ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Ксалтофай®

(Xultophy®)

Склад:

діючі речовини: інсулін деглюдек, ліраглутид;

1 мл розчину містить 100 ОД інсуліну деглюдек* та 3,6 мг ліраглутиду*.

1 попередньо наповнена шприц-ручка містить 3 мл, що еквівалентно 300 ОД інсуліну деглюдек та 10,8 мг ліраглутиду;

допоміжні речовини: гліцерин, фенол, цинку ацетат, кислота хлористоводнева (для корекції pH), натрію гідроксид (для корекції pH), вода для ін'єкцій.

* Вироблені за технологією рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний, ізотонічний розчин.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що застосовуються при цукровому діабеті. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій.

Код АТХ A10A E56.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка

Механізм дії

Ксалтофай® є комбінованим лікарським засобом, що складається з інсуліну деглюдек і ліраглутиду, механізми дії яких доповнюють один одного, покращуючи глікемічний контроль.

Інсулін деглюдек – це базальний інсулін, який після підшкірної ін'єкції утворює розчинний

мультигексамер. В результаті формується депо, з якого інсулін деглюдек безперервно і повільно всмоктується в кровотік, наслідком чого є рівномірний та стабільний ефект зниження рівня глюкози в крові з низькою варіабельністю дії інсуліну впродовж дня.

Інсулін деглюдек специфічно зв'язується з рецептором інсуліну людини, забезпечуючи такий же фармакологічний ефект, що й інсулін людини.

Цукрознижувальний ефект інсуліну деглюдек полягає в сприянні поглинанню глюкози після зв'язування інсуліну з рецепторами м'язових і жирових клітин, а також в одночасному пригніченні виділення глюкози з печінки.

Ліраглутид є аналогом глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) з послідовністю амінокислот, на 97 % гомологічною ГПП-1 людини, що зв'язується з рецептором ГПП-1 (ГПП-1Р) та активує його. Пролонгована дія введеного підшкірно ліраглутиду обумовлена трьома механізмами: самоорганізацією, що уповільнює всмоктування, зв'язуванням з альбуміном крові і підвищеною стійкістю до дії ферментів дипептидилпептидази 4 (ДПП-4) і нейтральної ендопептидази (НЕП), що забезпечує тривалий період напіввиведення лікарського засобу з плазми.

Дія ліраглутиду відбувається за рахунок його специфічної взаємодії з рецепторами ГПП-1 та сприяє покращенню глікемічного контролю шляхом зниження рівнів глюкози у крові натще і після їди. Ліраглутид стимулює секрецію інсуліну і зменшує надмірно високу секрецію глюкагону глюкозозалежним шляхом. Таким чином, коли рівень глюкози у крові є високим, відбувається стимулювання секреції інсуліну і пригнічення секреції глюкагону. І навпаки, при гіпоглікемії ліраглутид послаблює секрецію інсуліну і не перешкоджає секреції глюкагону. Крім того, механізм зниження рівня глюкози у крові також включає незначну затримку спорожнення шлунка. Ліраглутид знижує масу тіла і зменшує масу жирової тканини завдяки здатності зменшувати відчуття голоду і знижувати споживання енергії.

ГПП-1 є фізіологічним регулятором апетиту і споживання їжі, однак точний механізм його дії поки що не з'ясований повністю. В ході досліджень на тваринах периферійне введення ліраглутиду призводило до поглинання препарату специфічними ділянками головного мозку, залученими в процеси регуляції апетиту, у яких ліраглутид через специфічну активацію ГПП-1Р посилював сигнали насичення і послаблював сигнали голоду, тим самим сприяючи зменшенню маси тіла.

Рецептори ГПП-1 представлені також і у специфічних ділянках серця, судин, імунної системи і нирок. В експериментальних моделях атеросклерозу на мишах ліраглутид запобігав подальшому розвитку аортальної бляшки і знижував ступінь запалення у бляшці. Крім того, ліраглутид позитивно впливав на ліпіди плазми крові. Ліраглутид не зменшував розмір вже наявних бляшок.

Фармакодинамічні ефекти

Ксалтофай® має стабільний фармакодинамічний профіль із тривалістю дії, яка є результатом поєднання дії інсуліну деглюдек і ліраглутиду, що дає змогу застосовувати Ксалтофай® один раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. Ксалтофай® покращує глікемічний контроль шляхом стійкого зниження рівнів глюкози у крові як натще, так і після всіх прийомів їжі.

Зниження рівня глюкози після прийому їжі було підтверджено у ході допоміжного дослідження під час 4-годинного стандартизованого тесту у пацієнтів з незадовільним контролем при застосуванні монотерапії метформіном або його комбінації з піоглітазоном. Ксалтофай® сприяв

більш значному зниженню рівня глюкози у плазмі крові після прийому їжі (середній рівень за 4 години), ніж інсулін деглюдек. Результати застосування лікарського засобу Ксалтофай® та ліраглутиду були однаковими.

Клінічна ефективність і безпека

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Ксалтофай® оцінювались в ході 6 рандомізованих контрольованих досліджень фази 3 у паралельних групах за участю різних популяцій пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу залежно від попередньої протидіабетичної терапії. Терапія препаратами порівняння включала застосування базального інсуліну, агоністів рецепторів ГПП-1, плацебо і базально-болюсного режиму. Випробування тривали 26 тижнів із рандомізацією від 199 до 833 пацієнтів для прийому лікарського засобу Ксалтофай®. Одне дослідження було продовжено до 52 тижнів. В усіх дослідженнях початкова доза лікарського засобу визначалася згідно з інструкцією для медичного застосування і двічі на тиждень здійснювалося титрування дози лікарського засобу Ксалтофай® (див. таблицю 1). Такий же алгоритм титрування дози використовувався і при застосуванні препаратів порівняння – базальних інсулінів. В ході 5 досліджень Ксалтофай® продемонстрував клінічно і статистично значуще покращення глікемічного контролю проти препаратів порівняння за рівнем глікозильованого гемоглобіну A_{1c} (HbA_{1c}), тоді як в одному дослідженні було продемонстровано однакове зниження HbA_{1c} в обох групах лікування.

Таблиця 1

Титрування дози лікарського засобу Ксалтофай®

Рівень глюкози у плазмі крові перед сніданком*		**Корекція дози (двічі на тиждень)**
ммоль/л	мг/дл	Ксалтофай® (кроки дози)
< 4,0	< 72	-2
4,0–5,0	72–90	0
> 5,0	> 90	2

* Рівні глюкози, виміряні пацієнтом самостійно. В ході дослідження застосування лікарського засобу Ксалтофай®, який додавався до препаратів сульфонілсечовини, цільовий рівень становив 4,0–6,0 ммоль/л.

Глікемічний контроль

Додавання до пероральних цукрознижувальних лікарських засобів

Додавання лікарського засобу Ксалтофай® до метформіну або до комбінації метформіну і піоглітазону в ході рандомізованого контрольованого дослідження відкритого типу тривалістю 26 тижнів дозволило 60,4 % пацієнтів, які застосовували Ксалтофай®, досягти цільового рівня HbA_{1c} < 7 % без підтверджених епізодів гіпоглікемії через 26 тижнів лікування. Ця частка пацієнтів була суттєво більшою, ніж при застосуванні інсуліну деглюдек (40,9 %; відношення шансів (ВШ): 2,28; p < 0,0001), та аналогічною такій при застосуванні ліраглутиду (57,7 %; ВШ: 1,13; p = 0,3184).

Ключові результати дослідження наведено на рисунку 1 та у таблиці 2.

Частота випадків підтвердженої гіпоглікемії була нижчою при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай®, ніж при застосуванні інсуліну деглюдек, незалежно від ступеня глікемічного контролю (див. рисунок 1).

Частота випадків тяжкої гіпоглікемії (що визначалася як епізод, при якому існує потреба у допомозі з боку іншої людини) на один пацієнто-рік експозиції (частка пацієнтів у відсотках) становила 0,01 (2 з 825 пацієнтів) при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай®, 0,01 (2 з 412 пацієнтів) при застосуванні інсуліну деглюдек та 0,00 (жодний із 412 пацієнтів) при застосуванні ліраглутиду. Частота випадків нічної гіпоглікемії була подібною при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® та інсуліну деглюдек.

Загалом пацієнти, які приймали Ксалтофай®, мали менше побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, ніж ті, хто отримували ліраглутид. Це може бути наслідком більш повільного (у порівнянні з монотерапією ліраглутидом) збільшення дози ліраглутиду як компонента лікарського засобу Ксалтофай® протягом періоду початку лікування.

Рівень ефективності та безпеки застосування лікарського засобу Ксалтофай® залишався стабільним протягом періоду до 52 тижнів лікування. Зниження показника HbA_{1c} від початкового рівня до 52-го тижня лікування становило 1,84 % при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® з розрахованою різницею -0,65 % порівняно з результатами застосування ліраглутиду ($p < 0,0001$) та -0,46 % порівняно з результатами застосування інсуліну деглюдек ($p < 0,0001$). Маса тіла зменшилась на 0,4 кг, розрахована різниця між результатами лікування лікарським засобом Ксалтофай® та інсуліном деглюдек становила -2,80 кг ($p < 0,0001$), а частота підтверджених випадків гіпоглікемії залишалася на рівні 1,8 явища на один пацієнто-рік експозиції, що свідчить про значне зниження загального ризику підтвердженої гіпоглікемії у порівнянні із застосуванням інсуліну деглюдек.



Час з моменту рандомізації, тижні

Криві побудовані на основі гіпотетичних показників частоти, отриманих з негативної біноміальної моделі з окремими інтегральними кривими лікування, а символи є фактичними гіпотетичними показниками частоти залежно від середніх показників HbA_{1c} по квартилях
HbA_{1c} по закінченню лікування, %

IDegLira – Ксалтофай®; IDeg – інсулін деглюдек; Lira – ліраглутид; obs. rate – зареєстрована частота; PYE – пацієнто-рік експозиції.

Рис. 1. Середні рівні HbA_{1c} (%) по тижнях лікування (ліворуч) та частота підтверджених випадків гіпоглікемії на один пацієнто-рік експозиції залежно від середніх рівнів HbA_{1c} (%) (праворуч) у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з незадовільним контролем при застосуванні монотерапії метформіном або його комбінації з піоглітазоном.

Застосування лікарського засобу Ксалтофай® сумісно із сульфонілсечовиною або з комбінацією сульфонілсечовини з метформіном вивчалося в ході рандомізованого плацебо контрольованого подвійно сліпого дослідження тривалістю 26 тижнів.

Ключові результати дослідження наведені на рисунку 2 та у таблиці 2.

