

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xultophy 100 vienības/ml + 3,6 mg/ml šķīdums injekcijām.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml šķīduma satur 100 vienības degludeka insulīna* (*insulinum degludecum*) un 3,6 mg liraglutīda* (*liraglutidum*).

*Iegūts no *Saccharomyces cerevisiae* ar rekombinantas DNS tehnoloģijas palīdzību.

Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 3 ml, kas atbilst 300 vienībām degludeka insulīna un 10,8 mg liraglutīda.

Viens devas solis satur 1 vienību degludeka insulīna un 0,036 mg liraglutīda.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs, bezkrāsains izotonisks šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Xultophy ir indicēts nepietiekami kontrolēta 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pieaugušajiem, lai uzlabotu glikēmijas kontroli papildus diētai un fiziskām aktivitātēm, un citām perorālām zālēm cukura diabēta ārstēšanai. Pētījumu rezultātus attiecībā uz kombinētām terapijām, ietekmi uz glikēmijas kontroli un pētītajām populācijām, skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Xultophy tiek ievadīts subkutāni vienu reizi dienā. Xultophy var ievadīt jebkurā dienas laikā, bet ieteicams vienā un tajā pašā laikā.

Xultophy deva ir jānosaka atbilstoši konkrētā pacienta vajadzībām. Glikēmijas kontroli ir ieteicams optimizēt ar devas koriģēšanu, pamatojoties uz tukšas dūšas glikozes līmeņa rādītājiem.

Devas pielāgošana var būt nepieciešama tad, ja pacientiem ir palielināta fiziskā slodze, mainās ēšanas paradumi vai vienlaikus ir cita slimība.

Ja pacients ir aizmirsis ievadīt devu, ieteicams to izdarīt, tiklīdz pacients to atceras, un pēc tam turpināt ievērot parasto grafiku, ievadot devu vienu reizi dienā. Vienmēr ir jānodrošina vismaz 8 stundu pārtraukums starp injekcijām. Tas ir jāņem vērā arī tad, ja zāles nevar katru dienu ievadīt vienā un tajā pašā laikā.

Xultophy tiek ievadīts devas soļu veidā. Viens devas solis satur 1 vienību degludeka insulīna un 0,036 mg liraglutīda. Ar pildspalvveida pilnšļirci vienā injekcijā var ievadīt no 1 līdz 50 devas soļiem, palielinot par vienu devas soli. Maksimālā Xultophy dienas deva ir 50 devas soļi (50 vienības degludeka insulīna un 1,8 mg liraglutīda). Pildspalvveida pilnšļirces devas displejā ir redzams devas soļu skaits.

Papildterapija perorālu hipoglikemizējošu līdzekļu lietošanai

Ieteicamā Xultophy sākumdeva ir 10 devas soļi (10 vienības degludeka insulīna un 0,36 mg liraglutīda).

Xultophy var lietot papildus esošajai perorālajai pret diabēta terapijai. Ja Xultophy pievieno sulfonilurīnvielas atvasinājumu terapijai, ir jāapsver sulfonilurīnvielas atvasinājuma devas samazināšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pāreja no GLP-1 receptoru agonista

Pirms Xultophy lietošanas uzsākšanas ir jāpārtrauc terapija ar GLP-1 receptoru agonistu. Pārejot no GLP-1 receptoru agonista terapijas, ieteicamā Xultophy sākumdeva ir 16 devas soļi (16 vienības degludeka insulīna un 0,6 mg liraglutīda) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nedrīkst pārsniegt ieteikto sākumdevu. Pārejot no ilgstošas darbības GLP-1 receptoru agonista (piemēram, deva vienreiz nedēļā), ir jāņem vērā tā ilgstošā darbība. Ārstēšana ar Xultophy ir jāuzsāk brīdī, kad būtu jāievada nākamā ilgstošas darbības GLP-1 receptoru agonista deva. Pārejas laikā un pirmajās nedēļās pēc tās ieteicams rūpīgi kontrolēt glikozes līmeni asinīs.

Pāreja no jebkura insulīna ārstēšanas režīma, kas ietver bazālā insulīna komponentu

Pirms Xultophy lietošanas uzsākšanas ir jāpārtrauc terapija ar citu insulīnu. Pārejot no jebkura cita insulīna terapijas, kas ietver bazālā insulīna komponentu, ieteicamā Xultophy sākumdeva ir 16 devas soļi (16 vienības degludeka insulīna un 0,6 mg liraglutīda) (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Nedrīkst pārsniegt ieteikto sākumdevu, bet to var samazināt, lai izvairītos no hipoglikēmijas atsevišķos gadījumos. Pārejas laikā un pirmajās nedēļās pēc tās ieteicams rūpīgi kontrolēt glikozes līmeni asinīs.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥65 gadus veci)

Xultophy var lietot gados vecāki pacienti. Glikozes līmeņa kontroles pastiprināšana un devas pielāgošana ir jāveic katram pacientam individuāli.

Nieru darbības traucējumi

Ja Xultophy tiek ievadīts pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, glikozes līmeņa kontroles pastiprināšana un devas pielāgošana ir jāveic katram pacientam individuāli. Xultophy nedrīkst ieteikt lietošanai pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Xultophy var lietot pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Glikozes līmeņa kontroles pastiprināšana un devas pielāgošana ir jāveic katram pacientam individuāli. Liraglutīda komponentes dēļ Xultophy nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Xultophy nav piemērots lietošanai pediatriiskā populācijā.

Lietošanas veids

Xultophy ir paredzēts tikai subkutānai lietošanai. Xultophy nedrīkst ievadīt intravenozi vai intramuskulāri.

Xultophy ievada, veicot subkutānu injekciju augšstilbā, augšdelmā vai vēdera priekšējā sienā. Injekcijas vietas viena anatomiskā apvidus robežās vienmēr ir jāmaina, lai mazinātu lipodistrofijas un ādas amiloidozes risku (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Sīkākus norādījumus par ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Xultophy nedrīkst ievilkt šļircē no kārtidža, kas atrodas pildspalvveida pilnšļircē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti jānorāda, ka vienmēr jālieto jauna adata. Atkārtota insulīna pilnšļirces adatas lietošana paaugstina adatas nosprostošanās risku, kas var būt iemesls pārāk mazas vai pārāk lielas devas ievadīšanai. Ja adata ir nosprostota, pacientiem jāievēro instrukcijas, kas sniegtas zāļu iepakojumā pievienotajā lietošanas instrukcijā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret vienu no aktīvajām vielām vai abām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Xultophy nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai.

Hipoglikēmija

Hipoglikēmija var rasties, ja Xultophy deva ir lielāka par nepieciešamo. Izlaista ēdienreize vai nepilnīga, liela fiziskā slodze var izraisīt hipoglikēmiju. Lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu, hipoglikēmijas risku var mazināt, samazinot sulfonilurīnvielas atvasinājuma devu. Nieru vai aknu blakusslimība vai blakusslimība, kas skar virsnieru dziedzeri, hipofīzi vai vairogdziedzeri, var radīt nepieciešamību mainīt Xultophy devu. Pacientiem, kuriem būtiski uzlabojusies glikozes līmeņa asinīs kontrole (piemēram, pastiprinot terapiju), var mainīties parastie hipoglikēmijas brīdinājuma simptomi un viņiem ir jābūt par to atbilstoši informētiem. Pacientiem, kuri ilgstoši slimo ar cukura diabētu, var izzust parastie hipoglikēmijas brīdinājuma simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Xultophy ilgstošā iedarbība var kavēt atlabšanu pēc hipoglikēmijas.

Hiperglikēmija

Neatbilstoša dozēšana un/vai pret diabēta terapijas pārtraukšana var izraisīt hiperglikēmiju un radīt hiperosmolārās komas risku. Gadījumā, ja tiek pārtraukta Xultophy lietošana, jāpārlicinās, ka tiek ievērotas instrukcijas alternatīvas ārstēšanas uzsākšanai. Hiperglikēmiju var izraisīt arī blakusslimība, īpaši infekcijas slimības, kas līdz ar to paaugstina nepieciešamību pēc pret diabēta terapijas. Pirmie hiperglikēmijas simptomi parasti rodas pakāpeniski vairāku stundu vai dienu laikā. Tie ir: slāpes, biežāka urinācija, slikta dūša, vemšana, miegainība, piesārtusi, sausa āda, sausa mute un ēstgribas zudums, kā arī acetona smarža elpā. Smagas hiperglikēmijas gadījumā ir jāapsver ātras darbības insulīna preparāta injicēšana. Neārstētas hiperglikēmijas epizodes var izraisīt hiperosmolāro komu/diabētisko ketoacidozi, kas var beigties letāli.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Pacienti jānorāda, ka injekcijas vietas ir pastāvīgi jāmaina, lai mazinātu lipodistrofijas un ādas amiloidozes attīstības risku. Ja insulīnu ievada vietās ar šādām reakcijām, pastāv potenciāls aizkavētas insulīna uzsūkšanās un pasliktinātas glikēmiskās kontroles risks. Ziņots, ka, pēkšņi mainot injekcijas vietu uz neskartu ķermeņa apvidu, rodas hipoglikēmija. Pēc injekcijas vietas maiņas no cietušā uz neskartu apvidu, ieteicams kontrolēt glikozes līmeni asinīs un var būt jāapsver pret diabēta zāļu devas pielāgošana.

Insulīna preparātu kombinācija ar pioglitazonu

Pioglitazonu lietojot kombinācijā ar insulīna preparātiem, īpaši pacientiem ar sirds mazspējas riska faktoriem, ir saņemti ziņojumi par sirds mazspējas gadījumiem. Tas ir jāņem vērā, ja tiek apsvērta Xultophy terapija kombinācijā ar pioglitazonu. Ja tiek lietota šī kombinācija, jānovēro, vai pacientiem nerodas sirds mazspējas pazīmes vai simptomi, ķermeņa masas pieaugums un tūska. Pioglitazona lietošana jāpārtrauc, ja rodas jebkāda sirds simptomu pasliktināšanās.

Acu bojājumi

Xultophy sastāvā esošā insulīna terapijas intensificēšana ar strauju glikēmijas kontroles uzlabošanu var būt saistīta ar pārejošu diabētiskās retinopātijas saasināšanos, kamēr ilgtermiņa uzlabota glikēmijas kontrole samazina diabētiskās retinopātijas progresēšanas risku.

Antivielu veidošanās

Xultophy ievadīšana var izraisīt antivielu pret degludeka insulīnu un/vai liraglutīdu veidošanos. Retos gadījumos šādu antivielu klātbūtne var radīt nepieciešamību pielāgot Xultophy devu, lai mazinātu noslieci uz hiperglikēmiju vai hipoglikēmiju. Pēc ārstēšanas ar Xultophy ļoti retos gadījumos pacientiem veidojās degludeka insulīnam specifiskās antivielas, antivielu krusteniska reakcija ar cilvēka insulīnu vai antivielas pret liraglutīdu. Antivielu veidošanās nebija saistīta ar Xultophy efektivitātes mazināšanos.

Akūts pankreatīts

Lietojot GLP-1 receptoru agonistus, tostarp liraglutīdu, ir novērots akūts pankreatīts. Pacienti ir jāinformē par akūtam pankreatītam raksturīgiem simptomiem. Ja ir aizdomas par pankreatītu, Xultophy lietošana ir jāpārtrauc. Ja tiek diagnosticēts akūts pankreatīts, nedrīkst atsākt Xultophy lietošanu.

Ar vairogdziedzera darbību saistītas nevēlamas blakusparādības

Klīniskos pētījumos ar GLP-1 receptoru agonistiem, tostarp liraglutīdu, īpaši lietojot pacientiem ar vairogdziedzera slimību anamnēzē, ir konstatētas ar vairogdziedzera darbību saistītas nevēlamas blakusparādības, piemēram, kākslis, tādēļ šiem pacientiem Xultophy ir jālieto piesardzīgi.

Iekaisīga zarnu slimība un diabētiskā gastroparēze

Nav pieredzes par Xultophy lietošanu pacientiem ar iekaisīgu zarnu slimību un diabētisku gastroparēzi. Tāpēc Xultophy lietošana šiem pacientiem nav ieteicama.

Dehidratācija

Klīniskos pētījumos ar GLP-1 receptoru agonistiem, arī ar Xultophy sastāvdaļu liraglutīdu, ir konstatētas dehidratācijas pazīmes un simptomi, tostarp, nieru darbības traucējumi un akūta nieru mazspēja. Ar Xultophy ārstēti pacienti ir jābrīdina par potenciālu dehidratācijas risku, ko var izraisīt ar kuņģa-zarnu trakta darbību saistītas nevēlamas blakusparādības, kā arī jāiesaka ievērot piesardzības pasākumus, kas ļautu izvairīties no šķidruma daudzuma samazināšanās.

Izvairšanās no zāļu lietošanas kļūdām

Pacienti ir jāinformē, ka pirms katras injekcijas vienmēr ir jāpārbauda pildspalvveida pilnšļirces etiķete, lai nepieļautu, ka Xultophy tiek nejauši sajaukts ar citiem injicējamiem pretdiabēta līdzekļiem.

Pacientiem ir vizuāli jāpārbauda nomērīto vienību daudzums pilnšīrces displejā. Tādēļ nosacījums, lai pacients veiktu injekciju pats, ir jāvar nolasīt deva pilnšīrces displejā. Pacientiem, kuri ir neredzīgi vai vājredzīgi, jānorāda lai viņiem vienmēr palīdz cilvēks, kuram nav redzes traucējumu un kurš ir apmācīts, kā lietot insulīna ievadīšanas ierīci.

Lai izvairītos no kļūdainas devas vai iespējamās pārdozēšanas, pacienti un veselības aprūpes speciālisti nekad nedrīkst zāles ievilkt šīrcē no kārtidža, kas atrodas pildspalvveida pilnšīrcē .

Ja adata ir nosprostota, pacientiem jāievēro instrukcijas, kas sniegtas zāļu iepakojumā pievienotajā lietošanas instrukcijā (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Pētījumos neiekļautās populācijas

Nav veikti pētījumi par pāreju uz Xultophy terapiju no bazālā insulīna <20 un >50 vienību devas lietošanas.

Nav terapeitiskas pieredzes par lietošanu pacientiem ar IV funkcionālās klases sastrēguma sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds slimību asociācijas (*New York Heart Association*, NYHA) klasifikācijā, tādēļ Xultophy lietošana nav ieteicama šiem pacientiem.

Palīgvielas

Xultophy satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Mijiedarbības pētījumi ar Xultophy nav veikti.

Glikozes metabolismu ietekmē vairākas vielas, tāpēc var būt nepieciešama Xultophy devas pielāgošana.

Nepieciešamību pēc Xultophy var samazināt šādas vielas:

pretdiabēta līdzekļi, monoamīnoksidāzes inhibitori (MAOI), bēta blokatori, angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, salicilāti, anabolie steroīdi un sulfanilamīdi.

Nepieciešamību pēc Xultophy var palielināt šādas vielas:

perorālie pretapaugļošanās līdzekļi, tiazīdi, glikokortikoīdi, vairogdziedzera hormoni, simpatomimētiskie līdzekļi, augšanas hormoni un danazols.

Bēta blokatori var maskēt hipoglikēmijas simptomus.

Oktreotīds/lanreotīds var gan palielināt, gan samazināt nepieciešamību pēc Xultophy.

Alkohols var pastiprināt vai samazināt Xultophy hipoglikēmisko iedarbību.

Farmakokinētiskā mijiedarbība

In vitro dati liecina, ka uz CYP mijiedarbību un olbaltuma saistīšanos attiecināmais zāļu farmakokinētiskās mijiedarbības risks gan liraglutīdam gan degludeka insulīnam ir zems.

Neliela kuņģa iztukšošanās aizkavēšanās, lietojot liraglutīdu, var ietekmēt vienlaikus perorāli lietoto zāļu uzsūkšanos. Mijiedarbības pētījumos netika konstatēta klīniski nozīmīga zāļu uzsūkšanās aizkavēšanās.

Varfarīns un citi kumarīna atvasinājumi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Nevar izslēgt klīniski nozīmīgu mijiedarbību ar aktīvām vielām, kam piemīt vāja šķīdība vai kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums, piemēram, varfarīnam. Līdz ar Xultophy terapijas uzsākšanu pacientiem, kuri lieto varfarīnu vai citus kumarīna atvasinājumus, ieteicams biežāk kontrolēt starptautisko standartizēto koeficientu (*INR – International Normalised Ratio*).

