

Состав

действующие вещества: инсулин деглюдек, лираглутид;

1 мл раствора содержит 100 ЕД инсулина деглюдек* и 3,6 мг лираглутида*.

1 предварительно заполненная шприц-ручка содержит 3 мл, что эквивалентно 300 ЕД инсулина деглюдек и 10,8 мг лираглутида;

другие составляющие: глицерин, фенол, цинка ацетат, кислота хлористоводородная (для коррекции рН), натрия гидроксид (для коррекции рН), вода для инъекций.

*Произведены по технологии рекомбинантной ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*.

Лекарственная форма

Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачный, бесцветный, изотонический раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Лекарственные средства, применяемые при сахарном диабете. Инсулины и аналоги длительного действия для инъекций.

Код АТХ А10А Е56.

Фармакодинамика

Механизм действия

Ксалтофай представляет собой комбинированное лекарственное средство, состоящее из инсулина деглюдек и лираглутида, механизмы действия которых дополняют друг друга, улучшая гликемический контроль.

Инсулин деглюдек – базальный инсулин, который после подкожной инъекции образует растворимый мультигексамер. В результате формируется депо, из которого инсулин деглюдек непрерывно и медленно всасывается в кровоток, что влечет за собой ровный и устойчивый эффект снижения уровня глюкозы в крови с низкой ежедневной вариабельностью действия инсулина.

Инсулин деглюдек специфически связывается с рецептором инсулина человека, обеспечивая такой же фармакологический эффект, что и инсулин человека.

Сахароснижающий эффект инсулина деглюдек заключается в содействии поглощению глюкозы после связывания инсулина с рецепторами мышечных и жировых клеток, а также в одновременном угнетении выделения глюкозы из печени.

Лираглутид является аналогом глюкагонообразного пептида-1 (ГПП-1) с последовательностью аминокислот, что на 97% гомологическая ГПП-1 человека, он связывается с рецептором ГПП-1 (ГПП-1R) и активирует его.

Пролонгированное действие введенного подкожно лираглутида обусловлено тремя механизмами: самоассоциацией, замедляющей всасывание, связыванием с альбумином крови и повышенной устойчивостью к действию ферментов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) и нейтральной эндопептиды. .

Действие лираглутида происходит за счет специфического взаимодействия с рецепторами ГПП-1 и способствует улучшению гликемического контроля путем снижения уровней глюкозы в крови натощак и после еды. Лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает чрезмерно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым путем. Таким образом, когда уровень глюкозы в крови высок, происходит стимулирование секреции инсулина и угнетение секреции глюкагона. И наоборот, при гипогликемии лираглутид ослабляет секрецию инсулина и не препятствует секреции глюкагона. Кроме того, механизм снижения уровня глюкозы в крови также обусловлен незначительной задержкой опорожнения желудка. Лираглутид снижает массу тела и уменьшает массу жировой ткани благодаря механизмам, включающим уменьшение ощущения голода и снижение потребления энергии.

ГПП-1 является фактором аппетита и потребления пищи, однако точный механизм его действия пока не выяснен полностью. В ходе исследований на животных периферийное введение лираглутида приводило к поглощению препарата специфическими участками головного мозга, задействованными в процессах регуляции аппетита, в которых лираглутид из-за специфической активации ГПП-1R усиливал сигналы насыщения и ослаблял сигналы голода, тем самым вызывая уменьшение.

Рецепторы ГПП-1 представлены также в специфических участках сердца, сосудов, иммунной системы и почек. В экспериментальных моделях атеросклероза на мышцах лираглутид предотвращал дальнейшее развитие аортальной бляшки и снижал степень воспаления в бляшке. Кроме того, лираглутид благоприятно влиял на липиды плазмы крови. Лираглутид не уменьшал размер уже имеющихся бляшек.

Фармакодинамические эффекты

Ксалтофай имеет стабильный фармакодинамический профиль с длительностью действия, что является результатом комбинированного действия инсулина деглюдек и лираглутида, что позволяет Ксалтофай применять один раз в сутки в любое время независимо от приема пищи. Ксалтофай улучшает гликемический контроль путем устойчивого снижения уровней глюкозы в крови натощак и после всех приемов пищи.

Снижение уровня глюкозы после приема пищи было подтверждено в ходе вспомогательного исследования продолжительностью 4 ч после стандартизированного приема пищи у пациентов с неудовлетворительным контролем при применении монотерапии метформином или его комбинации с пиоглитазоном. Ксалтофай приводил к более значительному снижению уровня глюкозы в плазме крови после приема пищи (средний уровень за 4 часа), чем инсулин деглюдек. Результаты применения лекарственного средства Ксалтофай и лираглутида были одинаковыми.

Клиническая эффективность и безопасность

Безопасность и эффективность лекарственного средства Ксалтофай оценивались в ходе рандомизированных 6 контролируемых исследований фазы 3 в параллельных группах с участием различных популяций пациентов с диабетом 2-го типа в зависимости от предыдущей противодиабетической терапии. Терапия препаратами сравнения включала применение базального инсулина, агонистов рецепторов ГПП-1, плацебо и базально-болюсного режима. Испытание длилось 26 недель с рандомизацией от 199 до 833 пациентов для приема лекарственного средства Ксалтофай. Одно исследование было дальше продлено до 52 недель. Во всех исследованиях начальная доза лекарственного средства определялась согласно инструкции по медицинскому применению; и дважды в неделю производилось титрование дозы лекарственного средства Ксалтофай (см. таблицу 1). Такой же алгоритм титрования дозы использовался и при применении препаратов сравнения базальных инсулинов. В ходе 5 исследований Ксалтофай продемонстрировал клинически и статистически значимое улучшение гликемического контроля против препаратов сравнения по уровню гликозилированного гемоглобина A1c (HbA1c), в то время как в одном исследовании было продемонстрировано одинаковое снижение HbA1c в обеих группах лечения.

Таблица 1. Титрование дозы лечебного средства Ксалтофай.

Уровень глюкозы в плазме крови перед завтраком*,		Коррекция дозы (два раза в неделю) Ксалтофай (шаги дозы)
ммоль/л	мг/дл	
< 4,0	< 72	-2
4,0-5,0	72-90	0
> 5,0	> 90	+2

* - уровни глюкозы, измеренные пациентом самостоятельно. В ходе исследования применения лекарственного средства Ксалтофай, которое добавлялось к препаратам сульфонилмочевины, целевой уровень составлял 4,0-6,0 ммоль/л.

Гликемический контроль

Добавление к пероральным сахароснижающим лекарственным средствам.

Добавление лекарственного средства Ксалтофай к метформину или к комбинации метформина и пиоглитазоном в ходе рандомизированного контролируемого исследования открытого типа продолжительностью 26 недель позволило 60,4% пациентов, применявших Ксалтофай, достичь целевого уровня HbA1c <7% без подтверд. Эта доля пациентов была существенно больше, чем при применении инсулина деглюдек (40,9%; отношение шансов (ВШ): 2,28; $p < 0,0001$), и схожей с долей пациентов при применении лираглутида (57,7%; ВШ). : 1,13; $p = 0,3184$).

Ключевые результаты исследования представлены в таблице 2.

Частота случаев подтвержденной гипогликемии была ниже при применении лекарственного средства Ксалтофай, чем при применении инсулина деглюдек независимо от степени гликемического контроля.

Частота случаев тяжелой гипогликемии (определявшейся как эпизод, при котором существует потребность в помощи со стороны другого человека) на один пациенто-год экспозиции (доля пациентов в процентах) составляла 0,01 (2 из 825 пациентов) при применении лекарственного средства Ксалтофай, 0,01 (2 из 412 пациентов) при применении инсулина деглюдек и 0,00 (ни один из 412

пациентов) при применении лираглутида. Частота случаев ночной гипогликемии походила при применении лекарственного средства Ксалтофай и инсулина деглюдек.

Вообще пациенты, принимавшие Ксалтофай, имели меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, чем получавшие лираглутид. Это может являться следствием более медленного (по сравнению с монотерапией лираглутидом) увеличения дозы лираглутида как компонента лекарственного средства Ксалтофай в период начала лечения.

Уровень эффективности и безопасности лекарственного средства Ксалтофай оставался стабильным в течение периода до 52 недель лечения. Снижение показателя HbA1c от начального уровня до 52 недели лечения составило 1,84% при применении лекарственного средства Ксалтофай при рассчитанной разнице между группами лечения - 0,65% по сравнению с результатами применения лираглутида ($p < 0,0001$) и - 0,46% по сравнению с результатами применения инсулина деглюдек ($p < 0,0001$).

Масса тела уменьшилась на 0,4 кг с рассчитанной разницей между результатами лечения лекарственным средством Ксалтофай и инсулином деглюдек - 2,80 кг ($p < 0,0001$), а частота подтвержденных случаев гипогликемии оставалась на уровне 1,8 явления на один пациент-год экспозиции, что свидетельствует о значительном снижении общего риска подтвержденной гипогликемии по сравнению с применением инсулина деглюдек.