Час з моменту рандомізації, тижні

IDegLira – Ксалтофай®, Placebo – плацебо

Рис. 2. Середні рівні HbA_{1c} (у %) по тижнях лікування у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з незадовільним контролем при застосуванні монотерапії сульфонілсечовиною або її комбінації з метформіном.

Частота випадків тяжкої гіпоглікемії на один пацієнто-рік експозиції (частка пацієнтів у відсотках) становила 0,02 (2 з 288 пацієнтів) при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® та 0,00 (жодний зі 146 пацієнтів) при застосуванні плацебо.

Таблиця 2

Результати через 26 тижнів. Додавання до пероральних цукрознижувальних лікарських засобів

	Додавання до метформіну ± піоглітазон			Додавання до сульфонілсечовини ± метформін	
	Ксалтофай®	Інсулін деглюдек	Ліраглутид	Ксалтофай®	Плацебо
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c}, % Початок → кінець дослідження	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7,0	7,9→6,4	7,9→7,4
Середня зміна	- 1,91	- 1,44	- 1,28	- 1,45	- 0,46
Розрахована різниця		- 0,47[AB] [- 0,58; - 0,36]	- 0,64[AB] [- 0,75; - 0,53]		- 1,02[AB] [- 1,18; - 0,87]
Пацієнти (%), які досягли HbA_{1c} < 7 %					
Усі пацієнти	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8
Розрахований показник відношення шансів		2,38[B] [1,78; 3,18]	3,26[B] [2,45; 4,33]		11,95[B] [7,22; 19,77]

Пацієнти (%), які досягли HbA_{1c} £ 6,5 %					
Усі пацієнти	69,7	47,5	41,1	64,0	12,3
Розрахований показник відношення шансів		2,82[B] [2,17; 3,67]	3,98[B] [3,05; 5,18]		16,36[B] [9,05; 29,56]
Частота випадків підтвердженої гіпоглікемії* на один пацієнто-рік експозиції (частка пацієнтів у %)	1,80 (31,9 %)	2,57 (38,6 %)	0,22 (6,8 %)	3,52 (41,7 %)	1,35 (17,1 %)
Розраховане співвідношення		0,68[AC] [0,53; 0,87]	7,61[B] [5,17; 11,21]		3,74[B] [2,28; 6,13]
Маса тіла, кг Початок → кінець дослідження	87,2→86,7	87,4→89,0	87,4→84,4	87,2→87,7	89,3→88,3
Середня зміна	- 0,5	1,6	- 3,0	0,5	- 1,0
Розрахована різниця		- 2,22[AB] [- 2,64; - 1,80]	2,44[B] [2,02; 2,86]		1,48[B] [0,90; 2,06]
ГПН, ммоль/л Початок → кінець дослідження	9,2→5,6	9,4→5,8	9,0→7,3	9,1→6,5	9,1→8,8
Середня зміна	- 3,62	- 3,61	- 1,75	- 2,60	- 0,31
Розрахована різниця		- 0,17 [- 0,41; 0,07]	- 1,76[B] [- 2,0; - 1,53]		- 2,30[B] [- 2,72; - 1,89]
Доза в кінці дослідження Інсулін деглюдек, одиниць	38	53	-	28	-
Ліраглутид, мг	1,4	-	1,8	1,0	-
Розрахована різниця, доза інсуліну деглюдек		- 14,90[AB] [- 17,14; - 12,66]			-

Зареєстровані показники перед початком, в кінці лікування та їхня зміна. Останні зареєстровані показники перенесені наперед. 95 % довірчий інтервал зазначений у квадратних дужках ([ ]).

* Підтверджена гіпоглікемія визначається як тяжка форма гіпоглікемії (епізод, при якому потрібна допомога з боку іншої людини) та/або легка гіпоглікемія (рівень глюкози у плазмі крові < 3,1 ммоль/л, незалежно від симптомів).

A Кінцеві точки з підтвердженою перевагою лікарського засобу Ксалтофай® у порівнянні з препаратом порівняння.

B $p < 0,0001$.

C $p < 0,05$.

ГПН – рівень глюкози у плазмі крові натще.

Перехід від терапії агоністами рецепторів ГПП-1

В ході рандомізованого дослідження відкритого типу тривалістю 26 тижнів вивчався перехід з терапії агоністами рецепторів ГПП-1 на лікування лікарським засобом Ксалтофай® у порівнянні із застосуванням незмінної терапії агоністами рецепторів ГПП-1 (дозування за інструкцією для медичного застосування) за участю пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з незадовільним глікемічним контролем при застосуванні агоніста рецепторів ГПП-1 та метформіну (74,2 %) або його комбінації з піоглітазоном (2,5 %), з сульфонілсечовиною (21,2 %) чи з обома препаратами (2,1 %).

Ключові результати дослідження наведено на рисунку 3 та у таблиці 3.

Час з моменту рандомізації, тижні

IDegLira – Ксалтофай®; Unchanged GLP-1 RA – агоніст рецепторів ГПП-1, терапія без зміни.

Рис. 3. Середній рівень HbA_{1c} (у %) по тижнях лікування у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з незадовільним глікемічним контролем при застосуванні агоністів рецепторів ГПП-1.

Частота випадків тяжкої форми гіпоглікемії на один пацієнто-рік експозиції (частка пацієнтів у відсотках) становила 0,01 (1 з 291 пацієнта) при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® та 0,00 (жодний зі 199 пацієнтів) при застосуванні агоністів рецепторів ГПП-1.

Таблиця 3

Результати через 26 тижнів. Перехід з терапії агоністами рецепторів ГПП-1

	Перехід з терапії агоністом рецепторів ГПП-1	
	Ксалтофай®	Агоніст рецепторів ГПП-1
N	292	146
HbA_{1c}, %		
Початок → кінець дослідження	7,8→6,4	7,7→7,4
Середня зміна	-1,3	-0,3
Розрахована різниця		-0,94[AB] [-1,11; -0,78]
Пацієнти (%), які досягли HbA_{1c} < 7 %		
Усі пацієнти	75,3	35,6
Розрахований показник відношення шансів		6,84[B] [4,28; 10,94]
Пацієнти (%), які досягли HbA_{1c} £ 6,5 %		
Усі пацієнти	63,0	22,6
Розрахований показник відношення шансів		7,53[B] [4,58; 12,38]

Частота випадків підтвердженої гіпоглікемії* на один пацієнто-рік експозиції (частка пацієнтів у %)	2,82 (32,0 %)	0,12 (2,8 %)
Розраховане співвідношення		25,36[B] [10,63; 60,51]
Маса тіла, кг		
Початок → кінець дослідження	95,6→97,5	95,5→94,7
Середня зміна	2,0	-0,8
Розрахована різниця		2,89[B] [2,17; 3,62]
ГПН, ммоль/л		
Початок → кінець дослідження	9,0→6,0	9,4→8,8
Середня зміна	-2,98	-0,60
Розрахована різниця		-2,64[B] [-3,03; -2,25]
Доза в кінці дослідження		Доза агоніста рецепторів ГПП-1 повинна була залишатися незмінною з початку дослідження
Інсулін деглюдек, одиниць	43	
Ліраглутид, мг	1,6	
Розрахована різниця, доза інсуліну деглюдек		

Зареєстровані показники перед початком, в кінці лікування та їхня зміна. Останні зареєстровані показники перенесені наперед. 95 % довірчий інтервал зазначений у квадратних дужках ([ ]).

* Підтверджена гіпоглікемія визначається як тяжка форма гіпоглікемії (епізод, при якому потрібна допомога з боку іншої людини) та/або легка гіпоглікемія (рівень глюкози у плазмі крові < 3,1 ммоль/л, незалежно від симптомів).

[A] Кінцеві точки з підтвердженою перевагою лікарського засобу Ксалтофай® у порівнянні з препаратом порівняння; [B] $p < 0,001$.

Перехід з терапії базальним інсуліном

В ході дослідження тривалістю 26 тижнів вивчався перехід з терапії інсуліном гларгін (100 ОД/мл) на лікування лікарським засобом Ксалтофай® у порівнянні з інтенсифікацією застосування інсуліну гларгін пацієнтам з незадовільним глікемічним контролем при застосуванні інсуліну гларгін (20–50 одиниць) та метформіну. Застосована в ході цього дослідження максимальна допустима доза лікарського засобу Ксалтофай® становила 50 кроків дози, тоді як максимальна доза інсуліну гларгін не встановлювалася. У 54,3 % пацієнтів, які приймали Ксалтофай®, був досягнутий цільовий рівень $HbA_{1c} < 7$ % без підтверджених епізодів гіпоглікемії у порівнянні з 29,4 % пацієнтів, які приймали інсулін гларгін (відношення шансів: 3,24; $p < 0,001$).

Ключові результати дослідження наведено на рисунку 4 та у таблиці 4.

Час з моменту рандомізації, тижні

IDegLira – Ксалтофай®; IGlar – інсулін гларгін.

Рис. 4. Середні рівні HbA_{1c} (у %) по тижнях лікування у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з незадовільним глікемічним контролем при застосуванні інсуліну гларгін.

Частота випадків тяжкої гіпоглікемії на один пацієнто-рік експозиції (частка пацієнтів у відсотках) становила 0,00 (жодний з 278 пацієнтів) при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® та 0,01 (1 з 279 пацієнтів) при застосуванні інсуліну гларгін. Частота випадків нічної гіпоглікемії була значно нижчою при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® у порівнянні із застосуванням інсуліну гларгін (розраховане відношення залежно від лікування: 0,17; $p < 0,001$).

В ході другого дослідження, що було рандомізованим подвійно сліпим дослідженням тривалістю 26 тижнів за участю пацієнтів з незадовільним глікемічним контролем при застосуванні базального інсуліну (20–40 одиниць) та монотерапії метформіном або його комбінації із сульфонілсечовиною/глінідами, вивчався перехід з базального інсуліну на лікарський засіб Ксалтофай® або інсулін деглюдек. Застосування базального інсуліну та сульфонілсечовини/ глінідів було припинено під час рандомізації. Максимальна допустима доза становила 50 кроків дози лікарського засобу Ксалтофай® та 50 одиниць для інсуліну деглюдек. У 48,7 % пацієнтів, які отримували Ксалтофай®, був досягнутий цільовий рівень $HbA_{1c} < 7$ % без підтверджених епізодів гіпоглікемії. Ця частка була значно більшою, ніж при застосуванні інсуліну деглюдек (15,6 %; відношення шансів: 5,57; $p < 0,0001$).

Ключові результати дослідження наведено на рисунку 5 та у таблиці 4.

IDegLira – Ксалтофай®; IDeg – інсулін деглюдек.

