

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xultophy 100 ühikut/ml + 3,6 mg/ml süstelahus.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 100 ühikut degludek-insuliini* ja 3,6 mg liraglutiidi*.

*Toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil *Saccharomyces cerevisiae*'s.

Üks pen-süstel sisaldab 3 ml lahust, mis vastab 300 ühikule degludek-insuliinile ja 10,8 mg liraglutiidile.

Üks ühikuline samm vastab 1 ühikule degludek-insuliinile ja 0,036 mg liraglutiidile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge värvitu isotooniline lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Xultophy on näidustatud ebapiisavalt kontrollitud 2. tüüpi diabeedi raviks täiskasvanutele lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele ning teistele suukaudsetele diabeediravimitele. Uuringute tulemusi erinevate kombinatsioonide, glükeemilise kontrolli ja populatsioonide kohta vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravimit Xultophy manustatakse üks kord ööpäevas subkutaanselt. Ravimit Xultophy võib manustada päeva mis tahes hetkel, eelistatult iga päev samal ajal.

Ravimit Xultophy tuleb annustada vastavalt individuaalse patsiendi vajadustele. Soovitav on glükeemilise kontrolli optimeerimiseks reguleerida annust paastuplasma glükoosi väärtuse alusel.

Annuse kohandamine võib olla vajalik, kui patsiendid suurendavad oma füüsilist aktiivsust, muudavad oma tavalist dieeti või kaasneva haiguse ajal.

Patsientidel, kes unustavad annuse manustamata, soovitatakse seda meeldetulemisel kohe teha ja seejärel jätkata oma tavalise üks kord ööpäevas manustamise graafikuga. Tuleb tagada, et süstimiskordade vahele jääb alati vähemalt 8 tundi. See kehtib ka juhul, kui manustamine samal kellaajal pole võimalik.

Xultophy't manustatakse ühikuliste sammudena. Üks ühikuline samm vastab 1 ühikule degludek-insuliinile ja 0,036 mg liraglutiidile. Pen-süstliga saab ühe süstiga manustada 1...50 ühikulist sammu ühe ühikulise sammu kaupa. Xultophy maksimaalne päevane annus on 50 ühikulist sammu (50 ühikut degludek-insuliini ja 1,8 mg liraglutiidi). Annuseloendur pen-süstlil näitab ühikuliste sammude arvu.

Täiendav ravim glükoositaset vähendavatele suukaudsetele ravimitele

Xultophy soovituslik esialgne annus on 10 ühikulist sammu (10 ühikut degludek-insuliini ja 0,36 mg liraglutidi).

Ravimit Xultophy võib lisada olemasolevale suukaudsele diabeediravile. Kui ravimit Xultophy lisatakse sulfonüüluurea-ravile, tuleks kaaluda sulfonüüluurea annuse vähendamist (vt lõik 4.4).

Üleminek GLP-1 retseptori agonistilt

Ravi GLP-1 retseptori agonistidega tuleks lõpetada enne Xultophy ravi alustamist. Kui minnakse üle GLP-1 retseptori agonistidelt, siis soovitatav Xultophy algannus on 16 ühikulist sammu (16 ühikut degludek-insuliini ja 0,6 mg liraglutidi) (vt lõik 5.1). Soovitatavat algannust ei tohi ületada.

Üleminekul pika toimeajaga GLP-1 retseptori agonistilt (näiteks üks kord nädalas manustatavalt) tuleb arvesse võtta selle pikema toimeaeg. Xultophy-ravi tuleb alustada samal ajal, kui tuleks võtta pikatoimelise GLP-1 retseptori agonisti järgmine annus. Ülemineku ajal ja järgnevate nädalate jooksul soovatakse glükoositaset tähelepanelikult jälgida.

Üleminek insuliini ravilt, mis sisaldab basaalsuliini

Enne ravi alustamist Xultophy'ga tuleks ravi teise insuliiniga lõpetada. Ükskõik millisel basaalsuliinilt üle minnes on soovituslik Xultophy algannus 16 ühikulist sammu (16 ühikut degludek-insuliini ja 0,6 mg liraglutidi) (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Soovitatavat algannust ei tohi ületada, kuid seda võib hüperglükeemia vältimiseks teatud juhtudel vähendada. Ülemineku ajal ja järgnevate nädalate jooksul soovatakse glükoositaset tähelepanelikult jälgida.

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid (≥ 65 aasta vanused)

Eakad patsiendid võivad Xultophy't kasutada. Glükoositaset tuleb tihedamalt jälgida ja insuliiniannust kohandada individuaalselt.

Neerukahjustus

Kui Xultophy't kasutatakse kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel, tuleb glükoosisisaldust tihedamalt jälgida ja insuliiniannust individuaalselt kohandada. Xultophy't ei saa soovitada lõppstaadiumi neeruhaigusega patsientide raviks (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Maksakahjustus

Xultophy'd võib kasutada kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Glükoositaset tuleb tihedamalt jälgida ja insuliiniannust individuaalselt kohandada.

Liraglutidi sisalduse tõttu ei soovitata Xultophy'd raske maksakahjustusega patsientide raviks (vt lõik 5.2).

Lapsed

Xultophy kasutamine lastel ei ole asjakohane.

Manustamisviis

Xultophy on ainult subkutaanseks kasutamiseks. Xultophy't ei tohi manustada intravenoosselt ega intramuskulaarselt.

Xultophy't manustatakse subkutaanse süstena reide, õlavarde või kõhtu. Süstekohta tuleb samas piirkonnas alati vahetada, et vähendada lipodüstroofia ja naha amüloidoosi riski (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Lisajuhiseid manustamise kohta vt lõik 6.6.

Xultophy'd ei tohi pen-süstlis olevast kolbampullist tõmmata süstlasse (vt lõik 4.4).

Patsiente tuleb õpetada kasutama alati uut nõela. Insuliini pen-süstli nõelte korduv kasutamine suurendab nõelte ummistumise riski, mis omakorda võib põhjustada ala- või üleannustamist. Ummistunud nõelte puhul peavad patsiendid järgima pakendi infolehe kasutusjuhendis olevaid juhiseid (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus ühe või mõlema toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Xultophy't ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeediga patsientidel ega diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

Hüpoglükeemia

Hüpoglükeemia võib tekkida, kui Xultophy annus on suurem kui vaja. Ühe söögikorra vahelejätmine või ettekatsetamatu pingeline füüsiline tegevus võivad põhjustada hüpoglükeemiat. Sulfonüüluureaga koos kasutamisel saab hüpoglükeemia riski vähendada sulfonüüluurea annuse vähendamisega. Kaasuvad neeru-, maksahaigused või neerupealsi, hüpofüüsi või kilpnääret mõjutavad haigused võivad nõuda Xultophy annuse muutmist. Patsientidel, kelle vere glükeemiline kontroll on märgatavalt paranenud (näiteks intensiivse ravi tulemusena), võivad harjumuspärased hüpoglükeemia hoiatavad sümptomid muutuda ja neid tuleb sellest teavitada. Tavalised hüpoglükeemia hoiatavad sümptomid (vt lõik 4.8) võivad kaduda pikka aega diabeeti põdenud patsientidel. Xultophy pikendatud toime võib aeglustada hüpoglükeemiast taastumist.

Hüperglükeemia

Ebaõige annustamine ja/või diabeediravi katkestamine võib põhjustada hüperglükeemiat ja võimalik on hüperosmolaarse kooma teke. Ravi lõpetamisel Xultophy'iga tuleb veenduda, et patsient järgiks alternatiivse diabeediravi alustamise juhiseid. Lisaks võivad kaasnevad haigused, eriti infektsioonid, viia hüperglükeemiani ja seega suurendada diabeediravi vajadust. Hüperglükeemia esimesed sümptomid tekivad tavaliselt järk-järgult tundide või päevade jooksul. Nende hulka kuuluvad janu, sagenenud urineerimine, iiveldus, oksendamine, unisus, punetav kuiv nahk, suukuivus, isukaotus ja ka atsetoonilõhnaline hingeõhk.

Raske hüperglükeemia puhul tuleb kaaluda kiiretoimelise insuliini manustamist. Ravimata hüperglükeemia episoodid põhjustavad lõpuks hüperosmolaarset koomat / diabeetilist ketoatsidoosi, mis võib lõppeda surmaga.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Patsientidele peab õpetama süstekoha pidevat vahetamist, et vähendada lipodüstroofia ja naha amüloidoosi tekkeriski. Selliste reaktsioonide tekkekohtades võib insuliinisüste järel esineda insuliini viivitusega imendumise ja halvenenud glükeemilise kontrolli risk. Süstekoha vahetamisel kahjustamata piirkonna vastu on teatatud hüpoglükeemia tekkest. Süstekoha vahetusel kahjustatud piirkonnast kahjustamata piirkonna vastu on soovitatav jälgida veresuhkru sisaldust ja kaaluda diabeediravimite annuste kohandamist.

Pioglitasoni ja insuliini kombinatsioon

Pioglitasoni kombineerimisel insuliiniga on teatatud südamepuudulikkuse juhtudest, eriti südamepuudulikkuse riskiteguritega patsientidel. Seda peab arvestama, kui kaalutakse ravi pioglitasoni ja Xultophy kombinatsiooniga. Selle kombinatsiooni kasutamisel tuleb patsiente jälgida südamepuudulikkuse tunnuste ja sümptomite, kaalutõusu ja tursete suhtes. Kardiaalsete sümptomite halvenemisel tuleb pioglitasoni manustamine lõpetada.

Silmakahjustused

Ravi intensiivistamine insuliiniga, mis on Xultophy komponent, koos glükeemilise kontrolli järsu paranemisega võib olla seotud diabeetilise retinopaatia ajutise halvenemisega, kuid pikaajaline paranenud glükeemiline kontroll vähendab diabeetilise retinopaatia progresseerumise riski.

Antikehade teke

Xultophy manustamine võib põhjustada degludek-insuliini ja/või liraglutidi vastaste antikehade teket. Harvadel juhtudel võib insuliinivastaste antikehade olemasolu nõuda Xultophy annuse kohandamist, et ära hoida hüper- või hüpoglükeemiat. Väga vähestel patsientidel tekkis Xultophy ravi järgselt degludek-insuliinile spetsiifilisi antikehi, iniminsuliiniga ristreaktsioone andvaid antikehi või liraglutidivastaseid antikehi. Antikehade teket ei ole seostatud Xultophy efektiivsuse langusega.

Äge pankreatiit

GLP-1 retseptori agonistide, sh liraglutidi, kasutamisel on esinenud ägedat pankreatiiti. Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikest sümptomitest. Kui kahtlustatakse pankreatiiti, tuleb Xultophy ravi katkestada; kui äge pankreatiit on diagnoositud, ei tohi Xultophy ravi uuesti alustada.

Kilpnäärme seotud kõrvaltoimed

GLP-1 retseptori agonistide, sealhulgas liraglutidi kliiniliste uuringute käigus esines kilpnäärme kõrvaltoimeid, ja seda eriti olemasoleva kilpnäärmehaigusega patsientidel, näiteks struumat, mistõttu tuleb Xultophy't kasutada nendel patsientidel ettevaatusega.

Põletikuline soolehaigus ja diabeetiline gastroparees

Xultophy kasutamise kogemus põletikulist soolehaigust ja diabeetilist gastropareesi põdevate patsientide osas puudub. Xultophy kasutamine neil patsientidel pole seetõttu soovitatav.

Dehüdratsioon

Kliinilistes uuringutes GLP-1 retseptori agonistidega, sealhulgas Xultophy komponendi liraglutiidiga ravi saanud patsientidel on teatatud dehüdratsiooni sümptomitest, sealhulgas neerufunktsiooni häirest ja ägedast neerupuudulikkusest. Xultophy'ga ravitavaid patsiente tuleb teavitada gastrointestinaalsete kõrvaltoimetega kaasneva võivast dehüdratsiooni võimalikust ohust ja ettevaatusabinõudest, kuidas vedelikukaotust vältida.

Ravimiga seotud eksituste vältimine

Patsiente tuleb juhendada enne igat süstimist alati pen-süstli etiketti kontrollima, et vältida Xultophy ja teiste süstitavate insuliinipreparaatide kogemata segiajamist.

Patsiendid peavad visuaalselt kontrollima pen-süstli annuse loenduril valitud ühikuid. Seetõttu peavad patsiendid isesüstimiseks olema võimelised pen-süstli annuse loendurit lugema. Pimedaid ja vaegnägijaid patsiente tuleb juhendada alati abi küsima teiselt isikult, kellel on hea nägemine ja kes on süstevahendi kasutamise alal koolitatud.

Annustamisvigade ja võimaliku üleannustamise vältimiseks ei tohi patsiendid ja tervishoiutöötajad kunagi kasutada süstalt ravimi väljatõmbamiseks pensüstlis olevast kolbampullist.

Ummistunud nõelte puhul peavad patsiendid järgima pakendi infolehe kasutusjuhendi osas olevaid juhiseid (vt lõik 6.6).

Populatsioonid, mida pole uuritud

Üleminekut Xultophy'le basaalsuliini annustelt alla 20 ja üle 50 ühiku ei ole uuritud.

Kasutamise kliiniline kogemus puudub NYHA (*New York Heart Association*) IV klassi südame paispuudulikkusega patsientide osas ja seepärast ei soovitata Xultophy kasutamist nendele patsientidele.

Abiained

Xultophy sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Koostoimeuuringuid ravimiga Xultophy ei ole tehtud.

Glükoosi metabolismi mõjutavad paljud ravimid, mistõttu võib olla vajalik Xultophy annuse muutmine.

Järgmised ained võivad Xultophy vajadust vähendada:

diabeediravimid, monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI), beetablokaatorid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, salitsülaadid, anaboolsed steroidid ja sulfoonamiidid.

Järgmised ained võivad Xultophy vajadust suurendada:

suukaudsed rasestumisvastased ravimid, tiasiidid, glükokortikoidid, kilpnäärmehormoonid, sümpatomimeetikumid, kasvuhormoon ja danasool.

Beetablokaatorid võivad hüpotülkeemia sümptomeid moonutada.

Oktreotiid/lanreotiid võivad Xultophy vajadust nii suurendada kui ka vähendada.

Alkohol võib Xultophy hüpotülkeemilist toimet intensiivistada või vähendada.

Farmakokineetilised koostoimed

In vitro on nii liraglutiid kui degludek-insuliin näidanud väikest potentsiaali farmakokineetilisteks koostoimeteks teiste aktiivsete toimeainetega, mis on seotud tsütokroomi (CYP) ja plasmavalkude sidumisega.

Liraglutiidi põhjustatud mõningane mao tühjenemise aeglustumine võib mõjutada samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite imendumist. Koostoime uuringud ei näidanud kliiniliselt olulist imendumise aeglustumist.

