

Склад

діючі речовини: інсулін деглюдек, ліраглутид;

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

1 попередньо заповнена 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 рН), натрію гідроксид (для корекції рН), 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 А10А Е56.

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 кровоток, що спричиняє рівний та стійкий ефект зниження рівня глюкози в крові з низькою щоденною варіабельністю дії інсуліну.

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 поглинання 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, що на 97 % гомологічна ГПП-1 людини, він зв'язується з рецептором ГПП-1 (ГПП-1R) та активує його. Пролонгована дія введеного підшкірно ліраглутиду обумовлена трьома механізмами: самоасоціацією, 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 натщесерце 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 обумовлений незначною затримкою спорожнення шлунку. Ліраглутид знижує масу тіла і зменшує масу жирової тканини завдяки механізмам, що включають зменшення відчуття голоду і зниження споживання енергії.

ГПП-1 є фізіологічним регулятором апетиту і споживання їжі, однак точний механізм його дії поки що не з'ясовано повністю. В ході досліджень на тваринах периферійне введення ліраглутиду призводило до поглинання препарату специфічними ділянками головного мозку, задіяних в процесах регуляції апетиту, у яких ліраглутид через специфічну активацію ГПП-1R посилював сигнали насичення і послаблював сигнали голоду, тим самим спричиняючи зменшення 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 сприятливим чином впливав на ліпіди плазми крові. Ліраглутид не зменшував розмір вже наявних бляшок.

Фармакодинамічні ефекти

Ксалтофай має стабільний фармакодинамічний профіль із тривалістю дії, що є результатом комбінованої дії інсуліну деглюдек і ліраглутиду, що дозволяє 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 натщесерце і після всіх прийомів їжі.

Зниження рівня глюкози після прийому їжі було підтверджено в ході допоміжного дослідження тривалістю 4 години після стандартизованого прийому їжі у пацієнтів з незадовільним контролем при застосуванні монотерапії метформіном або його комбінації з піоглітазоном. Ксалтофай спричиняв більш значне зниження 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 лікарського засобу Ксалтофай оцінювались в ході 6 рандомізованих контрольованих досліджень фази 3 у паралельних групах за участю різних популяцій пацієнтів з 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 далі подовжене 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 A1c (HbA1c), тоді як в одному дослідженні було продемонстровано однакове зниження HbA1c в обох групах лікування.

Таблиця 1. Титрування дози лікарського засобу Ксалтофай.

Рівень глюкози у плазмі крові перед сніданком*,	Корекція дози (двічі на тиждень) Ксалтофай (кроки дози)
---	--

ммоль/л	мг/дл	
< 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, досягнути цільового рівня HbA1c < 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 схожою з часткою пацієнтів при застосуванні ліраглутиду (57,7 %; ВШ: 1,13; $p = 0,3184$).

Ключові результати дослідження наведені у таблиці 2.

Частота випадків підтвердженої гіпоглікемії була нижче при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай, ніж при застосуванні інсуліну деглюдек, незалежно від ступеня глікемічного контролю.

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 схожою при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай та інсуліну деглюдек.

Взагалі, 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 лікарського засобу Ксалтофай залишався стабільним протягом періоду до 52 тижнів лікування. Зниження показника HbA1c від початкового рівня до 52-го тижня лікування становило 1,84 % при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай при розрахованій різниці між групами лікування – 0,65 % у порівнянні з результатами застосування ліраглутиду ($p < 0,0001$) та – 0,46 % у порівнянні з результатами застосування інсуліну деглюдек ($p < 0,0001$). Маса тіла зменшилась на 0,4 кг з розрахованою різницею між результатами лікування лікарським засобом Ксалтофай та інсуліном деглюдек – 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 з застосуванням інсуліну деглюдек.

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

Ключові результати дослідження наведені у таблиці 2.

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
HbA1c, % Початок → кінець дослідження Середня зміна Розрахована різниця	8,3→6,4 - 1,91	8,3→6,9 - 1,44 - 0,47AB [- 0,58; - 0,36]	8,3→7,0 - 1,28 - 0,64AB [- 0,75; - 0,53]	7,9→6,4 - 1,45	7,9→7,4 - 0,46 - 1,02AB [- 1,18; - 0,87]
Пацієнти (%), які досягли HbA1c < 7 % Усі пацієнти Розрахований показник відношення шансів	80,6	65,1 2,38B [1,78; 3,18]	60,4 3,26B [2,45; 4,33]	79,2	28,8 11,95B [7,22; 19,77]
Пацієнти (%), які досягли HbA1c ≤ 6,5 % Усі пацієнти Розрахований показник відношення шансів	69,7	47,5 2,82B [2,17; 3,67]	41,1 3,98B [3,05; 5,18]	64,0	12,3 16,36B [9,05; 29,56]

