatų nepridedama
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

Vartoti tik skaidrų, bespalvį tirpalą
Skirta naudoti tik vienam asmeniui
Neištraukite tirpalo iš švirkštiklio

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP/

Po pirmo atidarymo: suvartoti per 21 dieną

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti

Po pirmo atidarymo: laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje arba šaldytuve

Laikyti švirkštiklio dangtelį uždėtą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Adatą po kiekvienos injekcijos išmesti

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/14/947/001 – 1 užpildytas švirkštiklis

EU/1/14/947/002 – 3 užpildyti švirkštikliai

EU/1/14/947/003 – 5 užpildyti švirkštikliai

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xultophy

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ŠVIRKŠTIKLIO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Xultophy 100 vienetų/3,6 mg/ml injekcinis tirpalas
insulinum degludecum, liraglutidum
s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP/

4. SERIJOS NUMERIS

Lot:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 ml

6. KITA

Novo Nordisk A/S

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS ETIKETĖ (su mėlynuoju langeliu)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xultophy 100 vienetų/3,6 mg/ml injekcinis tirpalas
insulinum degludecum, liraglutidum

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Viename užpildytame švirkštiklyje yra 3 ml tirpalo, kuriame yra 300 vienetų insulino degludeko ir 10,8 mg liragliutido
1 ml tirpalo yra 100 vienetų insulino degludeko ir 3,6 mg liragliutido
Vieną dozės dalį sudaro 1 vienetas insulino degludeko ir 0,036 mg liragliutido

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicerolis, fenolis, cinko acetatas, vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuoti), natrio hidroksidas (pH sureguliuoti), injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

Sudėtinė pakuotė: 10 (2 pakuotės po 5) užpildytų švirkštiklių po 3 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Rekomenduojama naudoti su NovoTwist ar NovoFine vienkartinėmis adatomis
Adatų nepridedama
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

Vartoti tik skaidrų, bespalvį tirpalą
Skirta naudoti tik vienam asmeniui
Neištraukite tirpalo iš švirkštiklio

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP/

Po pirmo atidarymo: suvartoti per 21 dieną

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti

Po pirmo atidarymo: laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje arba šaldytuve

Laikyti švirkštiklio dangtelį uždėtą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Adatą po kiekvienos injekcijos išmesti

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/14/947/004 – 10 (2x5) užpildytų švirkštiklių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xultophy

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ (be mėlynojo langelio)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Xultophy 100 vienetų/3,6 mg/ml injekcinis tirpalas
insulinum degludecum, liraglutidum

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Viename užpildytame švirkštiklyje yra 3 ml tirpalo, kuriame yra 300 vienetų insulino degludeko ir 10,8 mg liragliutido
1 ml tirpalo yra 100 vienetų insulino degludeko ir 3,6 mg liragliutido
Vieną dozės dalį sudaro 1 vienetas insulino degludeko ir 0,036 mg liragliutido

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Glicerolis, fenolis, cinko acetatas, vandenilio chlorido rūgštis (pH sureguliuoti), natrio hidroksidas (pH sureguliuoti), injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

5 užpildyti švirkštikliai po 3 ml. Sudėtinės pakuotės dalys po vieną neparduodamos

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Rekomenduojama naudoti su NovoTwist ar NovoFine vienkartinėmis adatomis
Adatų nepridedama
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį
Leisti po oda

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

Vartoti tik skaidrų, bespalvį tirpalą
Skirta naudoti tik vienam asmeniui
Neištraukite tirpalo iš švirkštiklio

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP/

Po pirmo atidarymo: suvartoti per 21 dieną

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve

Negalima užšaldyti

Po pirmo atidarymo: laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje arba šaldytuve

Laikyti švirkštiklio dangtelį uždėtą, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Adatą po kiekvienos injekcijos išmesti

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Danija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/14/947/004 – 10 (2 x 5) užpildytų švirkštiklių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Xultophy

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Xultophy 100 vieneto/3,6 mg/ml injekcinis tirpalas insulinas degludekas, liragliutidas (*insulinum degludecum, liraglutidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Xultophy ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Xultophy
3. Kaip vartoti Xultophy
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Xultophy
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Xultophy ir kam jis vartojamas

Kam skirtas Xultophy

Xultophy skirtas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems gydyti, siekiant pagerinti gliukozės (cukraus) kiekio kraujyje kontrolę. Jūs sergate cukriniu diabetu, nes Jūsų organizmas:

- gamina nepakankamai insulino cukraus kiekiui kraujyje kontroliuoti arba
- negali panaudoti insulino tinkamai.

Kaip veikia Xultophy

Xultophy sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos, padedančios organizmui kontroliuoti cukraus kiekį kraujyje:

- insulinas degludekas – tai ilgai veikiantis bazinis insulinas, sumažinantis cukraus kiekį kraujyje;
- liragliutidas – tai GLP-1 analogas, padedantis organizmui gaminti daugiau insulino valgio metu ir mažinantis Jūsų organizmo pagaminamo cukraus kiekį.

Geriamieji vaistai cukriniam diabetui gydyti ir Xultophy

Xultophy skirtas vartoti kartu su geriamaisiais vaistais cukriniam diabetui gydyti (pvz., metforminu, pioglitazonu ar sulfonilkarbamidu). Jis skiriamas, kai šių vaistų (vartojamų atskirai arba kartu su gydymu GLP-1, arba kartu su baziniu insulinu) nepakanka cukraus kiekiui kraujyje kontroliuoti.

Jeigu Jums buvo paskirtas gydymas GLP-1

Prieš pradėdami vartoti Xultophy gydymas GLP-1 turi būti nutrauktas.