Varfariin ja teised kumariini derivaadid

Koostoimet ei ole uuritud. Ei saa välistada kliiniliselt olulist koostoimet halva lahustuvuse või kitsa terapeutilise indeksiga toimeainetega, nagu varfariin. Xultophy ravi alustamisel on soovitatav varfariini või teisi kumariini derivaate kasutavate patsientide puhul sagedamini jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (INR – *International Normalised Ratio*).

Paratsetamool

Liraglutiid ei muutnud paratsetamooli üldist ekspositsiooni pärast 1000 mg üksikannust.

Paratsetamooli C_{max} vähenes 31% võrra ja mediaanne t_{max} pikenes 15 minutini. Paratsetamooli samaaegsel kasutamisel pole annuse muutmine vajalik.

Atorvastatiin

Liraglutiid ei muutnud atorvastatiini üldist ekspositsiooni kliiniliselt olulisel määral pärast atorvastatiini 40 mg üksikannuse manustamist. Seega pole vaja muuta atorvastatiini annust liraglutiidiga koos manustamisel. Koos liraglutiidiga kasutamisel vähenes atorvastatiini C_{max} 38% ja mediaanne t_{max} pikenes ühelt tunnilt kolmele.

Griseofulviin

Liraglutiid ei muutnud griseofulviini üldist ekspositsiooni pärast griseofulviini 500 mg üksikannuse manustamist. Griseofulviini C_{\max} suurenes 37% võrra, kuid mediaanne t_{\max} ei muutunud. Griseofulviini ning teiste madala lahustuvuse ja kõrge läbitavusega ühendite annuste kohandamine pole vajalik.

Digoksiin

Digoksiini 1 mg üksikannuse manustamine koos liraglutiidiga näitas digoksiini AUC vähenemist 16%; C_{\max} vähenes 31%. Digoksiini mediaanne aeg maksimaalse kontsentratsiooni (t_{\max}) saavutamiseni pikenes ühelt tunnilt pooleteisele tunnile. Vastavalt neile tulemustele ei ole digoksiini annuste kohandamine vajalik.

Lisinopriil

Lisinopriili 20 mg üksikannuse manustamine koos liraglutiidiga näitas lisinopriili AUC vähenemist 15%; C_{\max} vähenes 27%. Koos liraglutiidiga kasutatud lisinopriili mediaanne t_{\max} pikenes 6 tunnilt 8 tunnile. Lisinopriili annuse kohandamine pole nende tulemuste põhjal vajalik.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Rasestumisvastase ravimi üksikannuse manustamisele järgnenud liraglutiidi manustamine vähendas etüüülöstradioli ja levonorgestreeli C_{\max} vastavalt 12% ja 13%. Koos liraglutiidiga pikenes mõlema komponendi t_{\max} 1,5 tundi. Kliiniliselt olulist mõju etüüülöstradioli või levonorgestreeli üldisele ekspositsioonile ei esinenud. Seetõttu eeldatakse, et manustamine koos liraglutiidiga ei mõjuta rasestumisvastaste ravimite toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Xultophy, degludek-insuliini ja liraglutiidi kasutamise kohta raseduse ajal puudub kliiniline kogemus. Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb Xultophy ravi katkestada.

Degludek-insuliini reproduktsiooniuringud katseloomadel ei ole näidanud mingit erinevust degludek-insuliini ja humaaninsuliini vahel embrüotoksilisuse ja teratogeensuse osas. Loomkatsed liraglutiidiga on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, vt lõik 5.3. Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Imetamine

Xultophy kasutamise kohta imetamise ajal puudub kliiniline kogemus. Ei ole teada, kas degludek-insuliin või liraglutiid erituvad inimese rinnapiima. Ravikogemuste puudumise tõttu ei tohi Xultophy't rinnaga toitmise ajal kasutada.

Rottidel eritus degludek-insuliin piimaga; kontsentratsioon piimas oli madalam kui plasmas. Loomkatsed on näidanud, et liraglutiidi ja sarnase struktuuriga metaboliitide eritumine piima on madal. Mittekliinilised uuringud liraglutiidiga on näidanud ravi seotust piima imevate vastsündinud rotipogade kasvu aeglustumisega (vt lõik 5.3).

Fertiilsus

Xultophy kasutamise mõju kohta fertiilsusele puudub kliiniline kogemus. Reproduktsiooniuringud loomadel degludek-insuliiniga pole näidanud ühtki kõrvaltoimet fertiilsusele. Peale elujõuliste implantaatide arvu väikese vähenemise ei täheldatud liraglutiidi loomkatsetes fertiilsuse suhtes kahjulikke toimeid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiendi keskendumis- ja reageerimisvõime võivad hüpoglükeemia tulemusel väheneda. See asjaolu võib põhjustada ohtu olukordades, kus need omadused on eriti tähtsad (nt auto juhtimine või masinate käsitlemine).

Patsienti tuleb nõustada autojuhtimise ajal hüpoglükeemia vältimiseks vajalike ettevaatusabinõude osas. See on eriti oluline nende puhul, kellel puudub või on vähenenud võime tunnetada hüpoglükeemia hoiatavaid sümptomeid või kellel on korduvalt esinenud hüpoglükeemiahood. Neil juhtudel tuleb autojuhtimise otstarbekust tõsiselt kaaluda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Xultophy kliinilise arendusprogrammi käigus raviti Xultophy'ga umbes 1900 patsienti.

Xultophy ravi ajal kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid hüpoglükeemia ja seedetrakti kõrvaltoimed (vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“ allpool).

Kõrvaltoimete tabel

Xultophy'ga seotud kõrvaltoimed on loetletud allpool ja on toodud vastavalt organsüsteemi klassidele ja esinemissagedusele. Esinemissagedused on väljendatud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. III faasi kontrollitud uuringutes teatatud kõrvaltoimed

MedDRA-organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Urtikaaria
	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
	Teadmata	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Hüpoglükeemia
	Sage	Vähenenud söögiisu
	Aeg-ajalt	Dehüdratsioon
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus
	Aeg-ajalt	Düsgeusia
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus, düspepsia, gastriit, kõhuvalu, gastroösofageaalne reflukshaigus, kõhu paisumine
	Aeg-ajalt	Röhitsus, kõhupuhitus
	Teadmata	Pankreatiit (sealhulgas nekrootiline pankreatiit) Aeglustunud mao tühjenemine
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Sapikivitõbi
	Aeg-ajalt	Sapipõiepõletik
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve
	Aeg-ajalt	Kihelus
	Aeg-ajalt	Omandatud lipodüstroofia
	Teadmata	Naha amüloidoos [†]
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Süstekoha reaktsioonid
	Teadmata	Perifeerne turse
Uuringud	Sage	Lipaasi taseme tõus
	Sage	Amülaasi taseme tõus
	Aeg-ajalt	Suurenenud südame löögisagedus

[†] kõrvaltoime turustamisjärgsetest allikatest.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpopglükeemia

Hüpopglükeemia võib tekkida siis, kui Xultophy annus on suurem kui vaja. Raske hüpopglükeemia võib viia teadvuse kadumise ja/või krampide tekkeni ning lõppeda ajutise või püsiva ajukahjustuse või isegi surmaga. Hüpopglükeemia sümptomid tekivad tavaliselt ootamatult. Nende hulka võivad kuuluda külm higi, jahe kahvatu nahk, kurnatus, närvilisus või värisemine, ärevus, ebaharilik väsimus ja nõrkus, segasus, keskendumisraskused, unisus, ülemäärane näljatunne, nägemishäired, peavalu, iiveldus ja südameklõppimine. Hüpopglükeemia esinemissageduse kohta vt lõik 5.1.

Allergilised reaktsioonid

Xultophy kasutamisel on teatatud allergiliste reaktsioonide (mille sümptomiteks on urtikaaria (0,3% Xultophy ravi saanud patsientidest), lööve (0,7%), kihelus (0,5%) ja/või näo turse (0,2%)) esinemisest. Liraglutiidi turuloleku ajal on teatatud mõnest anafülaktilisest reaktsioonist koos lisasümptomitega, nagu hüpotensioon, südamepekslemine, düspnoe ja turse. Anafülaktilised reaktsioonid võivad olla potentsiaalselt eluohtlikud.

Seedetrakti kõrvaltoimed

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed võivad ilmnedagi sagedamini Xultophy ravi algusjärgus ja leevenduvad ravi jätkamisel harilikult mõne päeva või nädalaga. 7,8% patsientidest teatasid iivelduse esinemisest, mis enamike jaoks oli mööduv. Mis tahes ravi hetkel nädalas korra iiveldusest teatavate patsientide osakaal oli alla 4%. Kõhulahtisusest ja oksendamisest andis teada vastavalt 7,5% ja 3,9% patsientidest. Iivelduse ja kõhulahtisuse esinemine oli Xultophy puhul sage ja liraglutiidi puhul väga sage. Lisaks sellele teatasid kuni 3,6% Xultophy ravi saanud patsientidest kõhukinnisuse, seedehäirete, gastriidi, kõhuvalu, gastroösofageaalse reflukshaiguse, kõhu paisumise, röhitsuse, puhituse ja vähenenud söögiisu esinemisest.

Süstekoha reaktsioonid

2,6% Xultophy'ga ravitud patsientidest esinesid süstekoha reaktsioonid (k.a verevalum süstekohal, valu, verejooks, erüteem, noodulid, turse, värvi muutus, kihelus, soojustunne ja tihenemine süstekohal). Need reaktsioonid on harilikult kerged ja mööduva iseloomuga ning kaovad tavaliselt ravi jätkamisel.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Süstekohas võivad tekkida lipodüstroofia (sh lipohüpertroofia, lipoatroofia) ja naha amüloidoos ning need võivad viivitada insuliini lokaalset imendumist. Süstekoha pidev vahetamine teatud süstepiirkonnas võib aidata neid reaktsioone vähendada või ennetada (vt lõik 4.4).

Suurenenud südame löögisagedus

Xultophy kliinilistes uuringutes suurenes südame löögisagedus keskmiselt 2 kuni 3 löögi võrra minutis. Liraglutiidiga (üks Xultophy komponente) läbi viidud LEADER uuringus ei tuvastatud suurenenud südame löögisageduse pikaajalist kliinilist mõju kardiovaskulaarsetele sündmustele (vt lõik 5.1).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Andmed Xultophy üleannustamise kohta on piiratud.

Hüpopglükeemia võib tekkida siis, kui patsiendile manustatud Xultophy annus on suurem kui vaja.

- Kergeid hüpopglükeemia juhtumeid saab ravida, manustades suu kaudu glükoosi või muid suhkrut sisaldavaid tooteid. Seetõttu on diabeetikul soovitatav alati kaasas kanda suhkrut sisaldavaid tooteid.
- Raskeid hüpopglükeemia juhtumeid, mille puhul patsient pole võimeline end ise ravima, saab ravida vastava väljaõppe saanud isiku poolt glükagooni manustamisega intramuskulaarselt, subkutaanselt või intranasaalselt või tervishoiutöötaja poolt glükoosi manustamisega intravenoosselt. Glükoosi tuleb manustada intravenoosselt juhul, kui patsient ei reageeri glükagoonile 10 kuni 15 minuti jooksul. Teadvuse taastumisel soovitatakse patsiendile suu kaudu süsivesikuid manustada, vältimaks hüpopglükeemia kordumist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Diabeedi raviks kasutatavad ained, pika toimeajaga insuliinid ja nende analoogid süstimiseks. ATC-kood: A10AE56

Toimemehhanism

Xultophy on kombineeritud ravim glükeemilise kontrolli parandamiseks, mis sisaldab teineteise toimet täiendava toimemehhanismiga degludek-insuliini ja liraglutiidi.

Degludek-insuliin on basaalinisuliin, mis moodustab subkutaansel süstimisel lahustuvaid multiheksameere, mis tekitavad depoo, kust degludek-insuliin pidevalt ja aeglaselt vereringesse imendub. See annab degludek-insuliinile ühtlase ja stabiilse glükoosisisaldust langetava toime koos väikese päevadevahelise variaablusega.

Degludek-insuliin seostub spetsiifiliselt humaaninsuliini retseptoriga ja annab samu farmakoloogilisi toimeid, mis humaaninsuliin.

Degludek-insuliini vereglükoosi taset langetav toime põhineb glükoosi hõlpsamal omastamisel pärast insuliini seondumist insuliinireseptoritega lihase- ja rasvarakkudes ning samaaegsel maksast glükoosi vabanemise inhibeerimisel.

Liraglutiid on glükagoonitaolise peptiid-1 (GLP-1) analoog, mille järjestus on 97% homoloogiline inimese GLP-1-ga, mis seob ja aktiveerib GLP-1 retseptorit (GLP-1R). Pärast subkutaanset manustamist põhineb pikendatud toimeprofiil kolmel mehhanismil: omavaheline seondumine, mille tagajärjeks on aeglane imendumine; seondumine albumiiniga; ja suurem ensümaatiline stabiilsus dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) ja neutraalse endopeptidaasi (NEP) ensüümide suhtes, mille tagajärjeks on pikk plasma poolväärtusaeg.

Liraglutiidi toime põhineb spetsiifilisel seostumisel GLP-1 retseptoritega ning see parandab glükeemilist kontrolli, vähendades paastuglükoosi ja söögijärgse glükoosi taset veres. Liraglutiid stimuleerib insuliini vabastamist ja vähendab glükagooni liigsekretsiooni glükoosist sõltuval moel. Seega, kui vere glükoosisisaldus on kõrge, stimuleeritakse insuliini sekretsiooni ja pärsitakse glükagooni sekretsiooni. Hüpopglükeemia ajal vähendab liraglutiid, ümberpöörduvalt, insuliini sekretsiooni ega pärsi glükagooni sekretsiooni. Vere glükoosisisalduse alandamise mehhanism hõlmab ka mao tühjenemise mõningast aeglustumist.

Liraglutiid vähendab kehakaalu ja keha rasvamassi mehhanismide abil, mis hõlmavad näljatunde ja energiatarbe vähenemist.

GLP-1 on söögiisu ja toidu omastamise füsioloogiline regulaator, kuid selle toimemehhanism ei ole lõplikult selge. Loomkatsetes ilmnes, et liraglutiidi perifeersel manustamisel mõjutab see spetsiifilisi ajupiirkondi, mis osalevad söögiisu regulatsioonis. GLP-1 retseptori spetsiifilise aktiveerimise kaudu mõjutab liraglutiid olulisi signaale, mis suurendavad küllastustunnet ja vähendavad näljatunnet, põhjustades sellega kehakaalu langust.