Частота випадків підтвердженої гіпоглікемії* на один пацієнто-рік експозиції (частка пацієнтів у %)	1,80 (31,9 %)	2,57 (38,6 %) 0,68AC [0,53; 0,87]	0,22 (6,8 %) 7,61B [5,17; 11,21]	3,52 (41,7 %)	1,35 (17,1 %) 3,74B [2,28; 6,13]
Розраховане співвідношення					
Маса тіла, кг		87,4→89,0	87,4→84,4		89,3→88,3
Початок → кінець дослідження	87,2→86,7	1,6	- 3,0	87,2→87,7	- 1,0
Середня зміна	- 0,5	- 2,22AB [- 2,64; - 1,80]	2,44B [2,02; 2,86]	0,5	1,48B [0,90; 2,06]
Розрахована різниця					
ГПН, ммоль/л		9,4→5,8	9,0→7,3		9,1→8,8
Початок → кінець дослідження	9,2→5,6	- 3,61	- 1,75	9,1→6,5	- 0,31
Середня зміна	- 3,62	- 0,17 [- 0,41; 0,07]	- 1,76B [- 2,0; - 1,53]	- 2,60	- 2,30B [- 2,72; - 1,89]
Розрахована різниця					

Доза в кінці дослідження					
Інсулін деглюдек, одиниць	38	53			
Ліраглутид, мг	1,4	-	-	28	-
Розрахована різниця, доза інсуліну деглюдек		- 14,90AB [- 17,14; - 12,66]	1,8	1,0	-

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 натщесерце.

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 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 наведені у таблиці 3.

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
HbA1c, % Початок → кінець дослідження Середня зміна Розрахована різниця	7,8→6,4 -1,3	7,7→7,4 -0,3 -0,94AB[-1,11; -0,78]
Пацієнти (%), які досягли HbA1c < 7 % Усі пацієнти Розрахований показник відношення шансів	75,3	35,6 6,84B [4,28; 10,94]
Пацієнти (%), які досягли HbA1c ≤ 6,5 % Усі пацієнти Розрахований показник відношення шансів	63,0	22,6 7,53B [4,58; 12,38]

Частота випадків підтвердженої гіпоглікемії* на один пацієнто-рік експозиції (частка пацієнтів у %) Розраховане співвідношення	2,82 (32,0 %)	0,12 (2,8 %) 25,36В [10,63; 60,51]
Маса тіла, кг Початок → кінець дослідження Середня зміна Розрахована різниця	95,6→97,5 2,0	95,5→94,7 -0,8 2,89В [2,17; 3,62]
ГПН, ммоль/л Початок → кінець дослідження Середня зміна Розрахована різниця	9,0→6,0 -2,98	9,4→8,8 -0,60 -2,64В [-3,03; -2,25]

Доза в кінці дослідження		
Доза агоніста рецепторів ГПП-1 повинна була залишатися незмінною з початку дослідження	43 1,6	Розрахована різниця, доза інсуліну деглюдек
Інсулін деглюдек, одиниць		
Ліраглутид, мг		

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 контролем при застосуванні інсуліну гларгін (20–50 одиниць) та метформіну. Застосована в ході цього дослідження максимально допустима доза лікарського засобу Ксалтофай становила 50 кроків дози, тоді максимальна доза інсуліну гларгін не встановлювалася. У 54,3 % пацієнтів, які приймали Ксалтофай, було

досягнуто цільовий рівень HbA1c < 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 наведені у таблиці 4.

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 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. Максимально допустима доза становила 50 кроків дози лікарського засобу Ксалтофай та 50 одиниць для інсуліну деглюдек. У 48,7 % пацієнтів, які отримували Ксалтофай, було досягнуто цільовий рівень HbA1c < 7 % без підтверджених епізодів гіпоглікемії. Ця частка була значно більшою, ніж при застосуванні інсуліну деглюдек (15,6 %; відношення шансів: 5,57; $p < 0,0001$).

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 схожою 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
НbA1c, %				
Початок → кінець дослідження	8,4→6,6	8,2→7,1 -1,13	8,7→6,9	8,8→8,0 -0,89
Середня зміна	-1,81	-0,59AB [-0,74; -0,45]	-1,90	-1,05AB [-1,25; -0,84]
Розрахована різниця				
Пацієнти (%), які досягли НbA1c < 7%		47,0		23,1
Усі пацієнти	71,6	3,45B [2,36; 5,05]	60,3	5,44B [3,42; 8,66]
Розрахований показник відношення шансів				

Пацієнти (%), які досягли HbA1c ≤ 6,5% Усі пацієнти Розрахований показник відношення шансів	55,4	30,8 3,29B [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66B [3,37; 9,51]
Частота випадків підтвердженої гіпоглікемії* на один пацієнто- рік експозиції (частка пацієнтів у %) Розраховане співвідношення	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%) 0,43AB [0,30; 0,61]	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%) 0,66 [0,39; 1,13]
Маса тіла, кг Початок → кінець дослідження Середня зміна Розрахована різниця	88,3→86,9 -1,4	87,3→89,1 1,8 -3,20AB [- 3,77; -2,64]	95,4→92,7 -2,7	93,5→93,5 0,0 -2,51B [-3,21; -1,82]