Vartojant insuliną

Prieš pradėdami vartoti Xultophy gydymas insulinu turi būti nutrauktas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Xultophy

Xultophy vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija insulinui degludekui, liragliutidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Prieš vartodami Xultophy pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja.

- Jeigu vartojate sulfonilkarbamido (pavyzdžiui, glimepirido arba glibenklamido), gydytojas gali liepti Jums sumažinti jo dozę atsižvelgdamas į cukraus kiekį Jūsų kraujyje.
- Nevartokite Xultophy, jeigu sergate I tipo cukriniu diabetu arba ketoacidoze (būklė, kai kraujyje kaupiasi rūgštis).
- Xultophy nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra uždegiminė žarnų liga arba sulėtėjęs skrandžio išsituštinimas (diabetinė gastroparezė).
- Jei žinote, kad Jums bus atliekama operacija, kurios metu Jums bus taikoma nejautra (miegosite), pasakykite gydytojui, kad vartojate Xultophy.

Vartodami Xultophy ypač atkreipkite dėmesį į:

- mažą cukraus kiekį kraujyje (hipoglikemiją) – jeigu cukraus kiekis Jūsų kraujyje yra mažas, žiūrėkite patarimus, pateikiamus 4 skyriaus poskyryje „Mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija)“;
- didelį cukraus kiekį kraujyje (hiperglikemiją) – jeigu cukraus kiekis Jūsų kraujyje yra didelis, žiūrėkite patarimus, pateikiamus 4 skyriaus poskyryje „Didelis cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija)“.
- teisingo vaisto vartojimo užtikrinimą – prieš kiekvieną injekciją visada patikrinkite švirkštiklio etiketę, kad nesusipainiotumėte Xultophy su kitais vaistais.

Ką svarbu žinoti prieš vartojant šį vaistą

Pasakykite gydytojui, jeigu:

- skundžiatės akių problemomis. Greitai suregulavus cukraus kiekį kraujyje, trumpam gali sustiprėti diabeto sukeltos akių problemos. Ilgalaikis cukraus kiekio kraujyje kontrolės pagerinimas gali palengvinti akių problemas;
- sergate arba sirgote skydliaukės liga.

Ką svarbu žinoti vartojant šį vaistą

- Jeigu skundžiatės nepraėinančiu stipriu skausmu pilvo srityje, pasakykite gydytojui – tai gali būti kasos uždegimo (ūminio pankreatito) požymis.
- Jeigu negerai jaučiatės, Jus pykina, vemiate ar viduriuojate, gali įvykti dehidracija (kai organizmas praranda daug skysčių). Kad sustabdyti dehidraciją yra svarbu gerti daug skysčio.

Odos pakitimai injekcijos vietoje

Vaistą reikia leisti vis į kitą vietą tam, kad padėtų išvengti riebalinio audinio pakitimų po oda, tokių kaip odos sustorėjimo, suplonėjimo ar poodinių gumbų atsiradimo. Toje vietoje, kurioje yra gumbų, oda suplonėjusi arba sustorėjusi, suleistas insulinas gali būti nepakankamai veiksmingas (žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Xultophy“). Pasakykite savo gydytojui, jeigu injekcijos vietoje pastebėjote bet kokių odos pakitimų. Jeigu Jūs šiuo metu leidžiate vaistą į vietą, kurioje oda pakitusi, prieš pradedant leisti vaistą į kitą vietą, pasitarkite su savo gydytoju. Jūsų gydytojas gali liepti Jums atidžiau stebėti cukraus kiekį savo kraujyje ir pakoreguoti Jums paskirtą insulino arba kitų Jūsų vartojamų vaistų nuo diabeto dozę.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto vaikams ar paaugliams, nes patirties gydant Xultophy vaikus ir jaunesnius kaip 18 metų amžiaus paauglius nesukaupta.

Kiti vaistai ir Xultophy

Jeigu vartojate, neseniai vartojote arba Jums gali prireikti vartoti kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Kai kurie vaistai veikia cukraus kiekį Jūsų kraujyje – tai gali reikšti, kad reikia pakeisti Xultophy dozę.

Toliau išvardyti populiariausi vaistai, galintys turėti įtakos Jūsų gydymui Xultophy.

Cukraus kiekis kraujyje gali smarkiai sumažėti, jeigu vartojate:

- kitus vaistus nuo diabeto (tablečių ar injekcijų pavidalu);
- sulfamidus – vartojamus nuo infekcijų;
- anabolinius steroidus, pvz., testosteronas; beta blokatorius – vartojami nuo aukšto kraujospūdžio. Dėl jų gali būti sunkiau atpažinti požymius, įspėjančius apie mažą cukraus kiekį kraujyje (žr. 4 skyriaus poskyrį „Įspėjamieji mažo cukraus kiekio kraujyje požymiai - tai gali pasireikšti staiga“);
- acetilsalicilo rūgštį (ir kitus salicilatais vadinamus vaistus) – vartojami skausmui malšinti ir nedideliam karščiavimui mažinti;
- monoaminooksidazės (MAO) inhibitorius – vartojamus nuo depresijos;
- angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorius – vartojami esant tam tikriems širdies susirgimams ar aukštam kraujo spaudimui.