Рис. 5. Середні рівні HbA_{1c} (у %) по тижнях лікування у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з незадовільним глікемічним контролем при застосуванні базального інсуліну.

Частота випадків тяжкої гіпоглікемії на один пацієнто-рік експозиції (частка пацієнтів у відсотках) становила 0,01 (1 з 199 пацієнтів) при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® та 0,00 (жоден зі 199 пацієнтів) при застосуванні інсуліну деглюдек. Частота випадків нічної гіпоглікемії була подібною при лікуванні лікарським засобом Ксалтофай® та інсуліном деглюдек.

Таблиця 4

Результати через 26 тижнів. Перехід з терапії базальним інсуліном

	Перехід з терапії інсуліном гларгін (100 ОД/мл)	Перехід з терапії базальним інсуліном [НПХ-інсулін (нейтральний протамін Хагедорна), інсулін детемір, інсулін гларгін]

	Ксалтофай®	Інсулін гларгін, без обмеження дози	Ксалтофай®	Інсулін деглюдек, максимальна дозволена доза – 50 одиниць
N	278	279	199	199
HbA_{1c}, %				
Початок → кінець дослідження	8,4→6,6	8,2→7,1	8,7→6,9	8,8→8,0
Середня зміна	-1,81	–1,13	–1,90	–0,89
Розрахована різниця		–0,59[AB] [–0,74; –0,45]		–1,05[AB] [–1,25; –0,84]
Пацієнти (%), які досягли HbA_{1c} < 7 %				
Усі пацієнти	71,6	47,0	60,3	23,1
Розрахований показник відношення шансів		3,45[B] [2,36; 5,05]		5,44[B] [3,42; 8,66]
Пацієнти (%), які досягли HbA_{1c} £ 6,5 %				
Усі пацієнти	55,4	30,8	45,2	13,1
Розрахований показник відношення шансів		3,29[B] [2,27; 4,75]		5,66[B] [3,37; 9,51]
Частота випадків підтвердженої гіпоглікемії* на один пацієнто-рік експозиції (частка пацієнтів у %)	2,23 (28,4 %)	5,05 (49,1 %)	1,53 (24,1 %)	2,63 (24,6 %)
Розраховане співвідношення		0,43[AB] [0,30; 0,61]		0,66 [0,39; 1,13]
Маса тіла, кг				
Початок → кінець дослідження	88,3→86,9	87,3→89,1	95,4→92,7	93,5→93,5
Середня зміна	–1,4	1,8	-2,7	0,0
Розрахована різниця		–3,20[AB] [–3,77; –2,64]		–2,51[B] [–3,21; –1,82]
ГПН, ммоль/л				
Початок → кінець дослідження	8,9→6,1	8,9→6,1	9,7→6,2	9,6→7,0
Середня зміна	–2,83	–2,77	–3,46	–2,58
Розрахована різниця		–0,01 [–0,35; 0,33]		–0,73[C] [–1,19; –0,27]
Доза в кінці дослідження				
Інсулін, одиниць	41	66[D]	45	45
Ліраглутид, мг	1,5	-	1,7	-
Розрахована різниця, доза базального інсуліну		–25,47[B] [–28,90; 22,05]		–0,02 [–1,88; 1,84]

Зареєстровані показники перед початком, в кінці лікування та їхня зміна. Останні зареєстровані показники перенесені наперед.

95 % довірчий інтервал зазначений у квадратних дужках ([ ]).

* Підтверджена гіпоглікемія визначається як тяжка форма гіпоглікемії (епізод, при якому потрібна допомога з боку іншої людини) та/або легка гіпоглікемія (рівень глюкози у плазмі крові < 3,1 ммоль/л, незалежно від симптомів).

A Кінцеві точки з підтвердженою перевагою лікарського засобу Ксалтофай® у порівнянні з препаратом порівняння.

B $p < 0,0001$; C $p < 0,05$.

D середня доза інсуліну гларгін, що застосувалась перед початком дослідження, становила 32 одиниці.

Результати дослідження тривалістю 26 тижнів, в ході якого вивчалося застосування лікарського засобу Ксалтофай® у порівнянні з базально-болюсним режимом інсулінотерапії, що включала базальний інсулін (інсулін гларгін 100 ОД/мл) у комбінації з болюсним інсуліном (інсулін аспарт), за участю пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з незадовільним глікемічним контролем при застосуванні інсуліну гларгін і метформіну, продемонстрували подібне зниження рівня HbA_{1c} у обох групах лікування (середній показник в обох групах становив від 8,2 % до 6,7 %). В обох групах у 66−67 % пацієнтів був досягнутий рівень HbA_{1c} < 7 %. У порівнянні з показниками перед початком лікування спостерігалося зменшення маси тіла у середньому на 0,9 кг при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® та збільшення на 2,6 кг при базально-болюсному режимі інсулінотерапії, причому розрахована різниця залежно від лікування становила –3,57 кг (95 % довірчий інтервал: –4,19; –2,95). Відсоток пацієнтів, у яких спостерігалася тяжка гіпоглікемія або підтверджена симптомна гіпоглікемія, становив 19,8 % у групі лікарського засобу Ксалтофай® та 52,6 % – у групі базально-болюсного режиму інсулінотерапії, а розраховане відношення показників частоти становило 0,11 (95 % ДІ: 0,08−0,17). Сумарна добова доза інсуліну в кінці дослідження становила 40 одиниць у пацієнтів, які застосовували Ксалтофай®, та 84 одиниці (52 одиниці базального інсуліну та 32 одиниці болюсного інсуліну) у пацієнтів, які отримували базально-болюсний режим інсулінотерапії.

Серцево-судинна безпека

Дослідження стосовно серцево-судинних наслідків застосування лікарського засобу Ксалтофай® не проводилися.

Ліраглутид

Дослідження «Результати оцінки серцево-судинних наслідків впливу та дії ліраглутиду при діабеті» було багатоцентровим плацебоконтрольованим подвійно сліпим клінічним дослідженням. 9340 пацієнтів були рандомізовані у групи застосування ліраглутиду (4668 пацієнтів) або плацебо (4672 пацієнти), в обох групах препарати додавалися до стандартної терапії, яка впливала на рівень HbA_{1c} та фактори серцево-судинних (СС) ризиків. Інформація про первинні результати або стан здоров'я наприкінці дослідження була отримана стосовно 99,7 % та 99,6 % учасників дослідження, рандомізованих у групи застосування ліраглутиду або плацебо відповідно. Тривалість періоду спостереження становила не менше 3,5 року і не більше 5 років. Когорта дослідження включала пацієнтів віком ≥ 65 років (n = 4329) та ≥ 75 років (n = 836) і пацієнтів з легким (n = 3907), помірним (n = 1934) або тяжким (n = 224) порушенням функції нирок. Середній вік пацієнтів становив 64 роки, а середній ІМТ (індекс маси тіла) 32,5 кг/м². Середня тривалість захворювання на діабет становила 12,8 року.

Первинною кінцевою точкою дослідження був час після рандомізації до появи перших

серйозних побічних серцево-судинних явищ (СПССЯ) а саме: смерті з причини СС патології, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту. Застосування ліраглутиду дало кращі результати щодо запобігання СПССЯ у порівнянні з плацебо (див. рисунок 6).

Рис. 6. Діаграма даних аналізу окремих типів серцево-судинних явищ. Популяція пацієнтів з повним пакетом даних для аналізу.

При застосуванні ліраглутиду у порівнянні з плацебо при їх додаванні до стандартної терапії спостерігалося зниження рівня HbA_{1c} від початку дослідження до 36-го місяця лікування [–1,16 % у порівнянні з –0,77 %; розрахована різниця між групами лікування –0,40 % (–0,45; –0,34)].

Інсулін деглюдек

Дослідження «DEVOTE» було рандомізованим подвійно сліпим зосередженим на певних явищах клінічним дослідженням тривалістю 2 роки, метою якого було порівняння серцево-судинної безпеки застосування інсуліну деглюдек та інсуліну гларгін (100 ОД/мл) у 7637 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з високим ризиком серцево-судинних явищ.

Первинною кінцевою точкою дослідження був час після рандомізації до першої появи будь-якого з трьох серйозних побічних серцево-судинних явищ (СПССЯ), що визначалися як смерть з причини серцево-судинної патології, нелетальний інфаркт міокарда або нелетальний інсульт. Це дослідження планувалося як дослідження для доведення не більшого ризику розвитку СПССЯ при застосуванні інсуліну деглюдек у порівнянні з інсуліном гларгін з урахуванням попередньо заданого порога відношення ризиків (ВР) на рівні 1,3. Підтверджено серцево-судинну безпеку інсуліну деглюдек у порівнянні з інсуліном гларгін [ВР: 0,91 (0,78; 1,06)] (див. рисунок 7).

В обох групах лікування рівень HbA_{1c} перед початком дослідження становив 8,4 %, а через 2 роки 7,5 % при застосуванні як інсуліну деглюдек, так й інсуліну гларгін.

N – кількість пацієнтів з першою подією, підтвердженою ЕАС, яка виникла під час дослідження.

% – відсоток пацієнтів з першою подією, підтвердженою ЕАС, від загальної кількості рандомізованих пацієнтів.

ЕАС – комітет з експертної оцінки.

С-с – серцево-судинний.

ІМ – інфаркт міокарда.

ДІ – 95 % довірчий інтервал.

Рис. 7. Діаграма даних аналізу комплексної кінцевої точки СПССЯ, що складається з трьох компонентів та окремих серцево-судинних кінцевих точок у дослідженні «DEVOTE».

Секреція інсуліну / функція бета-клітин

У порівнянні з інсуліном деглюдек Ксалтофай® покращує функцію бета-клітин, про що свідчать результати вимірювання, отримані на моделі гомеостазу для оцінки функції бета-клітин. Покращена секреція інсуліну у порівнянні з інсуліном деглюдек була продемонстрована через 52 тижні лікування у 260 пацієнтів з діабетом 2-го типу в ході дослідження зі стандартизованим прийомом їжі. Дані за період після 52 тижнів лікування відсутні.