ГПН, ммоль/л				
Початок → кінець дослідження	8,9→6,1	8,9→6,1 -2,77	9,7→6,2 -3,46	9,6→7,0 -2,58
Середня зміна	-2,83	-0,01 [- 0,35; 0,33]		-0,73C [-1,19; -0,27]
Розрахована різниця				
Доза в кінці дослідження				
Інсулін, одиниць		66D		45
Ліраглутид, мг	41	-	45	-
Розрахована різниця, доза базального інсуліну	1,5	-25,47B [- 28,90; 22,05]	1,7	-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 вивчалось застосування лікарського засобу Ксалтофай у порівнянні з лікуванням 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 контролем при застосуванні інсуліну гларгін і метформіну, продемонстрували схоже зниження рівня HbA1c у обох групах лікування (середній показник в обох групах становив від 8,2% до 6,7%). В обох групах у 66–67 % пацієнтів було досягнуто рівень HbA1c < 7 %. У порівнянні з даними перед початком лікування спостерігалось зменшення маси тіла у середньому на 0,9 кг при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай та збільшення на 2,6 кг у пацієнтів, які застосовували базально-болюсний режим інсулінотерапії, причому розрахована різниця залежно від лікування становила –3,57 кг (95% довірчий інтервал: –4,19; –2,95). Частка пацієнтів у відсотках, у яких спостерігалась тяжка гіпоглікемія або підтверджена симптомна гіпоглікемія, становила 19,8 % у групі лікарського засобу Ксалтофай та 52,6 % – у групі лікування із застосуванням 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 рандомізованим чином розподілені по групах застосування ліраглутиду (4668 пацієнтів) або плацебо (4672 пацієнти), в обох групах препарати додавалися до стандартної терапії, яка впливала на рівень HbA1c 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, рандомізованим чином розподілених по групах 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) $\square 32,5$ 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 в запобіганні СПССЯ у порівнянні з плацебо/

При застосуванні ліраглутиду у порівнянні з плацебо при їх додаванні до стандартної терапії спостерігалось зниження рівня HbA1c 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 з метою 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. Була підтверджена серцево-судинна безпека інсуліну деглюдек у порівнянні з інсуліном гларгін [ВР: 0,91 (0,78; 1,06)].

В обох групах лікування рівень HbA1c перед початком дослідження становив 8,4 %, а через 2 роки $\square 7,5$ % при застосуванні як інсуліну деглюдек, так й інсуліну гларгін.

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 контролем при застосуванні монотерапії метформіном або його комбінації з піоглітазоном застосування лікарського засобу Ксалтофай сприяло 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 застосуванні монотерапії сульфонілсечовиною або її 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 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 при статистично значущій розрахованій різниці результатів між групами лікування -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 при статистично значущій розрахованій різниці результатів між групами лікування -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 при статистично значущій розрахованій різниці результатів між групами лікування -3,70 мм рт. ст. ($p = 0,0003$).

Фармакокінетика

Взагалі, фармакокінетика інсуліну деглюдек і ліраглутиду при застосуванні лікарського засобу Ксалтофай клінічно значущо не відрізнялася у порівнянні з окремими ін'єкціями інсуліну деглюдек і ліраглутиду.

Нижче наведена інформація про фармакокінетичні властивості лікарського засобу Ксалтофай, якщо не зазначено, що представлені дані отримані при застосуванні окремо інсуліну деглюдек або окремо ліраглутиду.

Всмоктування

Загальна експозиція інсуліну деглюдек була однаковою після введення лікарського засобу Ксалтофай і окремого введення інсуліну деглюдек, тоді як

Стах була вище на 12 %. Загальна експозиція ліраглутиду була однаковою після введення лікарського засобу Ксалтофай і окремого введення ліраглутиду, тоді як Стах була нижче на 23 %. Така різниця вважається клінічно незначущою, оскільки початкова доза лікарського засобу Ксалтофай та її корекція обираються індивідуально відповідно до цільового рівня глюкози у крові кожного окремого пацієнта.

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

Фармакокінетичний профіль лікарського засобу Ксалтофай дозволяє вводити його один раз на добу, а рівноважна концентрація інсуліну деглюдек і ліраглутиду досягається через 2–3 дні щоденного введення лікарського засобу.

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 [3H]-міченого ліраглутиду здоровим волонтерам, головним компонентом препарату у плазмі крові залишався незмінений ліраглутид. Були виявлені два другорядні метаболіти у плазмі ($\leq 9\%$ та $\leq 5\%$ сумарної радіоактивно міченої дози у плазмі). Ліраглутид метаболізується аналогічно великим за розміром білкам, і жодний конкретний орган не є головним шляхом 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

За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, що охоплював дані дорослих пацієнтів віком до 83 років, які застосовували Ксалтофай, вік не впливав клінічно значущим чином на фармакокінетику лікарського засобу Ксалтофай.

Стать

За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу даних, стать не впливала клінічно значущим чином на фармакокінетику лікарського засобу Ксалтофай.

Етнічне походження.

За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, що охоплював дані пацієнтів європеїдної, негроїдної, індійської, азійської та іспанської етнічних груп, етнічне походження не впливало клінічно значущим чином на фармакокінетику лікарського засобу Ксалтофай.

Порушення функції нирок

Інсулін деглюдек.

Не виявлено різниці у фармакокінетиці інсуліну деглюдек між здоровими волонтерами і пацієнтами з порушенням функції нирок.