Cukraus kiekis kraujyje gali smarkiai padidėti, jeigu vartojate:

- danazolą – vaistas, veikiantis ovuliaciją;
- geriamuosius kontraceptikus – gimstamumo kontrolės tabletes;
- skydliaukės hormonus – nuo skydliaukės ligų;
- augimo hormoną – vartojamas esant mažam augimo hormono kiekiui;
- vaistus vadinamus „gliukokortikoidais“, pvz., kortizoną – vaistą nuo uždegimo;
- vaistus vadinamus „simpatikomimetikais“, pvz., epinefriną (adrenaliną), salbutamolį ar terbutaliną – nuo astmos;
- šlapimą varančius vaistus, vadinamus „tiazidus“ – nuo aukšto kraujo spaudimo arba jeigu organizme yra per daug vandens (vandens susikaupimas).

Oktreotidas ir lanreotidas – tai vaistai, skirti akromegalijai (retai ligai, kai gaminama per daug augimo hormono) gydyti. Vartojant šių vaistų cukraus kiekis kraujyje gali ir padidėti, ir sumažėti.

Pioglitazonas – tai tabletės, skirtos II tipo cukriniam diabetui gydyti. Kai kuriems ilgai II tipo cukriniu diabetu ar širdies ligomis sergantiems arba insultą patyrusiems pacientams, kurie buvo gydomi pioglitazonu ir insulinu, išsivystė širdies nepakankamumas. Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu pajutote širdies nepakankamumo požymių: neįprastą dusulį, greitą svorio augimą ar lokalinį patinimą (edemą).

Varfarinas ar kiti kraują skystinantys vaistai – tai vaistai, neleidžiantys kraujui krešėti. Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate varfarino ar kitų kraują skystinančių vaistų, nes Jums gali reikėti dažniau atlikti kraujo tyrimus (vadinamąjį tarptautinio normalizuoto santykio (*angl.* International Normalised Ratio, INR) tyrimą) jo klampumui nustatyti.

Xultophy vartojimas su alkoholiu

Jei vartojate alkoholio, Xultophy poreikis gali keistis. Cukraus kiekis kraujyje gali ir padidėti, ir sumažėti. Todėl stebėkite cukraus kiekį kraujyje dažniau nei įprastai.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nevartokite Xultophy, jei esate nėščia ar planuojate pastoti. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, apie tai pasakykite gydytojui. Nežinoma, ar Xultophy gali paveikti kūdikį.

Nevartokite Xultophy, jei žindote kūdikį. Nežinoma, ar Xultophy išsiskiria į motinos pieną.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Mažas arba didelis cukraus kiekis kraujyje gali turėti įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti, naudoti įrankius arba valdyti mechanizmus. Jeigu cukraus kiekis kraujyje yra mažas arba didelis, gali pakisti Jūsų reakcija arba gebėjimas susikaupti. Tai būtų pavojinga Jums ir kitiems. Paklauskite gydytojo, ar galite vairuoti, jeigu:

- Jums dažnai sumažėja cukraus kiekis kraujyje;
- Jums sunku atpažinti, kada cukraus kiekis kraujyje yra mažas.

Svarbi informacija apie kai kurias Xultophy sudedamąsias dalis

Vienoje Xultophy dozėje yra mažiau kaip 1 milimolis natrio (23 mg), t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Xultophy

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Jeigu esate aklas arba Jūsų regėjimas prastas, ir Jūs nežiūrite švirkštiklio dozės langelio parodymų, nenaudokite šio švirkštiklio vienas, be pagalbos. Paprašykite, kad Jums padėtų kitas, gerai matantis ir išmokytas naudoti Xultophy užpildytą švirkštiklį, asmuo.

Gydytojas Jums pasakys:

- kokios Xultophy dozės Jums reikės kasdien;
- kada tikrinti cukraus kiekį kraujyje;
- kaip pakoreguoti dozę.

Jums paskirta Xultophy dozė leidžiama dozės dalimis. Švirkštiklio dozės langelyje rodomas tikslus dozės dalių skaičius.

Dozavimo laikas

- Vartokite Xultophy kartą per parą tuo pačiu metu. Pasirinkite Jums patogiausią paros metą.
- Jeigu neturite galimybės vartoti Xultophy kasdien tuo pačiu metu, galima vartoti skirtingu. Tačiau būtinai įsitikinkite, kad tarp injekcijų praėjo mažiausiai 8 valandos.
- Neprivalote Xultophy vartoti valgio metu.
- Visuomet vadovaukitės gydytojo patarimu dėl dozės dydžio ir jos koregavimo.
- Jeigu norite keisti įprastą mitybą, pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoja, nes dėl to gali pasikeisti Xultophy poreikis.

Kaip elgtis su Xultophy

Xultophy tiekiamas dozių skalę turinčiame užpildytame švirkštiklyje.

- Xultophy dozė leidžiama dozės dalimis. Švirkštiklio dozės langelyje rodomas tikslus dozės dalių skaičius.
- Vieną dozės dalį sudaro 1 vienetas insulino degludeko ir 0,036 mg liragliutido.
- Xultophy didžiausią paros dozę sudaro 50 dozės dalių (50 vienetų insulino degludeko ir 1,8 mg liragliutido).

Atidžiai perskaitykite ir laikykitės kitoje šio lapelio pusėje pateikiamų nurodymų, kaip naudoti švirkštiklį.

Visada prieš leisdamiesi vaistą patikrinkite švirkštiklio etiketę, kad įsitikintumėte, ar naudojate tinkamą švirkštiklį.

Kaip suleisti

Prieš Jums pradėdant vartoti Xultophy, gydytojas arba slaugytoja parodys, kaip suleisti.