Применение лекарственного средства Ксалтофай совместно с сульфонилмочевинной или комбинацией сульфонилмочевины с метформином изучалось в ходе рандомизированного плацебо контролируемого двойно слепого исследования продолжительностью 26 недель.

Ключевые результаты исследования представлены в таблице 2.

Частота случаев тяжелой гипогликемии на один пациент-год экспозиции (доля пациентов в процентах) составляла 0,02 (2 из 288 пациентов) при применении лекарственного средства Ксалтофай и 0,00 (ни один из 146 пациентов) при применении плацебо.

Таблица 2. Результаты спустя 26 недель. Добавление к пероральным сахароснижающим лекарственным средствам.

	Добавление к метформину ± пиоглитазон			Добавление к сульфонилмочевине ± метформин	
	Ксалтофай	Инсулин деглюдек	Лираглутид	Ксалтофай	Плацебо
N	833	413	414	289	146
HbA1c, %		8,3→6,9	8,3→7,0		7,9→7,4
Начало → конец исследования	8,3→6,4	- 1,44	- 1,28	7,9→6,4	- 0,46
Средняя смена	- 1,91	- 0,47AB	- 0,64AB	- 1,45	- 1,02AB
Рассчитанная разница		[- 0,58; - 0,36]	[- 0,75; - 0,53]		[- 1,18; - 0,87]
Пациенты (%), достигшие HbA1c < 7 %		65,1	60,4		28,8
Все пациенты	80,6	2,38B	3,26B	79,2	11,95B
Рассчитанный показатель отношения шансов		[1,78; 3,18]	[2,45; 4,33]		[7,22; 19,77]

Пациенты (%), достигшие HbA1c ≤ 6,5 %		47,5	41,1		12,3
Все пациенты	69,7	2,82B	3,98B	64,0	16,36B
Рассчитанный показатель отношения шансов		[2,17; 3,67]	[3,05; 5,18]		[9,05; 29,56]
Частота случаев подтвержденной гипогликемии* на один пациенто-год экспозиции (доля пациентов в %)	1,80 (31,9 %)	2,57 (38,6 %)	0,22 (6,8 %)	3,52 (41,7 %)	1,35 (17,1 %)
Рассчитанное соотношение		0,68AC	7,61B		3,74B
		[0,53; 0,87]	[5,17; 11,21]		[2,28; 6,13]
Масса тела, кг		87,4→89,0	87,4→84,4		89,3→88,3
Начало → конец исследования	87,2→86,7	1,6	- 3,0	87,2→87,7	- 1,0
Средняя смена	- 0,5	- 2,22AB	2,44B	0,5	1,48B
Рассчитанная разница		[- 2,64; - 1,80]	[2,02; 2,86]		[0,90; 2,06]

ГПН, ммоль/л		9,4→5,8	9,0→7,3		9,1→8,8
Начало → конец исследования	9,2→5,6	- 3,61	- 1,75	9,1→6,5	- 0,31
Средняя смена	- 3,62	- 0,17	- 1,76В	- 2,60	- 2,30В
Рассчитанная разница		[- 0,41; 0,07]	[- 2,0; - 1,53]		[- 2,72; - 1,89]
Доза в конце исследования					
Инсулин деглюдек, единиц	38	53	-	28	-
Лираглутид, мг	1,4	- 14,90АВ	1,8	1,0	-
Рассчитанная разница, доза инсулина деглюдек		[- 17,14; - 12,66]			

Зарегистрированы показатели перед началом, в конце лечения и их изменение. Последние зарегистрированные показатели переданы. 95% доверительный интервал указан в квадратных скобках ([]).

* - Подтвержденная гипогликемия определяется как тяжелая форма гипогликемии (эпизод, при котором требуется помощь со стороны другого человека) и/или легкая гипогликемия (уровень глюкозы в плазме крови $< 3,1$ ммоль/л, независимо от симптомов).

A - конечные точки с подтвержденным преимуществом лекарственного средства Ксалтофай по сравнению с препаратом сравнения;

B - $p < 0,0001$;

C - $p < 0,05$.

ГПН - уровень глюкозы в плазме крови натощак.

Переход от терапии агонистами рецепторов ГПП-1

В ходе рандомизированного исследования открытого типа продолжительностью 26 недель изучался переход с терапии агонистами рецепторов ГПП-1 на лечение лекарственным средством Ксалтофай по сравнению с применением неизменной терапии агонистами рецепторов ГПП-1 (дозировка по инструкции для медицинского применения) с участием пациентов с сахаром го типа с неудовлетворительным контролем при применении агониста рецепторов ГПП-1 и метформина (74,2%) или его комбинации с пиоглитазоном (2,5%), с сульфонилмочевинной (21,2%) или с обоими препаратами (2,1%) .

Ключевые результаты исследования представлены в таблице 3.

Частота случаев тяжелой формы гипогликемии на один пациенто-год экспозиции (доля пациентов в процентах) составляла 0,01 (1 из 291 пациента) при применении лекарственного средства Ксалтофай и 0,00 (ни один из 199 пациентов) при применении агонистов рецепторов ГПП-1.

Таблица 3. Результаты спустя 26 недель. Переход из терапии агонистами рецепторов ГПП-1

	Переход из терапии агонистом рецепторов ГПП-1 Ксалтофай	
	Ксалтофай	Агонист рецепторов ГПП-1
N	292	146
НbA1c, % Начало → конец исследования Средняя смена Рассчитана разница	7,8→6,4 -1,3	7,7→7,4 -0,3 -0,94AB[-1,11; -0,78]
Пациенты (%), достигшие НbA1c < 7 % Все пациенты Рассчитанный показатель отношения шансов	75,3	35,6 6,84B [4,28; 10,94]
Пациенты (%), достигшие НbA1c ≤ 6,5 % Все пациенты Рассчитанный показатель отношения шансов	63,0	22,6 7,53B [4,58; 12,38]

<p>Частота случаев подтвержденной гипогликемии* на один пациенто-год экспозиции (доля пациентов в %)</p> <p>Рассчитанное соотношение</p>	<p>2,82 (32,0 %)</p>	<p>0,12 (2,8 %)</p> <p>25,36В</p> <p>[10,63; 60,51]</p>
<p>Масса тела, кг</p> <p>Начало → конец исследования</p> <p>Средняя смена</p> <p>Рассчитанная разница</p>	<p>95,6→97,5</p> <p>2,0</p>	<p>95,5→94,7</p> <p>-0,8</p> <p>2,89В [2,17; 3,62]</p>
<p>ГПН, ммоль/л</p> <p>Начало → конец исследования</p> <p>Средняя смена</p> <p>Рассчитанная разница</p>	<p>9,0→6,0</p> <p>-2,98</p>	<p>9,4→8,8</p> <p>-0,60</p> <p>-2,64В [-3,03; -2,25]</p>

Доза в конце исследования		
Доза агониста рецепторов ГПП-1 должна оставаться неизменной с начала исследования.	43	Розрахована різниця, доза інсуліну деглюдек
Инсулин деглюдек, единиц	1,6	
Лираглутид, мг		
Рассчитанная разница, доза инсулина деглюдек		

Зарегистрированы показатели перед началом, в конце лечения и их изменение. Последние зарегистрированные показатели переданы. 95% доверительный интервал указан в квадратных скобках ([]).

* Подтвержденная гипогликемия определяется как тяжелая форма гипогликемии (эпизод, при котором требуется помощь со стороны другого человека) и/или легкая гипогликемия (уровень глюкозы в плазме крови < 3,1 ммоль/л, независимо от симптомов).

A – конечные точки с подтвержденным преимуществом лекарственного средства Ксалтофай по сравнению с препаратом сравнения; $P < 0,001$.

Переход из терапии базальным инсулином

В ходе исследования продолжительностью 26 недель изучался переход из терапии инсулином гларгин (100 ЕД/мл) для лечения лекарственным средством

Ксалтофай по сравнению с интенсификацией применения инсулина гларгин пациентам с неудовлетворительным контролем при применении инсулина гларгин (20-50 единиц) и. Применяемая в ходе этого исследования максимально допустимая доза лекарственного средства Ксалтофай составляла 50 шагов, тогда максимальная доза инсулина гларгин не устанавливалась. У 54,3% пациентов, принимавших Ксалтофай, был достигнут целевой уровень HbA1c < 7% без подтвержденных эпизодов гипогликемии по сравнению с 29,4% пациентов, принимавших инсулин гларгин (отношение шансов: 3,24; $p < 0,001$).

Ключевые результаты исследования представлены в таблице 4.