Ліраглутид

У пацієнтів з порушенням функції нирок експозиція ліраглутиду була нижчою, у порівнянні з людьми 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 із термінальної стадією захворювання нирок, що вимагала гемодіалізу, спостерігалось 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 % нижче, 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 волонтерами 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 менше на 13–23 %, ніж у здорових людей. 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 у дітей та підлітків 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, 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 реакціями запалення легкого ступеня тяжкості.

Дослідження з оцінки канцерогенності, мутагенності або порушення фертильності при застосуванні комбінації інсуліну деглюдек з ліраглутидом не проводилися. Наведені нижче дані отримані 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 інсуліну людини.

Ліраглутид

За результатами доклінічних досліджень фармакологічної безпеки, токсичності повторних доз або генотоксичності не виявлено загрози для безпеки людини. В ході досліджень канцерогенності тривалістю 2 роки у щурів і мишей спостерігалось утворення не смертельних С-клітинних пухлин щитоподібної залози. У щурів не було визначено дозу, яка не викликає видимих небажаних ефектів. Такі 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. Схоже, що 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 середині періоду вагітності призводило до зменшення маси тіла самок і уповільнення розвитку плода з неясним впливом на ребра у щурів і порушення скелету у кролів. При застосуванні найбільшої дози ліраглутиду у щурів спостерігалось 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 або зменшенням утворення молока у матерів внаслідок меншого споживання калорій.

Показання

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

Протипоказання

Повышенная чувствительность к действующим веществам или другим компонентам, указанным в списке вспомогательных веществ.

Особые меры безопасности

Предварительно наполненная шприц-ручка предназначена для использования с одноразовыми иглами НовоТвист или НовоФайн длиной до 8 мм калибром 32G.

Предварительно наполненная шприц-ручка предназначена только для индивидуального использования.

Ксалтофай нельзя использовать, если раствор не прозрачен и не бесцветен.

Ксалтофай нельзя использовать, если он был заморожен.

Для каждой инъекции всегда необходимо использовать новую иглу. Используемые иглы нельзя применять вторично. После каждой инъекции пациент должен выбрасывать использованную иглу.

При закупорке иглы пациент должен придерживаться рекомендаций, приведенных ниже.

Неиспользованное лекарственное средство или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

См. раздел подробную инструкцию по использованию шприц-ручки лекарственного средства, сопровождающего лекарственное средство.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Фармакодинамическое взаимодействие

Исследования взаимодействия лекарственного средства Ксалтофай с другими лекарствами не проводились.

Ряд веществ нарушают метаболизм глюкозы и могут потребовать коррекции дозы лекарственного средства Ксалтофай.

Вещества способны приводить к уменьшению потребности во лекарственном средстве Ксалтофай: противодиабетические лекарственные средства, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), блокаторы бета-адренорецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), салицилаты, анаболические стероиды и сульфонамиды.

Вещества, способные приводить к увеличению потребности во лекарственном средстве Ксалтофай: пероральные контрацептивы, тиазиды, глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, симпатомиметики, гормоны роста и даназол.

Блокаторы бета-адренорецепторов способны маскировать симптомы гипогликемии.

Октреотид/ланреотид могут приводить как к увеличению, так и уменьшению потребности во лекарственном средстве Ксалтофай.

Алкоголь может усугублять или уменьшать гипогликемический эффект действия лекарственного средства Ксалтофай.

Фармакокинетическое взаимодействие

Данные экспериментов *in vitro* свидетельствуют о том, что возможность фармакокинетического взаимодействия лекарств, метаболизм которых связан с CYP и связыванием с белками плазмы крови, очень низка как для лираглутида, так и для инсулина деглюдек.

Небольшая задержка опорожнения желудка, наблюдаемая при применении лираглутида, может влиять на всасывание одновременно введенных пероральных лекарственных средств. Исследования взаимодействия лекарств не показали ни одной клинически значимой задержки всасывания.

Варфарин и другие производные кумарина

Исследования взаимодействия не проводились. Нельзя исключить возможность клинически значимого взаимодействия со слаборастворимыми действующими веществами или действующими веществами с узким терапевтическим индексом, такими как варфарин. После начала лечения лекарственным средством Ксалтофай пациентам, принимающим варфарин или другие производные кумарина, рекомендуется более частый контроль МНО (международное нормализованное отношение).

Парацетамол

Лираглутид не вызывал изменения общей экспозиции парацетамола после однократной дозы 1000 мг. C_{max} (максимальная концентрация) парацетамола уменьшалась на 31%, а медиана t_{max} (время до достижения максимальной концентрации) увеличивалась до 15 минут. При одновременном применении с парацетамолом коррекция дозы не требуется.

Аторвастатин

Лираглутид не вызывал клинически существенного изменения общей экспозиции аторвастатина после однократного применения аторвастатина в дозе 40 мг. Таким образом, при одновременном применении аторвастатина с лираглутидом коррекция дозы аторвастатина не требуется. При одновременном применении аторвастатина и лираглутида C_{max} аторвастатина уменьшалась на 38%, а медиана t_{max} увеличивалась от 1 до 3 часов.