- Xultophy turi būti leidžiamas po oda. Negalima leisti jo į veną arba į raumenis.
- Geriausios vietos atlikti injekciją yra šlaunų, išorinė žasto arba priekinė juosmens (pilvo) sritis.
- Kasdien keiskite injekcijos vietą toje pačioje srityje, kad būtų sumažinta guzų ir duobučių odoje atsiradimo rizika (žr. 4 skyrių).
- Kiekvienai injekcijai visada naudokite naują adatą. Pakartotinai naudojant adatas, padidėja adatos užsikimšimo rizika. Dėl šios priežasties vaistinio preparato dozavimas gali būti netikslus. Panaudotą adatą saugiai išmeskite.
- Siekdami išvengti dozavimo klaidų ir galimo perdozavimo, neištraukite švirkštu tirpalo iš švirkštiklio.

Išsamūs vartojimo nurodymai pateikti kitoje šio lapelio pusėje.

Xultophy vartoti negalima:

- jei švirkštiklis sugadintas arba buvo netinkamai laikomas (žr. 5 skyrių);
- jeigu pro švirkštiklio langelį matyti, kad skystis nėra skaidrus ir bespalvis.

Vartojimas senyviems pacientams (65 metų ar vyresniems)

Xultophy gali būti skiriamas senyviems pacientams, tačiau gali reikėti dažniau tikrinti cukraus kiekį kraujyje. Aptarkite dozės pakeitimus su gydytoju.

Jeigu sergate inkstų arba kepenų ligomis

Jeigu sergate inkstų ar kepenų ligomis, gali reikėti dažniau tikrinti cukraus kiekį kraujyje. Aptarkite dozės pakeitimus su gydytoju.

Ką daryti pavartojus per didelę Xultophy dozę?

Jeigu pavartojote per didelę Xultophy dozę, cukraus kiekis Jūsų kraujyje gali sumažėti (hipoglikemija) arba galite pasijusti negerai (pykinimas arba vėmimas). Cukraus kiekiui kraujyje sumažėjus, vadovaukitės patarimais, pateikiamais 4 skyriaus poskyryje „Mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija)“.

Pamiršus pavartoti Xultophy

Jei pamiršote pavartoti dozę, prisiminę suleiskite ją. Tarp dozių turi būti mažiausiai 8 valandų pertrauka. Prisiminę apie anksčiau praleistą dozę, kai jau atėjo laikas kitai, dvigubos dozės nevartokite.

Nustojus vartoti Xultophy

Nenustokite vartoti Xultophy nepasitarę su gydytoju. Nustojus vartoti Xultophy, cukraus kiekis kraujyje gali labai padidėti (žr. patarimus, pateikiamus 4 skyriaus poskyryje „Didelis cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija)“).

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą galimas toks šalutinis poveikis:

- Mažas cukraus kiekis kraujyje (labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 pacientui iš 10). Labai sumažėjus cukraus kiekiui kraujyje galite netekti sąmonės. Dėl sunkios hipoglikemijos gali atsirasti smegenų pažeidimų ir gali būti pavojinga gyvybei. Pastebėję mažo cukraus kiekio kraujyje požymių, nedelsdami imkitės veiksmų jam padidinti. Žiūrėkite patarimus, pateikiamus tolesniame šio skyriaus poskyryje „Mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija)“;
- Sunki alerginė (anafilaksinė) reakcija (dažnis nežinomas: negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).
Jeigu Jums pasireiškė sunki alerginė reakcija į bet kurią Xultophy sudedamąją dalį, nustokite vartoti Xultophy ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Sunkios alerginės reakcijos požymiai:
 - lokalinės reakcijos plinta į kitas kūno vietas;
 - staiga pasijuntate prastai ir imate prakaituoti;
 - sunku kvėpuoti;
 - padažnėja širdies ritmas arba pradeda svaigti galva.

Pokyčiai injekcijos vietoje: jeigu leidžiate insuliną į tą pačią vietą, riebalinis audinys toje vietoje gali arba sunykti (lipoatrofija), arba sustorėti (lipohipertrofija) (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų). Taip pat poodiniai gumbai gali susiformuoti dėl baltymo, vadinamo amiloidu, sankaupos (odos amiloidozė; nežinoma kaip dažnai tai gali pasireikšti). Toje vietoje, kurioje yra gumbų, suleistas insulinas gali būti nepakankamai veiksmingas. Kaskart leisdami vaistą, leiskite jį vis kitoje vietoje, tai padės išvengti tokių odos pakitimų.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- svaigulys;
- sumažėjęs apetitas, prasta savijauta (pykinimas arba vėmimas), viduriavimas, vidurių užkietėjimas, virškinimo sutrikimas (dispepsija), skrandžio gleivinės uždegimas (gastritas), skrandžio skausmas, rėmuo ar vidurių pūtimas – paprastai išnyksta po kelių dienų ar savaičių;
- injekcijos vietos reakcijos: požymiai gali būti mėlynės, kraujavimas, skausmas, paraudimas, dilgėlinė, patinimas ar niežulys – paprastai išnyksta po kelių dienų. Jeigu požymiai neišnyksta po kelių savaičių, kreipkitės į gydytoją. Jeigu reakcijos tampa sunkios, nustokite vartoti Xultophy ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- kasos fermentų, tokių kaip lipazė ir amilazė, aktyvumo padidėjimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- dilgėlinė (raudoni, kartais niežtintys spuogeliai ant odos);
- alerginės reakcijos (padidintas jautrumas), pvz., veido išbėrimas, niežėjimas ir patinimas;
- dehidracija (skysčio praradimas iš organizmo) – kad dehidracija praeitų, reikia gerti daug skysčio;
- riaugėjimas ir dujų susikaupimas;
- išbėrimas;
- niežulys;
- padažnėjęs širdies ritmas;
- tulžies pūslės akmenligė;
- tulžies pūslės uždegimas;
- pakitęs maisto ar gėrimų skonis.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- kasos uždegimas (pankreatitas);
- sulėtėjęs skrandžio ištuštėjimas;
- rankų ir kojų sutinimas (periferinė edema) – pradėjus vartoti vaistą, organizme gali kauptis daugiau vandens, nei turėtų. Dėl to gali atsirasti patinimų apie kulkšnis ir kitus sąnarius. Dažniausiai tai trunka neilgai;
- žarnyno nepraeinamumas. Sunki vidurių užkietėjimo forma su papildomais simptomais – pilvo skausmas, pilvo pūtimas, vėmimas ir kt.