Частота случаев тяжелой гипогликемии на один пациенто-год экспозиции (доля пациентов в процентах) составляла 0,00 (ни один из 278 пациентов) при применении лекарственного средства Ксалтофай и 0,01 (1 из 279 пациентов) при применении инсулина гларгин. Частота случаев ночной гипогликемии была значительно ниже при применении лекарственного средства Ксалтофай по сравнению с применением инсулина гларгин (рассчитанное отношение в зависимости от лечения: 0,17; $p < 0,001$).

В ходе второго исследования, которое было рандомизированным двойно слепым исследованием длительностью 26 недель с участием пациентов с неудовлетворительным контролем при применении базального инсулина (20-40 единиц) и монотерапии метформином или его комбинации с сульфонилмочевинной/глинидами. или инсулин деглюдек. Применение базального инсулина и сульфонилмочевины/глинидов было прекращено при рандомизации. Максимально допустимая дозировка составляла 50 шагов дозы лекарственного средства Ксалтофай и 50 единиц для инсулина деглюдек. У 48,7% пациентов, получавших Ксалтофай, был достигнут целевой уровень HbA1c < 7% без подтвержденных эпизодов гипогликемии. Эта доля была значительно больше, чем при применении инсулина деглюдек (15,6%; отношение шансов: 5,57; $p < 0,0001$).

Частота случаев тяжелой гипогликемии на один пациенто-год экспозиции (доля пациентов в процентах) составляла 0,01 (1 из 199 пациентов) при применении лекарственного средства Ксалтофай и 0,00 (ни один из 199 пациентов) при применении инсулина деглюдек. Частота случаев ночной гипогликемии походила при лечении лекарственным средством Ксалтофай и инсулином деглюдек.

Таблица 4. Результаты спустя 26 недель. Переход из терапии базальным инсулином.

	Переход из терапии инсулином гларгин (100 ЕД/мл)		Переход из терапии базальным инсулином [НПХ-инсулин (нейтральный протамин Хагедорна), инсулин детемир, инсулин гларгин]	
	Ксалтофай	Инсулин гларгин, без ограничения дозы	Ксалтофай	Инсулин деглюдек, максимальная разрешенная доза - 50 единиц
N	278	279	199	199
HbA1c, %				
Начало → конец исследования	8,4→6,6	8,2→7,1	8,7→6,9	8,8→8,0
Средняя смена	-1,81	-1,13	-1,90	-0,89
Рассчитана разница		-0,59AB [-0,74; -0,45]		-1,05AB [-1,25; -0,84]
Пациенты (%), достигшие HbA1c < 7%				
Все пациенты	71,6	47,0	60,3	23,1
Рассчитанный показатель отношения шансов		3,45B [2,36; 5,05]		5,44B [3,42; 8,66]

<p>Пациенты (%), достигшие HbA1c ≤6,5%</p> <p>Все пациенты</p> <p>Рассчитанный показатель отношения шансов</p>	55,4	30,8 3,29B [2,27; 4,75]	45,2	13,1 5,66B [3,37; 9,51]
<p>Частота случаев подтвержденной гипогликемии* на один пациенто-год экспозиции (доля пациентов в %)</p> <p>Рассчитанное соотношение</p>	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]
<p>Масса тела, кг</p> <p>Начало → конец исследования</p> <p>Средняя смена</p> <p>Рассчитана разница</p>	88,3→86,9	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				
Начало → конец исследования	8,9→6,1	8,9→6,1	9,7→6,2	9,6→7,0
Средняя смена	-2,83	-2,77	-3,46	-2,58
Рассчитанная разница		-0,01 [-0,35; 0,33]		-0,73С [-1,19; -0,27]
Доза в конце исследования				
Инсулин, единиц	41	66D	45	45
Лираглутид, мг	1,5	-	1,7	-
Рассчитана разница, доза базального инсулина		-25,47В [-28,90; 22,05]		-0,02 [-1,88; 1,84]

Зарегистрированы показатели перед началом, в конце лечения и их изменение. Последние зарегистрированные показатели переданы. 95% доверительный интервал указан в квадратных скобках ([]).

* - Подтвержденная гипогликемия определяется как тяжелая форма гипогликемии (эпизод, при котором требуется помощь со стороны другого человека) и/или легкая гипогликемия (уровень глюкозы в плазме крови < 3,1 ммоль/л, независимо от симптомов).

A - конечные точки с подтвержденным преимуществом лекарственного средства Ксалтофай по сравнению с препаратом сравнения;

B - $p < 0,0001$; $C_p < 0,05$;

D - средняя доза инсулина гларгин, применявшаяся перед началом исследования, составляла 32 единицы.

Результаты исследования продолжительностью 26 недель, в ходе которого изучалось применение лекарственного средства Ксалтофай по сравнению с лечением базально-болюсным режимом инсулинотерапии, включавшей базальный инсулин (инсулин гларгин 100 ЕД/мл) в комбинации с болюсным инсулином (инсулин аспарт) сахарным диабетом 2-го типа с неудовлетворительным контролем при применении инсулина гларгин и метформина, продемонстрировали схожее снижение уровня HbA1c в обеих группах лечения (средний показатель в обеих группах составлял от 8,2% до 6,7%). В обеих группах у 66-67% пациентов был достигнут уровень HbA1c < 7%. По сравнению с данными перед началом лечения наблюдалось уменьшение массы тела в среднем на 0,9 кг при применении лекарственного средства Ксалтофай и увеличение на 2,6 кг у пациентов, применявших базально-болюсный режим инсулинотерапии, причем рассчитанная разница в зависимости от лечения составляла -3,57 кг (95% доверительный интервал: -4,19; -2,95). Доля пациентов в процентах, у которых наблюдалась тяжелая гипогликемия или подтвержденная симптомная гипогликемия, составляла 19,8% в группе лекарственного средства Ксалтофай и 52,6% - в группе лечения с применением базально-болюсного режима инсулинотерапии, а рассчитанное отношение 11 (95% ДИ: 0,08-0,17). Суммарная суточная доза инсулина в конце исследования составила 40 единиц у пациентов, применявших Ксалтофай и 84 единицы (52 единицы базального инсулина и 32 единицы болюсного инсулина) у пациентов, получавших базально-болюсный режим инсулинотерапии.

Сердечно-сосудистая безопасность

Исследования по сердечно-сосудистым последствиям применения лекарственного средства Ксалтофай не проводились.

Лираглутид

Исследование "Результаты оценки сердечно-сосудистых последствий воздействия и действия лираглутида при диабете" было многоцентровым плацебоконтролируемым вдвойне слепым клиническим исследованием. 9340 пациентов были рандомизированным образом распределены по группам применения лираглутида (4668 пациентов) или плацебо (4672 пациента), в обеих группах препараты добавлялись к стандартной терапии, влияющей на уровень HbA1c и факторы сердечно-сосудистых (СС) рисков. Информация о первичных результатах или состоянии здоровья в конце исследования была получена в

отношении 99,7% и 99,6% участников исследования, рандомизированным образом распределенных по группам применения лираглутида или плацебо соответственно. Продолжительность периода наблюдения составляла не менее 3,5 лет и не более 5 лет. Когорта исследования включала пациентов в возрасте ≥ 65 лет ($n = 4329$) и ≥ 75 лет ($n = 836$) и пациентов с легким ($n = 3907$), умеренным ($n = 1934$) или тяжелым ($n = 224$) нарушением функции почек. Средний возраст пациентов составлял 64 года, а средний ИМТ (индекс массы тела) – 32,5 кг/м². Средняя продолжительность заболевания диабетом составляла 12,8 года.

Первичной конечной точкой исследования было время после рандомизации до появления первых серьезных побочных сердечно-сосудистых явлений (СПССЯ), а именно: смерти по причине СС патологии, нелетального инфаркта миокарда или нелетального инсульта. Применение лираглутида дало лучшие результаты в предотвращении СПССЯ по сравнению с плацебо/

При применении лираглутида по сравнению с плацебо при их добавлении в стандартную терапию наблюдалось снижение уровня HbA1c с начала исследования до 36-го месяца лечения [-1,16% по сравнению с -0,77%; рассчитана разница между группами лечения -0,40% (-0,45; -0,34)].

Инсулин деглюдек

Исследование "DEVOTE" было рандомизированным двойно слепым сосредоточенным на определенных явлениях клиническим исследованием длительностью 2 года с целью сравнения сердечно-сосудистой безопасности применения инсулина деглюдек и инсулина гларгин (100 ЕД/мл) у 7637 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа -сосудистых явлений

Первичной конечной точкой исследования было время после рандомизации до первого появления любого из трех серьезных побочных сердечно-сосудистых явлений (СПССЯ), определявшихся как смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, нелетальный инфаркт миокарда или нелетальный инсульт. Это исследование планировалось как исследование для доказывания не большего риска развития СПССЯ при применении инсулина деглюдек по сравнению с инсулином гларгином с учетом предварительно заданного порога отношения рисков (ВР) на уровне 1,3. Была подтверждена сердечно-сосудистая безопасность инсулина деглюдек по сравнению с инсулином гларгином [ВР: 0,91 (0,78; 1,06)].