Paracetamols

Liraglutīds neizmaina paracetamola kopējo iedarbību pēc vienreizējas 1 000 mg devas lietošanas. Paracetamola C_{max} samazinājās par 31% un vidējais t_{max} aizkavējās par 15 min. Vienlaicīgas paracetamola lietošanas gadījumā devas pielāgošana nav nepieciešama.

Atorvastatīns

Liraglutīds klīniski nozīmīgi nemainīja atorvastatīna kopējo iedarbību pēc vienreizējas 40 mg atorvastatīna devas lietošanas. Tādēļ, lietojot vienlaikus ar liraglutīdu, atorvastatīna deva nav jāpielāgo. Lietojot vienlaikus ar liraglutīdu, atorvastatīna C_{max} samazinājās par 38% un vidējais t_{max} aizkavējās par 1–3 h.

Grizeofulvīns

Liraglutīds nemainīja grizeofulvīna kopējo iedarbību pēc vienreizējas 500 mg grizeofulvīna devas lietošanas. Grizeofulvīna C_{max} palielinājās par 37%, bet vidējais t_{max} nemainījās. Grizeofulvīna un citu vielu ar vāju šķīdību un izteiktu caurlaidību devas pielāgošana nav nepieciešama.

Digoksīns

Vienas 1 mg digoksīna devas un liraglutīda ievadīšana samazināja digoksīna AUC par 16% un C_{max} samazinājās par 31%. Digoksīna vidējais laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai (t_{max}) aizkavējās par 1–1,5 h. Ņemot vērā šos rezultātus, digoksīna deva nav jāpielāgo.

Lizinopriļs

Vienas 20 mg lizinopriļa devas un liraglutīda ievadīšana samazināja lizinopriļa AUC par 15% un C_{max} samazinājās par 27%. Lietojot vienlaikus ar liraglutīdu, lizinopriļa vidējais t_{max} aizkavējās par 6–8 h. Ņemot vērā šos rezultātus, lizinopriļa deva nav jāpielāgo.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Liraglutīds pēc vienreizējas perorālā kontracepcijas līdzekļa devas lietošanas samazināja etinilestradiola un levonorgestrela C_{max} attiecīgi par 12 un 13%. Lietojot vienlaikus ar liraglutīdu, abu vielu t_{max} aizkavējās par 1,5 h. Netika konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz etinilestradiola vai levonorgestrela kopējo iedarbību. Tādēļ paredzams, ka, lietojot vienlaikus ar liraglutīdu, kontraceptīvā efektivitāte nemainīsies.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav klīniskas pieredzes par Xultophy, degludeka insulīna vai liraglutīda lietošanu grūtniecēm. Ja paciente vēlas grūtniecību vai grūtniecība iestājas, ārstēšana ar Xultophy ir jāpārtrauc.

Dzīvnieku reprodukcijas pētījumos ar degludeka insulīnu nav atklātas nekādas degludeka insulīna un cilvēka insulīna atšķirības, kas attiecas uz embriotoksicitāti un teratogenitāti. Pētījumi ar dzīvniekiem par liraglutīda lietošanu pierāda reproduktīvo toksicitāti; skatīt 5.3. apakšpunktu. Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Barošana ar krūti

Nav klīniskas pieredzes par Xultophy lietošanu barošanas ar krūti laikā. Nav zināms, vai degludeka insulīns vai liraglutīds cilvēkam izdalās ar mātes pienu. Pieredzes trūkuma dēļ Xultophy nedrīkst lietot laikā, kad baro ar krūti.

Pētījumos ar žurkām degludeka insulīns izdalījās pienā; tā koncentrācija pienā bija zemāka nekā asins plazmā. Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka liraglutīda un tā strukturāli ļoti līdzīgo metabolītu izdalīšanās pienā ir neliela. Neklīniskajos pētījumos ar liraglutīdu konstatēta ar ārstēšanu saistīta jaundzimušo augšanas mazināšanās ar mātes pienu barotiem žurku mazuļiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Nav klīniskas pieredzes par Xultophy lietošanu saistībā ar fertilitāti. Reproductīvajos pētījumos ar dzīvniekiem, lietojot degludeka insulīnu, nav atklāta nelabvēlīga iedarbība uz fertilitātes rādītājiem. Izņemot nenozīmīgu embriju skaita samazināšanos, reprodukcijas pētījumi ar dzīvniekiem, lietojot liraglutīdu, neliecināja par nelabvēlīgu iedarbību uz fertilitātes rādītājiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Hipoglikēmijas rezultātā var būt traucēta pacienta spēja koncentrēties un reaģēt. Tas var radīt risku situācijās, kad šīm spējām ir īpaša nozīme (piemēram, vadot transportlīdzekli vai apkalpojot mehānismus).

Pacientiem ir jāiesaka ievērot piesardzību, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļa vadīšanas laikā. Īpaši svarīgi tas ir pacientiem, kuriem ir samazināta vai zudusi spēja sajūst hipoglikēmijas brīdinošos simptomus, vai kuriem bieži rodas hipoglikēmija. Jāizlemj, vai šādos gadījumos būtu vēlams vadīt transportlīdzekli.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Xultophy klīniskās izstrādes programmā tika iekļauti aptuveni 1900 ar Xultophy ārstēti pacienti.

Ārstēšanas ar Xultophy laikā biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija hipoglikēmija un ar kuņģa-zarnu traktu saistītas nevēlamās blakusparādības (skatīt tālāk sadaļu “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk ir minētas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar Xultophy lietošanu un kuras ir sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Sastopamības biežuma klasifikācija ir noteikta šāda: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Kontrolētos 3. fāzes pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Nātrene
	Retāk	Paaugstināta jutība
	Nav zināms	Anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Hipoglikēmija
	Bieži	Ēstgribas samazināšanās
	Retāk	Dehidratācija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis
	Retāk	Disgeizija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša, caureja, vemšana, aizcietējumi, dispepsija, gastrīts, vēdera sāpes, gastroezofageāla refluksa slimība, vēdera uzpūšanās
	Retāk	Atraugas, gāzu uzkrāšanās

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
	Nav zināms	Pankreatīts (tostarp nekrotizējošs pankreatīts) Aizkavēta kuņģa iztukšošana
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Holelitiāze
	Retāk	Holecistīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Izsitumi
	Retāk	Nieze
	Retāk	Iegūta lipodistrofija
	Nav zināms	Ādas amiloidoze†
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Reakcija injekcijas vietā
	Nav zināms	Perifēra tūska
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts lipāzes līmenis
	Bieži	Paaugstināts amilāzes līmenis
	Retāk	Paātrināta sirdsdarbība

† nevēlamās blakusparādības no pēcreģistrācijas datiem

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipoglikēmija

Hipoglikēmija var rasties, ja Xultophy deva ir lielāka par nepieciešamo. Smaga hipoglikēmija var izraisīt bezsamaņu un/vai krampjus, un tās rezultātā iespējami pārejoši vai paliekoši smadzeņu darbības traucējumi vai pat nāve. Hipoglikēmijas simptomi parasti rodas pēkšņi. Tie var būt auksti sviedri, vēsa, bāla āda, vājums, nervozitāte vai trīce, nemiers, neparasts nogurums vai nespēks, apmulsums, apgrūtināta spēja koncentrēties, miegainība, pārmērīgs izsalkums, redzes izmaiņas, galvassāpes, slikta dūša un paātrināta sirdsdarbība. Lai iegūtu informāciju par hipoglikēmijas sastopamības biežumu, skatiet 5.1. apakšpunktu.

Alerģiskas reakcijas

Lietojot Xultophy, ir ziņots par alerģiskām reakcijām (izpaužas pazīmju un simptomu veidā, piemēram, nātrene (0,3% ar Xultophy ārstētu pacientu), izsitumi (0,7%), nieze (0,5%) un/vai sejas pietūkums (0,2%)). Liraglutīda pēcreģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par dažiem anafilaktisku reakciju gadījumiem ar papildus simptomiem, piemēram, hipotensiju, paātrinātu sirdsdarbību, elpas trūkumu un tūska. Anafilaktiskās reakcijas var radīt potenciālus nāves draudus.

Ar kuņģa-zarnu traktu saistītas nevēlamās blakusparādības

Ar kuņģa-zarnu traktu saistītas nevēlamās blakusparādības biežāk var rasties Xultophy terapijas sākumā un parasti, terapijai turpinoties, tās mazinās dažu dienu vai nedēļu laikā. 7,8% pacientu ziņoja par sliktu dūšu, bet vairumam pacientu tā pēc sava rakstura bija pārejoša. Pacientu proporcija, kas ziņoja par sliktu dūšu reizi nedēļā jebkurā ārstēšanas periodā, bija mazāka par 4%. Caureja un vemšana tika konstatēta attiecīgi 7,5% un 3,9% pacientu. Xultophy lietošanas gadījumā sliktas dūšas sastopamības biežums tika klasificēts kā "bieži" un liraglutīda gadījumā – kā "ļoti bieži". Turklāt aizcietējumi, dispepsija, gastrīts, vēdera sāpes, gastroezofageāla refluksa slimība, vēdera uzpūšanās, atraugas, gāzu uzkrāšanās, un ēstgribas samazināšanās tika konstatēta līdz 3,6% ar Xultophy ārstētiem pacientiem.

Reakcijas injekcijas vietā

Par reakcijām injekcijas vietā (tostarp, injekcijas vietas hematomu, sāpēm, asiņošanu, eritēmu, mezgliem, pietūkumu, ādaskrāsas izmaiņām, niezi, siltuma sajūtu un sabiezējumu injekcijas vietā) ziņoja 2,6% ar Xultophy ārstēto pacientu. Šīs reakcijas parasti bija vieglas un pārejošas, un, terapiju tupinot, tās izzuda.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Injekcijas vietā var rasties lipodistrofija (ieskaitot lipohipertrofiju un lipoatrofiju) un ādas amiloidoze, tas var aizkavēt insulīna uzsūkšanos. Pastāvīgi mainot injekcijas vietu noteiktā injicēšanas apvidū, var palīdzēt samazināt vai novērst šādu reakciju rašanās risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paātrināta sirdsdarbība

Klīniskajos pētījumos ar Xultophy tika novērota sirdsdarbības paātrināšanās vidēji par 2–3 sirds sitieniem minūtē, salīdzinot ar sākumstadijas rādītājiem. LEADER pētījumā, sirdsdarbības paātrināšanās klīniskā ietekme uz kardiovaskulāriem notikumiem ilgtermiņā ar liraglutīdu (Xultophy sastāvdaļu) nav novērota, skatīt 5.1. apakšpunktu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieejami ierobežoti dati par Xultophy pārdozēšanu.

Ja pacientam ir noteikta lielāka Xultophy deva par nepieciešamo, var attīstīties hipoglikēmija.

- Vieglu hipoglikēmiju var ārstēt, perorāli lietojot glikozi vai cukuru saturošus produktus. Tāpēc pacientiem ieteicams vienmēr nēsāt līdzī cukuru saturošus produktus.
- Smagu hipoglikēmiju, kad pacients nevar sev palīdzēt, var ārstēt ar glikagonu, ko intramuskulāri, subkutāni vai intranazāli ievada apmācīta persona, vai ar glikozi, ko intravenozi ievada veselības aprūpes speciālists. Glikoze intravenozi ir jāievada tad, ja pacientam 10–15 minūšu laikā nenovēro atbildes reakciju uz glikagonu. Kad pacients atgūst samaņu, ieteicams lietot ogļhidrātus perorāli, lai izvairītos no atkārtotas hipoglikēmijas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, ilgstošas darbības insulīni un to analogi injekcijām. ATĶ kods: A10AE56.

Darbības mehānisms

Xultophy ir kombinēta sastāva zāles, kas satur degludeka insulīnu un liraglutīdu un kam piemīt darbības papildmehānismi, kas ļauj uzlabot glikēmijas kontroli.

Degludeka insulīns ir bazālais insulīns, kas pēc subkutānas injekcijas veido šķīstošus multiheksamērus, radot depo, no kurienes degludeka insulīns nepārtraukti un lēnām uzsūcas asinsritē, radot vienmērīgu un stabilu degludeka insulīna glikozes līmeņa asinīs pazeminošo iedarbību, ko nodrošina insulīna iedarbības lēna mainība no dienas uz dienu.

Degludeka insulīns īpaši saistās ar cilvēka insulīna receptoru, radot tādu pašu farmakoloģisko iedarbību kā cilvēka insulīns.

Degludeka insulīns pazemina glikozes līmeni asinīs, jo tas saistās ar muskuļšūnu un taukšūnu receptoriem, veicinot glikozes nokļūšanu audos un vienlaikus nomācot glikozes izdalīšanos no aknām.

Liraglutīds ir glikagonam līdzīgā peptīda-1 (*Glucagon-Like Peptide-1* – GLP-1) analogs ar 97% sekvenču homoloģiju pret cilvēka GLP-1, kas saistās pie GLP-1 receptora (GLP-1R) un aktivizē to. Pēc subkutānas ievadīšanas ilgstošās iedarbības profilu veido trīs mehānismi: pašsaistīšanās, kas izraisa lēnu uzsūkšanos; saistīšanās ar albumīnu; augstāka enzimatiskā noturība pret dipeptidilpeptidāzi 4 (DPP-4) un neitrālo endopeptidāzi (NEP), kas nosaka ilgstošo eliminācijas pusperiodu no plazmas.

Liraglutīda darbības mehānismu nosaka specifiska mijiedarbība ar GLP-1 receptoriem, kas, pazeminot glikozes līmeni asinīs tukšā dūšā un pēc ēšanas, uzlabo glikēmijas kontroli. Liraglutīds no glikozes atkarīgā veidā veicina insulīna sekrēciju un samazina nesamērīgi augsto glikagona sekrēciju. Tādējādi, glikozes līmenim asinīs paaugstinoties, tiek stimulēta insulīna sekrēcija un tiek nomākta glikagona sekrēcija. Bet hipoglikēmijas laikā liraglutīds mazina insulīna sekrēciju un neietekmē glikagona sekrēciju. Glikozes līmeņa asinīs pazemināšanas mehānisms ir saistīts arī ar nelielu kuņģa iztukšošanās aizkavēšanos.

Izmantojot mehānismus, kas saistīti ar samazinātu izsalkuma sajūtu un enerģiju veidojošo vielu uzņemšanu, liraglutīds mazina ķermeņa masu un ķermeņa tauku daudzumu.

GLP-1 ir fizioloģisks pārtikas uzņemšanas un apetītes regulators, bet precīzs tā darbības mehānisms nav pilnībā skaidrs. Pētījumos ar dzīvniekiem liraglutīda perifēra ievadīšana izraisīja aktivitāti noteiktos smadzeņu apvidos, kas atbild par apetītes regulēšanu. Šajos apvidos veicot GLP-1R specifisku aktivēšanu, liraglutīds pastiprināja galvenos sāta sajūtas signālus un pavājināja galvenos izsalkuma sajūtas signālus, tādējādi samazinājās ķermeņa masa.

GLP-1 receptori ir atrodami arī noteiktās vietās sirdī, asinsvados, imūnsistēmā un nierēs. Aterosklerozes modeļos pelēm liraglutīds novērsa aortas pangas progresēšanu un samazināja iekaisumu pangā. Turklāt, liraglutīdam bija labvēlīga ietekme uz plazmas lipīdiem. Liraglutīds nesamazināja jau esošo pangu izmērus.

Farmakodinamiskā iedarbība

Xultophy piemīt stabils farmakodinamiskais profils, kura iedarbības ilgums atspoguļo deglūdeka insulīna un liraglutīda atsevišķo darbības profilu kombināciju, ļaujot ievadīt Xultophy vienu reizi dienā jebkurā laikā - maltītes laikā vai bez tās. Xultophy nodrošina glikēmijas kontroli, ilgstoši samazinot glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā un postprandiālo glikozes līmeni pēc visām maltītēm.