Артеріальний тиск

У пацієнтів з незадовільним глікемічним контролем при монотерапії метформіном або його застосуванні в комбінації з піоглітазоном Ксалтофай® сприяв зниженню середнього систолічного артеріального тиску на 1,8 мм рт. ст. у порівнянні зі зниженням на 0,7 мм рт. ст. при застосуванні інсуліну деглюдек і на 2,7 мм рт. ст. – ліраглутиду. У пацієнтів з незадовільним контролем при монотерапії сульфонілсечовиною або її застосуванні комбінації з метформіном таке зниження становило 3,5 мм рт. ст. при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® та 3,2 мм рт. ст. при прийомі плацебо. Різниця не була статистично значущою. В ході трьох досліджень із залученням пацієнтів з незадовільним глікемічним контролем при застосуванні базального інсуліну систолічний артеріальний тиск знижувався на 5,4 мм рт. ст. при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® та на 1,7 мм рт. ст. при застосуванні інсуліну деглюдек, статистично значуща розрахована різниця результатів між групами лікування становила –3,71 мм рт. ст. (p = 0,0028); артеріальний тиск знижувався на 3,7 мм рт. ст. при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® у порівнянні з 0,2 мм рт. ст. при застосуванні інсуліну гларгін, статистично значуща розрахована різниця результатів між групами лікування становила –3,57 мм рт. ст. (p < 0,001), та на 4,5 мм рт. ст. при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® у порівнянні з 1,16 мм рт. ст. при застосуванні інсуліну гларгін 100 ОД/мл разом з інсуліном аспарт, статистично значуща розрахована різниця результатів між групами лікування становила –3,70 мм рт. ст. (p = 0,0003).

Фармакокінетика

Загалом фармакокінетика інсуліну деглюдек і ліраглутиду при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® клінічно значущо не відрізнялася від такої при їх застосуванні як окремих ін’єкцій.

Нижче наведено інформацію про фармакокінетичні властивості лікарського засобу Ксалтофай®, якщо не зазначено, що представлені дані отримано при застосуванні окремо інсуліну деглюдек або окремо ліраглутиду.

Всмоктування

Загальна експозиція інсуліну деглюдек була однаковою після введення лікарського засобу Ксалтофай® і введення інсуліну деглюдек окремо, тоді як його C_{max} була вищою на 12 %. Загальна експозиція ліраглутиду була однаковою після введення лікарського засобу Ксалтофай® і введення ліраглутиду окремо, тоді як його C_{max} була нижчою на 23 %. Така різниця вважається клінічно незначущою, оскільки початкова доза лікарського засобу Ксалтофай® та її корекція визначаються індивідуально відповідно до цільового рівня глюкози у крові конкретного пацієнта.

За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу встановлено, що експозиція інсуліну деглюдек і ліраглутиду збільшувалася пропорційно дозі лікарського засобу Ксалтофай® в усьому діапазоні доз.

Фармакокінетичний профіль лікарського засобу Ксалтофай® дає змогу вводити його один раз на добу, а рівноважна концентрація інсуліну деглюдек і ліраглутиду досягається через 2−3 дні щоденного їх введення.

Розподіл

Інсулін деглюдек і ліраглутид активно зв'язуються з білками плазми (> 99 % та > 98 % відповідно).

Метаболізм

Інсулін деглюдек

Розпад інсуліну деглюдек відбувається подібно деградації інсуліну людини; усі метаболіти, що при цьому утворюються, є неактивними.

Ліраглутид

Протягом 24 годин після введення одноразової дози [^{3}H]-міченого ліраглутиду здоровим добровольцям головним компонентом препарату у плазмі крові залишався незмінений ліраглутид. Були виявлені два другорядні метаболіти у плазмі (≤ 9 % та ≤ 5 % сумарної радіоактивно міченої дози у плазмі). Ліраглутид метаболізується аналогічно великим за розміром білкам, і жодний конкретний орган не є головним шляхом його виведення з організму.

Виведення

Період напіввиведення інсуліну деглюдек з організму становить приблизно 25 годин, а ліраглутиду – приблизно 13 годин.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти похилого віку

Результати популяційного фармакокінетичного аналізу даних дорослих пацієнтів віком до 83 років, які застосовували Ксалтофай®, показали, що вік пацієнта не впливав клінічно значуще на фармакокінетику лікарського засобу Ксалтофай®.

Стать

За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу даних встановлено, що стать пацієнта клінічно значуще не впливала на фармакокінетику лікарського засобу Ксалтофай®.

Етнічне походження

Результати популяційного фармакокінетичного аналізу даних пацієнтів європеоїдної, негроїдної, індійської, азійської та іспанської етнічних груп показали, що етнічне походження пацієнта клінічно значуще не впливало на фармакокінетику лікарського засобу Ксалтофай®.

Порушення функції нирок

Інсулін деглюдек

Не виявлено різниці у фармакокінетиці інсуліну деглюдек між здоровими добровольцями і

пацієнтами з порушенням функції нирок.

Ліраглутид

У пацієнтів з порушенням функції нирок експозиція ліраглутиду була нижчою порівняно з такою у осіб з нормальною нирковою функцією. У пацієнтів з легким (кліренс креатиніну (CrCl) 50–80 мл/хв), помірним (CrCl 30–50 мл/хв), тяжким (CrCl < 30 мл/хв) порушенням функції нирок та з термінальної стадією захворювання нирок, що вимагала гемодіалізу, спостерігалося зниження експозиції ліраглутиду на 33 %, 14 %, 27 % та 26 % відповідно.

Також в ході клінічного дослідження тривалістю 26 тижнів у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу і з порушенням функції нирок помірного ступеня тяжкості (CrCl 30−59 мл/хв) експозиція ліраглутиду була на 26 % нижчою, ніж у залучених до іншого дослідження пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з нормальною нирковою функцією або з легким порушенням функції нирок.

Порушення функції печінки

Інсулін деглюдек

Не виявлено різниці у фармакокінетиці інсуліну деглюдек між здоровими добровольцями і пацієнтами з порушенням функції печінки.

Ліраглутид

Фармакокінетику ліраглутиду оцінювали у пацієнтів з різним ступенем порушення функції печінки в ході дослідження із застосуванням одноразових доз препарату. У пацієнтів з порушенням функції печінки легкого чи помірного ступеня тяжкості експозиція ліраглутиду була меншою на 13−23 %, ніж у здорових добровольців. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки (> 9 балів за шкалою Чайлда – П'ю) експозиція була значно меншою (44 %).

Діти

Дослідження застосування лікарського засобу Ксалтофай® дітям (віком до 18 років) не проводилися.

Доклінічні дані з безпеки

Програма доклінічної розробки інсуліну деглюдек / ліраглутиду включала основні дослідження комбінованої токсичності тривалістю до 90 днів на єдиному відповідному вимогам виді тварин (щури лінії Вістар) з метою отримання даних для підтримки програми клінічної розробки лікарського засобу. Локальну переносимість оцінювали на кролях і свинях.

За результатами досліджень токсичності повторних доз виявлено, що доклінічні дані з безпеки засвідчили відсутність проблем з безпеки для людини.

Реакції тканин в місці введення лікарського засобу, зареєстровані в ході двох досліджень на кролях та свинях відповідно, обмежувались запаленнями легкого ступеня тяжкості.

Дослідження канцерогенності, мутагенності або порушення фертильності при застосуванні комбінації інсуліну деглюдек з ліраглутидом не проводилися. Наведені нижче дані отримано під час досліджень окремо інсуліну деглюдек і окремо ліраглутиду.

Інсулін деглюдек

За результатами доклінічних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності повторних доз, можливої канцерогенності та репродуктивної токсичності не виявлено загрози для безпеки людини.

Співвідношення мітогенної та метаболічної активності інсуліну деглюдек не відрізняється від такого в інсуліну людини.

Ліраглутид

За результатами доклінічних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності повторних доз або генотоксичності не виявлено загрози для людини. В ході досліджень канцерогенності тривалістю 2 роки у щурів і мишей спостерігалося утворення нелетальних С-клітинних пухлин щитоподібної залози. Не було визначено дозу, яка не викликає видимих небажаних ефектів у щурів. Зазначені пухлини не були виявлені у мавп, які отримували лікування протягом 20 місяців. Такі результати застосування лікарського засобу у гризунів спричинені негенотоксичним специфічним механізмом за участю рецепторів ГПП-1, до якого гризуни є особливо чутливими. Ймовірно, релевантність таких наслідків для організму людини є низькою, однак її не можна виключити повністю. Не було виявлено інших пухлин, пов’язаних з лікуванням.

У ході експериментів на тваринах не було виявлено прямого шкідливого впливу на фертильність, проте при введенні найвищих доз відзначалося незначне підвищення ранньої ембріональної смертності. Застосування ліраглутиду в середньому періоді вагітності призводило до зменшення маси тіла самок і уповільнення розвитку плода з неясним впливом на ребра у щурів і з порушенням скелету у кролів. При застосуванні найбільшої дози ліраглутиду у щурів спостерігалося уповільнення росту новонароджених, яке залишалося і протягом періоду після відлучення від материнського годування. Невідомо, чим саме спричинене таке уповільнення росту щурят – зменшенням споживання ними материнського молока внаслідок безпосереднього впливу ГПП-1 чи зменшенням утворення молока у матерів внаслідок меншого споживання калорій.

Клінічні характеристики

Показання

Лікарський засіб Ксалтофай® застосовують при недостатньо контрольованому цукровому діабеті 2-го типу у дорослих з метою покращення глікемічного контролю як доповнення до дієти, фізичних вправ та інших пероральних лікарських засобів для лікування цукрового діабету.

Протипоказання

Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів, які вказані у переліку допоміжних речовин.

Особливі заходи безпеки

Попередньо наповнена шприц-ручка призначена для використання з одноразовими голками НовоТвіст® або НовоФайн® довжиною до 8 мм калібром 32G.

Попередньо наповнена шприц-ручка призначена лише для індивідуального користування.

Ксалтофай® не можна використовувати, якщо розчин непрозорий і не безбарвний.

Ксалтофай® не можна використовувати, якщо він був заморожений.

Для кожної ін'єкції необхідно завжди використовувати нову голку. Використані голки не можна застосовувати вдруге. Після кожної ін'єкції пацієнт повинен викидати використану голку.

У разі закупорювання голки пацієнт повинен дотримуватися рекомендацій, наведених нижче.

Невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Див. детальну інструкцію з використання шприц-ручки лікарського засобу, що супроводжує лікарський засіб.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Фармакодинамічна взаємодія

Дослідження взаємодії лікарського засобу Ксалтофай® з іншими ліками не проводилися.

Низка речовин порушують метаболізм глюкози і можуть вимагати корекції дози лікарського засобу Ксалтофай®.

Речовини, здатні призводити до зменшення потреби у лікарському засобі Ксалтофай®: протидіабетичні лікарські засоби, інгібітори моноамінооксидази (МАО), блокатори бета-адренорецепторів, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), саліцилати, анаболічні стероїди і сульфонаміди.

Речовини, здатні призводити до збільшення потреби у лікарському засобі Ксалтофай®: пероральні контрацептиви, тіазиди, глюкокортикоїди, гормони щитоподібної залози, симпатоміметики, гормони росту і даназол.