Гризеофульвин

Лираглутид не викликав клінічно значущої зміни загальної експозиції гризеофульвину після однократного застосування гризеофульвину в дозі 500 мг. С_{max} гризеофульвину збільшувалася на 37%, в той час як медіана t_{max} залишалася незмінною. Корекція дози гризеофульвину та інших речовин з низькою розчинністю та високою проникністю не потрібна.

Дигоксин

Однократне застосування дигоксину в дозі 1 мг одночасно з лираглутидом призводило до зменшення AUC (площа під кривою) дигоксину на 16%; С_{max} зменшувалося на 31%. Медіана часу до досягнення максимальної концентрації дигоксину (t_{max}) збільшувалася від 1 до 1,5 години. Таким чином, корекція дози дигоксину не потрібна.

Лізіноприл

Однократне застосування лізіноприлу в дозі 20 мг одночасно з лираглутидом призводило до зменшення AUC лізіноприлу на 15%; С_{max} знижалося на 27%. При застосуванні лираглутиду медіана t_{max} лізіноприлу збільшувалася від 6 годин до 8 годин. Виходячи з цих результатів, корекція дози лізіноприлу не потрібна.

Пероральні контрацептиви

Лираглутид викликав зменшення С_{max} етинилестрадіолу та левоноргестрелу на 12% та 13% відповідно після однократної дози кожного з цих пероральних протизачаткових препаратів. Застосування лираглутиду призводило до зменшення t_{max} обох речовин на 1,5 години. Клінічно важливий вплив на загальну експозицію як етинилестрадіолу, так і левоноргестрелу не спостерігалося. Таким чином, очікується, що при одночасному застосуванні протизачаткових препаратів з лираглутидом 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 призвести до уповільнення одужання від 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 рота і втрату апетиту, а також запах ацетону з рота.

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

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 лікування комбінацією піоглітазону з лікарським засобом Ксалтофай. При застосуванні такої комбінованої терапії необхідно спостерігати за станом пацієнта на предмет виникнення у нього ознак і симптомів серцевої недостатності, збільшення ваги і набряків. У разі будь-якого погіршення функції серця лікування піоглітазоном слід припинити.

Порушення зору

Інтенсифікація терапії інсуліном, який є складовою лікарського засобу Ксалтофай, із швидким поліпшенням глікемічного контролю може супроводжуватися тимчасовим погіршенням діабетичної ретинопатії, але довготривале покращення глікемічного контролю призводить до зменшує ризик прогресування діабетичної ретинопатії.

Утворення антитіл

Застосування лікарського засобу Ксалтофай може спричинити утворення антитіл до інсуліну деглюдек та/або ліраглутиду. В рідких випадках присутність 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 випадку 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 (такі 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 кишківника і діабетичний гастропарез

Досвід застосування лікарського засобу Ксалтофай пацієнтам із запальним захворюванням кишківника 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 повинні вживати заходи 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 інструкція 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.

Дослід 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.

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 механізмами).

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

Застосування у період вагітності або годування груддю

Беременность

Клинический опыт применения лекарственного средства Ксалтофай, инсулина деглюдек или лираглутида беременным женщинам отсутствует. Если пациентка стремится забеременеть или становится беременной, лечение лекарственным средством Ксалтофай следует прекратить.

Исследования репродуктивной функции на животных с применением инсулина деглюдек не выявили никакой разницы между инсулином деглюдек и инсулином человека относительно эмбриотоксичности и тератогенности. Исследования лираглутида на животных показали наличие репродуктивной токсичности (см. «Доклинические данные по безопасности») выше. Потенциальный риск для человека неизвестен.

Кормление грудью

Клинический опыт применения лекарственного средства Ксалтофай в период кормления грудью отсутствует. Неизвестно, проникает ли инсулин деглюдек или лираглутид в грудное молоко. В связи с недостатком опыта, Ксалтофай не следует применять в течение периода кормления грудью.

У крыс инсулин деглюдек проникал в молоко; его концентрация в молоке была меньше, чем в плазме крови. Исследование на животных продемонстрировало низкую степень поступления лираглутида и близких ему по структуре метаболитов в молоко. Доклинические исследования применения лираглутида показали связанное с лечением замедление неонатального роста у сосудов крыс (см. «Доклинические данные по безопасности») выше.

Фертильность

Клинический опыт применения лекарственного средства Ксалтофай в контексте изучения фертильности отсутствует.

Исследования на животных относительно применения инсулина деглюдек не оказали никакого нежелательного влияния на фертильность. Кроме незначительного уменьшения числа живых зародышей, исследования на животных с применением лираглутида не выявили никаких свидетельств о вредном влиянии на фертильность.

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 пропустили 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 заповнена 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 агоністу рецепторів ГПП-1 тривалої дії.

Рекомендовано здійснювати ретельний контроль рівня глюкози крові при переході та протягом наступних тижнів .