Postprandiālā glikozes līmeņa samazināšanās tika pierādīta apakšpētījumā ar 4 stundu standartizētas maltītes testu pacientiem, kuru stāvokli nevar kontrolēt, lietojot tikai metformīnu vai kombinācijā ar pioglitazonu. Xultophy samazināja postprandiālā glikozes līmeņa svārstības plazmā (vidēji 4 stundu laikā) daudz efektīvāk nekā deglūdeka insulīns. Pēc Xultophy un liraglutīda lietošanas iegūtie rezultāti bija līdzīgi.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Xultophy efektivitāte un drošums tika izvērtēts septiņos randomizētos, kontrolētos, paralēlu grupu 3. fāzes pētījumos dažādās pētījumu dalībnieku ar 2. tipa cukura diabētu populācijās, definētās pēc iepriekšējas pretdiabēta ārstēšanas. Salīdzinošās ārstēšanas bija bazālais insulīns, GLP-1 RA terapija, placebo un bazālais bolus režīms. Pētījumi ilga 26 nedēļas, randomizējot starp 199 un 833 pacientus uz Xultophy. Viens pētījums tika pagarināts līdz 52 nedēļām. Visos pētījumos uzsākšanas deva tika noteikta saskaņā ar apstiprināto zāļu informāciju un tika lietots Xultophy divas reizes nedēļā titrēšanas režīms (skatīt 2. tabulu). Tāds pats titrēšanas algoritms tika piemērots salīdzināmajiem bazālajiem insulīniem. Sešos pētījumos Xultophy izraisīja klīniski un statistiski nozīmīgu glikēmijas kontroles uzlabojumu salīdzinot ar salīdzināmajām zālēm, nosakot atbilstoši glikētajam hemoglobīnam A_{1c} (HbA_{1c}), pamatojoties uz vienā pētījumā pierādītu līdzīgu HbA_{1c} pazeminājumu abās terapijas grupās.

2. tabula. Xultophy devas titrēšana

Glikozes līmenis plazmā pirms brokastīm*		Devas pielāgošana (divas reizes nedēļā)
mmol/l	mg/dl	Xultophy (devas soļi)
<4,0	<72	-2
4,0–5,0	72–90	0
>5,0	>90	+2

*Patstāvīgi noteikts glikozes līmenis plazmā. Pētījumā ar Xultophy kā papildinājumu sulfonilurīnvielas atvasinājumam, mērķis bija 4,0-6,0 mmol/l.

- Glikēmijas kontrole

Papildterapija perorālu hipoglikemizējošu līdzekļu lietošanai

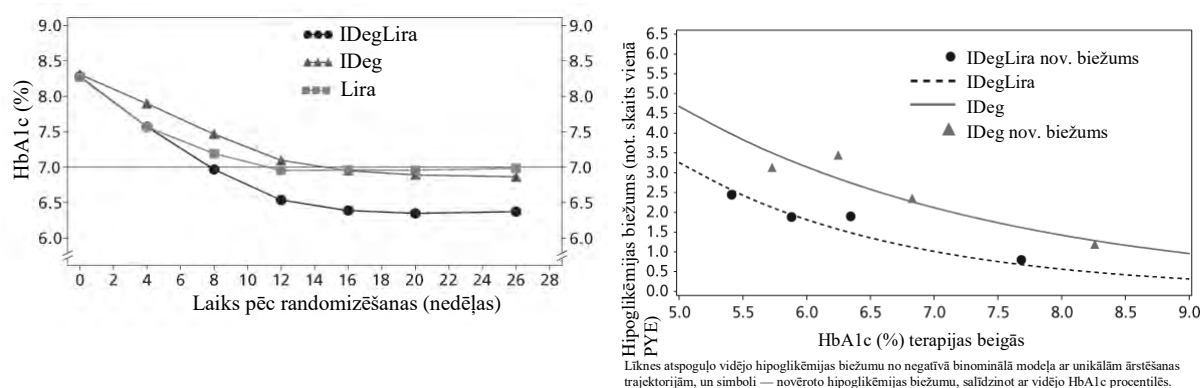
Pievienojot Xultophy metformīna monoterapijai vai kombinācijai ar pioglitazonu 26 nedēļu randomizētā, kontrolētā, atklātā pētījumā pēc 26 terapijas nedēļām mērķa HbA_{1c} <7% bez apstiprinātām hipoglikēmijas epizodēm sasniedza 60,4% ar Xultophy ārstēto pacientu. Proporcija bija daudz lielāka, nekā tika novērota degludeka insulīna lietošanas gadījumā (40,9%, riska attiecība 2,28, $p < 0,0001$), bet līdzīga tai, kas tika novērota liraglutīda lietošanas gadījumā (57,7%, riska attiecība 1,13, $p=0,3184$). Pētījumu galvenie rezultāti ir minēti 1. attēlā un 3. tabulā.

Apstiprinātas hipoglikēmijas epizožu skaits bija zemāks Xultophy lietošanas gadījumā nekā degludeka insulīna lietošanas gadījumā neatkarīgi no glikēmijas kontroles rādītājiem (skatīt 1. attēlu).

Smagas pakāpes hipoglikēmijas, kas definēta kā epizode, kurā nepieciešama citas personas iejaukšanās, biežums uz vienu lietošanas pieredzes pacientgadu (pacientu procentuālais īpatsvars) Xultophy grupā bija 0,01 (2 no 825 pacientiem), degludeka insulīna grupā 0,01 (2 no 412 pacientiem) un liraglutīda grupā 0,00 (0 no 412 pacientiem). Nakts hipoglikēmijas epizožu biežums Xultophy un degludeka insulīna terapijas grupās bija līdzīgs.

Ar Xultophy ārstētiem pacientiem kopumā radās mazāk ar kuņģa-zarnu trakta darbību saistītas nevēlamas blakusparādības nekā ar liraglutīdu ārstētiem pacientiem. Xultophy lietošanas gadījumā, salīdzinot ar liraglutīda monoterapiju, tas varētu būt saistīts ar lēnāku liraglutīda sastāvdaļas devas palielināšanu terapijas uzsākšanas laikā.

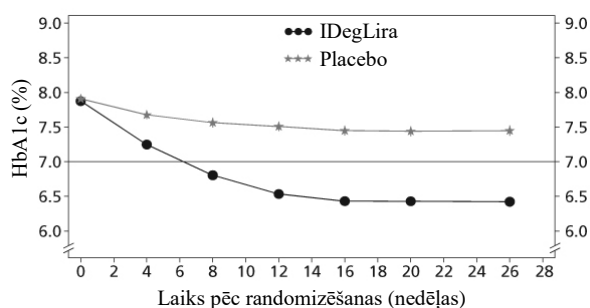
Xultophy efektivitāte un drošums saglabājās līdz 52. ārstēšanas nedēļai. Grupā, kas lietoja Xultophy, HbA_{1c} no sākumstadijas 52 nedēļu laikā samazinājās par 1,84% ar aprēķināto terapijas starpību -0,65%, salīdzinot ar liraglutīda lietošanu ($p < 0,0001$), un -0,46%, salīdzinot ar degludeka insulīna lietošanu ($p < 0,0001$). Ķermeņa masa samazinājās par 0,4 kg ar aprēķināto terapijas starpību starp grupām, kas lietoja Xultophy un degludeka insulīnu -2,80 kg ($p < 0,0001$), bet apstiprināto hipoglikēmijas epizožu skaits saglabājās 1,8 epizodes uz lietošanas pieredzes pacientgadu, tādējādi sasniedzot ievērojamu vispārējā apstiprināto hipoglikēmijas epizožu riska samazināšanos, salīdzinot ar degludeka insulīna lietošanu.



IDegLira = Xultophy, IDeg = degludeka insulīns (*insulin degludec*), Lira = liraglutīds, nov. biežums = novērotais biežums, PYE = lietošanas pieredzes pacientgads (*patient year of exposure*)

1. attēls. Vidējais HbA_{1c} (%) vienā lietošanas pieredzes pacientgadā, kas aprēķināts pa ārstēšanas nedēļām (kreisajā pusē) un apstiprinātā hipoglikēmijas epizožu biežuma, salīdzinot ar HbA_{1c} (%) (labajā pusē) pacientiem ar nepietiekami kontrolētu 2. tipa cukura diabētu, lietojot tikai metformīnu vai kombinācijā ar pioglitazonu

Xultophy lietojot papildus sulfonilurīnvielas atvasinājuma monoterapijai vai kombinācijā ar metformīnu, pētīja 26 nedēļu randomizētā, ar placebo kontrolētā, dubultmaskētā pētījumā. Pētījuma galvenie rezultāti ir minēti 2. attēlā un 3. tabulā.



IDegLira = Xultophy

2. attēls. Vidējais HbA_{1c} (%) pa ārstēšanas nedēļām pacientiem ar nepietiekami kontrolētu 2. tipa cukura diabētu, lietojot tikai sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai kombinācijā ar metformīnu

Smagas pakāpes hipoglikēmijas biežums uz vienu lietošanas pieredzes pacientgadu (pacientu procentuālais īpatsvars) Xultophy grupā bija 0,02 (2 no 288 pacientiem) un placebo grupā 0,00 (0 no 146 pacientiem).

3. tabula. Rezultāti 26. nedēļā – papildinājums perorāliem pret diabēta līdzekļiem

	Papildinājums metformīnam±pioglitazonam			Papildinājums sulfonilurīnvielas atvasinājumam±metformīnam	
	Xultophy	Degludeka insulīns	Liraglutīds	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146
HbA_{1c} (%)					
Sākumstadija→pētījuma beigas	8,3→6,4	8,3→6,9	8,3→7,0	7,9→6,4	7,9→7,4
Vidējās izmaiņas	-1,91	-1,44	-1,28	-1,45	-0,46
Aprēķinātā starpība		-0,47 ^{AB} [-0,58; -0,36]	-0,64 ^{AB} [-0,75; -0,53]		-1,02 ^{AB} [-1,18; -0,87]
Pacientu īpatsvars (%), kas sasniedza HbA_{1c} <7%					
Visi pacienti	80,6	65,1	60,4	79,2	28,8
Aprēķinātā riska attiecība		2,38 ^B [1,78; 3,18]	3,26 ^B [2,45; 4,33]		11,95 ^B [7,22; 19,77]
Pacientu īpatsvars (%), kas sasniedza HbA_{1c} ≤6,5%					
Visi pacienti	69,7	47,5	41,1	64,0	12,3
Aprēķinātā riska attiecība		2,82 ^B [2,17; 3,67]	3,98 ^B [3,05; 5,18]		16,36 ^B [9,05; 29,56]
Apstiprinātais hipoglikēmijas epizožu biežums* vienā lietošanas pieredzes pacientgadā (pacientu procentuālais īpatsvars)					
Aprēķinātais koeficients	1,80 (31,9%)	2,57 (38,6%)	0,22 (6,8%)	3,52 (41,7%)	1,35 (17,1%)
		0,68 ^{AC} [0,53; 0,87]	7,61 ^B [5,17; 11,21]		3,74 ^B [2,28; 6,13]
Ķermeņa masa (kg)					
Sākumstadija→pētījuma beigas	87,2→86,7	87,4→89,0	87,4→84,4	87,2→87,7	89,3→88,3
Vidējās izmaiņas	-0,5	1,6	-3,0	0,5	-1,0
Aprēķinātā starpība		-2,22 ^{AB} [-2,64; -1,80]	2,44 ^B [2,02; 2,86]		1,48 ^B [0,90; 2,06]
TDG (mmol/l)					
Sākumstadija→pētījuma beigas	9,2→5,6	9,4→5,8	9,0→7,3	9,1→6,5	9,1→8,8
Vidējās izmaiņas	-3,62	-3,61	-1,75	-2,60	-0,31
Aprēķinātā starpība		-0,17 [-0,41; 0,07]	-1,76 ^B [2,0; -1,53]		-2,30 ^B [-2,72; -1,89]

	Papildinājums metformīnam±pioglitazonam			Papildinājums sulfonilurīnvielas atvasinājumam±metformīnam	
	Xultophy	Degludeka insulīns	Liraglutīds	Xultophy	Placebo
N	833	413	414	289	146
Deva pētījuma beigās					
Degludeka insulīns (vienības)	38	53	-	28	-
Liraglutīds (mg)	1,4	-	1,8	1,0	-
Aprēķinātā starpība, degludeka insulīna deva		-14,90 ^{AB} [-17,14; -12,66]			-

Novērotas sākumstadijas, pētījuma beigu un izmaiņu vērtības. Tika izmantoti pēdējās kontroles rezultāti. 95% ticamības intervāls ir iekļauts kvadrātiekavās “[]”

*Apstiprināta hipoglikēmija, kas definēta kā smaga hipoglikēmija (epizode, kurā ir nepieciešama citas personas iejaukšanās) un/vai viegla hipoglikēmija (glikozes līmenis plazmā <3,1 mmol/l neatkarīgi no simptomiem)

^A Mērķa kritēriji ar apstiprinātu Xultophy pārākumu pret salīdzināmām zālēm

^B p<0,0001

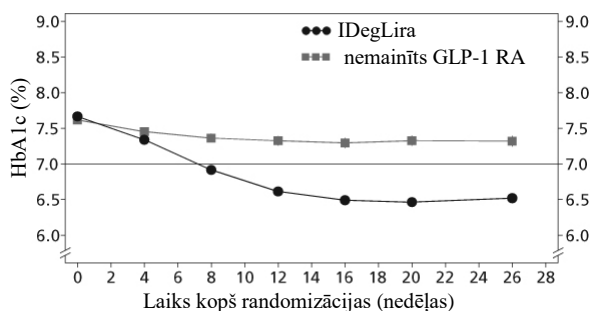
^C p<0,05

Atklātā klīniskā pētījumā, kurā tika salīdzināts Xultophy un 100 vienības/ml glargīna insulīna efektivitāte un drošums, abus lietojot kā papildinājumu SGLT2i ± perorāliem pret diabēta līdzekļiem, Xultophy pēc 26 nedēļām bija pārāks par glargīna insulīnu vidējā HbA_{1c} samazināšanā par 1,9% (no 8,2% uz 6,3%) *versus* 1,7% (no 8,4% uz 6,7%), ar aprēķināto ārstēšanas rezultātu atšķirību -0,36% [-0,50; -0,21]. Salīdzinot ar pētījuma sākumu, Xultophy terapija neizmainīja vidējo ķermeņa masu, salīdzinājumā ar vidējās ķermeņa masas palielināšanos par 2 kg pacientiem, kuri saņēma glargīna insulīnu (aprēķinātā ārstēšanas rezultātu atšķirība -1,92 kg [95% TI: -2,64; -1,19]). Procentuāli pacienti, kuriem bija smaga vai ar glikozes līmeni asinīs apstiprināta simptomātiska hipoglikēmija, bija 12,9% Xultophy grupā un 19,5% glargīna insulīna grupā (aprēķinātā ārstēšanas rezultātu attiecība 0,42 [95% TI: 0,23; 0,75]). Pētījuma beigās vidējā diennakts insulīna deva pacientiem, kuri saņēma Xultophy, bija 36 vienības, un pacientiem, kuri saņēma glargīna insulīnu - 54 vienības.

Pāreja no GLP-1 receptoru agonista terapijas

Pārejot no GLP-1 receptoru agonista uz Xultophy salīdzinājumā ar nemainīgu GLP-1 receptoru agonistu terapiju (apstiprinātajā devā), pētīja 26 nedēļu randomizētā, atklātā pētījumā, piedaloties pacientiem ar nepietiekami kontrolētu 2. tipa cukura diabētu, lietojot tikai GLP-1 receptoru agonistu un metformīnu (74,2%) vai kombinācijā ar pioglitazonu (2,5%), sulfonilurīnvielas atvasinājumu (21,2%) vai abiem (2,1%).

Pētījuma galvenie rezultāti ir minēti 3. attēlā un 4. tabulā .



IDegLira = Xultophy, GLP-1 RA = GLP-1 receptoru agonists

3. attēls. Vidējais HbA_{1c} (%) pa ārstēšanas nedēļām pacientiem ar nepietiekami kontrolētu 2. tipa cukura diabētu, lietojot GLP-1 receptoru agonistu

Smagas pakāpes hipoglikēmijas biežums uz vienu lietošanas pieredzes pacientgadu Xultophy grupā bija 0,01 (1 no 291 pacientiem) un GLP-1 receptoru agonista grupā 0,00 (0 no 199 pacientiem).