Блокатори бета-адренорецепторів здатні маскувати симптоми гіпоглікемії.

Октреотид/ланреотид можуть призводити як до збільшення, так і до зменшення потреби у лікарському засобі Ксалтофай®.

Алкоголь може посилювати або послаблювати гіпоглікемічну дію лікарського засобу Ксалтофай®.

Фармакокінетична взаємодія

Дані експериментів *in vitro* свідчать про те, що можливість фармакокінетичної взаємодії ліків, метаболізм яких пов'язаний з CYP і зв'язуванням з білками плазми крові, є дуже низькою як для ліраглутиду, так і для інсуліну деглюдек.

Невелика затримка спорожнення шлунка, що спостерігається при застосуванні ліраглутиду, може впливати на всмоктування одночасно введених пероральних лікарських засобів. Дослідження взаємодії ліків не засвідчили жодної клінічно значущої затримки всмоктування.

Варфарин та інші похідні кумарину

Дослідження взаємодії не проводилися. Не можна виключити можливість клінічно значущої взаємодії зі слаборозчинними діючими речовинами або з діючими речовинами з вузьким терапевтичним індексом, такими як варфарин. Після початку лікування лікарським засобом Ксалтофай® пацієнтам, які приймають варфарин або інші похідні кумарину, рекомендується більш частий контроль МНВ (міжнародне нормалізоване відношення).

Парацетамол

Ліраглутид не змінював загальної експозиції парацетамолу після застосування одноразової дози 1000 мг. C_{max} (максимальна концентрація) парацетамолу зменшувалася на 31 %, а медіана t_{max} (час до досягнення максимальної концентрації) збільшувалася до 15 хвилин. При одночасному застосуванні із парацетамолом корекція дози ліраглутиду не потрібна.

Аторвастатин

Ліраглутид не спричиняв клінічно суттєвої зміни загальної експозиції аторвастатину після одноразового застосування аторвастатину в дозі 40 мг. Таким чином, при одночасному застосуванні аторвастатину із ліраглутидом корекція дози аторвастатину не потрібна. При одночасному застосуванні аторвастатину і ліраглутиду C_{max} аторвастатину зменшувалася на 38 %, а медіана t_{max} збільшувалася від 1 години до 3 годин.

Гризеофульвін

Ліраглутид не спричиняв клінічно суттєвої зміни загальної експозиції гризеофульвіну після одноразового застосування гризеофульвіну в дозі 500 мг. C_{max} гризеофульвіну збільшувалася на 37 %, тоді як медіана t_{max} залишалася незміненою. Корекція дози гризеофульвіну та інших речовин зі слабкою розчинністю і високою проникністю не потрібна.

Дигоксин

Одноразове застосування дигоксину в дозі 1 мг одночасно із ліраглутидом призводило до зменшення AUC (площа під кривою) дигоксину на 16 %; C_{max} зменшувалася на 31 %. Медіана часу до досягнення максимальної концентрації дигоксину (t_{max}) збільшувалася від 1 год до 1,5 год. Таким чином, корекція дози дигоксину не потрібна.

Лізиноприл

Одноразове застосування лізиноприлу в дозі 20 мг одночасно із ліраглутидом призводило до зменшення AUC лізиноприлу на 15 %; C_{max} зменшувалася на 27 %. При застосуванні ліраглутиду медіана t_{max} лізиноприлу збільшувалася від 6 год до 8 год. З огляду на ці результати корекція дози лізиноприлу не потрібна.

Пероральні контрацептиви

Ліраглутид спричиняв зменшення C_{max} етинілестрадіолу і левоноргестрелу на 12 % та 13 % відповідно після застосування одноразової дози кожного з цих пероральних протизаплідних препаратів. Застосування ліраглутиду призводило до зменшення t_{max} обох речовин на 1,5 год.

Клінічно важливий вплив на загальну експозицію як етинілестрадіолу, так і левоноргестрелу не спостерігався. Таким чином, очікується, що при одночасному застосуванні протизаплідних препаратів із ліраглутидом контрацептивний ефект не порушується.

Особливості застосування

Ксалтофай® не слід застосовувати пацієнтам з цукровим діабетом 1-го типу або для лікування діабетичного кетоацидозу.

Гіпоглікемія

Якщо доза лікарського засобу Ксалтофай® є більшою за необхідну, може розвинутися гіпоглікемія. Пропуск прийому їжі або непередбачена напружена фізична діяльність може призвести до розвитку гіпоглікемії. При комбінованому застосуванні з препаратами сульфонілсечовини ризик розвитку гіпоглікемії можна знизити шляхом зменшення дози сульфонілсечовини. Наявність супутніх хвороб нирок, печінки або захворювань, що уражають надниркову залозу, гіпофіз або щитоподібну залозу, може вимагати зміни дози лікарського засобу Ксалтофай®. У пацієнтів із суттєвим покращенням контролю рівня глюкози (наприклад, при інтенсифікації терапії) може спостерігатися зміна звичних попереджувальних симптомів гіпоглікемії, про що їм треба повідомити. У пацієнтів із довготривалим діабетом звичні попереджувальні симптоми гіпоглікемії (див. розділ «Побічні реакції») можуть зникнути. Пролонгована дія лікарського засобу Ксалтофай® може бути причиною подовження часу, необхідного для усунення гіпоглікемії.

Гіперглікемія

Введення невідповідних доз та/або припинення протидіабетичної терапії може призвести до розвитку гіперглікемії і, можливо, до виникнення гіперосмолярної коми. У разі припинення лікування лікарським засобом Ксалтофай® необхідно забезпечити дотримання інструкцій щодо застосування альтернативних протидіабетичних ліків. Крім того, виникнення супутніх захворювань, особливо інфекційних, може призвести до розвитку гіперглікемії і, таким чином, спричинити збільшення потреби у протидіабетичній терапії. Зазвичай перші симптоми гіперглікемії розвиваються поступово, протягом декількох годин або днів. Вони включають спрагу, підвищену частоту сечовиділення, нудоту, блювання, сонливість, гіперемію і сухість шкіри, сухість в ротовій порожнині і втрату апетиту, а також запах ацетону з рота.

У разі тяжкої форми гіперглікемії слід розглянути можливість застосування інсуліну швидкої дії. За відсутності лікування гіперглікемічні явища можуть врешті-решт призвести до гіперосмолярної коми /діабетичного кетоацидозу, які можуть бути смертельно небезпечними.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Пацієнти мають пройти інструктаж щодо необхідності постійної зміни місця ін’єкції для зменшення ризику розвитку ліподистрофії та амілоїдозу шкіри. У разі здійснення ін’єкцій у місця з зазначеними реакціями існує потенційний ризик відстроченого всмоктування інсуліну та погіршення глікемічного контролю. Повідомлялося про випадки гіпоглікемії після раптової зміни такого місця ін’єкції на інше, не уражене. Рекомендовано проводити моніторинг рівня глюкози в крові після зміни місця ін’єкції з ураженого на не уражене та корекцію дози протидіабетичних лікарських засобів.

Комбіноване застосування піоглітазону із препаратами інсуліну

Повідомлялося про випадки розвитку серцевої недостатності при застосуванні піоглітазону у комбінації з препаратами інсуліну, особливо у пацієнтів з факторами ризику розвитку застійної серцевої недостатності. Це варто враховувати, призначаючи комбінацію піоглітазону з лікарським засобом Ксалтофай®. При застосуванні такої комбінованої терапії необхідно спостерігати за станом пацієнта стосовно виникнення у нього ознак і симптомів серцевої недостатності, збільшення маси тіла і набряків. У разі будь-якого погіршення функції серця лікування піоглітазоном слід припинити.

Порушення зору

Інтенсифікація терапії інсуліном, який є складовою лікарського засобу Ксалтофай®, зі швидким поліпшенням глікемічного контролю може супроводжуватися тимчасовим погіршенням діабетичної ретинопатії, але довготривале покращення глікемічного контролю призводить до зменшення ризику прогресування діабетичної ретинопатії.

Утворення антитіл

Застосування лікарського засобу Ксалтофай® може спричинити утворення антитіл до інсуліну деглюдек та/або ліраглутиду. Рідко наявність таких антитіл може вимагати корекції дози лікарського засобу Ксалтофай® для запобігання розвитку гіпер- або гіпоглікемії. У дуже невеликого числа пацієнтів лікування лікарським засобом Ксалтофай® спричиняло утворення антитіл, що є специфічними до інсуліну деглюдек, перехресних антитіл до інсуліну людини або антитіл до ліраглутиду. Утворення антитіл не супроводжувалося зниженням ефективності лікарського засобу Ксалтофай®.

Гострий панкреатит

При застосуванні агоністів рецепторів ГПП-1, у тому числі ліраглутиду, спостерігалися випадки гострого панкреатиту. Пацієнтам слід розповісти про характерні симптоми гострого панкреатиту. При підозрі на панкреатит лікування лікарським засобом Ксалтофай® слід припинити; у разі підтвердження діагнозу гострого панкреатиту лікування лікарським засобом Ксалтофай® відновлювати не слід.

Побічні явища з боку щитоподібної залози

В ході клінічних досліджень при застосуванні агоністів рецепторів ГПП-1, в тому числі ліраглутиду, повідомлялося про випадки виникнення побічних явищ з боку щитоподібної залози (таких як зоб), зокрема у пацієнтів з уже наявним захворюванням щитоподібної залози. У зв’язку з цим таким пацієнтам Ксалтофай® слід застосовувати з обережністю.

Запальне захворювання кишечнику і діабетичний гастропарез

Досвід застосування лікарського засобу Ксалтофай® пацієнтам із запальним захворюванням кишечнику і діабетичним гастропарезом відсутній. У зв’язку з цим таким пацієнтам не рекомендується приймати Ксалтофай®.

Дегідратація

В ході клінічних досліджень при застосуванні агоністів рецепторів ГПП-1, в тому числі ліраглутиду, що входить до складу лікарського засобу Ксалтофай®, повідомлялося про випадки виникнення ознак і симптомів дегідратації, включаючи порушення функції нирок та гостру

ниркову недостатність. Пацієнти, які застосовують лікарський засіб Ксалтофай®, повинні бути поінформовані про ризик дегідратації, пов'язаний із побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту, і про необхідність вживати заходів для запобігання гіповолемії.

Запобігання помилковому застосуванню лікарського засобу

Пацієнтів слід проінструктувати про необхідність завжди перевіряти напис на етикетці шприц-ручки перед кожною ін'єкцією, щоб уникнути випадкового переплутання лікарського засобу Ксалтофай® з іншими ін'єкційними протидіабетичними ліками.