Перехід від терапії із застосуванням базального інсуліну

Перед початком лікування лікарським засобом Ксалтофай, застосування базального інсуліну слід припинити. При переході від терапії із застосуванням базального інсуліну 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. Рекомендовано здійснювати ретельний контроль рівня глюкози крові при переході та протягом наступних 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 важкого ступеня тяжкості необхідно посилити контроль рівня глюкози 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 легкою або помірною тяжкістю порушення функції печінки. Необхідно посилити контроль рівня глюкози 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 у дітей 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, у плече або у живіт. Щоб зменшити ризик розвитку ліподистрофії, 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 заповненої шприц-ручки (див. розділ «Особливі заходи безпеки».).

Пацієнтів слід проінструктувати про необхідність завжди використовувати нову голку. Повторне використання інсулінових голок підвищує ризик закупорки голок, що може призвести до введення недостатньої дози або до введення надмірної дози лікарського засобу. У разі закупорювання голки пацієнт повинен дотримуватися рекомендацій, наведених в інструкція 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 у різних популяціях надана у розділах «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакодинаміка».

Інструкція з використання шприц-ручки лікарського засобу Ксалтофай 100 ОД/мл + 3,6 мг/мл, розчин для ін'єкцій.

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

Не застосовуйте шприц-ручку, доки лікар або медсестра не навчать вас правильно користуватися нею.

Почніть із перевірки маркування на своїй шприц-ручці, щоб переконатися, що вона містить саме Ксалтофай 100 ОД/мл + 3,6 мг/мл, після чого уважно перегляньте наступні ілюстрації, щоб ознайомитися з різними частинами Вашої шприц-ручки та голкою.

Якщо Ви сліпі або слабкий зір і не бачите цифри на лічильнику дози, не використовуйте шприц-ручку без сторонньої допомоги. Зверніться за допомогою до людини з нормальним зором, яка навчилася правильно користуватися попередньо наповненою шприц-ручкою з лікарським засобом Ксалтофай.

Ксалтофай є лікарським засобом, що містить інсулін деглюдек та ліраглутид. Ксалтофай вводиться із "кроком дози". Один крок дози містить 1 одиницю інсуліну деглюдек та 0,036 мг ліраглутиду.

Ваша наповнена шприц-ручка обладнана селектором дози. Вона містить 3 мл лікарського засобу Ксалтофаю у вигляді розчину. Шприц-ручка дозволяє здійснити введення наступних доз:

- один крок дози;
- до 50 кроків дози максимум (що відповідає 50 одиницям інсуліну деглюдек + 1,8 мг ліраглутиду).

Ваша шприц-ручка дозволяє вводити дози порціями одного кроку дози.

Не рахуйте свою дозу. Набране 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, позначені таким символом, тому що вони є важливими для безпечного застосування шприц-ручки.

1. Підготуйте свою шприц-ручку з новою голкою.

- Перевірте назву та кольорову етикетку на своїй шприц-ручці, щоб переконатися, що вона містить саме Ксалтофай. Це особливо важливо, якщо

ви приймаєте не один ін'єкційний засіб.

- Прийом невідповідного лікарського засобу може зашкодити вашому здоров'ю.
- Зніміть колпачок шприца.
- Упевніться, що розчин у вашій шприц-ручці є прозорим і безбарвним. Подивіться через вікно шприц-ручки. Якщо розчин мутний, не використовуйте шприц-ручку.
- Візьміть нову іглу, відірвіть бумажну наклейку.
- Надягніть голку на шприц-ручку. Переверніть іглу, доки вона не щільно триматиметься на шприц-ручці.
- Зніміть зовнішній колпачок голки та залиште його для подальшого використання. Після ін'єкції він знадобиться, щоб безпечно зняти іголку зі шприц-ручки.
- Зніміть внутрішній колпачок іголки та викиньте його. Якщо ви спробуєте надіти його назад, ви можете випадково вколотись голкою.
- На кінчику голки може виникнути крапля розчину. Це нормально, але Ви все ж таки повинні провести перевірку лікарського засобу, що надходить зі шприц-ручки струму.

Не надягайте нову іглу на шприц-ручку, доки ви не будете готові зробити ін'єкцію.

*** - Завжди використовуйте нову іглу для кожної ін'єкції. Це дозволить запобігти закупорюванню голок, загрознення, інфікування та введення неправильної дози.**

*** - Ніколи не використовуйте іглу, якщо вона погнута або пошкоджена.**

2. Перевірте струм лікарського засобу із шприц-ручки.

- Перевірте селектор дози на два кроки. Перевірте, чи лічильник дози показує "2".
- Лічильник дози та показник дози покажуть скільки кроків дози лікарського засобу Ксалтофай Ви набираєте.
- Тримайте шприц-ручку голкою вгору.

Легко постукайте по верхній частині шприц-ручки кілька разів, щоб усі бульбашки повітря піднялися нагору.

Натисніть пускову кнопку і утримуйте її в такому положенні, доки счетчик дози не повернеться до нуля.

Позначка "0" повинна бути розташована проти вказівника дози.

На кінчику голки має з'явитися крапля розчину.

На кінчику іголки може залишатися невелика крапля розчину, але не буде введена під час ін'єкції.

Якщо крапля розчину на кінчику голки не з'явилася, повторіть етапи 2А-2С до шести разів. Якщо крапля розчину не з'явилася, замініть іголку і знову повторіть етапи 2А – 2С.