GLP-1 retseptoritel on samuti spetsiifilised asukohad südames, veresoontes, immuunsüsteemis ja neerudes. Hiire ateroskleroosi mudelites hoidis liraglutiid ära aterosklerootiliste naastude progresseerumise aordis ja vähendas põletikku naastude piirkonnas ning sellel oli kasulik toime plasma lipiididele. Liraglutiid ei vähendanud naastude suurust juba moodustunud naastudes.

Farmakodünaamilised toimed

Xultophy'1 on stabiilne farmakodünaamiline profiil ja selle toime kestus peegeldab degludek-insuliini ja liraglutidi toimeprofiilide kombinatsiooni, mistõttu saab Xultophy't manustada kord päevas mis tahes ajal koos söögiga või ilma. Xultophy parandab glükoositaseme kontrolli pideva paastuglükoosi ja söögijärgse glükoositaseme langetamise kaudu pärast kõiki toidukordi.

Söögijärgse glükoositaseme langus leidis kinnitust neljatunnises standardiseeritud söömiskatse alamuuringus patsientidel, kelle glükoositaseme polnud allunud ravile kas ainult metformiini või metformiini ja pioglitasoni kombinatsiooniga. Xultophy vähendas söömisjärgset plasma glükoositaseme kõikumist (keskmine 4 tunni jooksul) oluliselt paremini kui degludek-insuliin. Xultophy ja liraglutidi tulemused olid sarnased.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Xultophy efektiivsust ja ohutust hinnati seitsmes randomiseeritud, kontrolliga, paralleelrühmadega III faasi uuringus 2. tüüpi diabeediga erinevates patsiendirühmades, kus patsiendid olid määratud rühmadesse vastavalt eelnevale diabeediravile. Võrdlusravimiteks olid basaalsuliin, GLP retseptori agonist, platsebo ja basaalsuliin raviskeem. Uuringute kestus oli 26 nädalat, mille jooksul randomiseeriti Xultophy 199 kuni 833 patsiendil. Ühte uuringut pikendati kuni 52 nädalani. Kõigis uuringutes manustati algannus vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele. Xultophy puhul kasutati kaks korda nädalas annuse tiitrimist (vt tabel 2). Sama tiitrimisalgoritmi rakendati basaalsuliini võrdlusrühmas. Kuues uuringus saadi Xultophy'ga kliinilist ja statistiliselt oluline glükeemilise kontrolli paranemine (mõõdetuna glükeeritud hemoglobiini A1c – HbA1c abil) võrreldes võrdlusravimitega. Ühes uuringus ilmnes sarnane HbA1c vähenemine mõlemas ravirühmas.

Tabel 2. Xultophy tiitrimine

Hommikusöögieelne plasma glükoos*		Annuse kohandamine (kaks korda nädalas)
mmol/l	mg/dl	Xultophy (ühikulist sammu)
< 4,0	< 72	-2
4,0...5,0	72...90	0
> 5,0	> 90	+2

*Isemõõdetud plasmaglükoos. Uuringus lisati Xultophy täiendava ravimina sulfonüüluureale, et saavutada eesmärkväärtus 4,0...6,0 mmol/l.

- Glükeemiline kontroll

Täiendav ravim glükoositaseme vähendavatele suukaudsetele ravimitele

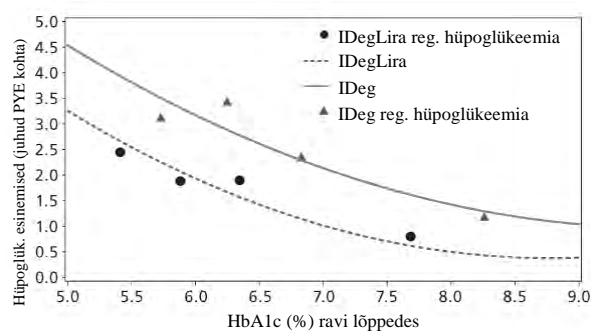
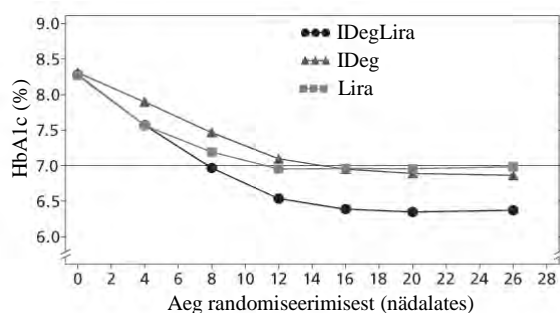
Xultophy lisamisega meformiinravile või metformiini ja pioglitasoni kombineeritud ravile 26-nädalases randomiseeritud avatud uuringus saavutas 60,4% Xultophy ravi saanud patsientidest 26 nädala jooksul soovitud HbA_{1c} < 7% ilma kinnitatud hüperglükeemia episoodide esinemiseta. See osakaal oli oluliselt suurem, kui degludek-insuliini saanud patsientidel (40,9%, riskisuhe 2,28; p < 0,0001) ja sarnane liraglutidi saanud patsientidele (57,7%, riskisuhe 1,13; p=0,3184). Uuringu olulised tulemused on toodud joonisel 1 ja tabelis 3.

Kinnitatud hüperglükeemiaid oli Xultophy puhul vähem kui degludek-insuliini puhul, sõltumata glükeemilisest kontrollist, vt joonis 1.

Raske hüpodglükeemia, mis on defineeritud kui episood, mille puhul vajatakse teise isiku abi, määr patsientide ekspositsioonaaastate kohta (protsent patsientidest) oli 0,01 (2 patsienti 825-st) Xultophy puhul, 0,01 (2 patsienti 412-st) degludek-insuliini puhul ja 0,00 (0 patsienti 412-st) liraglutidi puhul. Õiste hüpodglükeemia episoodide määr oli Xultophy ja degludek-insuliini ravi puhul samane.

Xultophy ravi saanud patsientidel esines vähem seedetrakti kõrvaltoimeid kui patsientidel, kes said liraglutidi. Selle põhjuseks võib olla liraglutidi annuse aeglasem suurendamine ravi alustamisel Xultophy'ga, võrreldes ainult liraglutidi kasutamisega.

Xultophy efektiivsus ja ohutus püsis kuni 52 ravinädala jooksul. Xultophy'ga langes HbA_{1c} väärtus algtasemelt 52 nädalaks 1,84% , hinnatav ravierinevus võrreldes liraglutiidiga oli -0,65% (p < 0,0001) ja -0,46% võrreldes degludek-insuliiniga (p < 0,0001). Kehakaal langes 0,4 kg võrra, hinnanguline ravierinevus Xultophy ja degludek-insuliini vahel oli -2,80 kg (p < 0,0001) ning kinnitatud hüpodglükeemia episoodide arv jäi 1,8 episoodi juurde patsiendi ekspositsioonaaasta kohta, millega saavutati kinnitatud hüpodglükeemia üldriski oluline vähenemine võrreldes degludek-insuliiniga.



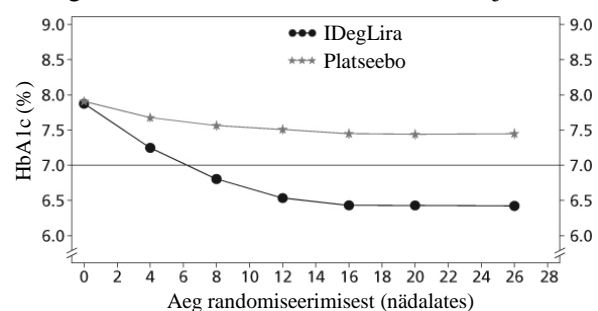
Kõverad kujutavad keskmis hüpodglükeemia esinemist, mis on saadud negatiivsest binomiaalsest mudelist unikaalsete ravirajektioortidega ja sümboolid tähistavad registreeritud hüpodglükeemia esinemist vs keskmisi HbA_{1c} väärtusi kvantiliide kaupa.

IDegLira=Xultophy, IDeg=degludek-insuliin, Lira=liraglutiid, reg. hüpodglükeemia=registreeritud hüpodglükeemiate määr, PYE=patsiendi ekspositsioon aastates

Joonis 1. Keskmise HbA_{1c} (%) ravinädalate kaupa (vasakul) kinnitatud hüpodglükeemia episoodide määr patsientide ekspositsioonaaasta kohta vs keskmine HbA_{1c} (%) (paremal) 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kelle glükoositaseme kontrollimiseks ei piisanud metformiinist või selle kombinatsioonist pioglitazoniga

Xultophy't täiendava ravimina sulfonüüluureale või selle kombinatsioonile metformiiniga hinnati 26-nädalases randomiseeritud platseebo-kontrolliga topeltpimedas uuringus.

Uuringu olulisemad tulemused on toodud joonisel 2 ja tabelis 3.



IDegLira=Xultophy

Joonis 2. Keskmise HbA_{1c} (%) ravinädalate kaupa 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kelle glükoositaseme ei allunud piisavalt ravile sulfonüüluurea või sulfonüüluurea ja metformiini kombinatsiooniga

Raske hüpodglükeemia määr patsiendi ekspositsioonaaasta kohta (protsent patsientidest) oli 0,02 (2 patsienti 288st) Xultophy puhul ja 0,00 (0 patsienti 146st) platseebo puhul.

Tabel 3. Suukaudsetele diabeediravimitele lisatud Xultophy ravi 26-nädalase uuringu tulemused

	Lisatud metformiinile±pioglitasoonile			Lisatud sulfonüüluureale ± metformiinile	
	Xultophy	Degludek-insuliin	Liraglutiid	Xultophy	Platseebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%)					
Algväärtus→uuringu lõpp	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7,0	7,9→6,4	7,9→7,4
Keskmine muutus	-1,91	-1,44	-1,28	-1,45	-0,46
Hinnanguline vahe		-0,47 ^{AB} [-0,58; -0,36]	-0,64 ^{AB} [-0,75; -0,53]		-1,02 ^{AB} [-1,18; -0,87]
Patsiendid (%) , kes saavutasid HbA _{1c} < 7%					
Kõik patsiendid	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8
Hinnanguline riskisuhe		2,38 ^B [1,78; 3,18]	3,26 ^B [2,45; 4,33]		11,95 ^B [7,22; 19,77]
Patsiendid (%) , kes saavutasid HbA _{1c} ≤ 6,5%					
Kõik patsiendid	69,7	47,5	41,1	64,0	12,3
Hinnanguline riskisuhe		2,82 ^B [2,17; 3,67]	3,98 ^B [3,05; 5,18]		16,36 ^B [9,05; 29,56]
Kinnitatud hüpoglükeemia määr* patsiendi ekspositsiooniaasta kohta (protsent patsientidest)					
Hinnanguline suhe	1,80 (31,9%)	2,57 (38,6%) 0,68 ^{AC} [0,53; 0,87]	0,22 (6,8%) 7,61 ^B [5,17; 11,21]	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1%) 3,74 ^B [2,28; 6,13]
Kehakaal (kg)					
Algväärtus→uuringu lõpp	87,2→86,7	87,4→89,0	87,4→84,4	87,2→87,7	89,3→88,3
Keskmine muutus	-0,5	1,6	-3,0	0,5	-1,0
Hinnanguline vahe		-2,22 ^{AB} [-2,64; -1,80]	2,44 ^B [2,02; 2,86]		1,48 ^B [0,90; 2,06]
FPG (mmol/l)					
Algväärtus→uuringu lõpp	9,2→5,6	9,4→5,8	9,0→7,3	9,1→6,5	9,1→8,8
Keskmine muutus	-3,62	-3,61	-1,75	-2,60	-0,31
Hinnanguline vahe		-0,17 [-0,41; 0,07]	-1,76 ^B [2,0; -1,53]		-2,30 ^B [-2,72; -1,89]
Annus uuringu lõpus					
Degludek-insuliin (ühikud)	38	53	-	28	-
Liraglutiid (mg)	1,4	-	1,8	1,0	-
Hinnanguline vahe, degludek-insuliini annus		-14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]			-

Algväärtus, väärtus uuringu lõpus ja muutuste jälgimisel. Viimane edasikantud väärtus (LOCF). 95% usaldusvahemik on tähistatud '[]'

*Raske hüpoglükeemiana määratletud kinnitatud hüpoglükeemia (episood, mille puhul on vajalik teise isiku abi) ja/või kerge hüpoglükeemia (plasma glükoositaseme < 3,1 mmol/l olenemata sümptomitest)

^A Lõppväärtused koos kinnitatud Xultophy paremusel vs võrdlusravim

^B p < 0,0001

^C p < 0,05

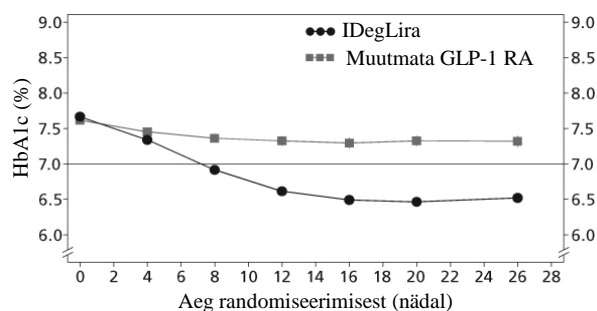
Ühes avatud uuringus võrreldi Xultophy ja glargiin-insuliin 100 Ü/ml efektiivsust ja ohutust, kui mõlemaid oli lisatud eelnevale SGTL2i ± suukaudsetele diabeediravimile (OAD). 26 nädala pärast ilmnes Xultophy paremus keskmise HbA_{1c} vähendamisel, mis oli 1,9% (8,2%-lt kuni 6,3%-ni). Glargiin-insuliini puhul oli see vastavalt 1,7% (8,4%-lt kuni 6,7%-ni); hinnanguline ravierinevus -0,36% [-0,50; -0,21]. Algväärtusega võrreldes ei muutunud Xultophy'd saanud patsientide keskmine kehakaal, samas suurenes glargiin-insuliiniga ravitud patsientide kehakaal keskmiselt 2,0 kg (hinnanguline ravierinevus -1,92 kg [95% CI: -2,64; -1,19]). Rasket hüpoglükeemiat või vereglükoosi näiduga kinnitatud sümptomaatilist hüpoglükeemiat koges 12,9% Xultophy rühmast ja 19,5% glargiin-insuliini rühmast (hinnanguline suhe 0,42 [95% CI: 0,23; 0,75]). Keskmine insuliiniannus oli uuringu lõpus 36 ühikut Xultophy rühmas ja 54 ühikut glargiin-insuliiniga ravitud patsientide rühmas.

Üleminek ravilt GLP-1 retseptori agonistiga

Üleminekut GLP-1 retseptori agonistiga ravilt Xultophy ravile võrreldes muutmata GLP-1 retseptori agonisti raviga (annustamine vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele) uuriti ühes 26-nädalases randomiseeritud avatud uuringus 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kelle veresuhkru ohjamiseks ei

piisanud ainult GLP-1 retseptori agonistist ja metformiinist (74,2%) või GLP-1 retseptori agonisti kombinatsioonist pioglitasoni (2,5%), sulfonüüluurea (21,2%) või mõlemaga (2,1%).