Bendras diabeto gydymo poveikis

► ***Mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija)***

Cukraus kiekis kraujyje gali labai sumažėti, jeigu:

- geriate alkoholio;
- mankštinatės daugiau, nei įprasta;
- per mažai valgote arba praleidžiate valgį;
- vartojate per daug Xultophy.

Įspėjamieji mažo cukraus kiekio kraujyje požymiai (gali pasireikšti staiga):

galvos skausmas, neaiški kalba, dažnas širdies plakimas, šaltas prakaitas, šalta blyški oda, šleikštulys (pykinimas), stiprus alkis, drebulys, nervingumas ar nerimas, neįprastas nuovargis, silpnumas, mieguistumas ar sumišimas, negalėjimas susikaupti, trumpalaikiai regos pokyčiai.

Ką daryti sumažėjus cukraus kiekiui kraujyje:

- suvartoti gliukozės tablečių arba kito užkandžio, kurio sudėtyje yra cukraus, pvz., saldainių, sausainių ar vaisių sulčių (visada atsargumo dėlei su savimi turėkite gliukozės tablečių ar užkandį, kurio sudėtyje yra daug cukraus);
- jei įmanoma, išmatuoti cukraus kiekį kraujyje ir pailsėti. Gali reikėti cukraus kiekį kraujyje išmatuoti ne kartą, nes jis padidėja ne iš karto;

- palaukti, kol mažo cukraus kiekio kraujyje požymiai išnyks arba kol cukraus kiekis kraujyje nusistovės ir toliau vartoti vaistus, kaip įprasta.

Ką daryti kitiems, jei neteksite sąmonės:

pasakyti visiems, su kuo leidžiate laiką, kad sergate diabetu ir papasakoti jiems, kas gali nutikti sumažėjus cukraus kiekiui kraujyje, įskaitant ir tai, kad galite netekti sąmonės;

įspėti juos, kad Jums nualpus jie turi:

- paversti Jus ant šono;
- skubiai kviesti medicinos pagalbą;
- **neduoti** jokio maisto ar gėrimų, nes galite užspringti.

Sąmonę atgautumėte greičiau, jei pavartotumėte gliukagono. Tačiau tai gali tik mokantis asmuo.

- Atgavę sąmonę po gliukagono injekcijos, iš karto turite suvalgyti cukraus ar užkandžio, kurio sudėtyje yra cukraus.
- Jei gydymas gliukagonu nepadeda, Jus būtina gydyti ligoninėje.
- Negydant būklės, kai cukraus kiekis kraujyje yra labai mažas, gali būti laikinai arba visam laikui pažeistos smegenys ar net ištikti mirtis.

Pasitarkite su gydytoju, jeigu:

- cukraus kiekis kraujyje taip sumažėjo, kad netekote sąmonės;
- Jūs pavartojote gliukagono;
- pastaruoju metu cukraus kiekis kraujyje buvo sumažėjęs kelis kartus.

Tai gali reikšti, kad reikia pakeisti Xultophy dozę, mitybos ar mankštinimosi įpročius.

► *Didelis cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija)*

Cukraus kiekis kraujyje gali labai padidėti, jeigu:

- geriate alkoholio;
- mankštinatės mažiau, nei įprasta;
- valgote daugiau, nei įprasta;
- susergate infekcija ar pradėdate karščiuoti;
- vartojate nepakankamai Xultophy, vartojate mažiau Xultophy, nei reikia, pamirštate pavartoti Xultophy arba nesusitarę su gydytoju nustojote vartoti Xultophy.

Įspėjamieji padidėjusio cukraus kiekio kraujyje požymiai (dažniausiai atsirandantys palaipsniui):

paraudusi, sausa oda, mieguistumas ar nuovargis, išdžiūvusi burna, vaisių (acetono) kvapas iškvėpus, padažnėjęs šlapinimasis, troškulys, apetito praradimas, šleikštulys (pykinimas arba vėmimas).

Tai gali būti labai rimtos būklės, vadinamos ketoacidoze, požymiai. Dėl ketoacidozės kraujyje kaupiasi rūgštis, nes organizmas vietoje cukraus skaido riebalus. Negydoma ji gali sukelti diabetinę komą ir galiausiai mirtį.

Ką daryti padidėjus cukraus kiekiui kraujyje:

- patikrinti cukraus kiekį kraujyje;
- patikrinti ketonų kiekį kraujyje ar šlapime;
- skubiai kviesti medicinos pagalbą.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Xultophy

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir švirkštiklio etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Prieš atidarant

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C). Laikyti toliau nuo šaldymo elemento. Negalima užšaldyti.

Pradėjus naudoti

Negalima užšaldyti. Xultophy galite nešiotis su savimi ir laikyti kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) arba šaldytuve (2 °C–8 °C) ne ilgiau kaip 21 dieną. Praėjus 21 dienai nuo pirmo atidarymo, šį vaistą reikia išmesti.