Пацієнти повинні візуально перевіряти на лічильнику шприц-ручки кількість одиниць набраної дози. Таким чином, умовою самостійного введення лікарського засобу пацієнтами є їхня здатність прочитати цифри на лічильнику дози. Слід проінструктувати незрячих пацієнтів або пацієнтів зі слабким зором про необхідність завжди користуватися допомогою/підтримкою з боку інших людей з добрим зором, які вміють застосовувати прилад для введення інсуліну.

Щоб запобігти помилковому дозуванню і потенційному передозуванню, пацієнти і медичні фахівці не повинні у жодному разі застосовувати інший шприц для набирання лікарського засобу з картриджа попередньо наповненої шприц-ручки.

У разі закупорювання голки пацієнт повинен дотримуватися рекомендацій, наведених в інструкції з використання шприц-ручки лікарського засобу.

Категорії пацієнтів, не охоплених дослідженнями

Дослідження стосовно переходу з терапії базальним інсуліном в дозах < 20 та > 50 одиниць на лікування лікарського засобу Ксалтофай® не проводилися.

Досвід лікування пацієнтів із застійною серцевою недостатністю класу IV за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів (NYHA) відсутній, у зв'язку з чим застосування лікарського засобу Ксалтофай® таким пацієнтам не рекомендується.

Ксалтофай® містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в одній дозі, тому цей лікарський засіб вважається таким, що практично не містить натрію.

Відстежування

Для поліпшення відстеження біологічних лікарських засобів необхідно чітко записувати назву і номер партії застосованого препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Клінічний досвід застосування лікарського засобу Ксалтофай®, інсуліну деглюдек або ліраглутиду вагітним жінкам відсутній. Якщо пацієнтка прагне завагітніти або стає вагітною, лікування лікарським засобом Ксалтофай® слід припинити.

Дослідження репродуктивної функції на тваринах із застосуванням інсуліну деглюдек не виявили жодної різниці між інсуліном деглюдек та інсуліном людини стосовно ембріотоксичності та тератогенності. Дослідження ліраглутиду на тваринах засвідчили наявність репродуктивної токсичності (див. «Доклінічні дані з безпеки» вище). Потенційний ризик для людини невідомий.

Годування груддю

Клінічний досвід застосування лікарського засобу Ксалтофай® протягом періоду годування груддю відсутній. Невідомо, чи проникає інсулін деглюдек або ліраглутид у грудне молоко. У зв'язку з браком досвіду Ксалтофай® не слід застосовувати протягом періоду годування груддю.

У щурів інсулін деглюдек проникав у молоко; його концентрація у молоці була меншою, ніж у плазмі крові. Дослідження на тваринах продемонструвало низький ступінь надходження ліраглутиду та близьких йому за структурою метаболітів у молоко. Доклінічні дослідження застосування ліраглутиду засвідчили пов'язане із лікуванням уповільнення неонатального росту у сисунців щурів (див. «Доклінічні дані з безпеки» вище).

Фертильність

Клінічний досвід застосування лікарського засобу Ксалтофай® в контексті вивчення фертильності відсутній.

Дослідження на тваринах стосовно застосування інсуліну деглюдек не виявили жодного небажаного впливу на фертильність. Окрім незначного зменшення числа живих зародків, дослідження на тваринах із застосуванням ліраглутиду не виявили жодних свідчень шкідливого впливу на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

При гіпоглікемії здатність пацієнта до концентрації уваги і швидкість реакції можуть погіршитися. Це може бути ризиковим у тих ситуаціях, коли такі здатності є особливо важливими (наприклад, при керуванні транспортними засобами або при роботі з іншими механізмами).

Пацієнтам необхідно рекомендувати вживати певних заходів, щоб запобігти розвиткові гіпоглікемії при керуванні транспортними засобами. Це особливо важливо для тих пацієнтів, у яких спостерігається зниження чи відсутність усвідомлення загрозливих ознак гіпоглікемії або у яких спостерігаються часті епізоди гіпоглікемії. У таких випадках слід розглянути питання щодо доцільності керування транспортними засобами.

Спосіб застосування та дози

Дозування

Лікарський засіб Ксалтофай® вводиться підшкірно один раз на добу. Лікарський засіб Ксалтофай® можна вводити у будь-який час протягом дня, бажано в один той же самий час.

Доза лікарського засобу Ксалтофай® підбирається із врахуванням індивідуальних потреб пацієнта. Рекомендовано оптимізувати глікемічний контроль шляхом корекції дози залежно від рівня глюкози в плазмі крові натще.

Корекція дози може бути потрібна при зміні фізичної активності або звичного раціону харчування пацієнта та при супутніх захворюваннях.

Пацієнтам, які забули своєчасно ввести дозу препарату, рекомендовано зробити ін'єкцію одразу, як вони про це згадали, після чого повернутися до звичайного режиму введення – один раз на добу. Інтервал між ін'єкціями повинен завжди становити мінімум 8 годин. Це стосується також тих випадків, коли введення в один і той самий час доби неможливе.

Лікарський засіб Ксалтофай® застосовується шляхом введення кроків дози. Один крок дози містить 1 одиницю інсуліну деглюдек та 0,036 мг ліраглутиду. Попередньо наповнена шприц-ручка забезпечує введення від одного до п'ятдесяти кроків дози в одній ін'єкції з поступовим збільшенням дози на один крок дози. Максимальна добова доза препарату Ксалтофай® становить 50 кроків дози (50 одиниць інсуліну деглюдек та 1,8 мг ліраглутиду). Лічильник на шприц-ручці показує кількість кроків дози.

Додавання до пероральних цукрознижувальних лікарських засобів

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Ксалтофай® становить 10 кроків дози (10 одиниць інсуліну деглюдек та 0,36 мг ліраглутиду).

Лікарський засіб Ксалтофай® можна застосовувати додатково до вже застосовуваних цукрознижувальних лікарських засобів. При одночасному застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® та сульфонілсечовини слід зменшити дозу сульфонілсечовини (див. розділ «Особливості застосування»).

Перехід від терапії агоністом рецепторів ГПП-1

Перед тим, як розпочати лікування лікарським засобом Ксалтофай®, застосування агоністів рецепторів ГПП-1 слід припинити. При переході від терапії із застосуванням агоніста рецепторів ГПП-1 рекомендована початкова доза лікарського засобу Ксалтофай® становить 16 кроків дози (16 одиниць інсуліну деглюдек та 0,6 мг ліраглутиду) (див. розділ «Фармакодинаміка»). Рекомендовану початкову дозу перевищувати не можна. При переході від лікування із застосуванням агоніста рецепторів ГПП-1 тривалої дії (наприклад, при введенні один раз на тиждень) необхідно враховувати його пролонговану дію. Лікування лікарським засобом Ксалтофай® слід розпочинати в той момент часу, коли передбачався прийом агоніста рецепторів ГПП-1 тривалої дії. Рекомендований ретельний контроль рівня глюкози в крові при такому переході та протягом наступних кількох тижнів.

Перехід від терапії із застосуванням будь-якого режиму інсулінотерапії, до складу якого входить базальний інсулін

Перед початком лікування лікарським засобом Ксалтофай® застосування будь-якого режиму інсулінотерапії слід припинити. При переході від будь-якого іншого режиму інсулінотерапії, *до складу якого входить базальний інсулін,* рекомендована початкова доза лікарського засобу Ксалтофай® становить 16 кроків дози (16 одиниць інсуліну деглюдек та 0,6 мг ліраглутиду) (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Рекомендовану початкову дозу перевищувати не можна, але в окремих випадках дозу можна зменшити для запобігання гіпоглікемії. Рекомендований ретельний контроль рівня глюкози в крові при такому переході та

протягом наступних кількох тижнів.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років). Лікарський засіб Ксалтофай® можна застосовувати пацієнтам літнього віку. Слід проводити більш ретельний моніторинг рівня глюкози в крові і корекцію дози виконувати індивідуально.

Порушення функції нирок. При застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® пацієнтам з порушенням функції нирок легкого, помірного або тяжкого ступеня необхідно посилити контроль рівня глюкози в крові та забезпечити індивідуальну корекцію дози. Не рекомендовано застосовувати лікарський засіб Ксалтофай® пацієнтам з термінальною стадією захворювання нирок (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Фармакокінетика»).

Порушення функції печінки. Лікарський засіб Ксалтофай® можна застосовувати пацієнтам з легким або помірним порушенням функції печінки. Необхідно посилити контроль рівня глюкози в крові та забезпечити індивідуальну корекцію дози.

Не рекомендовано застосовувати лікарський засіб Ксалтофай® пацієнтам з тяжким порушенням функції печінки через вміст ліраглутиду (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти. Дані про застосування лікарського засобу Ксалтофай® дітям відсутні.

Спосіб введення

Лікарський засіб Ксалтофай® призначений лише для підшкірного введення. Лікарський засіб Ксалтофай® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

Лікарський засіб Ксалтофай® вводиться підшкірно шляхом ін'єкції у стегно, плече або живіт. Щоб зменшити ризик розвитку ліподистрофії та амілоїдозу шкіри (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»*)*, необхідно постійно змінювати місце ін'єкції навіть у тій же самій ділянці введення лікарського засобу. За подальшими інструкціями щодо застосування лікарського засобу необхідно звернутися до розділу «Особливі заходи безпеки».

Лікарський засіб Ксалтофай® не можна набирати шприцом з картриджа попередньо наповненої шприц-ручки (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Пацієнтів слід проінструктувати про необхідність завжди використовувати нову голку. Повторне використання інсулінових голок підвищує ризик їх закупорки, що може призвести до введення недостатньої або надмірної дози лікарського засобу. У разі закупорки голки пацієнт повинен дотримуватися рекомендацій, наведених в інструкції з використання шприц-ручки лікарського засобу (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Детальна інформація щодо результатів клінічних досліджень комбінації з іншими препаратами, впливу на глікемічний контроль та застосування різним популяціям пацієнтів надана у розділах «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакодинаміка».

Інструкція з використання шприц-ручки з лікарським засобом Ксалтофай®, 100 ОД/мл 3,6 мг/мл, розчином для ін'єкцій

Будь ласка, уважно прочитайте цю інструкцію перед використанням Вашої попередньо наповненої шприц-ручки з лікарським засобом Ксалтофай®.

Не користуйтеся шприц-ручкою доти, доки Ваш лікар або медсестра **не навчать Вас правильно користуватися нею**.