Uuringu olulisemad tulemused on toodud joonisel 3 ja tabelis 4.



IDegLira=Xultophy, GLP-1 RA=GLP-1 retseptori agonistid

Joonis 3. Keskmine HbA_{1c} (%) ravinädalate kaupa 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kelle glükoositase ei allunud piisavalt ravile GLP-1 retseptori agonistidega.

Raske hüpoglükeemia määr patsiendi ekspositsiooniaasta kohta (% patsientidest) oli Xultophy puhul 0,01 (1 patsient 291-st) ja GLP-1 retseptori agonistidel 0,00 (0 patsienti 199-st).

Tabel 4. 26-nädalase uuringu tulemused üleminekul GLP-1 retseptori agonistidelt.

	Üleminek GLP-1 retseptori agonistilt	
	Xultophy	GLP-1 retseptori agonist
N	292	146
HbA_{1c} (%)		
Algväärtus→uuringu lõpp	7,8→6,4	7,7→7,4
Keskmine muutus	-1,3	-0,3
Hinnanguline vahe		-0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} < 7%		
Kõik patsiendid	75,3	35,6
Hinnanguline riskisuhe		6,84 ^B [4,28; 10,94]
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA_{1c} ≤ 6,5%		
Kõik patsiendid	63,0	22,6
Hinnanguline riskisuhe		7,53 ^B [4,58; 12,38]
Kinnitatud hüpoglükeemia määr* patsiendi ekspositsiooniaasta kohta (protsent patsientidest)		
	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%)
Hinnanguline suhe		25,36 ^B [10,63; 60,51]
Kehakaal (kg)		
Algväärtus→uuringu lõpp	95,6→97,5	95,5→94,7
Keskmine muutus	2,0	-0,8
Hinnanguline vahe		2,89 ^B [2,17; 3,62]
FPG (mmol/l)		
Algväärtus→uuringu lõpp	9,0→6,0	9,4→8,8
Keskmine muutus	-2,98	-0,60
Hinnanguline vahe		-2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Annus uuringu lõpus		
Degludek-insuliin (ühikud)	43	GLP-1 retseptori agonisti annus ei muutunud võrreldes algväärtusega
Liraglutiid (mg)	1,6	
Hinnanguline vahe, degludek-insuliini annus		

Algväärtus, väärtus uuringu lõpus ja muutuste väärtus jälgimisel. Viimane edasikantud väärtus (LOCF). 95% usaldusvahemik on tähistatud '[]'

*Raske hüpoglükeemiana määratletud kinnitatud hüpoglükeemia (episood, mille puhul on vajalik teise isiku abi) ja/või kerge hüpoglükeemia (plasma glükoositase < 3,1 mmol/l olenemata sümptomitest)

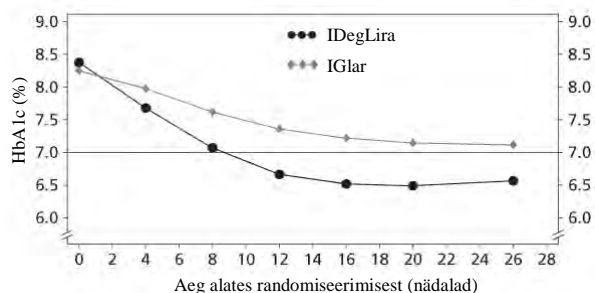
^A lõppväärtused koos kinnitatud Xultophy paremusel vs võrdlusravim

^B p < 0,0001

Üleminek basaalinisuliini ravilt

Patsientide üleminekut glargiin-insuliinilt (100 ühikut/ml) Xultophy'le või glargiin-insuliini ravi intensiivistamist ebapiisavalt glargiin-insuliini (20...50 ühikut) ja metformiiniga kontrollitud

patsientidel uuriti 26 nädala jooksul. Maksimaalne lubatud annus uuringus oli 50 ühikulist sammu Xultophy puhul, samas glargiin-insuliinil maksimaalset annust ei olnud. 54,3% Xultophy'ga ravitud patsientidest saavutas HbA_{1c} eesmärkväärtuse < 7% ilma kinnitatud hüpoglükeemia episoodideta võrreldes 29,4% glargiin-insuliiniga ravitud patientidest (riskisuhe 3,24; p < 0,001).

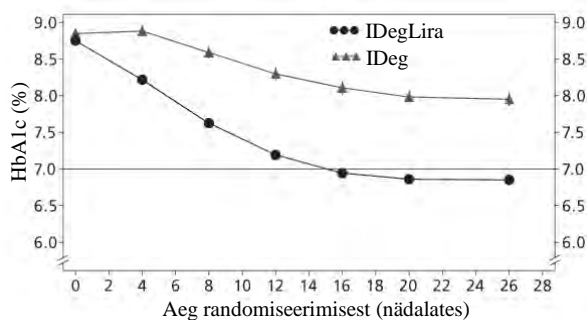


IDegLira=Xultophy, IGLar=glargiin-insuliin

Joonis 4 Keskmine HbA_{1c} (%) ravinädalate kaupa 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kelle glükoositase ei allunud piisavalt ravile glargiin-insuliiniga.

Raske hüpoglükeemia määr ühe patsiendi ekspositsiooniaasta kohta (protsent patsientidest) oli Xultophy'l 0,00 (0 patsienti 278-st) ja glargiin-insuliinil 0,01 (1 patsient 279-st). Öiste hüpoglükeemiate määr oli Xultophy'l oluliselt väiksem võrreldes glargiin-insuliiniga (hinnanguline suhe 0,17, p < 0,001).

Ühes teises 26-nädalases randomiseeritud, topeltpimedas uuringus uuriti basaalsuliini (20...40 ühikut) ja metformiiniga üksi või kombinatsioonis sulfonüüluurea/gliniididega ebapiisavalt kontrollitud patsientide üleminekut basaalsuliinilt Xultophy'le või degludek-insuliinile. Ravi basaalsuliini ja sulfonüüluurea/gliniididega lõpetati randomiseerimisel. Xultophy maksimaalselt lubatud annus oli 50 ühikulist sammu, degludek-insuliinil 50 ühikut. 48,7% patsientidest saavutas soovitud HbA_{1c} < 7% ilma kinnitatud hüpoglükeemia episoodide esinemiseta, mida oli oluliselt rohkem kui degludek-insuliini saanutel (15,6%, riskisuhe 5,57; p < 0,0001). Uuringu olulisemad tulemused on toodud joonisel 5 ja tabelis 5.



IDegLira=Xultophy, IDeg=degludek-insuliin

Joonis 5. Keskmine HbA_{1c} (%) ravinädalate kaupa 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, kelle glükoositase ei allunud piisavalt ravile basaalsuliiniga

Raske hüpoglükeemia määr patsiendi ekspositsiooniaasta kohta (protsent patsientidest) oli 0,01 (1 patsienti 199-st) Xultophy puhul ja 0,00 (0 patsienti 199-st) degludek-insuliini puhul. Öiste hüpoglükeemiliste episoodide määr oli Xultophy ja degludek-insuliini ravi puhul sarnane.

Tabel 5. 26-nädalase uuringu tulemused

	Üleminek glargiin-insuliinilt		Üleminek basaalinisuliinilt (NPH, detemir-insuliin, glargiin-insuliin)	
	Xultophy	Glargiin-insuliin, piiramatu annus	Xultophy	Deglutek-insuliin, maksimaalne annus 50 ühikut
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%)				
Algväärtus→uuringu lõpus	8,4→6,6	8,2→7,1	8,7→6,9	8,8→8,0
Keskmine muutus	-1,81	-1,13	-1,90	-0,89
<i>Hinnanguline vahe</i>		<i>-0,59^{AB} [-0,74; -0,45]</i>		<i>-1,05^{AB} [-1,25; -0,84]</i>
Patsiendid (%), kel saavutati HbA_{1c} < 7%				
Kõik patsiendid	71,6	47,0	60,3	23,1
<i>Hinnanguline riskisuhe</i>		<i>3,45^B [2,36; 5,05]</i>		<i>5,44^B [3,42; 8,66]</i>
Patsiendid (%), kel saavutati HbA_{1c} ≤ 6,5%				
Kõik patsiendid	55,4	30,8	45,2	13,1
<i>Hinnanguline riskisuhe</i>		<i>3,29^B [2,27; 4,75]</i>		<i>5,66^B [3,37; 9,51]</i>
Kinnitatud hüpopglükeemia* määr patsiendi ekspositsiooniaasta kohta (protsent patsientidest)				
<i>Hinnanguline suhe</i>	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%)	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%)
		<i>0,43^{AB} [0,30; 0,61]</i>		<i>0,66 [0,39; 1,13]</i>
Kehakaal (kg)				
Algväärtus→uuringu lõpus	88,3→86,9	87,3→89,1	95,4→92,7	93,5→93,5
Keskmine muutus	-1,4	1,8	-2,7	0,0
<i>Hinnanguline vahe</i>		<i>-3,20^{AB} [-3,77; -2,64]</i>		<i>-2,51^B [-3,21; -1,82]</i>
FPG (mmol/l)				
Algväärtus→uuringu lõpus	8,9→6,1	8,9→6,1	9,7→6,2	9,6→7,0
Keskmine muutus	-2,83	-2,77	-3,46	-2,58
<i>Hinnanguline vahe</i>		<i>-0,01 [-0,35; 0,33]</i>		<i>-0,73^C [-1,19; -0,27]</i>
Annus uuringu lõpus				
Degludek-insuliin (ühikut)	41	66 ^D	45	45
Liraglutiid (mg)	1,5	-	1,7	-
<i>Hinnanguline vahe, degludek-insuliini annus</i>		<i>-25,47^B [-28,90; -22,05]</i>		<i>-0,02 [-1,88; 1,84]</i>

Algväärtus, väärtus uuringu lõpus ja muutuste jälgimisel. Viimane edasikantud väärtus (LOCF). 95% usaldusvahemik on tähistatud '[]'

*Raske hüpopglükeemiana määratletud kinnitatud hüpopglükeemia (episood, mille puhul on vajalik teise isiku abi) ja/või kerge hüpopglükeemia (plasma glükoositaseme < 3,1 mmol/l olenemata sümptomitest)

^A lõppväärtused koos kinnitatud Xultophy paremusel vs võrdlusravim

^B p < 0,0001

^C p < 0,05

^D keskmine uuringueelne glargiin-insuliini annus oli 32 ühikut

Ühes 26-nädalases uuringus uuriti 2. tüüpi suhkurtõvega patsiente, kelle glükoositaseme kontrollimiseks ei piisanud basaalinisuliinist ja metformiinist. Xultophy ravi võrreldi basaalinisuliiniga, milles basaalinisuliiniks oli glargiin-insuliin 100 ühikut/ml koos boolusinsuliiniga (aspartinsuliin). Mõlemas rühmas saadi sarnane HbA_{1c} vähenemine (keskmine väärtus langes 8,2%-lt 6,7%-le mõlemas rühmas). Mõlemas rühmas saavutas 66%...67% patsientidest HbA_{1c} < 7%. Algväärtusega võrreldes oli Xultophy rühmas keskmine kehakaalu langus 0,9 kg. Basaal-boolusravi saanud patsientide rühmas oli kehakaal suurenenud keskmiselt 2,6 kg; hinnanguline vahe oli -3,57 kg [95% CI: -4,19; -2,95]. Xultophy rühmas koges rasket või vereglükoosi näiduga kinnitatud sümptomaatilist hüpopglükeemiat 19,8% ja basaalinisuliin rühmas 52,6% uuritavatest; hinnanguline esinemissagedus oli 0,11 [95% CI: 0,08; -0,17]. Uuringu lõpus oli Xultophy ravi saanud patsientide ööpäevane insuliini kogusannus 40 ühikut. Basaal-boolusravi saanud patsientidel oli see 84 ühikut (52 ühikut basaalinisuliini ja 32 ühikut boolusinsuliini).

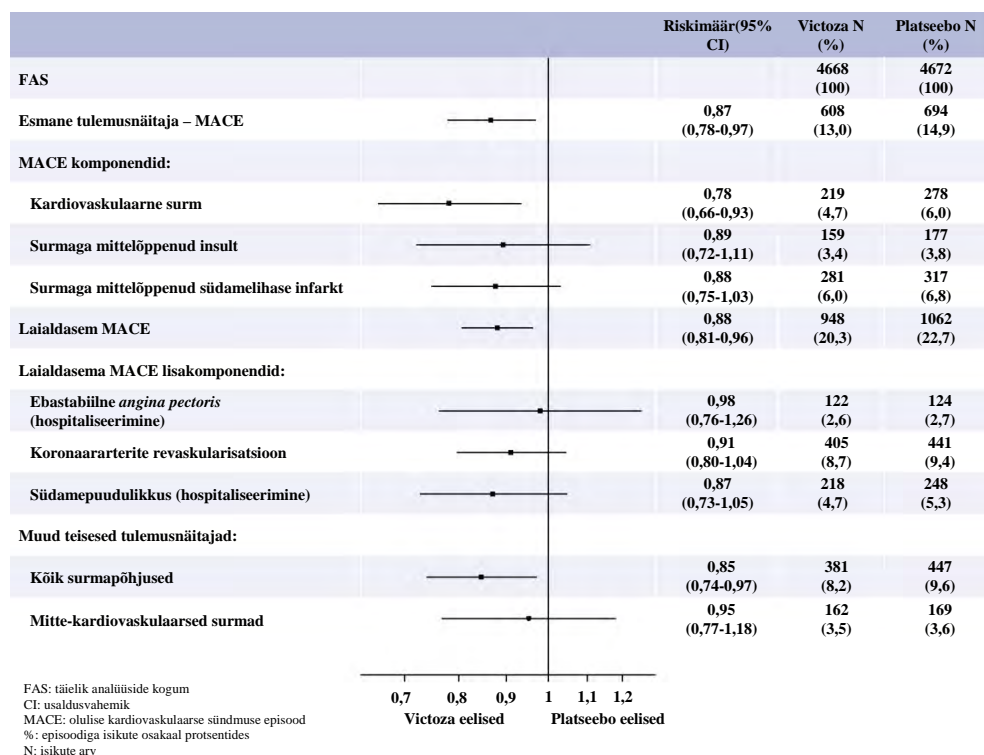
- Kardiovaskulaarne ohutus

Xultophy'ga ei ole läbi viidud kardiovaskulaarsete tulemusnäitajatega uuringuid.