4. tabula. Rezultāti 26. nedēļā - pārejot no GLP-1 receptoru agonista

	Pārejot no GLP-1 receptoru agonista	
	Xultophy	GLP-1 receptoru agonists
N	292	146
HbA_{1c} (%)		
Sākumstadija → pētījuma beigās	7,8 → 6,4	7,7 → 7,4
Vidējās izmaiņas	-1,3	-0,3
<i>Aprēķinātā starpība</i>		-0,94 ^{AB} [-1,11; -0,78]
Pacientu īpatsvars (%), kas sasniedza HbA_{1c} <7%		
Visi pacienti	75,3	35,6
<i>Aprēķinātā riska attiecība</i>		6,84 ^B [4,28; 10,94]
Pacientu īpatsvars (%), kas sasniedza HbA_{1c} ≤6,5%		
Visi pacienti	63,0	22,6
<i>Aprēķinātā riska attiecība</i>		7,53 ^B [4,58; 12,38]
Apstiprinātais hipoglikēmijas epizožu biežums* vienā lietošanas pieredzes pacientgadā (pacientu procentuālais īpatsvars)		
<i>Aprēķinātais koeficients</i>	2,82 (32,0%)	0,12 (2,8%)
		25,36 ^B [10,63; 60,51]
Ķermeņa masa (kg)		
Sākumstadija → pētījuma beigās	95,6 → 97,5	95,5 → 94,7
Vidējās izmaiņas	2,0	-0,8
<i>Aprēķinātā starpība</i>		2,89 ^B [2,17; 3,62]
TDG (mmol/l)		
Sākumstadija → pētījuma beigās	9,0 → 6,0	9,4 → 8,8
Vidējās izmaiņas	-2,98	-0,60
<i>Aprēķinātā starpība</i>		-2,64 ^B [-3,03; -2,25]
Deva pētījuma beigās		
Degludeka insulīns (vienības)	43	<i>GLP-1 receptoru agonista deva</i>
Liraglutīds (mg)	1,6	<i>netika mainīta kopš sākumstadijas</i>
<i>Aprēķinātā starpība, degludeka insulīna deva</i>		

Novērotas sākumstadijas, pētījuma beigu un izmaiņu vērtības. Izmantoti tika pēdējās kontroles rezultāti. 95% ticamības intervāls ir iekļauts kvadrātikavās “[]”

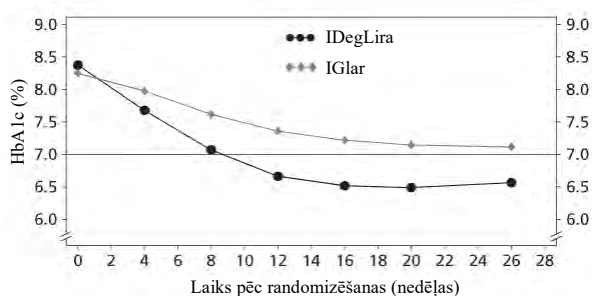
*Apstiprināta hipoglikēmija, kas definēta kā smaga hipoglikēmija (epizode, kurā ir nepieciešama citas personas iejaukšanās) un/vai viegla hipoglikēmija (glikozes līmenis plazmā <3,1 mmol/l neatkarīgi no simptomiem)

^A Mērķa kritēriji ar apstiprinātu Xultophy pārākumu pret salīdzināmām zālēm

^B p<0,001

Pāreja no bazālā insulīna terapijas

Pāreja no glargīna insulīna (100 vienības/ml) uz Xultophy vai intensificētu glargīna insulīna terapiju pacientiem, kuriem nepietiekami kontrolēta glikēmija ar glargīna insulīnu (20-50 vienības) un metformīns, tika pētīta 26 nedēļu pētījumā. Šajā pētījumā Xultophy atļautā maksimālā deva bija 50 devas soļi, turpretim glargīna insulīnam nebija noteikta maksimālā deva. 54.3% pacientu, kurus ārstēja ar Xultophy, sasniedza HbA_{1c} mērķi <7% bez apstiprinātām hipoglikēmijas epizodēm, salīdzinot ar 29.4% pacientu, kuri tika ārstēti ar glargīna insulīnu (starpības koeficients 3,24, p<0,001). Pētījuma galvenie rezultāti ir minēti 4. attēlā un 5. tabulā.

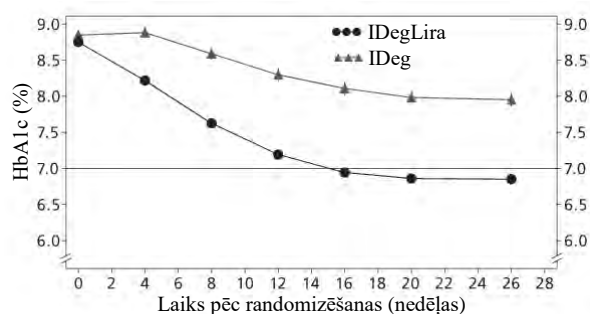


IDegLira = Xultophy, IGlar = glargīna insulīns (*insulin glarginum*)

4. attēls. Vidējais HbA_{1c} (%) pa ārstēšanas nedēļām pacientiem ar nepietiekami kontrolētu 2. tipa cukura diabētu, lietojot glargīna insulīnu

Smagas pakāpes hipoglikēmijas biežums uz vienu lietošanas pieredzes pacientgadu Xultophy grupā bija 0,00 (0 no 278 pacientiem) un glargīna insulīna grupā 0,01 (1 no 279 pacientiem). Nakts hipoglikēmijas epizožu biežums ar Xultophy bija daudz retāks salīdzinot ar glargīna insulīnu (paredzamais ārstēšanas koeficients 0,17, $p < 0,001$)

Citā 26 nedēļu randomizētā, dubultklā pētījumā pāreja no bazālā insulīna uz Xultophy vai degludeka insulīnu tika pētīta pacientiem, kuriem glikēmija nepietiekami kontrolēta ar bazālo insulīnu (20-40 vienības) un metformīna monoterapija vai kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu/glinīdiem. Randomizēšanas brīdī bazālā insulīna un sulfonilurīnvielas atvasinājuma/glinīdu lietošana tika pārtraukta. Maksimālā atļautā deva bija 50 Xultophy devas soļi un 50 degludeka insulīna vienības. Mērķa $HbA_{1c} < 7\%$ bez apstiprinātām hipoglikēmijas epizodēm sasniedza 48,7% pacientu, kuri ārstēti ar Xultophy. Tā bija daudz lielāka proporcija, nekā tika novērota, lietojot degludeka insulīnu (15,6%, starpības koeficients 5,57, $p < 0,0001$). Pētījuma galvenie rezultāti ir minēti 5. tabulā un 5. attēlā.



IDegLira = Xultophy, IDeg = degludeka insulīns (*insulin degludec*)

5. attēls. Vidējais HbA_{1c} (%) pa ārstēšanas nedēļām pacientiem ar nepietiekami kontrolētu 2. tipa cukura diabētu, lietojot bazālo insulīnu

Smagas pakāpes hipoglikēmijas biežums uz vienu lietošanas pieredzes pacientgadu Xultophy grupā bija 0,01 (1 no 199 pacientiem) un degludeka insulīna grupā 0,00 (0 no 199 pacientiem). Nakts hipoglikēmijas epizožu biežums ārstēšanas grupās ar Xultophy un degludeka insulīnu bija līdzīgs.

5. tabula. Rezultāti 26. nedēļā - pārejot no bazālā insulīna

	Pārejot no glargīna insulīna (100 vienības/ml)		Pārejot no bazālā insulīna (NPH, detemira insulīna vai glargīna insulīna)	
	Xultophy	Glargīna insulīns, nav devas ierobežojums	Xultophy	Degludeka insulīns, atļautais maksimums 50 vienības
N	278	279	199	199
HbA_{1c} (%) Sākumstadija → pētījuma beigās Vidējās izmaiņas <i>Aprēķinātā starpība</i>	8,4 → 6,6 -1,81	8,2 → 7,1 -1,13 <i>-0,59^{AB} [-0,74; -0,45]</i>	8,7 → 6,9 -1,90	8,8 → 8,0 -0,89 <i>-1,05^{AB} [-1,25; -0,84]</i>
Pacientu īpatsvars (%), kas sasniedza $HbA_{1c} < 7\%$ Visi pacienti <i>Aprēķinātā riska attiecība</i>	71,6	47,0 <i>3,45^B [2,36; 5,05]</i>	60,3	23,1 <i>5,44^B [3,42; 8,66]</i>
Pacientu īpatsvars (%), kas sasniedza $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ Visi pacienti <i>Aprēķinātā riska attiecība</i>	55,4	30,8 <i>3,29^B [2,27; 4,75]</i>	45,2	13,1 <i>5,66^B [3,37; 9,51]</i>
Apstiprinātais hipoglikēmijas epizožu				

	Pārejot no glargīna insulīna (100 vienības/ml)		Pārejot no bazālā insulīna (NPH, detemira insulīna vai glargīna insulīna)	
	Xultophy	Glargīna insulīns, nav devas ierobežojums	Xultophy	Degludeka insulīns, atļautais maksimums 50 vienības
N	278	279	199	199
biežums* vienā lietošanas pieredzes pacientgadā (pacientu procentuālais īpatsvars) <i>Aprēķinātais koeficients</i>	2,23 (28,4%)	5,05 (49,1%) <i>0,43^{AB} [0,30; 0,61]</i>	1,53 (24,1%)	2,63 (24,6%) <i>0,66 [0,39; 1,13]</i>
Ķermeņa masa (kg) Sākmstadija→pētījuma beigās Vidējās izmaiņas <i>Aprēķinātā starpība</i>	88,3→86,9 -1,4	87,3→89,1 1,8 <i>-3,20^{AB} [-3,77; -2,64]</i>	95,4→92,7 -2,7	93,5→93,5 0,0 <i>-2,51^B [-3,21; -1,82]</i>
TDG (mmol/l) Sākmstadija→pētījuma beigās Vidējās izmaiņas <i>Aprēķinātā starpība</i>	8,9→6,1 -2,83	8,9→6,1 -2,77 <i>-0,01 [-0,35; 0,33]</i>	9,7→6,2 -3,46	9,6→7,0 -2,58 <i>-0,73^C [-1,19; -0,27]</i>
Deva pētījuma beigās Insulīns (vienības) Liraglutīds (mg) <i>Aprēķinātā starpība, bazālā insulīna deva</i>	41 1,5	66 ^C - <i>-25,47^B [-28,90; -22,05]</i>	45 1,7	45 - <i>-0,02 [-1,88; 1,84]</i>

Novērotas sākmstadijas, pētījuma beigu un izmaiņu vērtības. Izmantoti tika pēdējās kontroles rezultāti. 95% ticamības intervāls ir iekļauts kvadrātiekavās “[]”

*Apstiprināta hipoglikēmija, kas definēta kā smaga hipoglikēmija (epizode, kurā ir nepieciešama citas personas iejaukšanās) un/vai viegla hipoglikēmija (glikozes līmenis plazmā <3,1 mmol/l neatkarīgi no simptomiem)

^A Mērķa kritēriji ar apstiprinātu Xultophy pārākumu pret salīdzināmām zālēm

^B p<0.0001

^C p<0.05

^D Glargīna insulīna vidējā deva pirms pētījuma bija 32 vienības

26 nedēļu pētījumā 2. tipa cukura diabēta pacientiem, kuru stāvoklis bija nepietiekami kontrolēts ar glargīna insulīnu un metformīnu, ārstēšana ar Xultophy, salīdzinot ar bazāla-bolus insulīna terapiju, kuras sastāvā bija bazālais insulīns (glargīna insulīns 100 vienības/ml) kombinācijā ar bolus insulīnu (asparta insulīns) uzskatāmi parādīja tādu pašu HbA_{1c} samazinājumu divās grupās (vidējā vērtība no 8,2% līdz 6,7% abās grupās). Abās grupās 66%-67% pacientu sasniedza HbA_{1c} <7%. Salīdzinot ar sākmstadiju, vidējais ķermeņa masas samazinājums bija 0,9 kg ar Xultophy un vidējais palielinājums bija 2,6 kg pacientiem, kurus ārstēja ar bazāla-bolus insulīna terapiju, un aprēķinātā ārstēšanas rezultātu atšķirība -3,57 kg [95% TI: -4,19; -2,95]. Procentuāli, pacienti, kuriem bija smaga vai ar glikozes līmeni plazmā apstiprināta simptomātiska hipoglikēmija, bija 19,8% Xultophy grupā un 52,6% bazālā-bolus insulīna grupā, un aprēķinātā rādītāju attiecība bija 0,11 [95% TI: 0,08-0,17]. Kopējā insulīna dienas deva pētījuma beigās bija 40 vienības pacientiem, kuri saņēma Xultophy, un 84 vienības (52 vienības bazālā insulīna un 32 vienības bolus insulīna) pacientiem, kuri saņēma bazāla-bolus insulīna terapiju.

- Kardiovaskulārs lietošanas drošums

Ar Xultophy nav veikti kardiovaskulārā iznākuma pētījumi.

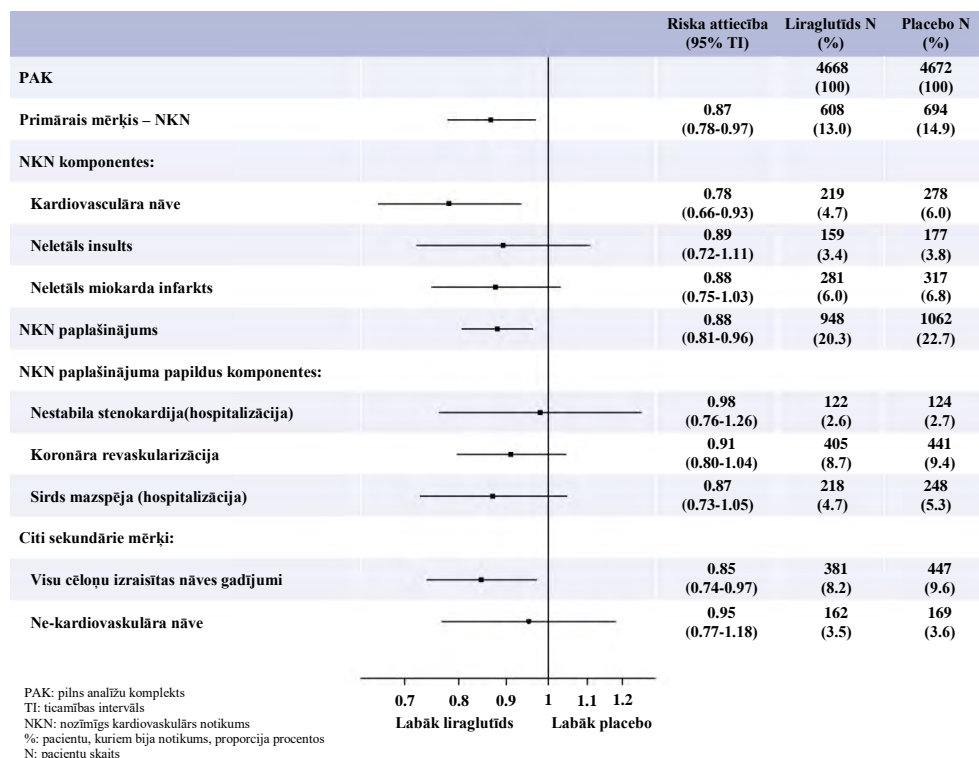
Liraglutīds (Victoza)

The Liraglutide Effect and Action in Diabetes Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) pētījums bija daudzcentru, placebo kontrolēts, dubultakls klīniskais pētījums.

9340 pacienti bija randomizēti liraglutīda (4668) vai placebo (4672) grupā, abās grupās kā papildinājums standarta terapijai HbA_{1c} kontrolei un kardiovaskulāriem (CV) riska faktoriem. Primārais rezultāts vai vitālais status pētījuma beigās bija par attiecīgi 99,7% un 99,6% pētījuma dalībnieku, kuri tika randomizēti liraglutīda un placebo grupās. Novērošanas ilgums bija minimāli 3,5 gadi un maksimāli līdz 5 gadiem. Pētījuma populācija bija pacienti ≥65 gadiem (n=4329) un ≥75 gadiem (n=836), un pacienti ar viegliem (n=3907), vidēji smagiem (n=1934) vai smagiem

(n=224) nieru darbības traucējumiem. Vidējais vecums bija 64 gadi un vidējais KMI bija 32,5 kg/m². Vidējais cukura diabēta ilgums bija 12,8 gadi.

Primārais mērķa kritērijs bija laiks no randomizācijas līdz pirmajam nozīmīgam kardiovaskulāram notikumam (NKN): kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts vai neletāls insults. Liraglutīds bija pārāks NKN novēršanā vs placebo (6. attēls).