В обеих группах лечения уровень HbA1c перед началом исследования составил 8,4%, а через 2 года \square 7,5% при применении как инсулина деглюдек, так и инсулина гларгин.

Секреция инсулина/функция бета-клеток

По сравнению с инсулином деглюдек Ксалтофай улучшает функцию бета-клеток, о чем свидетельствуют результаты измерения, полученные на модели гомеостаза для оценки функции бета-клеток. Улучшенная секреция инсулина по сравнению с инсулином деглюдек была продемонстрирована через 52 нед лечения у 260 пациентов с диабетом 2-го типа в ходе исследования со стандартизованным приемом пищи. Данные за период после 52 нед лечения отсутствуют.

Артериальное давление

У пациентов с неудовлетворительным контролем при применении монотерапии метформином или его комбинации с пиоглитазоном применение лекарственного средства Ксалтофай способствовало снижению среднего артериального систолического давления на 1,8 мм рт. ст. по сравнению с понижением на 0,7 мм рт. ст. при применении инсулина деглюдек и на 2,7 мм рт. ст. – лираглутиду. У пациентов с неудовлетворительным контролем при применении монотерапии сульфонилмочевинной или ее комбинации с метформином такое снижение составляло 3,5 мм рт. ст. при использовании лекарственного средства Ксалтофай и 3,2 мм рт. ст. при приеме плацебо. Разница не была статистически значимой. В ходе трех исследований с привлечением пациентов с неудовлетворительным контролем при применении базального инсулина систолическое АД снижалось на 5,4 мм рт. ст. при применении лекарственного средства Ксалтофай и 1,7 мм рт. ст. – при применении инсулина деглюдек при статистически значимой рассчитанной разности результатов между группами лечения -3,71 мм рт. ст. ($p=0,0028$); АД снижалось на 3,7 мм рт. ст. при применении лекарственного средства Ксалтофай по сравнению с 0,2 мм рт. ст. при применении инсулина гларгин при статистически значимой рассчитанной разности результатов между группами лечения -3,57 мм рт. ст. ($p<0,001$) и на 4,5 мм рт. ст. при применении лекарственного средства Ксалтофай по сравнению с 1,16 мм рт. ст. при применении инсулина гларгин 100 ЕД/мл вместе с инсулином аспарт при статистически значимой рассчитанной разности результатов между группами лечения -3,70 мм рт. ст. ($p=0,0003$).

Фармакокинетика

Вообще, фармакокинетика инсулина деглюдек и лираглутида при применении лекарственного средства Ксалтофай клинически значимо не отличалась по сравнению с отдельными инъекциями инсулина деглюдек и лираглутида.

Ниже приведена информация о фармакокинетических свойствах лекарственного средства Ксалтофай, если не указано, что представленные данные получены при

применении отдельно инсулина деглюдек или отдельно лираглутида.

Всасывание

Общая экспозиция инсулина деглюдек была одинаковой после введения лекарственного средства Ксалтофай и отдельного введения инсулина деглюдек, тогда как C_{max} была выше на 12%. Общая экспозиция лираглутида была одинаковой после введения лекарственного средства Ксалтофай и отдельного введения лираглутида, тогда как C_{max} была ниже на 23%. Такая разница считается клинически незначимой, поскольку начальная доза лекарственного средства Ксалтофай и его коррекция выбираются индивидуально в соответствии с целевой уровнем глюкозы в крови каждого отдельного пациента.

По результатам популяционного фармакокинетического анализа экспозиция инсулина деглюдек и лираглутида увеличивалась пропорционально дозе лекарственного средства Ксалтофай во всем диапазоне доз.

Фармакокинетический профиль лекарственного средства Ксалтофай позволяет вводить его один раз в сутки, а равновесная концентрация инсулина деглюдек и лираглутида достигается через 2-3 дня ежедневного введения лекарственного средства.

Деление

Инсулин деглюдек и лираглутид активно связываются с белками плазмы (99% и 98% соответственно).

Метаболизм

Инсулин деглюдек.

Распад инсулина деглюдек происходит подобно деградации инсулина человека; все образующиеся метаболиты неактивны.

Лираглутид

В течение 24 ч после введения однократной дозы [³H]-меченого лираглутида здоровым волонтерам, главным компонентом препарата в плазме крови оставался неизмененный лираглутид. Были обнаружены два второстепенных метаболита в плазме ($\leq 9\%$ и $\leq 5\%$ суммарной радиоактивно меченой дозы в плазме). Лираглутид метаболизируется аналогично крупным по размеру белкам, и никакой конкретный орган не является главным путем выведения из организма.

Вывод

Период полувыведения инсулина деглюдек из организма составляет около 25 часов, а лираглутида – примерно 13 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

По результатам популяционного фармакокинетического анализа, охватывавшего данные взрослых пациентов в возрасте до 83 лет, применявших Ксалтофай, возраст не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику лекарственного средства Ксалтофай.

Пол

По результатам популяционного фармакокинетического анализа данных пол не влиял клинически значимым образом на фармакокинетику лекарственного средства Ксалтофай.

Этническое происхождение

По результатам популяционного фармакокинетического анализа, охватывавшего данные пациентов европеоидной, негроидной, индийской, азиатской и испанской этнических групп, этническое происхождение не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику лекарственного средства Ксалтофай.

Нарушение функции почек

Инсулин деглюдек

Не выявлено различий в фармакокинетики инсулина деглюдек между здоровыми волонтерами и пациентами с нарушением функции почек.

Лираглутид

У пациентов с нарушением функции почек экспозиция лираглутида была ниже по сравнению с людьми с нормальной почечной функцией. У пациентов с легким (клиренс креатинина CrCl: 50-80 мл/мин), умеренным (CrCl: 30-50 мл/мин), тяжелым (CrCl < 30 мл/мин) нарушением функции почек и с терминальной стадией заболевания почек, что требовала гемодиализа, наблюдалось снижение экспозиции лираглутида на 33%, 14%, 27% и 26% соответственно.

Также в ходе клинического исследования продолжительностью 26 недель у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и с нарушением функции почек умеренной степени тяжести (CrCl: 30-59 мл/мин) экспозиция лираглутида была на 26% ниже, чем у других пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с

нормальной почечной функцией или легким нарушением функции почек.

Нарушение функции печени

Инсулин деглюдек.

Не выявлена разница в фармакокинетике инсулина деглюдек между здоровыми волонтерами и пациентами с нарушением функции печени.

Лираглутид

Фармакокинетика лираглутида оценивалась у пациентов с различной степенью нарушения функции печени в ходе исследования с применением однократных доз препарата. У пациентов с нарушением функции печени легкой или умеренной степени тяжести экспозиция лираглутида была меньше на 13-23%, чем у здоровых людей. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (> 9 баллов по шкале Чайлдапью) экспозиция была значительно меньше (44%).

Дети

Исследования применения лекарственного средства Ксалтофай у детей и подростков младше 18 лет не проводились.

Доклинические данные по безопасности

Программа доклинической разработки инсулина деглюдек/лираглутида включала в себя основные исследования комбинированной токсичности продолжительностью до 90 дней на единственном соответствующем требованиям виде животных (крысы линии Вистар) с целью получения данных для поддержки программы клинической разработки лекарственного средства. Локальную переносимость оценивали на кролях и свиньях.

По результатам исследований токсичности повторных доз, доклинические данные по безопасности показали отсутствие проблем безопасности для человека.

Реакции тканей в месте введения лекарственного средства, зарегистрированные в ходе двух исследований на кролях и свиньях соответственно, ограничивались реакциями воспаления легкой степени тяжести.

Исследования по оценке канцерогенной, мутагенной или нарушения фертильности при применении комбинации инсулина деглюдек с лираглутидом не проводились. Нижеприведенные данные получены в ходе исследований отдельно инсулина деглюдек и отдельно лираглутида.

Инсулин деглюдек

По результатам доклинических исследований фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, возможной канцерогенности и репродуктивной токсичности не выявлено угрозы безопасности человека.

Соотношение митогенной и метаболической активности инсулина деглюдек не отличается от инсулина человека.

Лираглутид

По результатам доклинических исследований фармакологической безопасности, токсичности повторных доз или генотоксичности не обнаружено угрозы безопасности человека. В ходе исследований канцерогенной продолжительностью 2 года у крыс и мышей наблюдалось образование несмертельных С-клеточных опухолей щитовидной железы. У крыс не была определена доза, не вызывающая видимых нежелательных эффектов. Такие опухоли не были обнаружены у обезьян, получавших лечение в течение 20 месяцев. Такие результаты применения лекарственного средства у грызунов вызваны негенотоксическим специфическим механизмом с участием рецепторов ГПП-1, к которому грызуны особенно чувствительны. Похоже, что релевантность таких последствий для организма человека низкая, однако ее нельзя исключить полностью. Не были обнаружены другие опухоли, связанные с лечением.