Liraglutiid (Victoza)

Liraglutiidi mõju ja toime hindamise uuring diabeedi kardiovaskulaarsetele tagajärgedele (LEADER, *Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcomes Results*) oli mitmekeskuseline, platseebokontrolliga, topeltpime kliiniline uuring. 9340 patsienti jaotati lisaks HbA_{1c} ning kardiovaskulaarsete (CV) riskifaktorite tavaravile juhuslikult kas liraglutiidi rühma (4668) või platseeborühma (4672). Esmane tulemusnäitaja või seisund uuringu lõpus oli jälgitav 99,7% liraglutiidi rühmas osalejatest ning 99,6% platseeborühmas osalejatest. Jälgimisperiod oli minimaalselt 3,5 aastat ning maksimaalselt kuni 5 aastat. Uuringupopulatsioon hõlmas patsiente vanuses ≥ 65 aastat (n=4329) ja ≥ 75 aastat (n=836) ning patsiente kerge (n=3907), mõõduka (n=1934) või raske (n=224) neerukahjustusega. Keskmine vanus oli 64 aastat ja keskmine kehamassiindeks (BMI) oli 32,5 kg/m². Diabeedi keskmine kestus oli 12,8 aastat.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg randomiseerimisest kuni ükskõik millise olulise kardiovaskulaarse sündmuse episoodini (*Major Adverse Cardiovascular Event*, MACE: kardiovaskulaarne surm, surmaga mittelõppenud südamelihaseinfarkt või surmaga mittelõppenud insult). Liraglutiidil oli eelis MACE vältimisel võrreldes platseeboga (joonis 6).

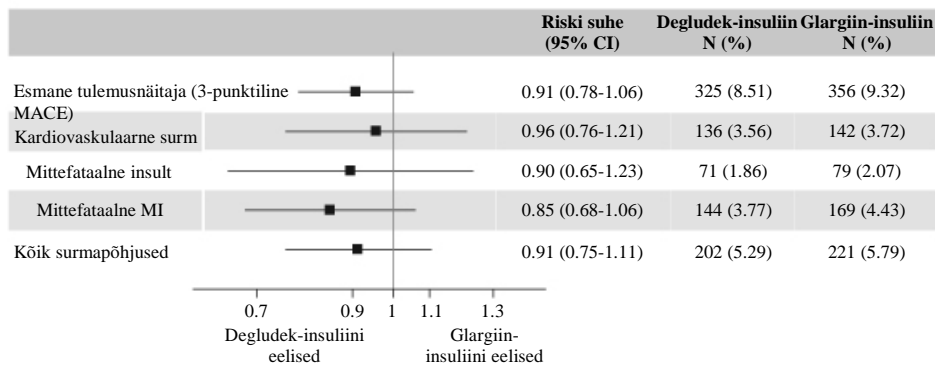


Joonis 6. Foresti analüüsidiagramm individuaalse kardiovaskulaarse episoodi tüüpide kohta -- FAS populatsioon

Degludek-insuliin (Tresiba)

DEVOTE oli randomiseeritud, topeltpime juhtumipõhine kliiniline uuring, mille mediaankestus oli kaks aastat. Uuringus võrreldi degludek-insuliini ja glargiin-insuliini (100 ühikut/ml) kardiovaskulaarset ohutust 7637-l kõrge kardiovaskulaarse riskiga 2. tüüpi diabeediga patsiendil. Esmane tulemusnäitaja oli aeg randomiseerimisest kuni esimeseni kolmest tõsisest kardiovaskulaarsest sündmusest (*MACE - major adverse cardiovascular event*), milleks on kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardi infarkt ja mittefataalne insult. Uuring oli kavandatud samaväärsusuuringuna, et välistada eelnevalt kindlaksmääratud degludek-insuliini MACE suhtelise riski (HR) riskimarginaal 1,3 võrrelduna glargiin-insuliiniga. Kinnitust leidis degludek-insuliini kardiovaskulaarne ohutus glargiininsuliiniga võrrelduna (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Joonis 7).

HbA_{1c} algväärtus oli 8,4% mõlemas ravirühmas. Kahe aasta pärast oli HbA_{1c} 7,5% nii degludek-insuliini kui ka glargiin-insuliini rühmas.



N – EAC poolt kinnitatud esimese kõrvaltoimega uuritavate arv. % – EAC poolt kinnitatud esimese kõrvaltoimega uuritavate arvu suhe randomiseeritud uuritavate arvu protsentides. EAC (Event adjudication committee) – kõrvaltoimete hindamise komitee. MI – müokardi infarkt. CI – 95% usaldusvahemik.

Joonis 7. MACE kolmepunktiline kombineeritud tulemusnäitaja ja üksikud kardiovaskulaarsed tulemusnäitajad Foresti analüüsidiagrammil.

- Insuliini sekretsioon / beetarakkude funktsioon

Beetarakkude funktsiooni homöostaasi mudeliga (HOMA-β) hinnates selgus, et võrreldes degludek-insuliiniga parandab Xultophy beetarakkude funktsiooni. 52-nädalase ravi järel läbi viidud standardiseeritud söömiskatsel ilmnis paranenud insuliini sekretsiooni võrreldes degludek-insuliiniga 260-l 2. tüüpi diabeediga patsiendil. Andmed pikema kui 52-nädalase ravi kohta puuduvad.

- Vererõhk

Patsientidel, kelle vere glükoosisisaldus oli ebapiisavalt ohjatud metformiiniga üksi või koos pioglitasoniga, alandas Xultophy keskmist süstoolset vererõhku 1,8 mmHg võrra, võrdluseks – degludek-insuliin vähendas seda 0,7 mmHg ja liraglutiid 2,7 mmHg võrra. Patsientidel, kelle vere glükoosisisalduse ohjamiseks ei piisanud sulfonüüluureast üksi või koos metformiiniga, alandas Xultophy süstoolset vererõhku 3,5 mmHg ja platseebo 3,2 mmHg võrra. Erinevus ei olnud oluline. Kolmes uuringus ebapiisava basaalsuliinraviga patsientidel alandas Xultophy süstoolset vererõhku vastavalt 5,4 mmHg ja degludek-insuliin 1,7 mmHg võrra, mis andis statistiliselt olulise hinnagulise ravierinevuse -3,71 mmHg ($p=0,0028$); Xultophy alandas 3,7 mmHg vs. insuliin-glargin 0,2 mmHg võrra, mis andis statistiliselt olulise hinnagulise ravierinevuse -3,57 mmHg ($p < 0,001$); Xultophy alandas 4,5 mmHg vs. glargin-insuliin 100 Ü koos aspartinsuliiniga 1,16 mmHg, mis andis statistiliselt olulise hinnagulise ravierinevuse -3,7 mmHg.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Xultophy'ga läbi viidud uuringute tulemusi 2. tüüpi suhkurtõbe põdevate laste kõigi alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Üldiselt ei mõjutanud degludek-insuliini ja liraglutidi koosmanustamine Xultophy'na nende farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral, võrreldes degludek-insuliini ja liraglutidi eraldi süstimisega.

Järgmised andmed peegeldavad Xultophy farmakokineetilisi omadusi, kui pole välja toodud, et antud andmed käivad ainult degludek-insuliini või liraglutidi kohta.

Imendumine

Degludek-insuliini kogu ekspositsioon oli võrdväärne Xultophy manustamise järgselt ja ainult degludek-insuliini manustamise järgselt, ent C_{max} oli 12% võrra kõrgem. Liraglutidi kogu ekspositsioon oli võrdväärne Xultophy manustamise järgselt ja ainult liraglutidi manustamise järgselt, ent C_{max} oli 23% võrra madalam. Erinevusi ei peeta kliiniliselt oluliseks, sest Xultophy manustamist alustatakse ja tiitritakse vastavalt individuaalse patsiendi vere glükoositaseme soovitud väärtustele.

Vastavalt populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile suurenes ekspositsioon degludek-insuliinile ja liraglutiidile proportsionaalselt Xultophy annuse suurendamisele kogu annusevahemikus.

Üks kord ööpäevas manustamisel on Xultophy farmakokineetilised profiilid samalaadsed. Degludek-insuliini ja liraglutidi üks kord ööpäevas manustamisel saavutatakse püsiv kontsentratsioon 2–3 päeva jooksul.

Jaotumine

Degludek-insuliin ja liraglutiid seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega (vastavalt > 99% ja > 98%).

Biotransformatsioon

Degludek-insuliin

Degludek-insuliini lagunemine on sarnane humaaninsuliiniga; kõik tekkivad metaboliidid on inaktiivsed.

Liraglutiid

24 tunni jooksul pärast radioloogilise märgistusega [³H]-liraglutidi üksikannuse manustamist tervetele katsealustele oli plasma põhikomponendiks muutumatul kujul liraglutiid. Tuvastati kaks väiksemat plasma metaboliiti (≤ 9% ja ≤ 5% plasma radioaktiivsest koguekspositsioonist). Liraglutiid metaboliseeritakse suurte valkudega samasel viisil ja peamise elimineerimistena ei ole kindlaks tehtud ühtegi konkreetset organit.

Eritumine

Degludek-insuliini poolväärtusaeg on umbes 25 tundi ja liraglutidi poolväärtusaeg on umbes 13 tundi.

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid

Patsiendipopulatsiooni, mis hõlmas Xultophy'ga ravitud täiskasvanud patsiente vanuses kuni 83 aastat, farmakokineetiliste andmete analüüsi tulemuste põhjal ei omanud vanus kliiniliselt olulist mõju Xultophy farmakokineetikale.

Sugu

Patsiendipopulatsiooni farmakokineetiliste andmete analüüsi tulemuste põhjal ei omanud sugu kliiniliselt olulist mõju Xultophy farmakokineetikale.

Etniline päritolu

Valge- ja mustanahaliste patsientide, hindude, asiaatide ja hispaaniakeelsetest kogukondadest pärit patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal ei omanud etniline päritolu kliiniliselt olulist mõju Xultophy farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Degludek-insuliin

Degludek-insuliini farmakokineetika ei erine neerukahjustusega ja tervetel patsientidel.

Liraglutiid

Liraglutidi ekspositsioon oli neerupuudulikkusega patsientidel vähenenud võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Liraglutidi ekspositsioon oli kerge (kreatiini kliirens CrCl 50...80 ml/min), mõõduka (CrCl 30...50 ml/min) ja raske neerupuudulikkuse (CrCl < 30 ml/min) ning lõppstaadiumis dialüüsi vajava neeruhaigusega patsientidel vastavalt 33%, 14%, 27% ja 26% väiksem. Sarnaselt eelnevaga oli 26-nädalases kliinilises uuringus, milles osalesid 2. tüüpi diabeedi ja mõõduka neerupuudulikkusega (CrCl 30...59 ml/min, vt lõik 5.1) patsiendid, liraglutidi ekspositsioon 26% väiksem kui 2. tüüpi diabeedi ja normaalse või kerge neerupuudulikkusega patsientidel teises kliinilises uuringus.

Maksakahjustus

Degludek-insuliin

Degludek-insuliini farmakokineetika ei erine maksakahjustusega ja tervetel patsientidel.

Liraglutiid

Üksikannuse uuringus hinnati liraglutiidi farmakokineetikat erineva maksakahjustuse astmega patsientidel. Liraglutiidi ekspositsioon vähenes kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel 13...23% tervete patsientidega võrreldes. Ekspositsioon oli oluliselt madalam (44%) raske maksakahjustusega patsientidel (Child Pugh' skoor > 9).

Lapsed

Xultophy ohutuse ja efektiivsuse kohta lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuringuid läbi viidud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Degludek-insuliini/liraglutiidi mittekliiniline arendusprogramm sisaldas olulisi kombineeritud toksilisusuuringuid, mis kestsid kuni 90 päeva ühel loomaliigil (Wistari rotid), et toetada kliinilist arendusprogrammi. Paikset taluvust hinnati küülikutel ja sigadel.

Korduvtoksilisuse mittekliinilistest uuringutest saadud ohutusandmed ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kahes küülikutel ja sigadel läbiviidud paiksete koereaktsioonide uuringus tuvastati ainult kergeid põletikulisi reaktsioone.

Kartsinogeensuse, mutageensuse ja fertiilsuse kahjustumise uuringuid pole degludek-insuliini/liraglutiidi kombinatsiooniga läbi viidud. Alljärgnevad andmed põhinevad uuringutel, kus uuriti eraldi degludek-insuliini ja liraglutiidi.

Degludek-insuliin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Degludek-insuliini mitogeense potentsiaali suhe metaboolsesse ei erine iniminsuliini omast.

Liraglutiid

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kaks aastat väldanud kantserogeensusuuringutes täheldati rottidel ja hiirtel kilpnäärme C-rakulisi kasvujaid, mis ei olnud eluohtlikud. Mittetäheldatavat kahjuliku toime taset (NOAEL, *no observable adverse effect level*) ei ole rottidel täheldatud. Nimetatud kasvujaid ei leitud ahvidel, kes said ravi 20 kuu jooksul. Närilistega tehtud uuringutes põhjustab neid leide mittegenotoksiline spetsiifiline glükagoonitaolise peptiid-1 (GLP-1) retseptorvahendatud mehhanism, mille suhtes närilised on eriti tundlikud. Tõenäosus, et sama kehtib inimeste kohta, on väike, aga seda ei saa täielikult välistada. Ühtegi teist raviga seotud kasvujat ei ole leitud.

Loomuuringud ei näidanud otseselt kahjulikke toimeid fertiilsusele, kuid kõige suurema annuse korral täheldati veidi kõrgemat varast embrüonaalset suremust. Liraglutiidi manustamine tiinuse keskel põhjustas ema kaalu ja loote kasvu vähenemist koos kaasuvate ebaselgete mõjudega rottide roietele ja muutustega küülikute luustikus. Liraglutiidiga ravi saanud rottide vastsündinute kasv aeglustus ja püsis kõrge annusega katsegrupis aeglasena ka võõrutusjärgsel perioodil. Ei ole teada, kas rotipoegade kasvu aeglustumist põhjustas rotipoegade piimatarbimise vähenemine GLP-1 otsese mõju tõttu või vähenenud kalorsusega toitumisest tingitud emapiima vähenemine.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütserool
Fenool
Tsinkatsetaat
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Xultophy'le lisatavad ained võivad põhjustada toimeainete lagunemist.

Xultophy't ei tohi lisada infusioonivedelikele.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast esmast avamist võib ravimit säilitada kuni 21 päeva temperatuuril kuni 30 °C. 21 päeva möödumisel pärast esmast avamist tuleb ravim ära visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Enne esmast avamist: Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida eemal jahutuselemendist. Mitte lasta külmuda. Hoida pen-süstlit suletud korgiga valguse eest kaitstult.