6. attēls: Forest plot analīzes individuāliem kardiovaskulāru notikumu tiem - PAK populācija

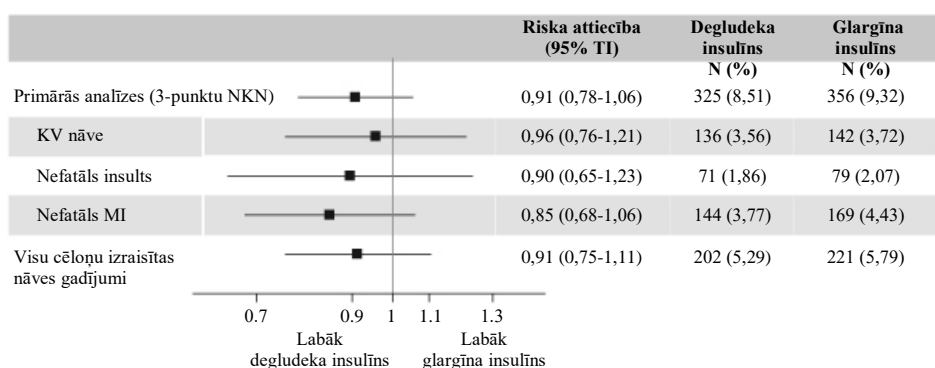
HbA_{1c} samazināšanās laikā no sākuma līdz 36. mēnesim tika novērota ar liraglutīdu, salīdzinot ar placebo, kā papildinājumu standarta terapijai (-1,16% vs -0,77%; aprēķinātā ārstēšanas starpība [AĀS] -0,40% [-0,45; -0,34]).

Depludeka insulīns (Tresiba)

DEVOTE bija randomizēts, dubultakls, ar pētāmiem notikumiem pamatots klīniskais pētījums, kura vidējais ilgums bija 2 gadi un kurā depludeka insulīna kardiovaskulāro drošumu salīdzināja ar glargīna insulīna (100 vienības/ml) kardiovaskulāro drošumu 7637 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ar augstu kardiovaskulāro notikumu risku.

Primārajā analīzē tika noteikts laiks kopš randomizācijas līdz pirmajam nozīmīgam 3-komponentu kardiovaskulāram notikumam (NKN), kas tika definēts kā kardiovaskulāra nāve, neletāls miokarda infarkts vai neletāls insults. Pētījums tika plānots kā līdzvērtīgas iedarbības pētījums, lai salīdzinot depludeka insulīnu ar glargīna insulīnu, izslēgtu NKN iepriekš specificēta riska robežas ar riska attiecības (RA) koeficientu 1,3. Tika apstiprināts depludeka insulīna kardiovaskulārais drošums salīdzinājumā ar glargīna insulīnu (RA 0.91 [0,78; 1,06]) (7. attēls).

Pētījuma sākumā HbA_{1c} bija 8,4% abās ārstēšanas grupās un pēc 2 gadiem HbA_{1c} bija 7,5% gan ar degludeka insulīnu, gan glargīna insulīnu.



N: pacientu skaits ar pirmo NIK apstiprināto notikumu pētījuma laikā. %: pacientu skaits procentuāli pirmo NIK apstiprināto notikumu attiecībā pret randomizēto pacientu skaitu. NIK: Notikumu izskatīšanas komiteja. KV: kardiovaskulārs. MI: miokarda infarkts. TI: 95% ticamības intervāls.

7. attēls: DEVOTE pētījuma saliktā 3-punktu NKN un atsevišķu kardiovaskulāro mērķa kritēriju Forest plot analīze

- Insulīna sekrēcija/bēta šūnu darbība

Izmantojot homeostāzes modeli bēta šūnu darbības novērtēšanai (*homeostasis model assessment for beta cell function* – HOMA-β), tika noteikts, ka Xultophy, salīdzinot ar degludeka insulīnu, uzlabo bēta šūnu darbību. Salīdzinot ar degludeka insulīnu, kad reaģēts uz standartizētas maltītes testu, uzlabota insulīna sekrēcija tika novērota 260 pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu pēc 52 ārstēšanas nedēļām. Par ārstēšanu, kas pārsniedz 52 nedēļas, dati nav pieejami.

- Asinsspiediens

Pacientiem, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts ar tikai metformīnu vai kombinācijā ar pioglitazonu, Xultophy samazināja vidējo sistolisko asinsspiedienu par 1,8 mmHg, salīdzinot ar 0,7 mmHg, lietojot degludeka insulīnu un 2,7 mmHg ar liraglutīdu. Pacientiem, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts ar tikai sulfonilurīnvielas atvasinājumiem vai kombinācijā ar metformīnu, samazinājums bija par 3,5 mmHg ar Xultophy un par 3,2 mmHg ar placebo. Atšķirības nebija statistiski nozīmīgas. Trijos pētījumos pacientiem, kuru stāvoklis nebija pietiekami kontrolēts ar bazālo insulīnu, sistoliskais asinsspiediens samazinājās par 5,4 mmHg ar Xultophy un par 1,7 mmHg ar degludeka insulīnu, ar statistiski nozīmīgu noteikto ārstēšanas rezultātu atšķirību -3,71 mmHg (p=0,0028), samazinājums bija par 3,7 mmHg ar Xultophy salīdzinot ar 0,2 mmHg ar glargīna insulīnu, ar statistiski nozīmīgu noteikto ārstēšanas rezultātu atšķirību -3,57 mmHg (p<0.001) un samazinājumu par 4,5 mmHg ar Xultophy vs 1,16 mmHg ar glargīna insulīnu 100V plus asparta insulīns, ar statistiski nozīmīgu noteikto ārstēšanas rezultātu atšķirību -3,70 mmHg (p=0,0003).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Xultophy visās pediātriskās populācijas apakšgrupās 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Kopumā degludeka insulīna un liraglutīda ievadīšana Xultophy veidā, salīdzinot ar atsevišķām degludeka insulīna un liraglutīda injekcijām, neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz to farmakokinētiskajām īpašībām.

Tālāk ir sniegta informācija par Xultophy farmakokinētiskajām īpašībām, ja vien nav minēts, ka esošie dati attiecas uz degludeka insulīna un liraglutīda atsevišķu lietošanu.

Uzsūkšanās

Pēc Xultophy ievadīšanas vispārējā degludeka insulīna iedarbība bija līdzīga, salīdzinot ar degludeka insulīna monoterapiju, kamēr C_{max} bija par 12% augstāks. Pēc Xultophy ievadīšanas vispārējā liraglutīda iedarbība bija līdzīga, salīdzinot ar liraglutīda monoterapiju, kamēr C_{max} bija zemāks par 23%. Tā kā Xultophy terapija tiek uzsākta un deva tiek noteikta saskaņā ar individuāliem pacienta glikozes līmeņa asinīs mērķiem, atšķirības netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām.

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātus, ar Xultophy devu degludeka insulīna un liraglutīda iedarbība proporcionāli palielinājās pilnas devas diapazonā.

Xultophy farmakokinētikas profils atbilst lietošanai vienu reizi dienā un degludeka insulīna un liraglutīda koncentrācija līdzsvara stāvoklī tiek sasniegta pēc 2–3 dienām, ievadot vienu reizi dienā.

Izkliede

Degludeka insulīns un liraglutīds plaši saistās ar plazmas olbaltumvielām (attiecīgi >99% un >98%).

Biotransformācija

Degludeka insulīns

Degludeka insulīna sadalīšanās ir līdzīga cilvēka insulīna sadalīšanās procesam; visi izveidojušies metabolīti ir neaktīvi.

Liraglutīds

Pēc vienas radioloģiski iezīmētas [^3H]-liraglutīda devas ievadīšanas 24 stundu laikā veselīgiem cilvēkiem galvenā plazmā konstatētā viela bija liraglutīds neizmainītā veidā. Plazmā tika konstatēti divi maznozīmīgi metabolīti ($\leq 9\%$ un $\leq 5\%$ no kopējā radioaktīvās vielas daudzuma plazmā). Liraglutīds tiek metabolizēts līdzīgi kā lielas olbaltumvielas, un šajā procesā neviens konkrēts orgāns netiek uzskatīts par galveno eliminācijas ceļu.

Eliminācija

Degludeka insulīna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 25 stundas, un liraglutīda eliminācijas pusperiods ir aptuveni 13 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti, tostarp par pieaugušiem pacientiem līdz 83 gadu vecumam, kas ārstēti ar Xultophy, liecina, ka vecumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz Xultophy farmakokinētiskajām īpašībām.

Dzimums

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti liecina, ka dzimumam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz Xultophy farmakokinētiskajām īpašībām.

Etniskā izcelsme

Populācijas farmakokinētikas analīzes rezultāti, tostarp par baltās un melnās rases, indiešu, aziātu un spāņu izcelsmes cilvēku grupām, liecina, ka etniskā izcelsme neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz Xultophy farmakokinētiskajām īpašībām.

Nieru darbības traucējumi

Degludeka insulīns

Nav konstatētas degludeka insulīna farmakokinētisko īpašību atšķirības starp veselīgiem indivīdiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Liraglutīds

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem liraglutīda iedarbība bija vājāka nekā cilvēkiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss CrCl (*creatinine clearance*) 50–80 ml/min), vidēji smagiem (CrCl 30–50 ml/min) un smagiem (CrCl < 30 ml/min) nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar nieru slimību beigu stadijā, kam nepieciešama dialīze, liraglutīda iedarbība samazinājās attiecīgi par 33%, 14%, 27% un 28%.

Tāpat, 26 nedēļu klīniskajā pētījumā 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCl 30–59 ml/min) liraglutīda iedarbība bija par 26% vājāka salīdzinot ar atsevišķā pētījumā iekļautiem 2. tipa cukura diabēta pacientiem ar normālu nieru darbību vai viegliem nieru darbības traucējumiem.

Aknu darbības traucējumi

Degludeka insulīns

Nav konstatētas degludeka insulīna farmakokinētisko īpašību atšķirības starp veseliem indivīdiem un pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Liraglutīds

Liraglutīda farmakokinētika tika vērtēta pacientiem ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem vienas devas pētījumā. Liraglutīda iedarbība pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija vājāka par 13–23%, salīdzinot ar veseliem indivīdiem. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (pēc Child Pugh klasifikācijas >9) iedarbība bija nozīmīgi vājāka (44%).

Pediātriskā populācija

Pētījumi ar Xultophy bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadiem nav veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskā degludeka insulīna/liraglutīda izstrādes programma iekļāva galvenos kombinētos toksicitātes pētījumus ar vienu attiecīgo sugu (Wistar līnijas žurkām), kas ilga līdz 90 dienām, lai nodrošinātu atbalstu klīniskās izstrādes programmai. Lokāla panesamība tika novērtēta trušiem un cūkām.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par drošumu neliecina par drošības risku cilvēkam, ņemot vērā atkārtotu devu toksicitāti.

Divos pētījumos trušiem un cūkām konstatētās lokālas audu reakcijas attiecīgi aprobežojās ar vieglām iekaisuma reakcijām.

Nav veikti pētījumi ar degludeka insulīna/liraglutīda kombināciju, lai novērtētu kancerogenitāti, mutagenitāti un negatīvu ietekmi uz auglību. Turpmākie dati ir iegūti pētījumos, lietojot degludeka insulīnu un liraglutīdu atsevišķi.

Degludeka insulīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par drošības risku cilvēkam.

Degludeka insulīna metaboliskās iedarbības mitogenitātes koeficients nemainās, salīdzinot ar cilvēka insulīnu.

Liraglutīds

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti vai genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Divus gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos žurkām un pelēm netika novēroti vairogdziedzera C šūnu audzēji ar letālām sekām. Žurkām nav novērots iedarbības līmenis, kas neizraisa novērojamas nevēlamas blakusparādības (*no observed adverse effect level* – NOAEL). Šādus audzējus nekonstatēja 20 mēnešus ārstētiem pērtiķiem. Šīs atradnes grauzējiem izraisa specifisks GLP-1 receptoru noteikts mehānisms, kas nav genotoksisks, bet

pret kuru grauzēji ir īpaši jutīgi. Nozīmīgums cilvēkiem, visdrīzāk, ir zems, bet to nevar izslēgt pavisam. Citi ar ārstēšanu saistīti audzēji nav konstatēti.

Pētījumi dzīvniekiem neliecina par tiešu kaitīgu ietekmi uz auglību, bet, lietojot lielāko devu, ir konstatēts nedaudz lielāks agrīnas embrija bojāejas gadījumu skaits. Liraglutīda lietošana grūsnības perioda vidū izraisīja mātiķes ķermeņa masas samazināšanos un augļa augšanas aizkavēšanos, radot neskaidru ietekmi uz ribām žurkām un skeleta pārmaiņām trušiem. Žurkām liraglutīda lietošanas laikā samazinājās jaundzimušo augšana un tā saglabājās arī pēc zīdīšanas pārtraukšanas grupā, kas saņēma lielas devas. Nav zināms, vai mazuļu augšanas samazināšanās ir saistīta ar mazāku piena patēriņu mazuļiem tiešas GLP-1 iedarbības dēļ vai ar ierobežotu piena veidošanos mātiķēm, ko izraisa nepietiekama kaloriju uzņemšana.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Glicerīns
Fenols
Cinka acetāts
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Vielas, ko pievieno Xultophy, var izraisīt aktīvo vielu sadalīšanos.

Xultophy nedrīkst pievienot infūziju šķidrumiem.

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc pirmās atvēršanas zāles var uzglabāt 21 dienu temperatūrā līdz 30°C. Zāles ir jāiznīcina 21 dienas laikā pēc pirmās atvēršanas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pirms pirmās atvēršanas: Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nenovietot saldēšanas elementu tuvumā. Nesasaldēt. Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ar uzliktu uzgali, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pirmās atvēršanas: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C vai ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ar uzliktu uzgali, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienreizējas lietošanas vairāku devu pildspalvveida pilnšļirce, kas izgatavota no polipropilēna, polikarbonāta un akrilnitrila butadiēna stirola, satur 3 ml šķīduma kārtidzā (1. klases stikla) ar virzuli (halobutila) un aizbāzni (halobutila/poliizopreņa).

Iepakojuma lielumi: 1, 3, 5 un vairāku kastīšu iepakojums, kurā ir 10 (2 iepakojumi pa 5) pildspalvveida pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēts lietot kopā ar NovoTwist vai NovoFine injekcijas adatām līdz 32G izmēram, kas nav garākas par 8 mm.

Pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta tikai individuālai lietošanai.

Xultophy nedrīkst lietot, ja šķīdums nav dzidrs un bezkrāsains.

Xultophy nedrīkst lietot, ja tas bijis sasaldēts.

Pirms katras lietošanas vienmēr jāpievieno jauna adata. Adatas nedrīkst lietot atkārtoti. Pacientam pēc katras injekcijas ir jāizmet adata.

Ja adata ir nosprostota, pacientiem jāievēro instrukcijas, kas sniegtas zāļu iepakojumā pievienotajā lietošanas instrukcijā.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Detalizētus lietošanas norādījumus skatiet lietošanas instrukcijā.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014.gada 18.septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019.gada 08.jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI,
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvo vielu ražotāja nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un, visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam pirms zāļu izplatīšanas uzsākšanas jānodrošina ar izglītojošo materiālu komplektu visi ārsti un medicīnas māsas, kuri varētu būt iesaistīti ar cukura diabētu slimojošo pacientu ārstēšanā un aprūpē, kā arī visi farmaceiti, kuri varētu izsniegt Xultophy.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam pirms izglītojošo materiālu komplekta izplatīšanas dalībvalstīs katrā dalībvalstī ar kompetento valsts iestādi ir jāsaskaņo vēstule veselības aprūpes speciālistiem un pacientu brošūras saturs, kā arī paziņošanas plāns.

Izglītojošo materiālu komplekta mērķis ir palielināt izpratni par to, ka Xultophy ir kombinēta sastāva zāles, kas satur degludeka insulīnu un liraglutīdu (GLP-1 preparātu) un līdz minimumam samazināt Xultophy lietošanas kļūdu risku.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai veselības aprūpes speciālisti būtu informēti, ka visiem pacientiem, kuriem parakstīts Xultophy, pirms Xyltophy parakstīšanas vai izsniegšanas jāiemāca pareizi lietot pildsaplūveida pilnšļirci.