Почніть з перевірки маркування на своїй шприц-ручці, **щоб переконатися, що вона містить саме Ксалтофай®, 100 ОД/мл 3,6 мг/мл,** після чого уважно продивіться наведені нижче ілюстрації, щоб ознайомитися з різними частинами Вашої шприц-ручки і голкою.

Якщо Ви незрячі або маєте слабкий зір і не бачите цифри на лічильнику дози, не використовуйте цю шприц-ручку без сторонньої допомоги. Зверніться по допомогу до людини з нормальним зором, яка навчилася правильному користуванню попередньо наповненою шприц-ручкою з лікарським засобом Ксалтофай®.

Ксалтофай® є лікарським засобом, що містить інсулін деглюдек і ліраглутид. Ксалтофай® вводиться з «кроком дози». Один крок дози містить 1 одиницю інсуліну деглюдек та 0,036 мг ліраглутиду.

Ваша попередньо наповнена шприц-ручка обладнана селектором дози. Вона містить 3 мл лікарського засобу Ксалтофай® у вигляді розчину. Шприц-ручка дає змогу здійснити введення таких доз:

- один крок дози;

- **до 50 кроків дози максимум** (що відповідає 50 одиницям інсуліну деглюдек 1,8 мг ліраглутиду).

Ваша шприц-ручка дає змогу вводити дози частинами по одному кроку дози.

Не перераховуйте свою дозу. Набране Вами число кроків дози відповідає тій цифрі, що показана на лічильнику дози шприц-ручки.

Ваша шприц-ручка призначена для використання з одноразовими голками НовоТвіст® або НовоФайн® довжиною до 8 мм калібром 32G. Голки до комплекту упаковки не входять.

Важливо!

Зверніть особливу увагу на коментарі, що помічені таким символом, тому що вони є важливими для безпечного застосування шприц-ручки.

1. Підготуйте свою шприц-ручку з новою голкою. • **Перевірте назву і кольорову етикетку** на своїй шприц-ручці, щоб переконатися, що вона містить саме Ксалтофай®. Це особливо важливо, якщо Ви приймаєте не один ін'єкційний лікарський засіб. Прийом невідповідного лікарського засобу може зашкодити Вашому здоров'ю. • **Зніміть ковпачок шприц-ручки.**	

• **Переконайтеся, що розчин у Вашій шприц-ручці прозорий** та безбарвний. Подивіться крізь вікно шприц-ручки. Якщо розчин мутний, не використовуйте цю шприц-ручку.	
• **Візьміть нову голку,** відірвіть паперову мембрану.	
• **Надіньте голку на шприц-ручку. Проверніть голку так, щоб вона міцно трималася на шприц-ручці.**	
• **Зніміть зовнішній ковпачок голки і залиште його для подальшого використання.** Після ін'єкції він Вам знадобиться, щоб безпечно зняти голку зі шприц-ручки.	
• **Зніміть внутрішній ковпачок голки і викиньте його.** Якщо Ви спробуєте надіти його назад, Ви можете випадково уколотися голкою. На кінчику голки може з'явитися крапля розчину. Це нормально, але Ви все ж таки повинні провести перевірку току лікарського засобу, що надходить зі шприц-ручки. **Не надівайте нову голку** на свою шприц-ручку доти, доки Ви не будете готові зробити ін'єкцію. **Завжди використовуйте нову голку для кожної ін'єкції.** Це дасть змогу запобігти закупорюванню голок, забрудненню, інфікуванню і введенню неправильної дози. **Ніколи не використовуйте голку, якщо вона погнута або пошкоджена.**	
2. Перевірте ток лікарського засобу зі шприц-ручки. • Проверніть селектор дози для **набору двох кроків дози.** Переконайтеся, що лічильник дози показує «2». • Лічильник дози і покажчик дози покажуть, скільки кроків дози лікарського засобу Ксалтофай® Ви набираєте.	
• Тримайте шприц-ручку голкою догори. **Легенько постукайте по верхній частині шприц-ручки** декілька разів, щоб усі бульбашки повітря піднялися наверх.	

• **Натисніть пускову кнопку і утримуйте її у такому положенні**, доки лічильник дози не повернеться до нуля. Позначка «0» повинна бути розташована точно проти покажчика дози. На кінчику голки повинна з’явитися крапля розчину. На кінчику голки може залишатися невелика крапля розчину, але вона не буде введена під час ін’єкції. **Якщо крапля розчину на кінчику голки не з’явилась,** повторіть етапи **2A – 2C** до шести разів. Якщо крапля розчину так і не з’явилась, замініть голку і знову повторіть етапи **2A – 2C**. **Якщо крапля розчину на кінчику голки так і не з’являється,** викиньте цю шприц-ручку і використайте нову. **Перед кожною ін’єкцією завжди переконайтеся** в тому, що на кінчику голки **з’являється крапля розчину**. Це гарантує надходження розчину. Якщо крапля не з’являється, Вам **не вдасться** ввести лікарський засіб, навіть якщо лічильник дози рухатиметься. **Це може свідчити про те, що голка закупорена або пошкоджена.** **Важливо завжди перед кожною ін’єкцією перевіряти ток лікарського засобу зі шприц-ручки.** Якщо Ви не перевірите ток розчину зі шприц-ручки, Ви можете ввести недостатню кількість лікарського засобу або не ввести його зовсім. Це може призвести до надто високого рівня цукру в крові.	
3. Оберіть свою дозу. • **Проверніть селектор дози для вибору потрібної Вам дози.** Лічильник дози показує дозу у кроках дози. Якщо Ви встановили неправильну дозу, можна повертати селектор дози вперед чи назад доти, доки не виберете правильну дозу. Максимальна доза, яку можна встановити на шприц-ручці, становить 50 кроків дози. Селектор дози дає змогу змінювати кількість кроків дози. Тільки лічильник дози і покажчик дози покажуть кількість кроків дози в обраній Вами дозі. Ви можете набрати до 50 кроків дози на одну дозу. Якщо у Вашій шприц-ручці міститься менше 50 кроків дози, лічильник зупиниться на позначці тієї кількості кроків дози, що залишилася. Коли селектор дози провертають вперед, назад або коли обрана доза перевищує кількість кроків дози, що залишилася у шприц-ручці, Ви чуєте різне клацання. Не рахуйте кількість клацань. **Перед кожною ін’єкцією лікарського засобу завжди подивіться на лічильник дози і на покажчик дози, щоб перевірити, яку саме кількість кроків дози Ви обрали.** Не рахуйте кількість клацань шприц-ручки. Якщо Ви наберете і введете неправильну дозу, рівень цукру у крові може стати надто високим чи низьким. Не орієнтуйтеся на показники шкали шприц-ручки, тому що вона показує лише приблизну кількість розчину, що залишився у Вашій шприц-ручці.	

Скільки розчину залишилося? • **Шкала шприц-ручки** показує **приблизну** кількість розчину, що залишився у Вашій шприц-ручці.	
• **Щоб точно визначити, скільки розчину залишилося,** застосуйте лічильник дози. Для цього поверніть селектор дози до **зупинки лічильника дози.** Якщо лічильник показує «50», то у Вашій шприц-ручці залишилося **принаймні 50** кроків дози. Якщо він показує цифру **менше 50,** то це і є тією кількістю кроків дози, що залишилася у Вашій шприц-ручці. • Якщо Вам потрібно більше лікарського засобу, ніж залишилося у Вашій шприц-ручці, Ви можете ввести необхідну Вам дозу, використавши дві шприц-ручки. **Якщо Ви розподіляєте потрібну Вам дозу таким чином, будьте дуже уважними при її розрахунку.** Якщо Ви не впевнені, введіть Вашу повну дозу, використавши нову шприц-ручку. Якщо Ви неправильно розподілите потрібну Вам дозу, Ви введете замало або забагато лікарського засобу. Це може призвести до надто високого або надто низького рівня цукру у Вас в крові.	
4. Введіть потрібну Вам дозу. • **Введіть голку під шкіру**, як Вас цьому навчив Ваш лікар або медсестра. • **Переконайтесь, що лічильник дози розташований у полі Вашого зору.** Не торкайтеся його пальцями, тому що це може призвести до переривання ін'єкції.	
• **Натисніть пускову кнопку до упору та утримуйте її у такому положенні доти, доки лічильник дози не покаже «0».** Позначка «0» повинна бути розташована чітко проти покажчика дози. При цьому Ви можете почути або відчути клацання.	
• **Після** того, як лічильник дози повернувся до позначки «0», **не виймайте голку з-під шкіри** і **повільно порахуйте до 6.** • Якщо Ви виймете голку раніше, Ви можете побачити струмінь розчину, що витікає з кінчика голки. У такому випадку буде введена не вся доза лікарського засобу і Вам буде потрібно частіше перевіряти рівень цукру у себе в крові.	

• **Вийміть голку з-під шкіри.** Якщо в місці ін’єкції з’явилась кров, злегка натисніть на це місце. Не треба терти цю ділянку. Після завершення ін’єкції Ви можете побачити краплю розчину на кінчику голки. Це є нормальним і не впливає на об’єм введеної Вами дози. **Завжди стежте за показаннями на лічильнику дози, щоб знати, скільки кроків дози Ви ввели.** Утримуйте пускову кнопку доти, доки лічильник дози не покаже позначку «0». Якщо лічильник дози не повернувся до нуля, повна доза лікарського засобу не була введена, що може призвести до надто високого рівня цукру в крові. **Як виявити закупорювання або пошкодження голки?** • Якщо після тривалого натискання на пускову кнопку на лічильнику дози не з’являється позначка «0», це може означати, що голка, яку Ви використовуєте, закупорена або пошкоджена. • Це означає, що Ви **зовсім не** отримали лікарський засіб, навіть якщо лічильник дози зрушився з тієї початкової дози, яку Ви встановили. **Що робити із закупореною голкою?** Замініть голку, як зазначено у пункті 5, та повторіть усі етапи, починаючи з пункту 1 «Підготуйте свою шприц-ручку з новою голкою». Переконайтеся в тому, що Ви встановили повну потрібну Вам дозу. **Ніколи не торкайтесь лічильника дози в ході ін’єкції.** Це може призвести до переривання ін’єкції.	
5. Після завершення ін’єкції. • **Введіть кінчик голки всередину зовнішнього ковпачка голки,** що лежить на пласкій поверхні, не торкаючись при цьому ані голки, ані зовнішнього ковпачка.	
• Коли голка опиниться всередині ковпачка, **обережно повністю надіньте на неї зовнішній ковпачок голки.** • **Обережно викрутіть голку** і викиньте її, дотримуючись вказівок Вашого лікаря або медсестри.	