Pärast esmast avamist: Hoida temperatuuril kuni 30 °C või külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida pen-süstlit suletud korgiga valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist, vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3 ml lahust kolvi (halobutüül) ja punnkorgiga (halobutüül/polüisopreen) kolbampullis (I tüüpi klaas), mis asub mitmeannuselises polüpropüleenist, polükarbonaadist ja akrüülitriil-butadieenstüreenist ühekordselt kasutatavas pen-süstlis.

Pakendid sisaldavad 1, 3, 5 ning mitmikpakend 10 (2 viiest pakendit) pen-süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pen-süstel on mõeldud kasutamiseks kuni 8 mm pikkuste ja kuni 32G NovoTwist'i või NovoFine'i nõeltega.

Pen-süstel on kasutamiseks ainult ühele isikule.

Xulthopy't ei tohi kasutada, kui lahus ei ole selge ja värvitu.

Xulthopy't ei tohi kasutada, kui see on olnud külmunud.

Enne iga kasutamist tuleb kinnitada uus nõel. Nõelu ei tohi korduvalt kasutada. Patsient peab nõela pärast iga kasutamist ära viskama.

Ummistunud nõelte puhul peavad patsiendid järgima pakendi infolehe kasutusjuhendi osas olevaid juhiseid.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Üksikasjalikke kasutusjuhiseid vaadake pakendi infolehest.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2014
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08. juuli 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIoloogilise toimeaine tootjad ja ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavad tootjad**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogiliste toimeainete tootja nimed ja aadressid.

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé, Kalundborg, 4400, Taani

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti, kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab enne ravimi turule tulekut varustama õppematerjalidega kõik eeldatavalt diabeedihaigete ravi ja selle korraldamisega tegelevad arstid ja õed ning kõik farmatseudid, kes hakkavad eeldatavalt Xultophy't väljastama.

Müügiloa hoidja peab õppematerjalide lõpliku teksti ja levitamise viisi koos teabeedastusplaaniga kooskõlastama iga liikmesriigi riikliku pädeva asutusega enne õppematerjali liikmesriigis levitamist.

Õppematerjalide eesmärgiks on juhtida tähelepanu asjaolule, et Xultophy sisaldab degludek-insuliini ja liraglutidi (GLP1-l põhinev ravim) fikseeritud kombinatsiooni ja minimeerida Xultophy'ga seotud ravivigade riski.

Müügiloa hoidja peab tagama, et tervishoiutöötajad on teadlikud, et kõigile patsientidele, kellele Xultophy välja kirjutatakse, tuleb õpetada pen-süstli õiget kasutamist enne Xultophy arsti poolt välja kirjutamist või apteegist väljastamist.

Õppematerjalid peavad sisaldama:

- Ravimi omaduste kokkuvõtet ja pakendi infolehte;
- Tervishoiutöötajatele suunatud brošüüri, mis peab sisaldama järgnevaid olulisi elemente:
 - See ravim sisaldab degludek-insuliini ja liraglutidi (GLP1-l põhinev ravim) fikseeritud kombinatsiooni ja on uus raviparadigma 2. tüüpi diabeediga patsientide ravis. Selles kontekstis tuleb ravimi omaduste kokkuvõttes toodud asjakohastele ettevaatusabinõudele tähelepanu pöörata;
 - Täpne selgitus ravimi annustamise ja mõiste „ühikuline samm“ kohta koos viitega iga komponendi annuse ja ühikulise sammu vahelise seoste kohta;
 - Meeldetuletus, et teatada tuleb kõigist selle ravimiga seotud ravivigadest sõltumata sellest kas nendega kaasnes kõrvaltoime või mitte.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xultophy 100 ühikut/ml + 3,6 mg/ml süstelahus
insulinum degludecum + liraglutidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 300 ühikut degludek-insuliini ja 10,8 mg liraglutiidi 3 ml lahuses.
1 ml lahust sisaldab 100 ühikut degludek-insuliini ja 3,6 mg liraglutiidi.
Üks ühikuline samm vastab 1 ühikule degludek-insuliinile ja 0,036 mg liraglutiidile.

3. ABIAINED

Glütserool, fenool, tsinkatsetaat, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ning süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 x 3 ml
3 x 3 ml
5 x 3 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Soovitav kasutada ühekordsete nõeltega NovoTwist või NovoFine.
Pakend ei sisalda nõelu.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult selget värvitut lahust.
Kasutamiseks ainult ühele isikule.
Lahust ei tohi pen-süstlist välja tõmmata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast esmast avamist: kasutada 21 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Pärast esmast avamist: hoida temperatuuril kuni 30 °C või külmkapis.

Hoida pen-süstlit suletud korgiga valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Pärast iga süstimist visake nõel ära.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Taani

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/947/001 1 pen-süstel

EU/1/14/947/002 3 pen-süstlit

EU/1/14/947/003 5 pen-süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xultophy

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Xultophy 100 ühikut/ml + 3,6 mg/ml süstelahus
insulinum degludecum+ liraglutidum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3 ml

6. MUU

Novo Nordisk A/S

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI ETIKETT (koos sinise raamiga)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xultophy 100 ühikut/ml + 3,6 mg/ml süstelahus
insulinum degludecum + liraglutidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 300 ühikut degludek-insuliini ja 10,8 mg liraglutiidi 3 ml lahuses.
1 ml lahust sisaldab 100 ühikut degludek-insuliini ja 3,6 mg liraglutiidi.
Üks ühikuline samm vastab 1 ühikule degludek-insuliinile ja 0,036 mg liraglutiidile.

3. ABIAINED

Glütserool, fenool, tsinkatsetaat, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ning süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 10 (2 x 5) 3 ml pen-süstlit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Soovitav kasutada ühekordsete nõeltega NovoTwist või NovoFine.
Pakend ei sisalda nõelu.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult selget värvitut lahust.
Kasutamiseks ainult ühele isikule.
Lahust ei tohi pen-süstlist välja tõmmata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast esmast avamist: kasutada 21 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis

Mitte lasta külmuda.

Pärast esmast avamist: hoida temperatuuril kuni 30 °C või külmkapis.

Hoida pen-süstlit suletud korgiga valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Pärast iga süstimist visake nõel ära.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Taani

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) pen-süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xultophy

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISPAKEND (ilma sinise raamita)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xultophy 100 ühikut/ml + 3,6 mg/ml süstelahus
insulinum degludecum+ liraglutidum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 300 ühikut degludek-insuliini ja 10,8 mg liraglutiidi 3 ml lahuses.
1 ml lahust sisaldab 100 ühikut degludek-insuliini ja 3,6 mg liraglutiidi.
Üks ühikuline samm vastab 1 ühikule degludek-insuliinile ja 0,036 mg liraglutiidile.

3. ABIAINED

Glütserool, fenool, tsinkatsetaat, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ning süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

5 x 3 ml pen-süstlit. See on osa mitmikpakendist, ega ole müügiks eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Ette nähtud kasutamiseks ühekordselt kasutatavate nõeltega NovoTwist või NovoFine.
Pakend ei sisalda nõelu.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutada ainult selget värvitut lahust.
Kasutamiseks ainult ühele isikule.
Lahust ei tohi pen-süstlist välja tõmmata.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
Pärast esmast avamist: kasutada 21 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Pärast esmast avamist: hoida temperatuuril kuni 30 °C või külmkapis.

Hoida pen-süstlit suletud korgiga valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Pärast iga süstimist visake nõel ära.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Taani

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) pen-süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Xultophy

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Xultophy 100 ühikut/ml + 3,6 mg/ml süstelahus degludek-insuliin + liraglutiid (*insulinum degludecum + liraglutidum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Xultophy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Xultophy kasutamist
3. Kuidas Xultophy't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Xultophy't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Xultophy ja milleks seda kasutatakse

Milleks Xultophy't kasutatakse

Xultophy't kasutatakse 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutel vere glükoositaseme (veresuhkru) paremaks kontrolli alla saamiseks. Teil on suhkurtõbi sellepärast, et teie keha:

- ei valmista piisavalt insuliini, et veresuhkru taset kontrolli all hoida või
- ei suuda insuliini õigesti kasutada.

Kuidas Xultophy toimib

Xultophy sisaldab kaht toimeainet, mis aitavad teie organismil veresuhkru taset kontrolli all hoida:

- degludek-insuliin on pika toimeajaga basaalsuliin, mis langetab teie veresuhkru taset;
- liraglutiid – „GLP-1 analoog“, mis aitab teie organismil valmistada söögiaegadel rohkem insuliini ja vähendab organismi poolt valmistatud suhkru hulka.

Xultophy ja suukaudsed suhkurtõve ravimid

Xultophy't kasutatakse koos suukaudsete suhkurtõve ravimitega (näiteks metformiin, pioglitason ja sulfonüüluurea). Xultophy määratakse, kui neist ravimitest (üksi või koos GLP-1 raviga või basaalsuliiniga) ei piisa, et veresuhkru taset kontrolli all hoida.

Kui te kasutate GLP-1 ravi

Enne Xultophy ravi alustamist peate te lõpetama GLP-1 ravi.

Kui kasutate insuliini

Enne Xultophy ravi alustamist peate ravi insuliiniga lõpetama.

2. Mida on vaja teada enne Xultophy kasutamist

Xultophy't ei tohi kasutada

- kui olete degludek-insuliini, liraglutidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Xultophy kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Kui võtate ka sulfonüüluureat (näiteks glimepiriidi või glibenklamiidi), võib teie arst teil paluda sulfonüüluurea annust vähendada vastavalt teie veresuhkru tasemele.
- Xultophy't ei tohi kasutada, kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi või ketoatsidoos (seisund, mille puhul verre koguneb hapet).
- Xultophy kasutamine pole soovitatav patsientidel, kes põevad põletikulist soolehaigust või kannatavad aeglase maotühjenemise (diabeetiline gastroparees) all.

Olge Xultophy kasutamisel eriti tähelepanelik järgmistel juhtudel:

- Madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia) – kui teie veresuhkur on madal, siis järgige lõigus 4 „Madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia)” olevaid nõuandeid;
- Kõrge veresuhkru tase (hüperglükeemia) – kui teie veresuhkur on kõrge, siis järgige lõigus 4 „Kõrge veresuhkru tase (hüperglükeemia)” olevaid nõuandeid.
- Veenduge, et kasutate õiget insuliinitüüpi – enne igat süstimist kontrollige alati insuliini etiketti, et vältida Xultophy ja teiste insuliinipreparaatide juhuslikku segiajamist.

Mida peaksite teadma enne ravimi kasutamist:

Rääkige oma arstile, kui:

- teil esineb probleeme silmadega. Kiire veresuhkru taseme paranemine võib põhjustada ajutist diabeetiliste silmakahjustuste halvenemist. Pikaajaline veresuhkru taseme paranemine võib silmakahjustusi vähendada.
- teil on või on olnud kilpnäärmehaigus.

Mida peaksite teadma ravimi kasutamisel:

- Kui teil on tõsine kõhuvalu, mis ei möödu, andke sellest teada oma arstile. See võib olla põletikulise kõhunäärme sümptom (äge pankreatiit).
- Dehüdratsioon (organismi vedelike kadu) võib tekkida, kui tunnete end halvasti, kui teil tekib iiveldus või oksendamine või kõhulahtisus – oluline on juua ohtralt vedelikke, et vedelikupuudust leevendada.

Nahakahjustused süstekohas

Süstekohta tuleb vahetada, et ennetada naha all asuva rasvkoe kahjustusi, nt naha paksenemist, naha õhenemist või nahaaluseid muhke. Insuliin ei pruugi hästi toimida, kui süstite muhuga, õhenenud või paksenenud piirkonda (vt lõik 3 „Kuidas Xultophy't kasutada“). Õelge oma arstile, kui märkate mingeid naha muutusi süstekohas. Kui süstite praegu kahjustatud piirkonda, õelge seda oma arstile, enne kui hakkate süstima teise piirkonda. Arst võib paluda teil kontrollida veresuhkru sisaldust tihedamini ning kohandada insuliini või muude diabeediravimite annuseid.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke ravimit lastele või noorukitele. Xultophy kasutamise kohta lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole kogemusi.

Muud ravimid ja Xultophy

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Mõned ravimid mõjutavad teie veresuhkru taset – see võib tähendada, et Xultophy annust tuleb muuta.

Allpool on loetletud kõige olulisemad ravimid, mis võivad mõjutada Xultophy ravi.

Teie veresuhkru tase võib langeda, kui võtate:

- muid suhkurtõve ravimeid (tabletid või süstitavad);
- sulfoonamiide – infektsioonide vastu;
- anaboolseid steroide nagu testosteroon;
- beetablokaatoreid – kõrge vererõhu vastu. Need võivad muuta raskemaks liiga madala veresuhkru taseme hoiatavate sümptomite märkamise (vt lõik 4, „Madala veresuhkru taseme hoiatavad tunnused – need võivad ilmneda äkki”).
- atsetüülsalitsüülhapet (ja muud salitsülaadid) – valu ja kerge palaviku vastu;

- monoamiinoksüdaasi (MAO) inhibiitorid – depressiooni vastu;
- angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoreid – mõnede südamehäirete või kõrge vererõhu vastu.

Teie veresuhkru tase võib tõusta, kui võtate:

- danasooli – ovulatsiooni mõjutav ravim;
- suukaudseid kontratseptiive – rasestumisvastased tabletid;
- kilpnäärme hormoone – kilpnäärmehaiguste korral;
- kasvuhormooni – kasvuhormooni madala taseme korral;
- glükokortikoide nagu kortisoon – põletiku vastu;
- sümpatomimeetikume nagu epinefriin (adrenaliin), salbutamool või terbutaliin – astma vastu;
- vett väljutavaid tablette nagu tiasiide – kõrge vererõhu vastu või kui teie organismi koguneb liiga palju vett (veepeetus).

Okreotiid ja lanreotiid – kasutatakse akromegaalia (kasvuhormooni liiga kõrge tasemega kulgev harva esinev seisund) raviks. Need võivad teie veresuhkru taset nii tõsta kui langetada.

Pioglitason – tabletid 2. tüüpi suhkurtõve raviks. Mõnel pikaajalise 2. tüüpi suhkurtõve ja südamehaiguse või varasema insuldiga patsiendil, keda raviti pioglitasoni ja insuliiniga, tekkis südamepuudulikkus. Teavitage oma arsti viivitamatult, kui täheldate südamepuudulikkuse sümptome nagu ebatavaline hingeldus, kiire kaalutõus või paikne turse (ödeem).

Varfariin ja teised verevedeldajad – ravimid, mida kasutatakse trombidete tekke vältimiseks. Andke arstile teada, kui võtate varfariini või teisi verevedeldajaid, sest vajalik võib olla sagedasem vereanalüüside andmine, et määrata teie vere paksust (nimetatakse INR analüüs – *International Normalised Ratio*).