В ходе экспериментов на животных не было выявлено прямого вредного влияния на фертильность, однако при введении высоких доз отмечалось незначительное повышение ранней эмбриональной смертности. Применение лираглутида в середине периода беременности приводило к уменьшению массы тела самок и замедлению развития плода с неясным влиянием на ребра у крыс и нарушению скелета у кроликов. При наибольшей дозе лираглутида у крыс наблюдалось замедление роста новорожденных, которое оставалось и в течение периода после отлучения от материнского кормления. Неизвестно, чем именно вызвано такое замедление роста крыс - уменьшением потребления ими материнского молока вследствие непосредственного влияния ГПП-1 или уменьшением образования молока у матерей вследствие меньшего потребления калорий.

Показания

Лекарственное средство Ксалтофай применяют при недостаточно контролируемом сахарном диабете II типа у взрослых с целью улучшения гликемического контроля как дополнение к диете, физическим упражнениям и другим пероральным лекарственным средствам для лечения сахарного диабета.

Противопоказания

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

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 вызывал клинически существенного изменения общей экспозиции гризеофульвина после однократного применения гризеофульвина в дозе 500 мг. C_{max} гризеофульвина увеличивалась на 37%, в то время как медиана t_{max} оставалась неизменной. Коррекция дозы гризеофульвина и других веществ со слабой растворимостью и высокой проницаемостью не требуется.

Дигоксин

Однократное применение дигоксина в дозе 1 мг одновременно с лираглутидом приводило к уменьшению AUC (площадь под кривой) дигоксина на 16%; C_{max} уменьшалось на 31%. Медиана времени до достижения максимальной концентрации дигоксина (t_{max}) увеличивалась от 1 до 1,5 часа. Таким образом, коррекция дозы дигоксина не требуется.

Лизиноприл

Однократное применение лизиноприла в дозе 20 мг одновременно с лираглутидом приводило к уменьшению AUC лизиноприла на 15%; C_{max} снижалось на 27%. При применении лираглутида медиана t_{max} лизиноприла увеличивалась от 6 часов до 8 часов. Исходя из этих результатов, коррекция дозы лизиноприла не требуется.

Пероральные контрацептивы

Лираглутид вызывал уменьшение C_{max} этинилэстрадиола и левоноргестрела на 12% и 13% соответственно после однократной дозы каждого из этих пероральных противозачаточных препаратов. Применение лираглутида приводило к уменьшению t_{max} обоих веществ на 1,5 часа. Клинически важное влияние на общую экспозицию как этинилэстрадиола, так и левоноргестрела не наблюдалось. Таким образом, ожидается, что при одновременном применении противозачаточных препаратов с лираглутидом контрацептивный эффект не нарушается.

Особенности применения

Ксалтофай не следует применять пациентам с сахарным диабетом 1-го типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Гипогликемия

Если доза лекарственного средства Ксалтофай больше необходимой, может развиваться гипогликемия. Пропуск приёма пищи или непредвиденная напряженная физическая деятельность может привести к развитию гипогликемии. При комбинированном применении с препаратами сульфонилмочевины риск развития гипогликемии можно снизить путем уменьшения дозы сульфонилмочевины. Наличие сопутствующих заболеваний почек, печени или заболеваний, поражающих надпочечник, гипофиз или щитовидную железу, может потребовать изменения дозы лекарственного средства Ксалтофай. У пациентов с существенным улучшением контроля уровня глюкозы (например, при интенсификации терапии) может наблюдаться изменение привычных предупредительных симптомов гипогликемии, о чем им следует сообщить. У пациентов с длительным диабетом привычные предупреждающие симптомы гипогликемии (см. раздел Побочные реакции) могут исчезнуть. Пролонгированное действие лекарственного средства Ксалтофай может привести к замедлению выздоровления гипогликемией.

Гипергликемия

Введение неподходящих доз и/или прекращение противодиабетической терапии может привести к развитию гипергликемии и, возможно, к возникновению гиперосмолярной комы. При прекращении лечения лекарственным средством Ксалтофай необходимо обеспечить соблюдение инструкций по применению альтернативных противодиабетических лекарств. Кроме того, возникновение сопутствующих заболеваний, особенно инфекционных, может привести к развитию гипергликемии и, таким образом, повлечь за собой увеличение потребности в противодиабетической терапии. Обычно первые симптомы гипергликемии развиваются постепенно, в течение нескольких часов или дней. Они включают жажду, повышенную частоту мочеотделения, тошноту, рвоту, сонливость, гиперемию и сухость кожи, сухость рта и потерю аппетита, а также запах ацетона изо рта.

При тяжелой форме гипергликемии следует рассмотреть возможность применения инсулина быстрого действия. При отсутствии лечения гипергликемические явления могут в конце концов привести к возникновению гиперосмолярной комы / диабетического кетоацидоза, которые могут быть смертельно опасными.

Комбинированное применение пиоглитазона с препаратами инсулина

Сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности при применении пиоглитазона в сочетании с препаратами инсулина, особенно у пациентов с факторами риска развития застойной сердечной недостаточности. Это следует учитывать, назначая лечение комбинацией пиоглитазона с лекарственным средством Ксалтофай. При применении такой комбинированной терапии необходимо наблюдать состояние пациента на предмет возникновения у него признаков и симптомов сердечной недостаточности, увеличения веса и отеков. В случае ухудшения функции сердца лечение пиоглитазоном следует прекратить.

Нарушение зрения

Интенсификация терапии инсулином, который является составной частью лекарственного средства Ксалтофай, с быстрым улучшением гликемического контроля может сопровождаться временным ухудшением диабетической ретинопатии, но длительное улучшение гликемического контроля приводит к уменьшению риска прогрессирования диабетической ретинопатии.

Образование антител

Применение лекарственного средства Ксалтофай может привести к образованию антител к инсулину деглюдек и/или лираглутиду. В редких случаях присутствие таких антител может потребовать коррекции дозы лекарственного средства Ксалтофай для предотвращения развития гипер- или гипогликемии. У очень небольшого числа пациентов лечение лекарственным средством Ксалтофай вызывало образование антител, специфичных к инсулину деглюдек, перекрестных антител к инсулину человека или антител к лираглутиду. Образование антител не сопровождалось понижением эффективности лекарственного средства Ксалтофай.

Острый панкреатит

При применении агонистов рецепторов ГПП-1, включая лираглутид, наблюдались случаи острого панкреатита. Пациентам следует поведать о характерных симптомах острого панкреатита. При подозрении на панкреатит лечение лекарственным средством Ксалтофай следует прекратить; в случае подтверждения диагноза острого панкреатита лечение лекарственным средством Ксалтофай восстанавливать не следует.

Побочные явления со стороны щитовидки

В ходе клинических исследований при применении агонистов рецепторов ГПП-1, в том числе лираглутида, сообщалось о случаях побочных явлений со стороны

щитовидной железы (такие как зоб), в частности у пациентов с уже имеющимся заболеванием щитовидной железы. В этой связи, таким пациентам Ксалтофай следует применять с осторожностью.

Воспалительное заболевание кишечника и диабетический гастропарез.

Опыт применения лекарственного средства Ксалтофай пациентам с воспалительным заболеванием кишечника и диабетическим гастропарезом отсутствует. В этой связи таким пациентам не рекомендуется принимать Ксалтофай.

Дегидратация

В ходе клинических исследований при применении агонистов рецепторов ГПП-1, в том числе лираглутида, входящего в состав лекарственного средства Ксалтофай, сообщалось о случаях возникновения признаков и симптомов дегидратации, включая нарушение функции почек и ОПН. Пациенты, применяющие лекарственное средство Ксалтофай, должны быть проинформированы о риске дегидратации, связанном с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, и должны принимать меры по предотвращению гиповолемии.

Предотвращение ошибочного применения лекарственного средства

Пациентов следует проинструктировать о необходимости всегда проверять надпись на этикетке шприц-ручки перед каждой инъекцией, чтобы избежать случайного перепутания лекарственного средства Ксалтофай с другими инъекционными противодиабетическими лекарствами.

Пациенты должны зрительно проверять на счетчике шприц-ручки количество единиц набранной дозы. Таким образом, условием самостоятельного введения лекарственного средства пациентами есть их способность прочитать цифры на счетчике дозы. Следует проинструктировать незрячих пациентов или пациентов со слабым зрением о необходимости всегда пользоваться помощью/поддержкой со стороны других людей с хорошим зрением, умеющих применять прибор для введения инсулина.

Чтобы предотвратить ошибочную дозировку и потенциальную передозировку, пациенты и медицинские специалисты не должны ни в коем случае применять другой шприц для набора лекарственного средства из картриджа предварительно наполненной шприц-ручки.