Якщо крапля розчину на кінчику голки так і не з'являється, викиньте шприц-ручку та використовуйте нову.

*** Перед шкірною ін'єкцією завжди переконайтеся, що на кінчику іголки з'являється крапля розчину. Це гарантує надходження розчину.**

Якщо крапля не з'являється, Вам не вдасться ввести лікарський засіб, навіть якщо лічильник дози буде рухатися. Це може свідчити, що ігла закупорена або пошкоджена.

*** Важливо завжди перед шкірною ін'єкцією перевіряти струм лікарського засобу із шприц-ручки.** Якщо ви не перевірите струм розчину із шприц-ручки, ви можете ввести недостатню кількість лікарського засобу або не ввести його зовсім. Це може призвести до високого рівня цукру в крові.

3. Виберіть дозу.

- Перевірте селектор дози, щоб вибрати потрібну дозу.**

Лічильник дози показує дозу на етапі дози.

Якщо ви встановили неправильну дозу, можна повернути селектор дози вперед або назад, доки не виберете правильну дозу.

Максимальна доза на шприц-ручці становить 50 кроків дози.

Селектор дози дозволяє змінювати кількість кроків.

Тільки лічильник дози та показчик дози покажуть кількість кроків у вибраній дозі.

Можна набрати до 50 кроків на одну дозу. Якщо у вашій шприц-ручці міститься менше 50 кроків дози, лічильник зупиниться на позначці тієї кількості кроків

доза, що залишилися.

Коли селектор дози повертають вперед, назад або коли вибрана доза перевищує кількість кроків дози, що залишилася в шприц-ручці, Ви чуєте різне клацання. Не рахуйте кількість клацань.

*** Перед кожною ін'єкцією лікарського засобу завжди подивіться на лічильник дози та на показчик дози, щоб перевірити, скільки кроків дози Ви вибрали.**

Не рахуйте кількість клацань шприц-ручки. Якщо ви наберете та введете неправильну дозу, рівень цукру в крові може стати занадто високим або низьким.

Не орієнтуйтеся на показники шкали шприц-ручки, оскільки вона показує лише приблизну кількість розчину, що залишився у Вашій шприц-ручці.

- Шкала шприц-ручки показує приблизну кількість розчину, що залишився у Вашій шприц-ручці.
- Щоб точно визначити скільки залишилося розчину, застосуйте лічильник дози.

Для цього поверніть селектор дози до зупинки лічильника.

Якщо лічильник показує "50", у Вашій шприц-ручці залишилося не менше 50 кроків дози. Якщо він показує цифру менше 50, то це і є кількість кроків дози, що залишилася у Вашій шприц-ручці.

- Якщо Вам потрібно більше лікарського засобу, ніж залишилося в шприц-ручці, Ви можете ввести необхідну дозу, використовуючи дві шприц-ручки.

*** Якщо ви розподіляєте потрібну дозу таким чином, будьте дуже уважні при її розрахунку.**

Якщо Ви не впевнені, введіть повну дозу за допомогою нової шприц-ручки. Якщо ви неправильно розподілите потрібну вам дозу, ви введете занадто мало або занадто багато лікарського засобу. Це може призвести до надто високого або надто низького рівня цукру в крові.

4. Введіть необхідну дозу.

- Введіть голку під шкіру, як Вас навчив лікар або медсестра.
- Переконайтеся, що лічильник дози розташований у полі зору. Не торкайтеся пальцями, оскільки це може призвести до переривання ін'єкції.

- Натисніть пускову кнопку до упору та утримуйте її в такому положенні, доки лічильник дози не покаже "0".

Позначка "0" має бути чітко розташована проти покажчика дози. При цьому Ви можете почути чи відчутти клацання.

Після того, як лічильник дози повернувся до позначки "0", не виймайте голку з-під шкіри та повільно порахуйте до 6.

- Якщо Ви витягнете голку раніше, Ви можете побачити струмінь розчину, що з кінчика голки. У такому разі буде введена не вся доза лікарського засобу і Вам потрібно частіше перевіряти рівень цукру у себе в крові.

Вважайте повільно.

- Вийміть голку з-під шкіри.
Якщо в місці ін'єкції з'явилася кров, натисніть трохи на це місце. Не треба терти цю ділянку.

Після завершення ін'єкції можна побачити краплю розчину на кінчику голки. Це нормально і не впливає на обсяг введеної дози.

*** Завжди слідкуйте за показаннями на лічильнику дози, щоб знати скільки кроків дози Ви ввели.** Утримуйте пускову кнопку, доки лічильник дози не покаже позначку "0". Якщо лічильник дози не повернувся до нуля, повну дозу лікарського засобу не було введено, 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, що використовується закупорена або пошкоджена.
- Це означає, що ви не отримали лікарський засіб, навіть якщо лічильник дози зрушив з тієї початкової дози, яку ви встановили.

Що робити з закупореною голкою?

Замініть голку, як зазначено в пункті 5, і повторіть усі етапи, починаючи з пункту 1 "Підготуйте свою шприц-ручку з новою голкою". Переконайтеся, що Ви встановили потрібну Вам дозу.