Laikykite uždėję nenaudojamo užpildyto švirkštiklio dangtelį, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Xultophy sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra insulinas degludekas ir liragliutidas. Kiekviename ml tirpalo yra 100 vienetų insulino degludeko ir 3,6 mg liragliutido. Kiekviename nenaudotame užpildytame švirkštiklyje (3 ml) yra 300 vienetų insulino degludeko ir 10,8 mg liragliutido.
- Pagalbinės medžiagos yra glicerolis, fenolis, cinko acetatas, vandenilio chlorido rūgštis bei natrio hidroksidas (skirti pH sureguliuoti) ir injekcinis vanduo. Taip pat žr. „Svarbi informacija apie kai kurias Xultophy sudedamąsias dalis“ 2 skyriuje apie natrij.

Xultophy išvaizda ir kiekis pakuotėje

Xultophy yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

Galimos 1, 3 ar 5 švirkštiklių (po 3 ml) pakuotės arba sudėtinės 10 švirkštiklių (po 3 ml) pakuotės (2 pakuotės po 5 švirkštiklius). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Danija

Dabar apverskite šį pakuotės lapelį: kitoje jo pusėje pateikiama informacija, kaip naudoti užpildytą švirkštiklį.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

Nurodymai, kaip naudoti Xultophy 100 vienetų/3,6 mg/ml injekcinį tirpalą

Atidžiai perskaitykite šiuos nurodymus prieš pradėdami naudoti Xultophy užpildytą švirkštiklį.

Kaip naudoti švirkštiklį. Jus turi išmokyti gydytojas arba slaugytoja. **Iki tol jo nenaudokite.**

Pirmiausia prieš naudodami švirkštiklį **įsitikinkite, kad jame yra Xultophy 100 vienetų/3,6 mg/ml.**

Paskui žiūrėdami į toliau pateiktus paveikslėlius susipažinkite su švirkštiklio ir adatos dalimis.

Jeigu dėl silpnos regos ar aklumo nematote, kas rodoma švirkštiklio dozės langelyje, naudotis švirkštikliu Jums turi padėti kitas asmuo. Šio asmens rega turi būti gera ir jis turi būti išmokytas naudoti Xultophy užpildytą švirkštiklį.

Xultophy – tai vaistas, kurio sudėtyje yra insulino degludoko ir liragliutido. Xultophy dozė leidžiama dozės dalimis. Vieną dozės dalį sudaro 1 vienetas insulino degludoko + 0,036 mg liragliutido.

Jūsų švirkštiklis yra dozių skalę turintis užpildytas švirkštiklis. Viename švirkštiklyje yra 3 ml Xultophy tirpalo. Juo galima suleisti:

- nuo 1 dozės dalies
- **iki daugiausia 50 dozės dalių** (50 vienetų insulino degludoko + 1,8 mg liragliutido).

Švirkštikliu dozė leidžiama po 1 dalį.

Jums nereikia perskaičiuoti dozės. Nustatytas švirkštiklio dozės dalių skaičius atitinka dozės langelyje rodomą dozės dalių skaičių.

Švirkštiklis yra skirtas naudoti su vienkartinėmis ne daugiau kaip 8 mm ilgio ir 32G storio NovoTwist arba NovoFine adatomis. Adatų pakuotėje nėra.

Svarbi informacija

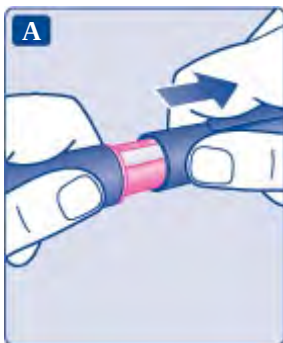
Atidžiai perskaitykite šias pastabas – jos padės saugiai naudoti švirkštiklį.

**Xultophy užpildytas švirkštiklis
ir adata (pavyzdys)**



1 Paruoškite švirkštiklį, uždėkite naują adatą

- **Patikrinkite švirkštiklio pavadinimą ir spalvinę etiketę,** kad įsitikintumėte, jog vartojate būtent Xultophy.
Tai ypač svarbu, jei vartojate ne vienus leidžiamuosius vaistus. Pavartoję netinkamų vaistų galite pakenkti savo sveikatai.
- **Nuimkite švirkštiklio dangtelį.**



- **Patikrinkite, ar švirkštiklyje esantis tirpalas yra skaidrus ir bespalvis.** Pažiūrėkite pro švirkštiklio langelį. Jeigu tirpalas atrodo drumstas, švirkštiklio nenaudokite.



- **Paimkite naują adatą** ir nuplėškite popierinę plokštelę.



- **Uždėkite adatą tiesiai ant švirkštiklio. Tvirtai prisukite.**



- **Nuimkite išorinį adatos dangtelį, bet neišmeskite.** Jo reikės, kad po injekcijos galėtumėte saugiai nuimti adatą nuo švirkštiklio.



- **Nuimkite vidinį adatos dangtelį ir išmeskite.** Jei bandysite vėl jį uždėti, galite netyčia įsidurti adatą.
Ant adatos galo gali pasirodyti tirpalo lašas. Tai normalu, bet vis tiek reikia patikrinti tekėjimą.
Naują adatą prie švirkštiklio tvirtinkite tik prieš atlikdami kitą injekciją.

- ⚠ **Kiekvienai injekcijai naudokite naują adatą.**
Taip galima išvengti adatų užsikimšimo, užteršimo, infekcijos ir netikslaus dozavimo.
- ⚠ **Niekada nenaudokite sulenktos ar pažeistos adatos.**



2 Patikrinkite tekėjimą

- Sukdami dozės parinkiklį **nustatykite 2 dozės dalis**. Įsitinkite, kad dozės langelyje rodomas skaičius „2“.
- Dozės langelyje rodoma, kiek Xultophy dozės dalių pasirinkote. Tai nurodo ir dozės rodyklė.