Xultophy koos alkoholiga

Kui joote alkoholi, võib teie Xultophy vajadus muutuda. Teie veresuhkru tase võib nii tõusta kui langeda. Seetõttu peaksite jälgima oma veresuhkru taset tihedamini kui tavaliselt.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Xultophy't kui olete rase või kavatsete rasedaks jääda. Rääkige oma arstiga, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Pole teada, kas Xultophy mõjutab loodet raseduse ajal.

Ärge kasutage Xultophy't imetamise ajal. Pole teada, kas Xultophy eritub rinnapiimaga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Liiga madal või liiga kõrge veresuhkru tase võib mõjutada teie võimet autot juhtida või masinaid käsitseda. Kui teie veresuhkru tase on liiga madal või liiga kõrge, võib olla mõjutatud teie keskendumis- ja reageerimisvõime. See võib osutada ohtlikuks nii teile kui teistele. Küsige oma arstilt, kas tohite autot juhtida, kui:

- teil on veresuhkru tase tihti liiga madal;
- teil on raskusi liiga madala veresuhkru taseme äratundmisega.

Oluline teave Xultophy mõnede koostisosade kohta

Xultophy sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumit annuses. See tähendab, et ravim on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Xultophy't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kui olete pime või vaegnägija ning te ei ole võimeline pen-süstliil olevat annuse loendurit lugema, siis ärge kasutage seda pen-süstlit ilma kõrvalise abita. Küsige abi isikult, kellel on hea nägemine ja keda on Xultophy pen-süstli kasutamise alal koolitatud.

Teie arst räägib teile:

- kui palju te iga päev Xultophy't vajate;
- millal kontrollida oma veresuhkru taset;
- kuidas annust kohandada.

Xultophy't manustatakse ühikuliste sammudena. Annuseloendur pen-süstliil näitab ühikuliste sammude arvu.

Annustamise aeg

- Kasutage Xultophy't kord ööpäevas, eelistatult iga päev samal ajal. Valige kellaaeg, mis sobib teile kõige paremini.
- Kui tavapärasel kellaajal manustamine ei ole võimalik, võib Xultophy't annustada teisel kellaajal. Tagage, et annuste vahele jääb vähemalt 8 tundi.
- Xultophy't ei pea kasutama koos söögiga.
- Annustamisel ja annuse kohandamisel järgige alati oma arsti soovitusi.
- Kui muudate tavapäraselt dieeti, pidage esmalt nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kuna dieedi muutmine võib mõjutada Xultophy vajadust.

Kuidas Xultophy't käsitseda

Xultophy on eeltäidetud annuse valimise võimalusega pen-süstel.

- Xultophy't manustatakse ühikuliste sammudena. Annuseloendur pen-süstliil näitab ühikuliste sammude arvu.
- Üks ühikuline samm vastab 1 ühikule degludek-insuliinile ja 0,036 mg liraglutiidile.
- Xultophy maksimaalne annus on 50 ühikulist sammu (50 ühikut degludek-insuliini ja 1,8 mg liraglutiidi).

Lugege hoolikalt jaotist „Kasutamisinstruktsioonid”, mis on toodud selle infolehe teisel küljel ja kasutage pen-süstlit vastavalt kirjeldatule.

Enne ravimi süstimist tuleb alati kontrollida pen-süstli etiketti ja veenduda, et kasutate õiget süstlit.

Kuidas süstida

Enne Xultophy esmakordset kasutamist näitab teie arst või meditsiiniõde teile, kuidas pen-süstlit kasutada.

- Xultophy't manustatakse naha alla (subkutaanselt). Ärge süstige seda veeni või lihasesse.
- Parimad kohad süstimiseks on reite esiküljed, õlavarred või kõhupiirkond.
- Vahetage iga päev süstekohta. Sellega vähendate tükkide tekke ja naha armistumise riski (vt lõik 4).
- Kasutage igaks süsteks alati uut nõela. Nõelte korduv kasutamine võib suurendada nõelte ummistumise riski ja põhjustada ebatäpset annustamist. Visake nõel alati pärast kasutamist ära.
- Ärge kasutage süstalt lahuse väljatõmbamiseks pen-süstlist. See väldib annustamisvigu ja võimalikku üleannustamist.

Üksikasjalikud kasutusjuhised on toodud käesoleva infolehe teisel küljel.

Ärge kasutage Xultophy't:

- Kui pen-süstel on kahjustunud või seda pole nõuetekohaselt säilitatud (vt lõik 5);
- Kui läbi pen-süstli akna paistev vedelik ei ole selge ja värvitu.

Kasutamine eakatel (65-aastased ja vanemad)

Xultophy't võib kasutada eakatel patsientidel, kuid vajalik võib olla veresuhkru taseme sagedasem kontrollimine. Pidage annuste muutmise suhtes oma arstiga nõu.

Kui teil on neeru- või maksaprobleemid

Kui teil on neeru- või maksaprobleemid, võib olla vajalik veresuhkru taseme regulaarsem kontrollimine. Pidage annuste muutmise suhtes oma arstiga nõu.

Kui te kasutate Xultophy't rohkem kui ette nähtud

Kui kasutate Xultophy't rohkem kui ette nähtud, võib teie veresuhkur langeda (hüpoglükeemia) ja teil võib hakata halb (iiveldus ja oksendamine). Kui teie veresuhkur on madal, siis järgige lõigus 4 „Madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia)” olevaid nõuandeid.

Kui te unustate Xultophy't kasutada

Kui unustate annuse süstimata, siis süstige vahelejäetud annus vea avastamisel, jättes annuste vahele vähemalt 8 tundi aega. Kui avastate, et jätsite eelmise annuse vahele, ja on aeg uue plaanilise tavapärase annuse manustamiseks, ärge süstige kahekordset annust.

Kui te lõpetate Xultophy kasutamise

Ärge lõpetage Xultophy kasutamist arstiga konsulteerimata. Xultophy kasutamise lõpetamine võib põhjustada väga kõrget veresuhkru taset, vt nõuandeid lõigus 4 „Liiga kõrge veresuhkru tase (hüperglükeemia)”.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Selle ravimi kasutamisel võivad esineda järgmised tõsised kõrvaltoimed.

- Madal veresuhkru tase (väga sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st).
Kui teie veresuhkur langeb liiga madalale, võite minestada (kaotada teadvuse). Tõsine hüpoglükeemia võib põhjustada ajukahjustust ning võib olla eluohtlik. Kui teil on madala veresuhkru sümptomid, siis võtke kohe midagi ette, et veresuhkrut tõsta. Järgige allpool lõigus „Madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia)” toodud nõuandeid.
- Tõsine allergiline reaktsioon (anafülaktiline reaktsioon) (teadmata: olemasolevate andmete alusel pole võimalik esinemissagedust hinnata).
Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon Xultophy mis tahes koostisosa suhtes, lõpetage Xultophy kasutamine ja võtke viivitamatult ühendust arstiga. Tõsise allergilise reaktsiooni tunnused on:
 - paiksete reaktsioonide levimine muudele kehaosadele;
 - äkiline halb enesetunne koos higistamisega;
 - hingamisraskused;
 - südame löögisageduse tõus või peapööritus.

Nahakahjustused süstekohas:

Kui süstite insuliini samasse kohta, võib rasvkude selles piirkonnas õheneda (lipoatroofia) või pakseneda (lipohüpertroofia) (võib esineda vähem kui ühel inimesel 100-st). Nahaaluseid muhke võib põhjustada ka amüloidvalgu kuhjumine (naha amüloidoos; esinemissagedus teadmata). Insuliin ei pruugi hästi toimida, kui süstite muhuga, õhenenud või paksenenud piirkonda. Muutke igal süstekorral süstekohta, et ennetada nende nahakahjustuste teket.

Muud kõrvaltoimed võivad olla:

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Pearinglus.
- Isulangus, halb enesetunne (iiveldus või oksendamine), kõhulahtisus, kõhukinnisus, seedehäired (düspepsia), mao seina põletik (gastriit), kõhuvalu, kõrvetised või kõhu pingesolek – need kaovad tavaliselt mõne päeva või nädalaga.
- Süstekoha reaktsioonid. Sümptomiteks võivad olla verevalumid, veritsus, valu, punetus, nõgestõbi, turse või sügelus – need kaovad tavaliselt mõne päevaga. Kui need ei kao pärast mõne nädala möödumist, võtke ühendust oma arstiga. Kui reaktsioonid muutuvad tõsiseks, lõpetage Xultophy kasutamine ja võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.
- Pankrease ensüümide, nagu lipaas ja amülaas, taseme tõus.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- Nõgestõbi (punased kublad nahal, mis võivad sügeleda).
- Allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus), nagu lööve, sügelus ja näo turse.
- Dehüdratsioon (organismi vedelike kadu) – oluline on juua ohtralt vedelikke, et vedelikupuudust leevendada.
- Röhitsus ja kõhupuhitus.
- Lööve.
- Sügelus.
- Suurenenud südame löögisagedus.
- Sapikivid.
- Sapipõiepõletik.
- Maitsetundlikkuse häire.

Teadmata (olemasolevate andmete alusel pole võimalik esinemissagedust hinnata)

- Põletikuline kõhunääre (pankreatiit).
- Aeglustunud mao tühjenemine.
- Käte või jalgade turse (perifeerne turse) – ravimi kasutamise alustamisel võib organismi koguneda rohkem vett kui peaks. See põhjustab hüppe- ja muude liigeste piirkonna turset. See on tavaliselt lühiajaline.

Üldised suhkurtõve ravist põhjustatud toimed

► *Madal veresuhkru tase (hüpoglükeemia)*

Madal veresuhkru tase võib tekkida, kui:

- tarbite alkoholi;
- teete tavalisest rohkem trenni;
- sööte liiga vähe või jätate söögikorra vahele;
- kasutate liiga palju Xultophy't.

Madala veresuhkru taseme hoiatavad tunnused – need võivad ilmneda äkki

Peavalu, kõnelemisraskused, südamepekslemine, külm higi, jahe ja kahvatu nahk, iiveldus, tugev näljatunne, värisemine, ärevus- või muretunne, ebaharilik väsimus, nõrkus ja unisus või segadustunne, keskendumisraskused, mööduvad nägemishäired.

Mida teha, kui veresuhkru tase muutub liiga madalaks

- Sööge glükoositablette või muud rohkesti suhkrut sisaldavat toitu nagu maiustused, küpsised või puuviljamahl (igaks juhuks kandke alati kaasas glükoositablette või rohkesti suhkrut sisaldavat toitu).
- Võimalusel mõõtke veresuhkru taset ja puhake. Võimalik, et peate veresuhkru taset mõõtma korduvalt. Seda sellepärast, et veresuhkur ei muutu kohe.
- Oodake, kuni madala veresuhkru sümptomid on möödunud või kuni veresuhkru tase on stabiliseerunud. Seejärel jätkake tavapärase raviga.

Mida peavad tegema teised, kui te teadvuse kaotate

Öelge kõigile, kellega koos aega veedate, et teil on suhkurtõbi. Öelge neile, mis võib juhtuda, kaasa arvatud seda, et võite teadvuse kaotada, kui teie veresuhkru tase liiga madalale langeb.

Öelge neile, et kui kaotate teadvuse, peavad nad:

- pöörama teid külili;
- otsima viivitamatult arstiabi;
- **ei tohi** anda teile süüa ega juua, kuna võite lämbuda.

Teadvuse taastumist võib kiirendada glükagooni manustamine. Seda võib teha vaid isik, kes oskab glükagooni kasutada.

- Pärast glükagooni manustamist teadvusele tulles vajate kohe suhkrut või suhkrurikast toitu.
- Kui glükagoonravi ei avalda toimet, on vajalik kohene ravi haiglas.
- Kui rasket madalat veresuhkrut piisavalt kiiresti ei ravita, võib see põhjustada ajukahjustust. See võib olla lühi- või pikaajaline. See võib isegi põhjustada surma.

Rääkige oma arstile, kui:

- teie veresuhkru tase langes nii madalale, et kaotasite teadvuse;
- olete manustanud glükagooni;
- teil on hiljuti olnud korduvalt liiga madalad veresuhkru tasemed.

Peate arstiga rääkima, kuna võib olla vajalik muuta Xultophy süstide annust, toitumist või kehalist koormust.

► **Kõrge veresuhkru tase (hüperglükeemia)**

Kõrge veresuhkru tase võib tekkida, kui:

- tarbite alkoholi;
- teete tavalisest vähem trenni;
- sööte rohkem kui tavaliselt;
- saate nakkushaiguse või jääte palavikku;
- te pole kasutanud piisavalt Xultophy't; kasutate pidevalt vähem Xultophy't kui vaja; unustate Xultophy't kasutada või lõpetate kasutamise ilma arstiga nõu pidamata.

Liiga kõrge veresuhkru taseme hoiatavad tunnused – need ilmnevad tavaliselt järk-järgult:

punetav kuiv nahk, unisus või väsimus, suukuivus, puuvilja (atsetooni) lõhn hingeõhus, sagenenud urineerimine, janu, isutus, iiveldus või oksendamine.

Need sümptomid võivad viidata väga tõsisele seisundile, mida nimetatakse ketoatsidoosiks. See seisneb happe kogunemises verre, kuna keha lammutab suhkru asemel rasvasid. Ilma ravita võib see põhjustada diabeetilise kooma ja lõppeda surmaga.

Mida teha, kui veresuhkru tase muutub liiga kõrgeks

- Kontrollige oma veresuhkru taset.
- Kontrollige ketoonide sisaldust uriinis või veres.
- Otsige viivitamatult arstiabi.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Xultophy't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pen-süstli sildil ja pakendil pärast tähist „EXP”. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Enne avamist

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida eemal jahutuselemendist. Mitte lasta külmuda.

Kasutamise ajal

Mitte lasta külmuda. Võite kanda Xultophy pen-süstlit endaga kaasas ja hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) või külmkapis (2 °C ... 8 °C) kuni 21 päeva. 21 päeva möödumisel pärast esmast avamist tuleb ravim ära visata.

Hoidke pen-süstlit alati suletud korkiga valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Xultophy sisaldab

- Toimeained on degludek-insuliin ja liraglutiid. 1 ml lahust sisaldab 100 ühikut degludek-insuliini ja 3,6 mg liraglutidi. Üks pen-süstel (3 ml) sisaldab 300 ühikut degludek-insuliini ja 10,8 mg liraglutidi.
- Teised koostisosad on glütserool, fenool, tsinkatsetaat, vesinikkloriidhape ja naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) ning süstevesi. Teavet naatriumi kohta vt ka lõik 2 „Oluline teave Xultophy mõnede koostisosade kohta“.

Kuidas Xultophy välja näeb ja pakendi sisu

Xultophy on selge värvitu lahus.