Izglītojošo materiālu komplektā jābūt ietvertiem šādiem materiāliem:

- zāļu aprakstam un lietošanas instrukcijai;
- brošūrai veselības aprūpes speciālistam, kas satur šādu svarīgu informāciju:
 - šīs zāles satur fiksētu kombināciju - degludeka insulīnu un liraglutīdu (GLP-1 preparātu), kas rada jaunu ārstēšanas paradigmu 2. tipa cukura diabēta pacientu ārstēšanai. Tādēļ, ir jāuzsver būtiski piesardzības pasākumi, kas minēti zāļu aprakstā;
 - skaidram izskaidrojumam par zāļu devām un “devas soļa” nozīmi – ar norādījumiem par katras sastāvdaļas devu katrā devas solī;
 - atgādinājums ziņot par jebkādam ārstēšanas kļūdām, neatkarīgi no tā vai rodas nevēlamas blakusparādības vai nē.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xultophy 100 vienības/ml + 3,6 mg/ml šķīdums injekcijām
insulinum degludecum + liraglutidum

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 300 vienības degludeka insulīna un 10,8 mg liraglutīda 3 ml šķīduma.

1 ml šķīduma satur 100 vienības degludeka insulīna un 3,6 mg liraglutīda.

Viens devas solis satur 1 vienību degludeka insulīna un 0,036 mg liraglutīda

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Glicerīns, fenols, cinka acetāts, sāļsskābe un nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai), un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1x3 ml

3x3 ml

5x3 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Ieteicams lietot ar NovoTwist vai NovoFine vienreiz lietojamām adatām.

Adatas nav iekļautas iepakojumā.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai dzidru, bezkrāsainu šķīdumu.

Tikai individuālai lietošanai.

Neizvelciet šķīdumu no pilnšļirces.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

Pēc pirmās atvēršanas: izlietot 21 dienas laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pēc pirmās atvēršanas: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C vai ledusskapī.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ar uzliktu uzgali, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc katras injekcijas izmest adatu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/14/947/001 1 pildspalvveida pilnšļirce

EU/1/14/947/002 3 pildspalvveida pilnšļircēs

EU/1/14/947/003 5 pildspalvveida pilnšļircēs

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xultophy

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA PILNŠLIRCES MARKĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Xultophy 100 vienības/ml + 3,6 mg/ml šķīdums injekcijām
insulinum degludecum + liraglutidum
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

3 ml

6. CITA

Novo Nordisk A/S

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA MARKĒJUMS (ar *blue box*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xultophy 100 vienības/ml + 3,6 mg/ml šķīdums injekcijām
insulinum degludecum + liraglutidum

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 300 vienības degludeka insulīna un 10,8 mg liraglutīda 3 ml šķīdumā.

1 ml šķīduma satur 100 vienības degludeka insulīna un 3,6 mg liraglutīda.

Viens devas solis satur 1 vienību degludeka insulīna un 0,036 mg liraglutīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Glicerīns, fenols, cinka acetāts, sāļsskābe un nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai), un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.

Vairāku kastīšu iepakojums: 10 (2 iepakojumi pa 5) pildspalvveida pilnšļirces pa 3 ml.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Ieteicams lietot ar NovoTwist vai NovoFine vienreiz lietojamām adatām.

Adatas nav iekļautas iepakojumā.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai dzidru, bezkrāsainu šķīdumu.

Tikai individuālai lietošanai.

Neizvelciet šķīdumu no pilnšļirces.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

Pēc pirmās atvēršanas: izlietot 21 dienas laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pēc pirmās atvēršanas: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C vai ledusskapī.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ar uzliktu uzgali, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc katras injekcijas izmest adatu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) pildspalvveida pilnšļircēs

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xultophy

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA KARTONA KASTĪTE (bez blue box)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Xultophy 100 vienības/ml + 3,6 mg/ml šķīdums injekcijām
insulinum degludecum + liraglutidum

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

Viena pildspalvveida pilnšļirce satur 300 vienības degludeka insulīna un 10,8 mg liraglutīda 3 ml šķīdumā.

1 ml šķīduma satur 100 vienības degludeka insulīna un 3,6 mg liraglutīda.

Viens devas solis satur 1 vienību degludeka insulīna un 0,036 mg liraglutīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Glicerīns, fenols, cinka acetāts, sāļsskābe, nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai) un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

5 pildspalvveida pilnšļirces pa 3 ml. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nav paredzēts pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Ieteicams lietot ar NovoTwist vai NovoFine vienreiz lietojamām adatām.

Adatas nav iekļautas iepakojumā.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Subkutānai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai dzidru, bezkrāsainu šķīdumu.

Tikai individuālai lietošanai.

Neizvelciet šķīdumu no pilnšļirces.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

Pēc pirmās atvēršanas: izlietot 21 dienas laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Pēc pirmās atvēršanas: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C vai ledusskapī.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci ar uzliktu uzgali, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc katras injekcijas izmest adatu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/14/947/004 10 (2 x 5) pildspalvveida pilnšļircēs

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Xultophy

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Xultophy 100 vienības/ml + 3,6 mg/ml šķīdums injekcijām *insulinum degludecum + liraglutidum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Xultophy un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Xultophy lietošanas
3. Kā lietot Xultophy
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Xultophy
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Xultophy un kādam nolūkam to lieto

Kādam nolūkam Xultophy lieto

Xultophy lieto, lai uzlabotu glikozes (cukura) līmeni asinīs pieaugušiem pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Jūs slimojat ar cukura diabētu tāpēc, ka Jūsu organisms

- neizdala pietiekami daudz insulīna, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs, vai
- nespēj atbilstoši izmantot insulīnu.

Kā Xultophy darbojas

Xultophy satur divas aktīvās vielas, kas palīdz Jūsu organismam kontrolēt glikozes līmeni asinīs:

- degludeka insulīns – ilgstošas darbības bazālais insulīns, kas pazemina glikozes līmeni asinīs;
- liraglutīds – “GLP-1 analogs”, kas palīdz Jūsu organismam maltītes laikā izdalīt vairāk insulīna un samazināt organisma izdalītās glikozes daudzumu.

Xultophy un iekšķīgi lietojamas zāles cukura diabēta ārstēšanai

Xultophy tiek lietots kopā ar iekšķīgi lietojamām zālēm cukura diabēta ārstēšanai (piemēram, metformīnu, pioglitazonu un sulfonilurīnvielas atvasinājumiem). To nozīmē, ja ar šīm zālēm (lieto vienas pašas vai kopā ar GLP-1 terapiju, vai bazālo insulīnu) nepietiek, lai kontrolētu glikozes līmeni Jūsu asinīs.

Ja lietojat GLP-1

Pirms sākat lietot Xultophy, Jums ir jāpārtrauc GLP-1 terapija.

Ja lietojat insulīnu

Pirms sākat lietot Xultophy, Jums ir jāpārtrauc insulīna terapija.

2. Kas Jums jāzina pirms Xultophy lietošanas

Nelietojiet Xultophy šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret degludeka insulīnu vai liraglutīdu, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Xultophy lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Ja Jūs lietojat arī sulfonilurīnvielas atvasinājumu (piemēram, glimepirīdu vai glibenklamīdu), ārsts var nozīmēt samazinātu sulfonilurīnvielas atvasinājuma devu atkarībā no glikozes līmeņa rādītājiem Jūsu asinīs.
- Nelietojiet Xultophy, ja slimojat ar 1. tipa cukura diabētu vai ketoacidozi (veselības stāvoklis, kas saistīts ar skābes veidošanos asinīs).
- Xultophy nav ieteicams lietot pacientiem ar iekaisīgu zarnu slimību vai kuņģa iztukšošanās aizkavēšanos (diabētisku gastroparēzi).

Lietojot Xultophy, īpašu piesardzību ievērojiet šādos gadījumos:

- zems glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija) – ja Jums ir zems glikozes līmenis asinīs, ievērojiet ieteikumus 4. punktā “Zems glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija)”;
- augsts glikozes līmenis asinīs (hiperglikēmija) – ja Jums ir augsts glikozes līmenis asinīs, ievērojiet ieteikumus 4. punktā “Augsts glikozes līmenis asinīs (hiperglikēmija)”;
- pārliecinieties, vai tas ir pareizās zāles - pirms katras injekcijas vienmēr pārbaudiet pilnšļirces etiķeti, lai izvairītos no situācijas, ka nejauši sajaucat Xultophy ar citām zālēm.

Svarīgi nosacījumi, kas jāzina pirms šo zāļu lietošanas

Konsultējieties ar ārstu šādos gadījumos:

- Jums ir acu bojājumi. Glikozes līmeņa asinīs ātra uzlabošanās var radīt īslaicīgu ar cukura diabētu saistīta acu bojājuma saasināšanos. Glikozes līmeņa asinīs ilgstoša uzlabošanās var mazināt acu bojājumus;
- Jums ir vai ir bijusi vairogdziedzera slimība.

Svarīgi nosacījumi, kas jāzina šo zāļu lietošanas laikā:

- ja Jums rodas stipras sāpes vēderā, kuras nepāriet, pastāstiet par to ārstam – tās var būt aizkuņģa dziedzera iekaisuma (akūta pankreatīta) pazīmes;
- ja Jums ir slikta pašsajūta vai slikta dūša vai vemšana, vai caureja, var rasties dehidratācija (organisma atūdeņošanās) – lai pārtrauktu dehidratāciju, ir jādzer pietiekami daudz šķidruma.

Ādas izmaiņas injekcijas vietā

Injekcijas vieta ir pastāvīgi jāmaina, lai palīdzētu novērst izmaiņas zemādas taukaudos, piemēram, ādas sabiezēšanu, saraušanos vai sacietējumu veidošanos zem ādas. Ja insulīnu injicē apvidū ar sacietējumiem zem ādas, ādas sabiezējumu vai saraušanos, tas var nedarboties pietiekami labi (skatīt sadaļu “Kā lietot Xultophy”). Pastāstiet ārstam, ja Jūs pamanāt jebkādas ādas izmaiņas injekcijas vietā. Pastāstiet ārstam, ja pašlaik veicat injekcijas šādā cietušā apvidū, pirms sākat veikt injekcijas citā apvidū. Ārsts var Jums likt rūpīgāk kontrolēt cukura līmeni asinīs un pielāgot insulīna vai citu pret diabētu zāļu devu.

Bērni un pusaudži

Bērni un pusaudži šīs zāles nedrīkst lietot. Nav pieredzes par Xultophy lietošanu bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Xultophy

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Dažas zāles ietekmē glikozes līmeni asinīs, un tas nozīmē, ka ir jāmaina Jūsu Xultophy deva.

Tālāk ir minētas biežāk lietotās zāles, kas var ietekmēt Jūsu ārstēšanu ar Xultophy.

Glikozes līmenis asinīs var pazemināties, ja Jūs lietojat šādus līdzekļus:

- citas zāles cukura diabēta ārstēšanai (tablešu vai injekciju veidā);
- sulfanilamīdus, ko lieto infekciju ārstēšanai;
- anabolos steroīdus, piemēram, testosteronu;
- bēta blokatorus, ko lieto paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai. Tie var apgrūtināt brīdinājuma

simptomu, kas liecina par zemu glikozes līmeni asinīs, atpazīšanu (skatīt 4. punktu “Zema glikozes līmeņa asinīs brīdinājuma simptomi (var rasties pēkšņi)”);

- acetilsalicilskābi (un zāles, kas zināmas kā “salicilāti”), ko lieto sāpju vai drudža mazināšanai;
- monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitorus, ko lieto depresijas ārstēšanai;
- angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitorus, ko lieto noteiktu sirds slimību vai paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai.

Glikozes līmenis asinīs var paaugstināties, ja Jūs lietojat šādus līdzekļus:

- danazolu – zāles, kas ietekmē ovulāciju;
- iekšķīgi lietojamus pretapaugļošanās līdzekļus (kontracepcijas tabletes);
- vairogdziedzera hormonus, ko lieto vairogdziedzera slimības ārstēšanai;
- augšanas hormonu, ko lieto pazemināta augšanas hormona līmeņa gadījumā;
- zāles, kas zināmas kā “glikokortikoīdi”, piemēram, kortizons, ko lieto iekaisuma ārstēšanai;
- zāles, kas zināmas kā “simpatomimētiskie līdzekļi”, piemēram, epinefrīns (adrenalīns), salbutamols vai terbutalīns, ko lieto astmas ārstēšanai;
- urīndzenošus līdzekļus, kas zināmi kā “tiazīdi”, ko lieto paaugstināta asinsspiediena vai pārmērīga šķidruma daudzuma organismā (šķidruma aiztures) ārstēšanai.

Oktreotīds un lanreotīds – lieto, lai ārstētu akromegāliju (reti sastopama slimība, ko raksturo pārmērīga augšanas hormona sekrēcija). Tie var paaugstināt vai pazemināt glikozes līmeni Jūsu asinīs.

Pioglitazons – tabletes, ko lieto 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai. Dažiem pacientiem ar ilgstošu 2. tipa cukura diabētu, kuri tika ārstēti ar pioglitazonu un insulīnu, un kuriem ir sirds slimība vai bijis insults, radās sirds mazspēja. Nekavējoties informējiet savu ārstu, ja Jums rodas sirds mazspējas pazīmes, piemēram, neparasts elpas trūkums vai straujš ķermeņa masas pieaugums, vai lokāls pietūkums (tūska).

Varfarīns vai citi līdzekļi, ko lieto asins šķidrināšanai – zāles, ko lieto asins recēšanas mazināšanai. Pastāstiet ārstam, ja lietojat varfarīnu vai citus līdzekļus asins šķidrināšanai, jo, iespējams, ka Jums biežāk būs jāveic asins izmeklējumi, lai noteiktu, cik biezas ir Jūsu asinis (sauc par starptautisko standartizēto koeficientu (INR – *International Normalised Ratio*)).

Xultophy kopā ar alkoholu

Ja lietojat alkoholu, Jūsu nepieciešamība pēc Xultophy var mainīties. Glikozes līmenis Jūsu asinīs var vai nu paaugstināties, vai pazemināties. Tādēļ Jums glikozes līmenis asinīs jāpārbauda biežāk nekā parasti.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet Xultophy, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Nav zināms, vai Xultophy ietekmē bērnu.

Nelietojiet Xultophy, ja barojat bērnu ar krūti. Nav zināms, vai Xultophy izdalās mātes pienā.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Pazemināts vai paaugstināts glikozes līmenis asinīs var ietekmēt Jūsu spējas vadīt transportlīdzekli vai apkalpot iekārtas vai mehānismus. Pazemināts vai paaugstināts glikozes līmenis asinīs var ietekmēt Jūsu koncentrēšanās un reaģēšanas spējas. Tas var būt bīstami gan Jums, gan citiem. Konsultējieties ar savu ārstu par to, vai varat vadīt transportlīdzekli, ja:

- Jums bieži ir zems glikozes līmenis asinīs;
- Jums ir grūti atpazīt simptomus, kas liecina par zemu glikozes līmeni asinīs.

Svarīga informācija par kādu no Xultophy sastāvdaļām

Xultophy satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā devā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Xultophy

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ja esat neredzīgs vai vājredzīgs un nevarat nolasīt uz pilnšļirces displeja devas rādījumus, nelietojiet pilnšļirci bez citas personas palīdzības. Jums jāsaņem palīdzība no personas, kurai ir laba redze un kura ir apmācīta lietot Xultophy pildspalvveida pilnšļirci.

Ārsts Jums sniegs šādu informāciju:

- cik liela Xultophy deva Jums ir nepieciešama katru dienu,
- kad Jums jāpārbauda glikozes līmenis asinīs;
- kā ir jāpielāgo deva.

Jums nepieciešamā Xultophy deva tiek ievadīta devas soļu veidā. Pildspalvveida pilnšļirces devas displejā ir redzams devas soļu skaits.

Devas ievadīšanas laiks

- Lietojiet Xultophy vienu reizi dienā, ieteicams katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Izvēlieties sev piemērotāko laiku.
- Ja nevarat Xultophy lietot katru dienu vienā un tajā pašā laikā, to var ievadīt dažādos laikos. Pārliedzieties, ka starp injekcijām ir vismaz 8 stundu pārtraukums.
- Xultophy nav jālieto maltītes laikā.
- Vienmēr ievērojiet ārsta ieteikumus par devu un devas pielāgošanu.
- Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja vēlaties mainīt ierasto diētu, jo izmaiņas uzturā var ietekmēt nepieciešamību pēc Xultophy.

Kā rīkoties ar Xultophy

Xultophy ir pildspalvveida pilnšļircē, ar kuru var nomērīt devu.