Ніколи не торкайтеся лічильника дози під час ін'єкції. Це може призвести до переривання ін'єкції.

5. Після завершення ін'єкції.

- Введіть кінчик голки всередину зовнішнього ковпачка голки, що лежить на плоскій поверхні, не торкаючись ні голки, ні зовнішнього ковпачка.
- Коли голка знаходиться всередині ковпачка, обережно надягніть на неї зовнішній ковпачок голки.
- Обережно викрутіть голку і викиньте її, дотримуючись вказівок Вашого лікаря або медсестри.
- Після кожної ін'єкції надягайте 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 та запобігти закупорюванню голок. Якщо голка закупорена, Ви взагалі не зможете ввести лікарський засіб.

Коли шприц-ручка порожня, викиньте її, знявши з неї голку відповідно до рекомендацій лікаря, медсестри, фармацевта або з офіційними місцевими вимогами.

*** Ніколи не намагайтеся надягати внутрішній ковпачок назад на голку. Ви можете вколоти голкою.**

*** Завжди після кожної ін'єкції знімайте голку зі шприц-ручки.**

Це дозволить запобігти закупорюванню голок, забруднення, інфікування, закінчення розчину та введення неправильної дози.

*** Важливо!**

- Завжди майте при собі запасну шприц-ручку та нові голки на випадок їхньої втрати або пошкодження.
- Завжди зберігайте свою шприц-ручку та голки у прихованому та недоступному для інших осіб, особливо для дітей, місці.
- Ніколи не давайте шприц-ручку іншим людям. Ваші ліки можуть зашкодити їх здоров'ю
- Ніколи не давайте голки іншим. Це може призвести до перехресного інфікування.
- Особи, які доглядають хворих, повинні бути дуже обережними при поводженні з використаними голками, щоб запобігти пошкодженню голкою та перехресному інфікуванню.

Догляд за шприц-ручкою.

- Не залишайте шприц-ручку в автомобілі або в іншому місці, де вона може перегрітися або переохолодитися.
- Не зберігайте шприц-ручку за температури понад 30 °C.
- Захищайте шприц-ручку від попадання на неї пилу, бруду або рідини
- Не мийте шприц-ручку, не занурюйте її в рідину та не змащуйте. При необхідності її можна очистити зволоженою тканиною з м'яким миючим засобом.
- Слідкуйте за тим, щоб Ваша шприц-ручка не падала та не билася об тверду поверхню.

Якщо вона падала або Ви сумніваєтеся у її роботі, приєднайте нову голку та перевірте струм лікарського засобу зі шприц-ручки перед тим, як зробити ін'єкцію.

- Не намагайтеся повторно 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 та підліткам 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 (в дозі від 0,5 до 1 мг) внутрішньом'язово чи підшкірно, 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 наведені побічні реакції, які пов'язані із застосуванням лікарського засобу Ксалтофай і які наведені за системами органів, а також за частотою випадків їх виникнення. Категорії частоти визначені таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); зрідка ($\geq 1/10000$ 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 випадків	Побічна реакція на лікарський засіб
Порушення з боку імунної системи	Нечасто	Кропив'янка
	Нечасто	Гіперчутливість
	Неизвестно	Анафілактична реакція
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Очень часто	Гіпоглікемія
	Часто	Зниження апетиту
	Нечасто	Дегідратація

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Нудота, діарея, блювання, закріп, диспепсія, гастрит, біль у животі, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, здуття живота
	Нечасто	Відрижка, метеоризм
	Неизвестно	Панкреатит (включаючи некротичний панкреатит)
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
Загальні розлади і порушення у місці введення	Часто	Реакція в місці ін'єкції
	Неизвестно	Периферичний набряк
Показники лабораторних досліджень	Часто	Підвищення рівня ліпази
	Часто	Підвищення рівня амілази
	Нечасто	Підвищення частоти серцевих скорочень

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, бліду холодну шкіру, 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 ознак і симптомів, таких 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 закріп, 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.

Ліподистрофія

У місці ін'єкції може виникати ліподистрофія (включаючи ліпогіпертрофію, ліпоатрофію). Постійна зміна місця ін'єкції в межах одної ділянки введення лікарського засобу сприяє зменшенню ризику виникнення таких реакцій.

Підвищена частота серцевих скорочень

В ході клінічних досліджень лікарського засобу Ксалтофай спостерігалось 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 спостерігалось довготривалого клінічно значущого впливу підвищеної частоти серцевих скорочень на ризик виникнення кардіоваскулярних явищ (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

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

Після першого використання: лікарський засіб можна зберігати протягом 21 дня при температурі не вище 30 °C або у холодильнику (при температурі 2–8°C). Лікарський засіб слід утилізувати через 21 день після першого використання. Не заморожувати. Для захисту від дії сонячного світла зберігати шприц-ручку з надітим ковпачком.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

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 заповненій багатодозовій одноразовій шприц-ручці в картонній коробці. По 5 попередньо наповнених шприц-ручок в картонній коробці

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

А/Т Ново Нордіск.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Ново Алле, Багсваерд, 2880, Данія.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).