Pakend sisaldab 1, 3, 5 ja mitmikpakend 10 (2 x 5) 3 ml pen-süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Taani

Pöörake infoleht ümber, et lugeda, kuidas pen-süstlit kasutada.

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

Xultophy 100 ühikut/ml + 3,6 mg/ml süstelahuse kasutamishüised

Enne Xultophy pen-süstli kasutamist **lugege neid juhiseid hoolikalt. Ärge kasutage pen-süstlit ilma** arsti või meditsiiniõe poolse **korraliku väljaõppeta.**

Alustage pen-süstli kontrollimisega **veendumaks, et see sisaldab Xultophy 100 ühikut/ml + 3,6 mg/ml**, ja seejärel vaadake alltoodud jooniseid, et õppida tundma pen-süstli ja nõela erinevaid osi.

Kui olete pime või vaegnägija ning te ei ole võimeline pen-süstlil olevat annuse loendurit lugema, siis ärge kasutage seda pen-süstlit ilma kõrvalise abita. Küsige abi hea nägemisega isikult, keda on Xultophy pen-süstli kasutamise osas koolitatud.

Xultophy on ravim, mis sisaldab degludek-insuliini ja liraglutiidi. Xultophy't manustatakse ühikuliste sammudena. Üks ühikuline samm vastab 1 ühikule degludek-insuliinile ja 0,036 mg liraglutiidile.

Teie eeltäidetud pen-süstel on annuse valimise võimalusega süstevahend. See sisaldab 3 ml Xultophy lahust. Sellega saab manustada annuseid

- alates 1 ühikulisest sammust;
- kuni **maksimaalselt 50 ühikulise sammuni** (50 ühikut degludek-insuliini + 1,8 mg liraglutiidi)

Teie pen-süstel võimaldab annuste manustamist 1 ühikulise sammu kaupa. Ärge teisendage oma annust. Annuseloenduril toodud arv näitab ühikuliste sammude arvu.

Teie pen-süstel on mõeldud kasutamiseks NovoTwist või NovoFine ühekordsete nõeltega, mille pikkus on kuni 8 mm ja paksus kuni 32G. Pakend ei sisalda nõelu.

Oluline teave

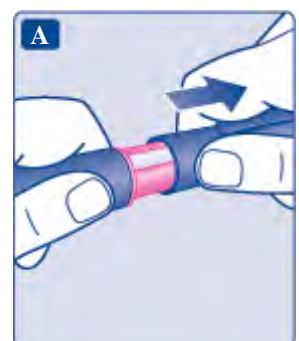
Pöörake neile märkustele erilist tähelepanu, kuna need on olulised pen-süstli ohutuks kasutamiseks.

Xultophy pensüstel ja nõel (näidis)

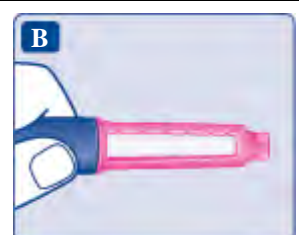








1 Valmistage ette uue nõelaga pen-süstel

- **Kontrollige pen-süstlil olevat nime ja värvilist etiketti** veendumaks, et see sisaldab Xultophy't. See on eriti oluline, kui kasutate enam kui üht tüüpi süsteravimit. Vale ravimi manustamine võib teie tervist kahjustada.
- **Eemaldage pen-süstli kork.**



- **Veenduge, et lahus pen-süstlis on selge ja värvitu.** Vaadake läbi süstli akna. Kui lahus tundub hägune, ärge pen-süstlit kasutage.



<ul style="list-style-type: none"> • Võtke uus nõel ja rebige paberkleebik ära. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Lükake nõel otse pen-süstli otsa. Keerake, kuni see on tugevalt kinnitunud. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Tõmmake ära nõela väliskate ja hoidke see alles. Vajate seda pärast süstimist, et nõela ohutult pen-süstlilt eemaldada. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Eemaldage ja visake ära nõela sisekate. Kui üritate seda tagasi asetada, võite end nõelaga kogemata torgata. Nõela otsa võib ilmuda lahusetilk. See on normaalne, aga väljavoolu tuleb endiselt kontrollida. Ärge kinnitage pen-süstlile uut nõela enne, kui olete valmis süsti tegema. <p>⚠ Kasutage igaks süsteks alati uut nõela. See aitab vältida nõelade ummistumist, saastumist, nakkusi ja ebatäpseid annuseid.</p> <p>⚠ Ärge kunagi kasutage paindunud või kahjustunud nõela.</p>	
<p>2 Kontrollige väljavoolu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosaatorit keerates valige 2 ühikulist sammu. Veenduge, et annuse loenduril on näha 2. • Annuse loendur ja osuti näitavad, kui palju ühikulisi samme Xultophy't valite. 	 <p>2 ühikulist sammu valitud</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Hoidke pen-süstlit nõelaga ülespoole. Koputage pen-süstli ülaosa paar korda õrnalt, et lasta võimalikel õhumullidel üles tõusta. 	

- **Vajutage ja hoidke annusenuppu** all, kuni annuse loendur tagasi väärtuseni 0 jõuab. Number 0 peab olema annuse osutiga kohakuti. Nõela otsa peab ilmuma lahusetilk.

Nõela otsa võib jääda väike tilk, kuid seda ei süstita.

Kui tilka ei ilmu, korrake etappe **2A** kuni **2C** kuni 6 korda. Kui tilka endiselt ei ilmu, vahetage nõel välja ja korrake etappe **2A** kuni **2C** veelkord.

Kui lahusetilka ikka ei ilmu, visake pen-süstel ära ja kasutage uut.

- ⚠ **Enne süstimist veenduge alati, et nõela otsa ilmub tilk.** Nii veendute, et lahus voolab.

Kui tilka ei ilmu, ei süsti te üldse ravimit, isegi kui annuse loendur liigub. **See võib anda märku umbunud või kahjustatud nõelast.**

- ⚠ **Enne ravimi kasutamist tuleb alati väljavoolu kontrollida.** Kui te ei kontrolli väljavoolu, võite saada liiga vähe ravimit või üldse mitte. See võib põhjustada kõrge veresuhkru taseme.



3 Valige annus

- **Keerake dosaatorit ja valige soovitud annus.** Annuseloendur näitab annust ühikuliste sammudena. Kui valite vale annuse, võite annuse korrigeerimiseks dosaatorit edasi või tagasi keerata. Pen-süstliga saab annuseks valida maksimaalselt 50 ühikulist sammu. Dosaator muudab ühikuliste sammude arvu. Ainult annuse loendur ja osuti näitavad, kui palju ühikulisi samme annuse kohta valite. Annuse kohta saate valida kuni 50 ühikulist sammu. Kui teie pen-süstel sisaldab vähem kui 50 ühikulist sammu, peatub annuse loendur ühikuliste sammude arvu juures, mis veel alles on jäänud. Dosaatori klõpsatused kõlavad erinevalt nii edasi, tagasi kui üle allesjäänud ühikuliste sammude arvu keerates. Ärge loendage pen-süstli klõpsatusi.

- ⚠ **Enne ravimi süstimist kasutage alati annuse loendurit ja osutit nägemaks, kui palju ühikulisi samme olete valinud.** Ärge loendage pen-süstli klõpsatusi. Kui valite ja süstite vale annuse, võib teie veresuhkru tase muutuda kõrgeks või madalaks. Ärge kasutage süstli skaalat, kuna see näitab vaid ligikaudselt, kui palju lahust on pen-süstlisse jäänud.



Kui palju lahust on alles?

- **Pen-süstli skaala** näitab teile **ligikaudselt**, kui palju lahust pen-süstlisse jäänud on.

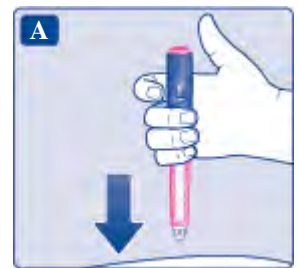


- **Et näha täpselt, kui palju lahust alles on, kasutage annuse loendurit:** keerake dosaatorit, kuni **annuse loendur peatub**. Kui see näitab arvu 50, on pen-süstlisse jäänud **vähemalt 50** ühikulist sammu. Kui see näitab **vähem kui 50**, vastab osutatav arv pen-süstlisse jäänud ühikuliste sammude arvule.
 - Kui vajate enam ravimit kui seda pen-süstlisse jäänud on, võite jagada annuse kahe pen-süstli vahel.
- !** **Olge annust jagades arvutamisel hoolikas.** Kahtluse korral süstige täielik annus uue pen-süstliga. Kui te jagate annuse valesti, süstite liiga vähe või liiga palju ravimit. Seetõttu võib teie veresuhkru tase nii tõusta kui langeda.

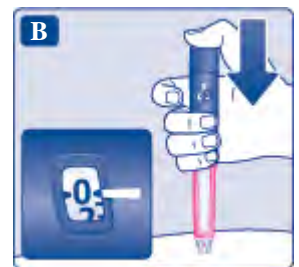


4 Süstige annus

- **Sisestage nõel nahka nii,** nagu arst või meditsiiniõde teile näidanud on.
- **Veenduge, et näete annuse loendurit.** Ärge katke annuse loendurit sõrmedega. See võib süstimise katkestada.



- **Vajutage ja hoidke annusenuppu all, kuni annuse loendur jõuab väärtuseni 0.** Number 0 peab olema annuse osutiga kohakuti. Seejärel võite kuulda või tunda klõpsatust.



- Pärast annuse loenduri nullini jõudmist **hoidke nõela nahas ja lugege aeglaselt kuueni.**
- Kui nõel eemaldada varem, võite näha nõelaotsast tulevat lahuseniret. Sellisel juhul ei manustanud te tervet annust ja peaksite veresuhkru taset mõõtma sagedamini.



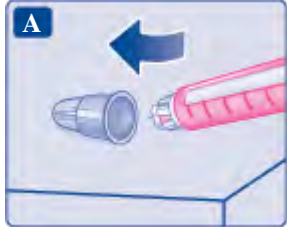
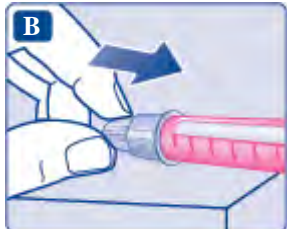
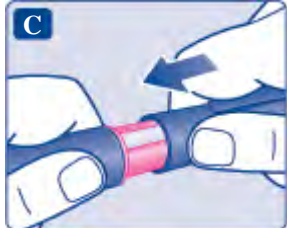
- **Tõmmake nõel nahast välja.** Kui süstekohale tekib verd, vajutage sellele õrnalt. Ärge piirkonda hõõruge.
- Pärast süstimist võib nõela otsa ilmuda lahusetilk. See on normaalne ega mõjuta annust.



- !** **Jälgige alati annuse loendurit, et teada, mitu ühikulist sammu süstite.** Hoidke annusenuppu all, kuni annuse loendur jõuab nulli. Kui annuse loendur ei jõua nulli, pole terve annus manustatud, mis võib põhjustada veresuhkru kõrget taset.

Kuidas tunda ära umbunud või kahjustatud nõela?

- Kui pärast korduvat annusenupu vajutamist ei jõua annuse loendur nulli, võisite kasutada umbunud või kahjustunud nõela.

<ul style="list-style-type: none"> Sellisel juhul ei saanud te üldse ravimit, kuigi annuse loendur liikus määratud algannuse väärtuse juurest. <p>Mida teha umbunud nõelaga? Vahetage nõel, nagu kirjeldatud jaotises 5 ja korrake kõiki etappe alates jaotisest 1: Valmistage pen-süstel uue nõelaga ette. Veenduge, et valite soovitud täieliku annuse.</p> <p>Ärge kunagi puudutage annuse loendurit süstimise ajal. See võib süstimise katkestada.</p>	
<p>5 Pärast süstimist</p> <ul style="list-style-type: none"> Juhtige nõela ots tasasel pinnal nõela väliskattesse ilma nõela ega nõela väliskatet puutumata. 	
<ul style="list-style-type: none"> Kui nõel on kaetud, lükake nõela väliskate ettevaatlikult täielikult peale. Keerake nõel lahti ja visake see ettevaatlikult ära vastavalt teie arsti või meditsiiniõe juhistele. 	
<ul style="list-style-type: none"> Lahuse valguse eest kaitsmiseks asetage pen-süstlile pärast iga kasutuskorda kork peale tagasi. <p>Visake nõel pärast iga süstimist alati ära, et tagada terava nõela kasutamine ja vältida nõelte ummistumist. Kui nõel on ummistunud, ei süsti te üldse ravimit.</p> <p>Kui pen-süstel on tühi, visake see ära ilma selle külge jäetud nõelata vastavalt teie arsti, meditsiiniõe või apteekri juhistele või kohalikele eeskirjadele.</p> <p>⚠ Ärge kunagi üritage nõela sisekatet nõelale tagasi panna. Võite end nõelaga torgata.</p> <p>⚠ Eemaldage nõel pärast iga süstimist alati pen-süstli küljest. See võib aidata vältida nõelade ummistumist, saastumist, nakkusi, ravimi lekkimist ja ebatäpseid annuseid.</p>	
<p>⚠ Täiendav oluline teave</p> <ul style="list-style-type: none"> Kandke alati kaasas ühte varu pen-süstlit ja uusi nõelu puhuks, kui esimene ära kaob või kahjustada saab. Hoidke pen-süstel ja nõelad teiste inimeste, eriti laste nägemis- ja käeulatuses väljas. Ärge kunagi jagage oma pen-süstlit teiste inimestega. Teie ravim võib kahjustada nende tervist. Ärge kunagi jagage oma nõelu teiste inimestega. See võib põhjustada ristnakatust. Hooldajad peavad olema kasutatud nõelte käsitsemisel väga ettevaatlikud, et vältida vigastusi ja ristnakatust. 	

Pen-süstli hooldamine

- **Ärge jätke pen-süstlit autosse** või mujale, kus võib minna liiga kuumaks või külmaks.
- **Ärge hoidke oma pen-süstlit temperatuuril üle 30 °C.**
- **Ärge laske pen-süstlil kokku puutuda tolmu, mustuse ega vedelikega.**
- **Ärge pen-süstlit peske, leotage ega määrige.** Vajadusel puhastage seda nõrgatoimelise pesuvahendi ja niiske lapiga.
- **Ärge pen-süstlit maha pillake** ega kõvade pindade vastu lööge. Mahapillamisel või kahtluse korral kinnitage uus nõel ja kontrollige enne süstimist väljavoolu.
- **Ärge üritage pen-süstlit uuesti täita.** Pärast tühjenemist tuleb see ära visata.
- **Ärge üritage pen-süstlit parandada** või osadeks lahti võtta.