- Laikykite švirkštinę nukreiptą adata į viršų.
- Švelniai** keletą kartų **barkštelėkite į švirkštiklio viršų**, kad visi burbuliukai pakiltų aukštin.



- Paspauskite dozavimo mygtuką ir laikykite jį paspaudę**, kol dozės langelyje vėl bus rodomas „0“.
Skaičius „0“ turi susilygiuoti su dozės rodykle.
Ant adatos galo turi pasirodyti tirpalo lašas.

Ant adatos galo gali likti tirpalo lašelis, bet jis nebus suleistas.

Jeigu lašas nepasirodo, ne daugiau kaip 6 kartus pakartokite veiksmus nuo **2A** iki **2C**. Jeigu lašas vis tiek nepasirodo, pakeiskite adatą ir pakartokite veiksmus nuo **2A** iki **2C** dar kartą.

Jeigu tirpalo lašas nepasirodo ir tada, išmeskite švirkštinę ir naudokite naują.

- ⚠ **Prieš kiekvieną injekciją patikrinkite**, ar ant adatos galo **pasirodo lašas**. Taip įsitikinama, kad tirpalas gali tekėti.
Jeigu lašas nepasirodo, vaisto nesuleisite, net jei dozės langelyje skaičiai keisis.
Tai gali reikšti, kad adata užsikimšusi ar pažeista.

- !** **Tekėjimą reikia patikrinti prieš kiekvieną injekciją.** Gali būti, kad nepatikrinus tekėjimo, vaisto bus suleista per mažai arba visai nebus suleista. Dėl to gali padidėti cukraus kiekis kraujyje.



3 Pasirinkite reikiamą dozę

- Sukdami dozės parinkiklį nustatykite reikiamą dozės dalių skaičių.
Dozės langelyje rodomas dozės dalių skaičius.
Pasirinkę netinkamą dozę, galite ją pakoreguoti sukdami dozės parinkiklį pirmyn arba atgal.
Daugiausia švirkštiklyje galima nustatyti 50 dalių dozę.
Sukant dozės parinkiklį keičiasi dozės dalių skaičius.
Dozės langelyje rodoma, kiek dozės dalių pasirinkote. Tai nurodo ir dozės rodyklė.
Galite pasirinkti ne didesnę kaip 50 dalių dozę. Kai švirkštiklyje lieka mažiau nei 50 dozės dalių, dozės langelyje rodoma, kiek dozės dalių liko.
Sukant pirmyn ir atgal arba viršijus likusių dozės dalių skaičių, dozės parinkiklis spragsi skirtingu garsu. Neskaičiuokite švirkštiklio spragtelėjimų.
- !** **Kaskart prieš leisdami vaistą pažiūrėkite į dozės langelį ir dozės rodyklę, kad žinotumėte, kiek dozės dalių pasirinkote.**
Neskaičiuokite švirkštiklio spragtelėjimų. Pasirinkus ir suleidus netinkamą dozę, gali padidėti arba sumažėti cukraus kiekis kraujyje.
Nežiūrėkite į švirkštiklio skalę, nes joje tik apytikriai rodoma, kiek tirpalo liko švirkštiklyje.



Kiek liko tirpalo?

- Švirkštiklio skalėje rodoma, kiek tirpalo apytikriai liko švirkštiklyje.**

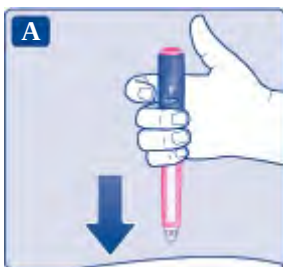


- **Jei norite sužinoti, kiek tiksliai liko tirpalo, naudokite dozės langelį.**
Sukite dozės parinkiklį, kol skaičiai **dozės langelyje nebesisuks**.
Jeigu rodoma „50“, vadinasi, švirkštiklyje liko **mažiausiai 50 dozės dalių**. Jeigu rodomas skaičius yra **mažesnis kaip 50**, vadinasi, švirkštiklyje liko būtent tiek dozės dalių.
 - Jeigu Jums reikia daugiau vaisto, negu liko švirkštiklyje, galite suleisti dozę dviem švirkštikliais.
- ⚠ Jeigu ketinate leisti vaisto dozę dviem švirkštikliais, atidžiai ją apskaičiuokite.**
Jeigu nesate tikri, susileiskite visą dozę nauju švirkštikliu. Netinkamai apskaičiavę dozę, susileisite per mažai arba per daug vaisto. Dėl to gali padidėti arba sumažėti cukraus kiekis kraujyje.

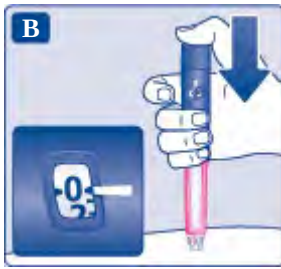


4 Suleiskite dozę

- Įdurkite adatą **po oda**, kaip rodė gydytojas ar slaugytoja.
- Įsitikinkite, kad matote **dozės langelį**. Neuždenkite jo pirštais, nes tai gali sutrikdyti leidimą.



- **Paspauskite dozavimo mygtuką ir laikykite jį paspaudę, kol dozės langelyje bus rodomas skaičius „0“.**
Skaičius „0“ turi susilygiuoti su dozės rodykle. Tada galite išgirsti ar pajusti spragtelėjimą.