В случае укупорки иглы пациент должен придерживаться рекомендаций, приведенных в инструкции по использованию шприц-ручки лекарственного

средства.

Категории пациентов, не охваченных исследованиями

Исследования по переходу из терапии базальным инсулином в дозах < 20 и > 50 единиц для лечения лекарственного средства Ксалтофай не проводились.

Опыт лечения пациентов с сердечной недостаточностью класса IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) отсутствует, в связи с чем применение лекарственного средства Ксалтофай таким пациентам не рекомендуется.

Ксалтофай содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной дозе, поэтому это лекарственное средство считается практически не содержащим натрия.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

При гипогликемии способность пациента к концентрации внимания и скорость реакции могут ухудшиться. Это может быть рискованно в тех ситуациях, когда такие способности особенно важны (например, при управлении транспортными средствами или при работе с механизмами).

Пациентам необходимо рекомендовать принимать определенные меры, чтобы предотвратить развитие гипогликемии при управлении транспортными средствами. Это особенно важно для пациентов, у которых наблюдается снижение или отсутствие осознания угрожающих признаков гипогликемии или у которых наблюдаются частые эпизоды гипогликемии. В таких случаях следует рассмотреть вопрос о целесообразности вождения транспортных средств.

Применение в период беременности или кормления грудью

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 Ксалтофая 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.

Способ применения и дозы

Дозировка

Лекарственное средство Ксалтофай вводится подкожно один раз в день. Лекарственное средство Ксалтофай можно вводить в любое время в течение дня, желательно в одно и то же время.

Доза лекарственного средства Ксалтофай подбирается с учетом индивидуальных потребностей пациента. Рекомендуются оптимизировать гликемический контроль путем коррекции дозы в зависимости от уровня глюкозы в плазме крови натощак.

Коррекция дозы может потребоваться при изменении физической активности или привычного рациона питания пациента и при сопутствующих заболеваниях.

Пациентам, которые пропустили своевременное введение дозы препарата, рекомендуется сделать инъекцию сразу, как они об этом упомянули, после чего

вернуться в обычный режим введения – один раз в сутки. Интервал между инъекциями должен всегда составлять минимум 8 часов. Это касается также тех случаев, когда введение в одно и то же время суток невозможно.

Лекарственный препарат Ксалтофай применяется путем введения шагов дозы. Один шаг дозы содержит 1 единицу инсулина деглюдек и 0,036 мг лираглутида. Предварительно заполненная шприц-ручка обеспечивает введение от одного до пятидесяти шагов в одной инъекции с постепенным увеличением дозы на один шаг дозы. Максимальная суточная доза Ксалтофая составляет 50 шагов дозы (50 единиц инсулина деглюдек и 1,8 мг лираглутида). Счетчик на шприц-ручке показывает количество шагов дозы.

Добавление к пероральным сахароснижающим лекарственным средствам

Рекомендуемая начальная доза Ксалтофай составляет 10 шагов дозы (10 единиц инсулина деглюдек и 0,36 мг лираглутида).

Лекарственное средство Ксалтофай можно применять дополнительно к уже применяемым сахароснижающим лекарственным средствам. При одновременном применении лекарственного средства Ксалтофай и сульфонилмочевины следует уменьшить дозу сульфонилмочевины (см. раздел «Особенности применения»).

Переход от терапии агонистом рецепторов ГПП-1

Прежде чем начать лечение лекарственным средством Ксалтофай, применение агонистов рецепторов ГПП-1 следует прекратить. При переходе от терапии с применением агониста рецепторов ГПП-1 рекомендованная начальная доза лекарственного средства Ксалтофай составляет 16 шагов дозы (16 единиц инсулина деглюдек и 0,6 мг лираглутида) (см. раздел Фармакодинамика). Рекомендованную начальную дозу нельзя превышать. При переходе от лечения с применением агониста рецепторов ГПП-1 длительного действия (например, при введении один раз в неделю) необходимо учитывать его пролонгированное действие. Лечение Ксалтофай следует начинать в тот момент времени, когда предполагался прием агониста рецепторов ГПП-1 длительного действия. Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы крови при переходе и в течение следующих недель.

Переход от терапии с использованием базального инсулина

Перед началом лечения лекарственным средством Ксалтофай применение базального инсулина следует прекратить. При переходе от терапии с применением базального инсулина рекомендованная начальная доза лекарственного средства Ксалтофай составляет 16 шагов дозы (16 единиц

инсулина деглюдек и 0,6 мг лираглутида) (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакокинетика»). Рекомендованную начальную дозу нельзя превышать. Рекомендуется тщательный контроль уровня глюкозы крови при переходе и в течение следующих недель.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥65 лет). Лекарственное средство Ксалтофай можно применять пациентам пожилого возраста. Следует проводить более тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови и коррекцию дозы проводить индивидуально.

Нарушение функции почек. При применении лекарственного средства Ксалтофай пациентам с нарушением функции почек легкой, умеренной или тяжелой степени тяжести необходимо усилить контроль уровня глюкозы и обеспечить индивидуальную коррекцию дозы. Не рекомендуется применять препарат Ксалтофай пациентам с терминальной стадией заболевания почек (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени. Лекарственное средство Ксалтофай может применяться пациентам с легкой или умеренной тяжестью нарушения функции печени. Необходимо усилить контроль уровня глюкозы и обеспечить индивидуальную коррекцию дозы.

Не рекомендуется применять лекарственное средство Ксалтофай пациентам с тяжелым нарушением функции печени из-за содержания лираглутида (см. раздел «Фармакокинетика»).

Дети. Данные о применении лекарственного средства Ксалтофай у детей отсутствуют.

Способ ввода

Лекарственное средство Ксалтофай предназначено только для подкожного введения. Лекарственное средство Ксалтофай нельзя вводить внутривенно или внутримышечно.

Лекарственное средство Ксалтофай вводится подкожно путем инъекции в бедро, плечо или живот. Чтобы уменьшить риск развития липодистрофии, необходимо постоянно менять место инъекции даже в том же участке введения лекарственного средства. За дальнейшими инструкциями по применению лекарственного средства необходимо обратиться в раздел «Особые меры безопасности».

Лекарство Ксалтофай нельзя набирать шприцем из картриджа предварительно заполненной шприц-ручки (см. раздел «Особые меры безопасности».).

Пациентов следует проинструктировать о необходимости всегда использовать новую иглу. Повторное использование инсулиновых игл повышает риск закупорки игл, что может привести к введению недостаточной дозы или введению избыточной дозы лекарственного средства. При укупорке иглы пациент должен придерживаться рекомендаций, приведенных в инструкции по использованию шприц-ручки лекарственного средства (см. раздел «Особые меры безопасности».).

Подробная информация о результатах клинических исследований комбинации с другими препаратами, влиянии на гликемический контроль и применение в различных популяциях предоставлена в разделах «Особенности применения», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Фармакодинамика».

Инструкция по использованию шприц-ручки лекарственного средства Ксалтофай 100 ЕД/мл + 3,6 мг/мл, раствор для инъекций.

Пожалуйста, внимательно прочтите эту инструкцию перед применением Вашей предварительно наполненной шприц-ручки с лекарственным средством Ксалтофай.

Не применяйте шприц-ручку, пока врач или медсестра не научат вас правильно пользоваться ею.

Начните с проверки маркировки на своей шприц-ручке, чтобы убедиться, что она содержит именно Ксалтофай 100 ЕД/мл + 3,6 мг/мл, после чего внимательно просмотрите следующие иллюстрации, чтобы ознакомиться с разными частями Вашей шприц-ручки и иглой.

Если Вы слепы или слабое зрение и не видите цифры на счетчике дозы, не используйте эту шприц-ручку без посторонней помощи. Обратитесь за помощью к человеку с нормальным зрением, который научился правильному пользованию предварительно наполненной шприц-ручкой с лекарственным средством Ксалтофай.

Ксалтофай является лекарственным средством, содержащим инсулин деглюдек и лираглутид. Ксалтофай вводится с "шагом дозы". Один шаг дозы содержит 1 единицу инсулина деглюдек и 0,036 мг лираглутида.

Ваша предварительно наполненная шприц-ручка оборудована селектором дозы. Она содержит 3 мл лекарственного средства Ксалтофая в виде раствора. Шприц-ручка позволяет осуществить введение следующих доз:

- один шаг дозы;
- до 50 шагов дозы максимум (что соответствует 50 единицам инсулина деглюдек + 1,8 мг лираглутида).

Ваша шприц-ручка позволяет вводить дозы порциями по одному шагу дозы.

Не перечисляйте свою дозу. Набранное число шагов дозы соответствует той цифре, которая показана на счетчике дозы шприц-ручки.

Ваша шприц-ручка предназначена для использования с одноразовыми иглами НовоТвист® или НовоФайн® длиной до 8 мм калибром 32G. Иглы в комплект упаковки не входят.