- Xultophy tiek ievadīts ‘devas soļu’ veidā. Pildspalvveida pilnšļirces devas displejā ir redzams devas soļu skaits.
- Viens devas solis satur 1 vienību degludeka insulīna un 0,036 mg liraglutīda.
- Maksimālā Xultophy dienas deva ir 50 devas soļi (50 vienības degludeka insulīna un 1,8 mg liraglutīda).

Uzmanīgi izlasiet sadaļu “Norādījumi par lietošanu” šīs lietošanas instrukcijas otrā pusē un izmantojiet pildspalvveida pilnšļirci, kā norādīts.

Pirms zāļu injicēšanas vienmēr pārbaudiet pildspalvveida pilnšļirces etiķeti, lai pārliedzītos, ka izmantojat pareizo pildspalvveida pilnšļirci.

Kā injicēt

Ja lietojat Xultophy pirmo reizi, Jūsu ārsts vai medmāsa parādīs, kā veikt injekciju.

- Xultophy tiek ievadīts injekcijas veidā zem ādas (subkutāni). Neinjicējiet to vēnā vai muskulī.
- Piemērotākās injekcijas vietas ir augšstilbu vai augšdelmu priekšējā daļa vai vidukļa priekšējā siena (vēders).
- Katru dienu izvēlieties citu vietu injekcijas zonā, lai mazinātu sacietējumu un iedobumu veidošanās risku ādā (skatīt 4. punktu).
- Katrai injekcijai vienmēr jālieto jauna adata. Atkārtota adatas lietošana var paaugstināt adatas nosprostošanās risku, kas var būt iemesls nepareizas devas ievadīšanai. Pēc katras injekcijas izmetiet adatu, ievērojot drošības nosacījumus.
- Lai izvairītos no kļūdainas devas vai iespējamās pārdozēšanas, nekad nedrīkst zāles ievilkt šļircē no kārtidža, kas atrodas pildspalvveida pilnšļircē.

Sīkāki norādījumi par lietošanu ir sniegti šīs lietošanas instrukcijas otrā pusē.

Nelietojiet Xultophy šādos gadījumos:

- ja pildspalvveida pilnšļirce ir bojāta vai nav uzglabāta pareizi (skatīt 5. punktu);
- ja caur pildspalvveida pilnšļirces lodziņu redzamais šķidrums neizskatās dzidrs un bezkrāsains.

Lietošana gados vecākiem pacientiem (65 gadus veciem un vecākiem)

Xultophy var lietot gados vecāki pacienti, taču, ja esat gados vecāks, iespējams, ka glikozes līmenis asinīs Jums jāmēra daudz biežāk. Konsultējieties ar ārstu par devas izmaiņām.

Ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi

Ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi, glikozes līmenis asinīs Jums ir jāmēra daudz biežāk. Konsultējieties ar ārstu par devas izmaiņām.

Ja esat lietojis Xultophy vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Xultophy vairāk nekā noteikts, var pazemināties glikozes līmenis Jūsu asinīs (hipoglikēmija) vai Jums var būt slikta pašsajūta vai slikta dūša, vai vemšana. Ja glikozes līmenis Jūsu asinīs pazeminās, skatiet ieteikumus 4. punktā “Zems glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija)”.

Ja esat aizmirsis lietot Xultophy

Ja esat aizmirsis injicēt devu, ievadiet izlaisto devu, tiklīdz atceraties, noteikti ievērojot vismaz 8 stundu pārtraukumu starp devām. Ja kārtējās regulārās devas ievadīšanas laikā atklājat, ka esat izlaidis iepriekšējo devu, nelietojiet dubultu devu.

Ja pārtraucat lietot Xultophy

Nepārtrauciet Xultophy lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Xultophy lietošanas pārtraukšana var radīt ļoti augstu glikozes līmeni asinīs, skatiet ieteikumus 4. punktā “Augsts glikozes līmenis asinīs (hiperglikēmija)”.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, var rasties tālāk minētās būtiskās blakusparādības.

- Zems glikozes līmenis asinīs (ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).
Ja glikozes līmenis asinīs pazeminās, Jūs varat noģībt (zaudēt samaņu). Smaga hipoglikēmija var radīt smadzeņu bojājumus un var būt dzīvībai bīstama. Ja Jums rodas zema glikozes līmeņa asinīs pazīmes, rīkojieties tā, lai nekavējoties paaugstinātu glikozes līmeni asinīs. Skatiet ieteikumus turpmāk šī punkta sadaļā “Zems glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija)”.
- Smaga alerģiska reakcija (anafilaktiska reakcija) (nav zināms: biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).
Ja Jums rodas būtiska alerģiska reakcija pret kādu no Xultophy sastāvdaļām, pārtrauciet lietot Xultophy un nekavējoties sazinieties ar ārstu. Būtiskas alerģiskas reakcijas pazīmes ir šādas:
 - lokālas reakcijas, kas izplatās uz citām ķermeņa daļām;
 - Jums pēkšņi rodas slikta pašsajūta un sākas svīšana;
 - Jums ir apgrūtināta elpošana;
 - Jūsu sirds darbība paātrinās un jūtat reiboni.

Ādas izmaiņas injekcijas vietā

Ja injicējat insulīnu vienā un tajā pašā vietā, taukaudi zem ādas var sarauties (lipoatrofija) vai sabiezēt (lipohipertrofija) (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem). Zem ādas var izveidoties arī sacietējumi, ko izraisa olbaltumvielas amiloīda uzkrāšanās (ādas amiloidoze; rašanās biežums nav zināms). Ja insulīnu injicē apvidū ar sacietējumiem zem ādas, ādas sabiezējumu vai saraušanos, tas var nedarboties pietiekami labi. Lai izvairītos no šādām ādas izmaiņām, katrā injekcijas reizē mainiet injekcijas vietu.

Citas blakusparādības

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Reibonis
- Pazemināta ēstgriba, slikta pašsajūta (slikta dūša vai vemšana), caureja, aizcietējumi, gremošanas traucējumi (dispepsija), kuņģa glotādas iekaisums (gastrīts), sāpes vēderā, gāzu uzkrāšanās (meteorisms), grēmas vai uzpūšanās, kas parasti var izzust dažu dienu vai nedēļu laikā.
- Reakcijas injekcijas vietā. Pazīmes var būt, piemēram, asins izplūdumi, asiņošana, sāpes, apsarkums, izsitumi, pietūkums vai nieze, kas parasti izzūd dažu dienu laikā. Ja tās neizzūd pēc pāris nedēļām, vērsieties pie sava ārsta. Ja reakcijas kļūst būtiskas, pārtrauciet lietot Xultophy un nekavējoties sazinieties ar ārstu.
- Aizkuņģa dziedzera enzīmu līmeņa paaugstināšanās (tajā skaitā, lipāzes un amilāzes).

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Nātrene (sarkani uztūkumi uz ādas, kas dažreiz var niezēt).
- Alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), piemēram, izsitumi, nieze un sejas pietūkums.
- Dehidratācija (organisma atūdeņošanās) – lai pārtrauktu dehidratāciju, ir jādzer pietiekami daudz šķidruma.
- Atraugas un gāzu uzkrāšanās.
- Izsitumi.
- Nieze.
- Paātrināta sirdsdarbība.
- Žultsakmeņi.
- Žultspūšļa iekaisums.
- Garšas sajūtas izmaiņas.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts).
- Aizkavēta kuņģa iztukšošana.
- Roku un kāju pietūkums (perifēra tūska) – uzsākot zāļu lietošanu, Jūsu organismā var uzkrāties vairāk šķidruma par nepieciešamo. Tas rada pietūkumu ap potītēm un citām locītavām. Šī blakusparādība parasti ir tikai īslaicīgi.

Cukura diabēta ārstēšanas radītas vispārējas blakusparādības

► **Zems glikozes līmenis asinīs (hipoglikēmija)**

Zems glikozes līmenis asinīs var rasties, ja Jūs:

- lietojat alkoholu;
- noslogojat sevi fiziski vairāk nekā parasti;
- ēdat par maz vai izlaižat maltīti;
- lietojat pārāk daudz Xultophy.

Zema glikozes līmeņa asinīs brīdinājuma simptomi (var rasties pēkšņi)

Galvassāpes, neskaidra runa, paātrināta sirdsdarbība, auksti sviedri, vēsa un bāla āda, slikta pašsajūta (slikta dūša), spēcīga izsalkuma sajūta, trīce, nervozitāte vai uztraukums, neparasts nogurums, nespēks un miegainība vai apmulsums, grūtības koncentrēties, īslaicīgi redzes traucējumi.

Ko darīt, ja Jums ir zems glikozes līmenis asinīs:

- Apēdiet glikozes tabletes vai uzkodas ar augstu cukura saturu, piemēram, saldumus, cepumus vai augļu sulu (katram gadījumam vienmēr nēsājiet līdzīgi glikozes tabletes vai uzkodas ar augstu cukura saturu).
- Ja iespējams, izmēriet glikozes līmeni asinīs, pēc tam atpūties. Iespējams, ka Jums vajadzēs noteikt glikozes līmeni asinīs vairāk nekā vienu reizi. Tas nepieciešams, jo glikozes līmeņa asinīs izmaiņas nenotiek tūlītēji.
- Nogaidiet, līdz zema glikozes līmeņa asinīs simptomi ir izzuduši vai glikozes līmenis asinīs ir stabilizējies. Pēc tam turpiniet ārstēšanos, lietojot zāles kā parasti.

Ko darīt apkārtējiem, ja Jūs zaudējat samaņu:

Izstāstiet līdzcilvēkiem, ka Jums ir cukura diabēts. Pastāstiet viņiem, kas var notikt, tostarp par samaņas zaudēšanas risku, ja glikozes līmenis asinīs pazeminās.

Izstāstiet, ka tad, ja Jūs noģībstat, viņiem:

- jāpagriež Jūs uz sāniem,
- nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība,
- **nav** jādod Jums ēdiens vai dzēriens, jo Jūs varat aizrīties.

Jūs varat atgūties no bezsamaņas ātrāk, ja Jums tiks ievadīts glikagons. To drīkst veikt tikai cilvēks, kurš zina, kā to izdarīt.

- Ja Jums ir ievadīts glikagons, tūlīt pēc samaņas atgūšanas Jums jāuzņem cukurs vai produkts, kura sastāvā ir cukurs.
- Ja Jūs nereaģējat uz glikagona ievadīšanu, Jums būs nepieciešama ārstēšana slimnīcā.
- Ja ieilgušu, ļoti zemu glikozes līmeni asinīs neārstē, tas var radīt smadzeņu bojājumus. Tie var būt gan pārejoši, gan paliekoši. Tie var izraisīt pat nāvi.

Pastāstiet ārstam par šādiem gadījumiem:

- ja Jums glikozes līmenis asinīs ir bijis tik zems, ka iestājusies bezsamaņa,
- ja Jums ir ievadīts glikagons;
- ja zems glikozes līmenis asinīs Jums pēdējā laikā ir bijis vairākkārt.

Tas var notikt tāpēc, ka, iespējams, ir nepieciešamas injicējamā Xultophy devas, uztura vai fiziskās slodzes izmaiņas.

► *Augsts glikozes līmenis asinīs (hiperglikēmija)*

Augsts glikozes līmenis asinīs var rasties, ja Jūs:

- lietojat alkoholu;
- noslogojat sevi fiziski mazāk nekā parasti;
- ēdat vairāk nekā parasti;
- Jums ir infekcija vai drudzis;
- neievadāt pietiekami daudz Xultophy; turpināt lietot mazāk Xultophy par nepieciešamo; aizmirstat ievadīt Xultophy vai pārtraucat Xultophy lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu.

Augsta glikozes līmeņa asinīs brīdinājuma simptomi (parasti rodas pakāpeniski)

Piesārtusi un sausa āda, miegainība vai nogurums, sausa mute, augļu (acetona) aromāts elpā, biežāka urinēšana, slāpju sajūta, ēstgribas zudums, slikta dūša vai vemšana.

Tās var būt ļoti nopietna stāvokļa, ko sauc par diabētisko ketoacidozi, pazīmes. Šādā gadījumā asinīs veidojas skābe, jo organisms ir sašķēlis taukus, nevis glikozi. Ja diabētisko ketoacidozi neārstē, tā var izraisīt diabētisko komu un nāvi.

Ko darīt, ja Jums ir augsts glikozes līmenis asinīs:

- pārbaudiet glikozes līmeni asinīs,
- nosakiet ketonvielu klātbūtni asinīs vai urīnā;
- nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Xultophy

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pildspalvveida pilnšļirces marķējuma un kartona kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pirms atvēršanas

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nenovietot saldēšanas elementu tuvumā. Nesasaldēt.

Lietošanas laikā

Nesasaldēt. Jūs varat nēsāt Xultophy līdz un uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C) vai ledusskapī (2°C – 8°C) ne ilgāk kā 21 dienu. Zāles ir jāiznīcina 21 dienas laikā pēc pirmās atvēršanas.

Kad pildspalvveida pilnšļirce netiek lietota, vienmēr uzglabājiet to ar uzliktu uzgali, lai pasargātu no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Xultophy satur

- Aktīvās vielas ir degludeka insulīns un liraglutīds. Katrs ml šķīduma satur 100 vienības degludeka insulīna un 3,6 mg liraglutīda. Katra neizmantoja pildspalvveida pilnšļirce (3 ml) satur 300 vienības degludeka insulīna un 10,8 ml liraglutīda.
- Citas sastāvdaļas ir glicerīns, fenols, cinka acetāts, sāļsskābe un nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai), un ūdens injekcijām. Skatīt arī 2. punktā "Svarīga informācija par kādu no Xultophy sastāvdaļām".

Xultophy ārējais izskats un iepakojums

Xultophy ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

Iepakojuma lielumi: 1, 3, 5 un vairāku kastīšu iepakojums, kas satur 10 (2 iepakojumi pa 5) pildspalvveida pilnšļirces pa 3 ml. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dānija

Informāciju, kā lietot pildspalvveida pilnšļirci, skatiet lietošanas instrukcijas otrā pusē.

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Norādījumi par to, kā lietot Xultophy 100 vienības/ml + 3,6 mg/ml šķīdumu injekcijām

Pirms Xultophy pildspalvveida pilnšļirces lietošanas **lūdzam uzmanīgi izlasīt šos norādījumus.**

Nelietojiet pilnšļirci, ja ārsts vai medmāsa nav Jūs atbilstoši apmācījusi.

Vispirms pārbaudiet pilnšļirci, lai **pārliecinātos, ka tā satur Xultophy 100 vienības/ml + 3,6 mg/ml**. Pēc tam apskatiet tālāk redzamos attēlus, lai iepazītos ar dažādām pildspalvveida pilnšļirces detaļām un adatu.

Ja esat neredzīgs vai vājredzīgs un nevarat nolasīt pilnšļirces displeja rādījumus, nelietojiet šo pilnšļirci bez citu palīdzības. Lūdziet palīdzību cilvēkam, kuram nav redzes traucējumu un kurš ir apmācīts Xultophy pilnšļirces lietošanā.

Xultophy ir zāles, kas satur degludeka insulīnu un liraglutīdu. Xultophy tiek ievadīts ‘devas soļu’ veidā. Viens devas solis satur 1 vienību degludeka insulīna + 0,036 mg liraglutīda.

Pildspalvveida pilnšļirce ir ierīce, ar kuru var nomērīt devu. Tā satur 3 ml Xultophy šķīduma. Ar to var ievadīt devu

- 1 devas solis līdz
- **maksimāli 50 devas soļiem** (50 vienības degludeka insulīna + 1,8 mg liraglutīda).

Ar pilnšļirci var nomērīt devu ar palielinājumu par 1 devas soli.