- Dozės langelyje vėl pasirodžius „0“, **neištraukite įdurtos adatos, kol suskaičiuosite iki 6.**
- Gali būti, kad ištraukus adatą anksčiau, tirpalas dar tekės iš adatos galo. Tai reikštų, kad nebuvo suleista visa dozė ir Jums reikėtų dažniau tikrinti cukraus kiekį kraujyje.



- **Ištraukite įdurtą adatą.**
Jeigu injekcijos vietoje pasirodo kraujas, lengvai ją užspauskite. Injekcijos vietos netrinkite.

Po injekcijos ant adatos galo gali pasirodyti tirpalo lašas. Tai normalu ir neturi įtakos dozei.

- ⚠ **Visada stebėkite dozės langelį, kad žinotumėte, kiek dozės dalių suleidote.** Paspauskite dozavimo mygtuką ir laikykite jį paspaudę, kol dozės langelyje bus rodomas skaičius „0“. Jeigu „0“ nerodoma, tai reiškia, kad buvo suleista ne visa dozė, o dėl to gali padidėti cukraus kiekis kraujyje.

Kaip suprasti, kad adata užsikimšusi ar pažeista?

- Jeigu nuolat spaudžiant dozavimo mygtuką dozės langelyje vis vien nepasirodo skaičius „0“, gali būti, kad naudojate užsikimšusią ar pažeistą adatą.
- Tokiu atveju, **vaisto nebuvo suleista**, net jei dozės langelyje rodomas dozių skaičius pakito.

Ką daryti, kai adata užsikimšusi?

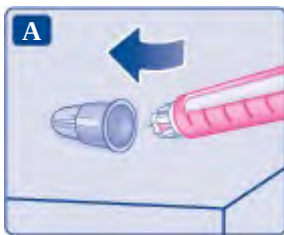
Pakeiskite adatą, kaip aprašyta 5 skyriuje ir pradėdami nuo 1 skyriaus „Paruoškite švirkštiklį, uždėkite naują adatą“ pakartokite visus veiksmus. Būtinai pasirinkite visą reikiamą dozę.

Jokiu būdu nelieskite dozės langelio injekcijos metu, nes tai gali sutrikdyti injekciją.

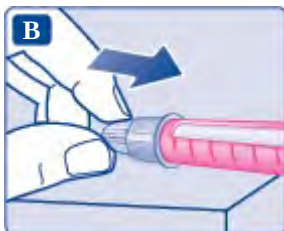


5 Po injekcijos

- Padėkite adatos dangtelį ant lygaus paviršiaus ir **įkiškite adatą galu į jį**, jo neliesdami.



- Užmovę **atsargiai užstumkite išorinį adatos dangtelį iki galo.**
- Tada **atsukite adatą** ir išmeskite ją, kaip nurodė gydytojas arba slaugytoja.



- Kaskart panaudoję švirkštiklį **uždėkite dangtelį**, kad tirpalas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Kad būtų naudojama aštri adata ir kad nebūtų naudojamos užsikimšusios adatos, **po kiekvienos injekcijos panaudotą adatą išmeskite.** Jeigu adata užsikimšusi, **negalėsite** susileisti vaisto. Kai švirkštiklis bus tuščias, išmeskite jį prieš tai **nuėmę** adatą, kaip nurodė gydytojas, slaugytoja, vaistininkas ar vietos valdžios institucijos.

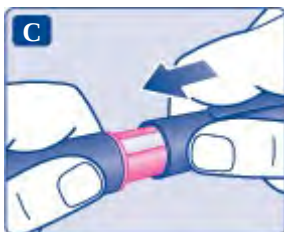


Nemėginkite vėl uždėti ant adatos vidinio dangtelio. Galite įsidurti.



Po kiekvienos injekcijos būtinai nuimkite adatą nuo švirkštiklio.

Taip išvengsite adatos užsikimšimo, užteršimo, infekcijos, tirpalo nuotėkio ir netikslaus dozavimo.



Kita svarbi informacija

- **Visada turėkite atsarginį švirkštiklį ir naujų adatų,** jei netyčia pamestumėte ar sugadintumėte.
- Visada laikykite švirkštiklį ir adatas kitiems, ypač vaikams, **nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.**
- **Niekada** su kitais **nesidalykite savo švirkštikliu.** Jūsų vartojami vaistai gali būti žalingi jų sveikatai.
- **Niekada** su kitais **nesidalykite adatomis.** Dėl to gali įvykti kryžminė infekcija.
- Slaugantys asmenys **turi būti ypač atsargūs su panaudotomis adatomis,** kad nesusižeistų ir išvengtų infekcijos perdavimo.

Švirkštiklio priežiūra

- **Nepalikite švirkštiklio automobilyje** ar kitoje vietoje, kur jis galėtų pernelyg įkaisti arba atšalti.
- **Laikykite ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.**
- **Saugokite, kad į švirkštiklį nepatektų dulkių, nešvarumų ar skysčių.**
- **Neplaukite, nemirkykite ir netepkite švirkštiklio.** Jei reikia, nuvalykite jį drėgna šluoste, sudrėkinta švelnaus poveikio valymo priemone.
- **Nemėtykite švirkštiklio** ir netrankykite jo į kietą paviršių.
- Jeigu švirkštiklis nukrito arba manote, kad su juo kažkas negerai, prieš atlikdami injekciją uždėkite naują adatą ir patikrinkite tekėjimą.
- **Nemėginkite užpildyti švirkštiklio pakartotinai.** Tuščią švirkštiklį reikia išmesti.
- **Nemėginkite švirkštiklio taisyti** ar ardyti.