Важно!

Обратите особое внимание на комментарии, помеченные таким символом, потому что они важны для безопасного применения шприц-ручки.

1. Подготовьте свою шприц-ручку с новой иглой.

- Проверьте название и цветную этикетку на своей шприц-ручке, чтобы убедиться, что она содержит именно Ксалтофай. Это особенно важно, если вы принимаете не одно инъекционное лекарственное средство. Прием неподходящего лекарственного средства может повредить вашему здоровью.
- Снимите колпачок шприца.
- Убедитесь, что раствор в вашей шприц-ручке прозрачный и бесцветный. Посмотрите через окно шприц-ручки. Если раствор мутный, не используйте шприц-ручку.
- Возьмите новую иглу, оторвите бумажную наклейку.
- Наденьте иглу на шприц-ручку. Проверните иглу, пока она не будет плотно держаться на шприц-ручке.
- Снимите внешний колпачок иглы и оставьте его для дальнейшего использования. После инъекции он понадобится, чтобы безопасно снять иглу со шприц-ручки.
- Снимите внутренний колпачок иглы и выбросьте его. Если вы попытаетесь надеть его назад, вы можете случайно уколоться иглой.

На кончике иглы может появиться капля раствора. Это нормально, но Вы все же должны провести проверку поступающего со шприц-ручки тока лекарственного средства.

Не надевайте новую иглу на шприц-ручку, пока вы не будете готовы сделать инъекцию.

*** Всегда используйте новую иглу для каждой инъекции. Это позволит предотвратить закупорку игл, загрязнение, инфицирование и введение неправильной дозы.**

*** Никогда не используйте иглу, если она погнута или повреждена.**

2. Проверьте ток лекарственного средства из шприц-ручки.

- Проверьте селектор дозы для набора двух шагов. Убедитесь, что счетчик дозы показывает "2".
- Счетчик дозы и указатель дозы покажут сколько шагов дозы лекарственного средства Ксалтофай Вы набираете.
- Держите шприц-ручку иглой вверх.

Легко постучите по верхней части шприц-ручки несколько раз, чтобы все пузырьки воздуха поднялись наверх.

- Нажмите пусковую кнопку и удерживайте ее в таком положении, пока счетчик дозы не вернется к нулю.

Отметка "0" должна быть расположена точно против указателя дозы.

На кончике иглы должна появиться капля раствора.

На кончике иглы может оставаться небольшая капля раствора, но она не будет введена во время инъекции.

Если капля раствора на кончике иглы не появилась, повторите этапы 2А-2С до шести раз. Если капля раствора так и не появилась, замените иглу и снова повторите этапы 2А - 2С.

Если капля раствора на кончике иглы так и не появляется, выбросьте шприц-ручку и используйте новую.

*** Перед каждой инъекцией всегда убедитесь в том, что на кончике иглы появляется капля раствора.** Это гарантирует поступление раствора.

Если капля не появляется, Вам не удастся ввести лекарственное средство даже если счетчик дозы будет двигаться. Это может свидетельствовать о том, что игла укупорена или повреждена.

*** Важно всегда перед каждой инъекцией проверять ток лекарственного средства из шприц-ручки.** Если вы не проверите ток раствора из шприц-ручки, вы можете ввести недостаточное количество лекарственного средства или не ввести его вовсе. Это может привести к слишком высокому уровню сахара в крови.

3. Выберите дозу.

- **Проверьте селектор дозы для выбора нужной дозы.**

Счетчик дозы показывает дозу в шаге дозы.

Если Вы установили неправильную дозу, можно вернуть селектор дозы вперед или назад, пока не выберете правильную дозу.

Максимальная доза, установленная на шприц-ручке, составляет 50 шагов дозы.

Селектор дозы позволяет изменять количество шагов.

Только счетчик дозы и указатель дозы покажут количество шагов в выбранной Вами дозе.

Можно набрать до 50 шагов дозы на одну дозу. Если в вашей шприц-ручке содержится менее 50 шагов дозы, счетчик остановится на отметке того количества оставшихся шагов дозы.

Когда селектор дозы проворачивают вперед, назад или когда выбранная доза превышает количество шагов дозы, оставшейся в шприц-ручке, Вы слышите разный щелчок. Не считайте количество щелчков.

*** Перед каждой инъекцией лекарственного средства всегда посмотрите на счетчик дозы и на указатель дозы, чтобы проверить, какое количество шагов дозы Вы выбрали.**

Не считайте количество щелчков шприц-ручки. Если вы наберете и введете неправильную дозу, уровень сахара в крови может стать слишком высоким или низким.

Не ориентируйтесь на показатели шкалы шприц-ручки, так как она показывает лишь приблизительное количество оставшегося раствора в Вашей шприц-ручке.

- Шкала шприц-ручки показывает приблизительное количество оставшегося раствора в Вашей шприц-ручке.
- Чтобы точно определить, сколько осталось раствора, примените счетчик дозы.

Для этого сверните селектор дозы до остановки счетчика дозы.

Если счетчик показывает "50", то в Вашей шприц-ручке осталось не менее 50 шагов дозы. Если он показывает цифру менее 50, то это и есть то количество шагов дозы, оставшейся в Вашей шприц-ручке.

- Если Вам нужно больше лекарственного средства, чем осталось в шприц-ручке, Вы можете ввести необходимую Вам дозу, используя две шприц-ручки.

*** Если вы распределяете нужную вам дозу таким образом, будьте очень внимательны при ее расчете.**

Если Вы не уверены, введите полную дозу, используя новую шприц-ручку. Если Вы неправильно распределите нужную Вам дозу, Вы введете слишком мало или слишком много лекарственного средства. Это может привести к слишком высокому или слишком низкому уровню сахара у Вас в крови.

4. Введите необходимую Вам дозу.

- Введите иглу под кожу, как Вас этому научил врач или медсестра.
- Убедитесь, что счетчик дозы расположен в поле зрения. Не прикасайтесь к нему пальцами, так как это может привести к прерыванию инъекции.
- Нажмите пусковую кнопку до упора и удерживайте ее в таком положении, пока счетчик дозы не покажет "0".

Отметка "0" должна быть четко расположена против указателя дозы. При этом Вы можете услышать или ощутить щелчок.

После того, как счетчик дозы вернулся к отметке "0", не вынимайте иглу из-под кожи и медленно сосчитайте до 6.

- Если Вы вытащите иглу раньше, Вы можете увидеть струю раствора, вытекающего из кончика иглы. В таком случае будет введена не вся доза лекарственного средства и Вам потребуется почаще проверять уровень сахара у себя в крови.

Считайте медленно.

- Извлеките иглу из-под кожи.

Если в месте инъекции появилась кровь, нажмите слегка на это место. Не надо тереть этот участок.

После завершения инъекции можно увидеть каплю раствора на кончике иглы. Это нормально и не влияет на объем введенной вами дозы.

*** Всегда следите за показаниями на счетчике дозы, чтобы знать, сколько шагов дозы Вы ввели.** Удерживайте пусковую кнопку до тех пор, пока счетчик дозы не покажет отметку "0". Если счетчик дозы не вернулся к нулю, полная доза лекарственного средства не была введена, что может привести к слишком высокому уровню сахара в крови.

Как обнаружить закупорку или повреждение иглы?

- Если после длительного нажатия на пусковую кнопку на счетчике дозы не появляется отметка "0", это может означать, что игла, используемая закупоренной или повреждена.
- Это означает, что вы совершенно не получили лекарственное средство, даже если счетчик дозы сдвинулся с той начальной дозы, которую вы установили.

Что делать с закупоренной иглой?

Замените иглу, как указано в пункте 5, и повторите все этапы, начиная с пункта 1 "Подготовьте свою шприц-ручку с новой иглой". Убедитесь, что Вы установили полную нужную Вам дозу.

Никогда не прикасайтесь к счетчику дозы в ходе инъекции. Это может привести к прерыванию инъекции.

5. После завершения инъекции.

- Введите кончик иглы внутрь наружного колпачка иглы, лежащего на плоской поверхности, не касаясь ни иглы, ни внешнего колпачка.
- Когда игла находится внутри колпачка, осторожно наденьте на нее внешний колпачок иглы.
- Осторожно выкрутите иглу и выбросьте ее, следуя указаниям Вашего врача или медсестры.
- После каждой инъекции надевайте на шприц-ручку ее колпачок, чтобы защитить от света содержащийся в ней раствор.

Всегда выбрасывайте иглу после каждой инъекции, чтобы обеспечить применение острой иглы и предотвратить укупорку игл. Если игла укупорена, Вы вообще не сможете ввести лекарственное средство.

Когда шприц-ручка пуста, выбросьте ее, сняв с нее иглу, в соответствии с рекомендациями врача, медсестры, фармацевта или с официальными местными требованиями.