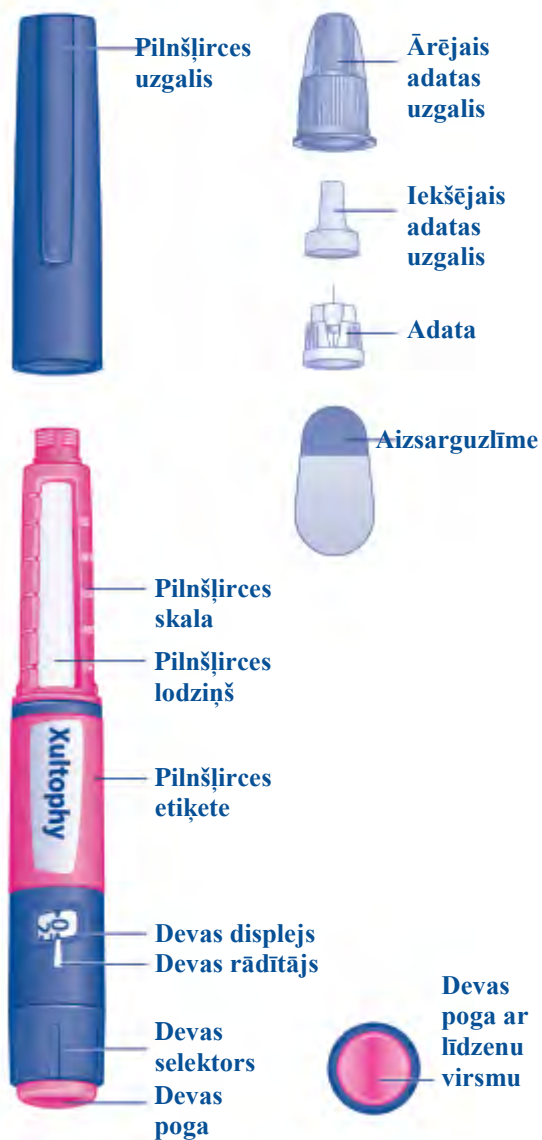
Devu nedrīkst mainīt (pārveidot/pārrēķināt). Nomērītais devas soļu skaits atbilst devas displejā redzamajam ciparam.

Pilnšļirce ir paredzēta lietošanai kopā ar 32G izmēra NovoTwist vai NovoFine vienreiz lietojamām adatām, kas nav garākas par 8 mm. Adatas nav iekļautas iepakojumā.

Svarīga informācija

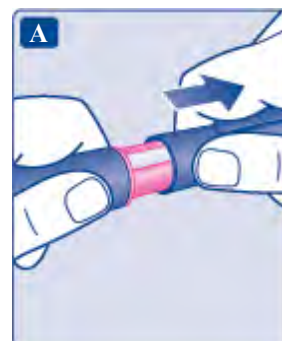
Īpašu uzmanību pievēršiet šim piezīmēm, jo tā ir svarīga informācija par drošu pilnšļirces lietošanu.

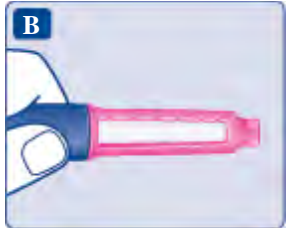





Xultophy pildspalvveida pilnšļirce un adata (paraugs)



1. Pilnšļirces un jaunas adatas sagatavošana

- **Pārbaudiet pilnšļirces nosaukumu un krāsaino etiķeti, lai pārliecinātos, ka tā satur Xultophy.** Tas ir īpaši svarīgi tad, ja lietojat vairāk nekā vienu injicējamu zāļu veidu. Nepareizo zāļu lietošana var radīt kaitējumu Jūsu veselībai.
- **Noņemiet pilnšļirces uzgali.**



<ul style="list-style-type: none"> • Pārliecinieties, vai šķīdums pilnšļircē ir dzidrs un bezkrāsains. Skatieties pilnšļirces lodziņā. Ja šķīdums izskatās duļķains, pilnšļirci nedrīkst lietot. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Paņemiet jaunu adatu un noplēsiet tās aizsarguzlīmi. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Taisni uzspiediet adatu uz pilnšļirces. Grieziet, līdz tā ir stingri pieskrūvēta. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Noņemiet adatas ārējo uzgali un saglabājiet to vēlākai lietošanai. Tas būs nepieciešams pēc injekcijas veikšanas, lai adatu droši noņemtu no pilnšļirces. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Noņemiet adatas iekšējo uzgali un izmetiet to. Ja mēģināsiet to uzlikt atpakaļ, varat sevi netīšām savainot ar adatu. Iespējams, ka adatas galā ir redzams šķīduma piliens. Tas ir normāli, tomēr plūsma ir jāpārbauda. Piestipriniet jauno adatu pilnšļircēi tikai tad, kad varat veikt injekciju. <p>⚠ Katrai injekcijai vienmēr izmantojiet jaunu adatu. Šādi netiks nosprostota adata, neradīsies saindēšanās un infekcija, kā arī tiks novērsta neprecīzas devas ievadīšana.</p> <p>⚠ Nekādā gadījumā nelietojiet saliektu vai bojātu adatu.</p>	
<p>2. Plūsmas pārbaude</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pagrieziet devas selektoru un nomēriet 2 devas soļus. Pārliecinieties, ka displejā ir redzams skaitlis 2. • Devas displejs un devas rādītājs parāda, cik Xultophy devas soļu ir nomērīts. 	 <p>Nomērīti 2 devas soļi</p>

- Turiet pilnšļirci ar adatu uz augšu.
Viegli uzsitiet pāris reizes pa pilnšļirces galu, lai gaisa burbuļi sakrātos tās augšgalā.



- **Nospiediet un turiet nospieštu devas pogu**, līdz devas displejā ir redzams skaitlis 0.
Skaitlim 0 ir jāatrodas pret devas rādītāju.
Adatas galā ir jābūt redzamam šķīduma pilienam.

Adatas galā var palikt mazs piliens, taču tas netiek injicēts.

Ja piliens nav redzams, atkārtojiet no **2A** līdz **2C** darbībai ne vairāk kā 6 reizes. Ja piliens vēl aizvien nav redzams, nomainiet adatu un atkārtojiet vēlreiz no **2A** līdz **2C** darbībai.

Ja šķīduma piliens joprojām nav redzams, izmetiet pilnšļirci un lietojiet jaunu.



- ⚠ **Pirms injekcijas vienmēr pārlicinieties, vai adatas galā ir redzams piliens.** Tādējādi variet būt droši, ka šķīdums plūst.
Ja piliens nav redzams, Jūs **nevarēsiet** injicēt nekādu zāļu daudzumu arī tad, ja devas displejā notiek kustība. **Tas var liecināt, ka adata ir nosprostojusies vai bojāta.**



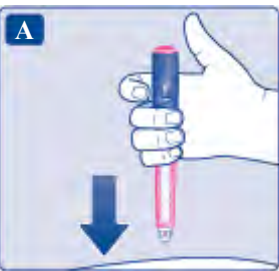
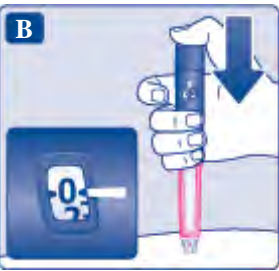
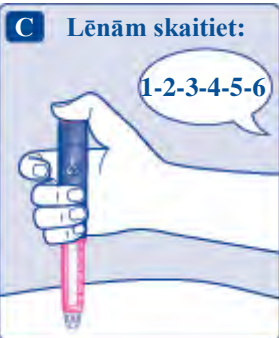
- ⚠ **Pirms injekcijas veikšanas vienmēr ir jāpārbauda plūsma.** Ja plūsma netiek pārbaudīta, iespējams, ka injicējat sev pārāk maz zāļu vai neinjicējat tās vispār. Tādējādi var rasties augsts glikozes līmenis asinīs.


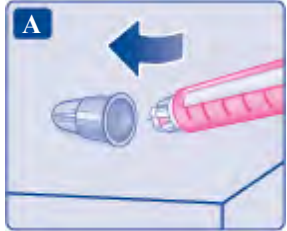
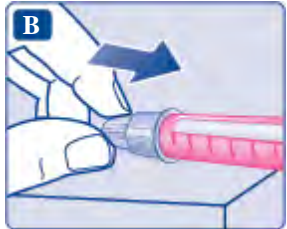
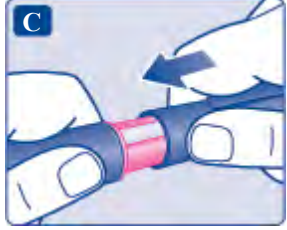
3. Devas nomērīšana

- **Pagrieziet devas selektoru un nomēriet nepieciešamo devu.**
Devas displejā ir redzama devas soļos izteiktā deva.
Ja ir nomērīta nepareiza deva, varat pagriezt devas selektoru uz priekšu vai atpakaļ, lai nomērītu pareizu devu.
Ar pilnšļirci var nomērīt ne vairāk kā 50 devas soļus.
Ar devas selektoru var mainīt devas soļu skaitu.
Tikai devas displejs un devas rādītājs parāda, cik vienā devā ir nomērīts devas soļu.
Vienā devā var nomērīt ne vairāk kā 50 devas soļus. Kad pilnšļircē ir atlikuši mazāk nekā 50 devas soļi, devas displeja kustība tiek pārtraukta pie skaitļa, kas norāda atlikušo devas soļu skaitu.
Devas selektora klikšķi, ja tas tiek griezts uz priekšu un atpakaļ vai ir pārsniegts atlikušo devas soļu skaits, atšķiras. Neskaitiet pilnšļirces klikšķus.

- ⚠ **Vienmēr izmantojiet devas displeju un devas rādītāju, lai pirms zāļu injicēšanas redzētu, cik devas soļu ir nomērīts.**
Neskaitiet pilnšļirces klikšķus. Nepareizi nomērot un injicējot devu, var paaugstināties vai pazemināties glikozes līmenis asinīs.
Neizmantojiet pilnšļirces skalu, jo tā norāda tikai aptuvenu pilnšļircē atlikušo šķīduma daudzumu.



<p>Cik daudz šķīduma ir atlicis?</p> <ul style="list-style-type: none"> Pilnšļirces skala norāda pilnšļircē atlikušā šķīduma aptuveno daudzumu. 	<p>A</p>  <p>Atlikušā šķīduma aptuvenais daudzums</p>
<ul style="list-style-type: none"> Lai precīzi redzētu, cik daudz šķīduma vēl ir atlicis, izmantojiet devas displeju. Grieziet devas selektoru, līdz devas displejs pārstāj kustēties. Ja ir redzams skaitlis 50, pilnšļircē ir atlikuši vismaz 50 devas soļi. Ja tajā ir redzams skaitlis, kas mazāks par 50, redzamais skaitlis norāda pilnšļircē atlikušo devas soļu skaitu. Ja jums ir nepieciešams vairāk zāļu, nekā atlicis pilnšļircē, varat sadalīt devu starp divām pilnšļircēm. <p>⚠ Devas dalīšanas gadījumā rūpīgi aprēķiniet pareizo devu. Ja rodas šaubas, ievadiet pilnu devu, izmantojot jaunu pilnšļirci. Ja deva tiek sadalīta nepareizi, varat injicēt sev pārāk maz vai pārāk daudz zāļu. Tādējādi var paaugstināties vai pazemināties glikozes līmenis Jūsu asinīs.</p>	<p>B</p>  <p>Piemērs Devas displejs nekustīgs: atlikuši 42 devas soļi</p>
<p>4. Devas injicēšana</p> <ul style="list-style-type: none"> Ieduriet adatu ādā, ievērojot ārsta vai medmāsas norādījumus. Pārliecinieties, ka varat redzēt displeju. Neaizklājiet devas displeju ar pirkstiem. Tā var pārtraukt injicēšanu. 	<p>A</p> 
<ul style="list-style-type: none"> Nospiediet un turiet nospiestu devas pogu, līdz devas displejā ir redzams skaitlis 0. Skaitlim 0 ir jāatrodas pret devas rādītāju. Pēc tam ir dzirdams vai sajūtams klikšķis. 	<p>B</p> 
<ul style="list-style-type: none"> Kad devas displejā atkal ir redzams skaitlis 0, turiet adatu iedurtu ādā un lēnām skaitiet līdz 6. Ja adata tiek izvilkota ātrāk, var redzēt, ka no adatas gala plūst šķīdums. Šādā gadījumā pilna deva netiek ievadīta un Jums biežāk ir jāpārbauda glikozes līmenis asinīs. 	<p>C Lēnām skaitiet:</p>  <p>Lēnām skaitiet: 1-2-3-4-5-6</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Izvelciet adatu no ādas. Ja injekcijas vietā ir redzamas asinis, viegli uzspiediet. Neberzējiet injekcijas vietu. <p>Pēc injekcijas adatas galā var būt redzams šķīduma piliens. Tas ir normāli un neietekmē injicēto devu.</p> <p>⚠ Vienmēr vērojiet devas displeju, lai zinātu, cik devas soļus injicējat. Turiet nospiestu devas pogu, līdz devas displejā ir redzams skaitlis 0. Ja devas displejā nav atkal redzams skaitlis 0, pilna deva nav ievadīta, kā dēļ var paaugstināties glikozes līmenis asinīs.</p> <p>Kā noteikt, vai adata nav nosprostojusies vai bojāta?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ja, vairākkārt nospiežot devas pogu, devas displejā nav redzams skaitlis 0, iespējams, ka izmantojat nosprostotu vai bojātu adatu. • Šādā gadījumā Jūs neesat sev injicējis nekādu daudzumu zāļu arī tad, ja devas displejā ir notikusi kustība no sākotnēji nomērītās devas. <p>Kā rīkoties, ja adata ir nosprostojusies? Nomainiet adatu, kā aprakstīts 5. punktā, un atkārtojiet visas darbības, sākot no 1. punkta. Sagatavojiet pilnšļirci un jaunu adatu. Pārliecinieties, vai ir nomērīta pilna nepieciešamā deva.</p> <p>Veicot injekciju, nekādā gadījumā nepieskarieties devas displejam ar pirkstiem. Tādējādi var pārtraukt injicēšanu.</p>	
<p>5. Pēc injekcijas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nepieskaroties adatai vai tās ārējam uzgalim, uz līdzenas virsmas bidiet adatas galu adatas ārējā uzgalī. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Kad adata ir nosepta, uzmanīgi uzspiediet adatas ārējo uzgali līdz galam. • Atskrūvējiet adatu un izmetiet to, ievērojot piesardzību un ārsta vai medmāsas norādījumus. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Pēc katras lietošanas uzlieciet pilnšļircei uzgali, lai šķīdumu pasargātu no gaismas. <p>Pēc katras injekcijas vienmēr izmetiet adatu, tādējādi nodrošinot, ka adata ir asa un novēršot adatas nosprostojanos. Ja adata ir nosprostota, zāles nevar ievadīt.</p> <p>Kad pilnšļirce ir tukša, izmetiet to bez uzliktas adatas, ievērojot ārsta, medmāsas vai farmaceita norādījumus.</p> <p>⚠ Nemēģiniet adatai uzlikt atpakaļ iekšējo uzgali. Jūs varat savainot sevi ar adatu.</p> <p>⚠ Pēc katras injekcijas vienmēr noņemiet adatu no pilnšļirces. Šādi netiks nosprostota adata, neradīsies saindēšanās, infekcija un šķīduma noplūde, kā arī tiks novērsta neprecīzas devas ievadīšana.</p>	
<p>⚠ Cita svarīga informācija</p>	

<ul style="list-style-type: none"> • Vienmēr turiet rezerves pilnšļirci un jaunas vienreiz lietojamas adatas pieejamas, ja gadījumā pilnšļirce pazūd vai tā sabojājas. • Uzglabājiet pilnšļirci un adatas cieti, īpaši bērniem, neredzamā un nepieejamā vietā. • Nekādā gadījumā nedodiet savu pilnšļirci kādam citam. Jums paredzētās zāles var būt kaitīgas citu veselībai. • Nekādā gadījumā nedodiet savas adatas kādam citam. Šādi var tikt izplatīta infekcija. • Aprūpētājiem, rīkojoties ar lietotām adatām, ir jābūt ļoti uzmanīgiem, lai nepieļautu adatas radītu savainojumu vai infekciju tālākas izplatīšanās risku. 	
<p>Kā rūpēties par pilnšļirci</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neatstājiet pilnšļirci automašīnā vai citās vietās, kur tā var pārāk sakarst vai atdzist. • Neuzglabājiet pilnšļirci temperatūrā, kas pārsniedz 30°C. • Nepakļaujiet savu pilnšļirci putekļiem, neīrumsam vai šķidrums ietekmei. • Pilnšļirci nedrīkst mazgāt, iemērkāt vai ieelļot. Ja nepieciešams, notīriet to ar vieglā mazgāšanas līdzeklī samitrinātu drāniņu. • Pilnšļirci nedrīkst nomest vai atsist pret cietām virsmām. Ja tā ir nomesta vai ir aizdomas par bojājumu, pievienojiet jaunu adatu un pirms injekcijas pārbaudiet plūsmu. • Neuzpildiet pilnšļirci atkārtoti. Kad tā ir tukša, tā ir jāizmet. • Pilnšļirci nedrīkst labot un izjaukt. 	