• Після кожної ін’єкції **надівайте на шприц-ручку її ковпачок**, щоб захистити від світла розчин, що міститься в ній. **Завжди викидайте голку після кожної ін’єкції**, щоб забезпечити застосування гострої голки і запобігти закупорюванню голок. Якщо голка закупорена, Ви взагалі **не** зможете ввести лікарський засіб. Коли шприц-ручка порожня, викиньте її, **знявши з неї** голку, згідно з рекомендаціями Вашого лікаря, медсестри, фармацевта або відповідно до офіційних місцевих вимог. **Ніколи не намагайтеся надівати внутрішній ковпачок назад на голку.** Ви можете уколотися голкою. **Завжди після кожної ін’єкції знімайте голку зі шприц-ручки.** Це дасть змогу запобігти закупорюванню голок, забрудненню, інфікуванню, витіканню розчину і введенню неправильної дози.	

Важливо! • **Завжди майте при собі запасну шприц-ручку і нові голки** на випадок їх втрати або пошкодження. • Завжди зберігайте свою шприц-ручку і голки **у прихованому й недосяжному для інших осіб, особливо для дітей, місці**. • **Ніколи не давайте свою шприц-ручку** іншим людям. Ваші ліки можуть зашкодити їхньому здоров’ю. • **Ніколи не давайте свої голки** іншим людям. Це може призвести до перехресного інфікування. • Особи, які доглядають хворих, повинні **бути дуже обережними при поводженні із використаними голками**, щоб запобігти ушкодженню голкою і перехресному інфікуванню.	
Догляд за Вашою шприц-ручкою • **Не залишайте шприц-ручку в автомобілі** або в іншому місці, де вона може перегрітися або переохолодитися. • **Не зберігайте свою шприц-ручку при температурі понад 30 °C.** • **Захищайте свою шприц-ручку від потрапляння на неї пилу, бруду або рідини.** • **Не мийте свою шприц-ручку, не занурюйте її у рідину і не змащуйте її.** За потреби її можна очистити зволоженою тканиною з м’яким миючим засобом. • **Стежте за тим, щоб Ваша шприц-ручка не падала** і не билася об тверду поверхню. Якщо вона падала або Ви маєте сумніви щодо її роботи, приєднайте нову голку і перевірте ток лікарського засобу зі шприц-ручки перед тим, як зробити ін’єкцію. • **Не намагайтеся вдруге наповнити шприц-ручку.** Порожню шприц-ручку слід викинути. • **Не намагайтеся ремонтувати шприц-ручку** або розбирати її на частини.	

Діти

Лікарський засіб не застосовують в педіатричній практиці. Досвіду застосування лікарського засобу Ксалтофай® дітям (віком до 18 років) не існує.

Передозування

Інформація щодо передозування лікарського засобу Ксалтофай® є обмеженою.

Якщо пацієнт отримує дозу лікарського засобу Ксалтофай®, яка є вищою, ніж потрібно, у нього може розвинутися гіпоглікемія:

– гіпоглікемію легкого ступеня тяжкості можна лікувати шляхом перорального прийому глюкози або інших засобів, що містять цукор. Тому пацієнтам рекомендується завжди мати при собі продукти, що містять цукор;

– у разі виникнення епізодів тяжкої гіпоглікемії, коли пацієнт не здатний самостійно зарадити собі, йому може допомогти введення особою, яка пройшла відповідний інструктаж, глюкагону внутрішньом'язово, підшкірно або інтраназально або внутрішньовенне введення глюкози медичним фахівцем. Глюкозу також необхідно ввести внутрішньовенно, якщо пацієнт протягом 10−15 хвилин не реагує на введений глюкагон. Після відновлення свідомості пацієнтові рекомендується прийняти пероральні вуглеводи з метою профілактики рецидиву гіпоглікемії.

Побічні реакції

До участі у клінічній програмі розробки лікарського засобу Ксалтофай® було залучено приблизно 1900 пацієнтів, які приймали Ксалтофай®.

Найчастішими зареєстрованими побічними реакціями при лікуванні лікарським засобом Ксалтофай® були гіпоглікемія і побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (див. нижче «Опис окремих побічних реакцій»).

Нижче наведено побічні реакції, які пов'язані із застосуванням лікарського засобу Ксалтофай®. Вони наведені за системами органів, а також за частотою виникнення. Категорії частоти визначені таким чином: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100); рідко (≥ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000), невідомо (неможливо оцінити на основі наявних даних).

Таблиця 5

Побічні реакції, зареєстровані в ході контрольованих досліджень фази 3

Системи органів за класифікацією MedDRA	Частота виникнення	Побічна реакція

Порушення з боку імунної системи	Нечасто	Кропив’янка
	Нечасто	Гіперчутливість
	Невідомо	Анафілактична реакція
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Дуже часто	Гіпоглікемія
	Часто	Зниження апетиту
	Нечасто	Дегідратація
Порушення з боку нервової системи	Часто	Запаморочення
	Нечасто	Дисгевзія
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Нудота, діарея, блювання, запор, диспепсія, гастрит, біль у животі, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, здуття живота
	Нечасто	Відрижка, метеоризм
	Невідомо	Панкреатит (включаючи некротичний панкреатит), сповільнена евакуація шлункового вмісту
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Нечасто	Жовчнокам’яна хвороба
	Нечасто	Холецистит
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Нечасто	Висип
	Нечасто	Сверблячка
	Нечасто	Набута ліподистрофія
	Невідомо	Амілоїдоз шкіри†
Загальні розлади і порушення у місці введення	Часто	Реакція в місці ін’єкції
	Невідомо	Периферичний набряк
Показники лабораторних досліджень	Часто	Підвищення рівня ліпази
	Часто	Підвищення рівня амілази
	Нечасто	Підвищення частоти серцевих скорочень

† Щодо побічних реакцій, відомих з постмаркетингового досвіду, дивіться підрозділ «Опис окремих побічних реакцій».

Опис окремих побічних реакцій

Гіпоглікемія

Гіпоглікемія може розвинутися, якщо доза лікарського засобу Ксалтофай® є вищою, ніж потрібно. Тяжка форма гіпоглікемії може призвести до втрати свідомості та/або до виникнення судом і спричинити тимчасове або постійне порушення функції головного мозку чи навіть смерть. Зазвичай симптоми гіпоглікемії виникають раптово. Вони можуть включати холодний піт, блідість та похолодіння шкіри, втому, нервовість чи тремор, відчуття тривожності, незвичну втомлюваність чи слабкість, сплутаність свідомості, труднощі при концентрації уваги, сонливість, надмірний голод, порушення зору, головний біль, нудоту і сильне серцебиття. Стосовно частоти випадків гіпоглікемії див. розділ «Фармакодинаміка».

Алергічні реакції

При застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® повідомлялося про випадки алергічних

реакцій, які проявлялися у вигляді таких ознак і симптомів, як кропив'янка (у 0,3 % пацієнтів, які приймали Ксалтофай®), висип (0,7 %), сверблячка (0,5 %) та/або набряк обличчя (0,2 %). Протягом післяреєстраційного періоду застосування ліраглутиду повідомлялося про декілька випадків анафілактичних реакцій, що супроводжувалися додатковими симптомами, такими як гіпотензія, сильне серцебиття, задишка і набряк. Анафілактичні реакції можуть бути загрозливими для життя.

Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту

Побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту можуть виникати більш часто на початку лікування лікарським засобом Ксалтофай®. Вони, як правило, слабшають протягом декількох днів або тижнів при продовженні лікування. У 7,8 % пацієнтів спостерігалася нудота, яка у більшості з них була тимчасовою. Частка пацієнтів, які повідомляли про наявність нудоти у будь-який час протягом лікування, становила менше 4 % на тиждень. Діарея і блювання були зареєстровані у 7,5 % та 3,9 % пацієнтів відповідно. Частота випадків нудоти і діареї була віднесена до категорії «часто» при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай® і «дуже часто» – при застосуванні ліраглутиду. Крім того, у майже 3,6 % пацієнтів, які приймали Ксалтофай®, було зареєстровано запор, диспепсію, гастрит, біль у животі, гастроезофагеальну рефлюксну хворобу, здуття живота, відрижку, метеоризм і зниження апетиту.

Реакції у місці ін'єкції

У 2,6 % пацієнтів, які отримували Ксалтофай®, спостерігалися реакції у місці ін'єкції (включаючи гематому у місці ін'єкції, біль, крововилив, еритему, вузлики, набрякання, знебарвлення, сверблячку, гіперемію і затвердіння у місці ін'єкції). Як правило, ці реакції були легкого ступеня тяжкості, тимчасовими і зазвичай зникали при продовженні лікування.

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин

У місці ін'єкції може виникати ліподистрофія (включаючи ліпогіпертрофію, ліпоатрофію) та амілоїдоз шкіри, що відстрочує всмоктування інсуліну з місця ін'єкції. Постійна зміна місця ін'єкції в межах однієї ділянки введення лікарського засобу сприяє зменшенню ризику або запобіганню виникненню таких реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Підвищена частота серцевих скорочень

В ході клінічних досліджень лікарського засобу Ксалтофай® спостерігалося збільшення частоти серцевих скорочень на 2−3 удари за хвилину порівняно з показником перед початком лікування. В ході дослідження «LEADER» із застосування ліраглутиду (що є складовою лікарського засобу Ксалтофай®) не спостерігалося довготривалого клінічно значущого впливу підвищеної частоти серцевих скорочень на ризик виникнення кардіоваскулярних явищ (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Повідомлення про побічні реакції та відсутність ефективності лікарського засобу

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності

2 роки.

Після першого використання лікарський засіб можна зберігати протягом 21 дня при температурі не вище 30 °С. Лікарський засіб слід утилізувати через 21 день після першого використання.

Умови зберігання

До першого використання: зберігати у холодильнику (при температурі 2–8 °С). Зберігати не надто близько від морозильної камери. Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком.

Після першого використання: зберігати при температурі не вище 30 °С або у холодильнику (при температурі 2–8 °С). Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком.

Умови зберігання після першого використання див. в розділі «Термін придатності».

Несумісність

При додаванні речовин до лікарського засобу Ксалтофай® може відбуватися розпад його діючих речовин.

Лікарський засіб Ксалтофай® не можна додавати в інфузійні розчини.

Цей лікарський засіб не можна змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка

По 3 мл розчину у картриджі (скло типу I) з поршнем (з галобутилу) та пробкою (з галобутилу/поліізопрену), який міститься в попередньо наповненій багатодозовій одноразовій шприц-ручці в картонній коробці. По 1, 3 або 5 попередньо наповнених шприц-ручок в картонній коробці

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

А/Т Ново Нордіск.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності

Ново Аллє, Багсваерд, 2880, Данія.