*** Никогда не пытайтесь надевать внутренний колпачок обратно на иглу.** Вы можете уколоться иглой.

*** Всегда после каждой инъекции снимайте иглу со шприц-ручки.**

Это позволит предотвратить укупорку игл, загрязнение, инфицирование, истечение раствора и введение неправильной дозы.

*** Важно!**

- Всегда имейте при себе запасную шприц-ручку и новые иглы на случай их потеря или повреждения.
- Всегда храните свою шприц-ручку и иглы в скрытом и недосягаемом для других лиц, особенно для детей, месте.
- Никогда не давайте шприц-ручку другим людям. Ваше лекарство может повредить их здоровью
- Никогда не давайте иглы другим людям. Это может привести к перекрестному инфицированию.
- Лица, которые ухаживают за больными, должны быть очень осторожными при обращении с использованными иглами, чтобы предотвратить повреждение иглой и перекрестное инфицирование.

Уход за шприц-ручкой.

- Не оставляйте шприц-ручку в автомобиле или другом месте, где она может перегреться или переохладиться.
- Не храните шприц-ручку при температуре выше 30 °С.
- Защищайте шприц-ручку от попадания на нее пыли, грязи или жидкости
- Не мойте шприц-ручку, не погружайте ее в жидкость и не смазывайте. При необходимости ее можно очистить увлажненной тканью с мягким моющим средством.
- Следите за тем, чтобы Ваша шприц-ручка не падала и не билась о твердую поверхность.

Если она падала или Вы сомневаетесь в ее работе, присоедините новую иглу и проверьте ток лекарственного средства из шприц-ручки перед тем, как сделать инъекцию.

- Не пытайтесь вторично наполнить шприц-ручку. Пустую шприц-ручку следует выбросить.
- Не пытайтесь отремонтировать шприц-ручку или разобрать ее на части.

Дети

Лекарственное средство не используют в педиатрической практике. Опыта применения лекарственного средства Ксалтофай детям и подросткам младше 18 лет не существует.

Передозировка

Информация о передозировке лекарственного средства Ксалтофай ограничена.

Если пациент получает дозу лекарственного средства Ксалтофай, которая выше, чем нужно, у него может развиваться гипогликемия:

- гипогликемию легкой степени тяжести можно лечить путем перорального приема глюкозы или других средств, содержащих сахар. Поэтому пациентам рекомендуется всегда иметь при себе продукты, содержащие сахар;
- в случае возникновения эпизодов тяжелой гипогликемии, когда пациент не способен самостоятельно помочь себе, ему может помочь введение лицом, прошедшим соответствующий инструктаж, глюкагона (в дозе от 0,5 до 1 мг) внутримышечно или подкожно, или внутривенное введение глюкозы медицинским специалистом. Глюкозу необходимо ввести внутривенно, если пациент в течение 10-15 минут не реагирует на введенный глюкагон. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять пероральные углеводы для профилактики рецидива гипогликемии.

Побочные реакции

К участию в клинической программе разработки лекарственного средства Ксалтофай было вовлечено около 1900 пациентов, принимавших Ксалтофай.

Наиболее частыми зарегистрированными побочными реакциями при лечении лекарственным средством Ксалтофай были гипогликемия и побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (см. ниже «Описание отдельных побочных реакций»).

Ниже приведены побочные реакции, связанные с применением лекарственного средства Ксалтофай, которые приведены по системам органов, а также по частоте случаев их возникновения. Категории частоты определены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); изредка ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить исходя из имеющихся данных).

Таблица 5. Побочные реакции, зарегистрированные в ходе контролируемых исследований 3 фазы.

Системы органов по классификации MedDRA	Частота случаев	Побочная реакция на лекарственное средство
Со стороны иммунной системы	Нечасто	Крапивница
	Нечасто	Гиперчувствительность
	Неизвестно	Анафилактическая реакция
Со стороны обмена веществ и питания	Очень часто	Гипогликемия
	Часто	Снижение аппетита
	Нечасто	Дегидратация
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Тошнота, диарея, рвота, закреп, диспепсия, гастрит, боль в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вздутие живота
	Нечасто	Отрыжка, метеоризм
	Неизвестно	Панкреатит (включая некротический панкреатит)
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Желчнокаменная болезнь
	Нечасто	Холецистит
Со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь
	Нечасто	Зуд

Нечасто	Приобретенная липодистрофия	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Реакция в месте инъекции
	Неизвестно	Периферический отек
Показатели лабораторных исследований	Часто	Повышение уровня липазы
	Часто	Повышение уровня амилазы
	Нечасто	Повышение частоты сердечных сокращений

Описание отдельных побочных реакций

Гипогликемия

Гипогликемия может развиваться, если доза лекарственного средства Ксалтофай выше, чем нужно. Тяжелая форма гипогликемии может привести к потере сознания и/или возникновению судорог и повлечь за собой временное или постоянное нарушение функции головного мозга или даже смерть. Обычно симптомы гипогликемии возникают внезапно. Они могут включать холодный пот, бледную холодную кожу, усталость, нервозность или тремор, чувство тревожности, необычную утомляемость или слабость, спутанность сознания, трудности при концентрации внимания, сонливость, чрезмерный голод, нарушение зрения, головные боли, тошноту и сильное сердцебиение. Относительно частоты случаев гипогликемии см. См. раздел "Фармакодинамика".

Аллергические реакции

При применении лекарственного средства Ксалтофай сообщалось о случаях аллергических реакций, которые проявлялись в виде признаков и симптомов, таких как крапивница (у 0,3% пациентов, принимавших Ксалтофай), сыпь (0,7%), зуд (0,5 %) и/или отек лица (0,2%). В течение послерегистрационного периода применения лираглутида сообщалось о нескольких случаях анафилактических реакций, сопровождавшихся дополнительными симптомами, такими как гипотензия, сильное сердцебиение, одышка и отек. Анафилактические реакции могут быть угрожающими жизни.

Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта

Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта могут возникать более часто в начале лечения лекарственным средством Ксалтофай, они, как правило, ослабевают в течение нескольких дней или недель при продолжении лечения. У 7,8% пациентов наблюдалась тошнота, которая у большинства из них была временной. Доля пациентов, которые сообщали о наличии тошноты в любое время в течение лечения, составляла менее 4% в неделю. Диарея и рвота были зарегистрированы у 7,5% и 3,9% пациентов соответственно. Частота случаев тошноты и диареи была отнесена к категории "часто" при применении лекарственного средства Ксалтофай и "очень часто" - при применении лираглутида. Кроме того, у почти 3,6% пациентов, принимавших Ксалтофай, были зарегистрированы запор, диспепсия, гастрит, боль в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, вздутие живота, отрыжка, метеоризм и снижение аппетита.

Реакции в месте инъекции

У 2,6% пациентов, получавших Ксалтофай, наблюдались реакции в месте инъекции (включая гематому в месте инъекции, боль, кровоизлияние, эритему, узелки, опухание, обесцвечивание, зуд, гиперемия и отверждение в месте инъекции). Как правило, эти реакции были легкой степени тяжести, временными и обычно исчезали при продолжении лечения.

Липодистрофия

В месте инъекции может возникать липодистрофия (включая липогипертрофию, липоатрофию). Постоянное изменение места инъекции в пределах одного участка введения лекарственного средства способствует уменьшению риска возникновения таких реакций.

Повышенная частота сердечных сокращений

В ходе клинических исследований лекарственного средства Ксалтофай наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений на 2-3 удара в минуту по сравнению с показателем перед началом лечения. В ходе исследования "LEADER" по применению лираглутида (являющегося составной частью лекарственного средства Ксалтофай) не наблюдалось длительного клинически значимого влияния повышенной частоты сердечных сокращений на риск возникновения кардиоваскулярных явлений (см. раздел Фармакодинамика).

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Перед первым использованием: хранить в холодильнике (при температуре 2–8 °С). Хранить не слишком близко от морозильной камеры. Не замораживать. Для защиты от воздействия солнечного света храните шприц-ручку с надетым колпачком.

После первого использования лекарственное средство можно хранить в течение 21 дня при температуре не выше 30 °С или в холодильнике (при температуре 2–8 °С). Лекарственное средство следует утилизировать 21 день спустя после первого использования. Не замораживать. Для защиты от воздействия солнечного света храните шприц-ручку с надетым колпачком.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость

При добавлении веществ в лекарственное средство Ксалтофай может происходить распад его действующих веществ.

Лекарственное средство Ксалтофай нельзя добавлять в инфузионные растворы.

Это лекарственное средство нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

Упаковка

По 3 мл раствора в картридже (стекло типа I) с поршнем (из галобутила) и пробкой (из галобутила/полиизопрена), который содержится в предварительно заполненной многодозовой одноразовой шприц-ручке в картонной коробке. По 5 предварительно наполненных шприц-ручек в картонной коробке

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

А/Т Ново Нордиск.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Ново Алле, Багсваерд, 2880, Дания.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).